

УДК 616.33-002.44.1+557.146.1

В. М. Демидов, д-р мед. наук, проф.,
С. М. Демидов, канд. мед. наук, доц.,
Р. С. Вастьянов, д-р мед. наук, проф.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ РЕГУЛЯТОРНИХ ПЕПТИДІВ ПРИ КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.33-002.44.1+557.146.1

В. М. Демидов, С. М. Демидов, Р. С. Вастьянов
**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ РЕГУЛЯТОРНИХ ПЕПТИДІВ
ПРИ КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ**
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Антистрессова ефективність даларгіну була досліджена у щурів в умовах відтворення моделі хронічного стресу. Хронічний стрес сприяє посиленню агресивної поведінки щурів, зниженню маси стрес-реалізуючих органів і збільшенню маси лімфопоетичних органів. У даних експериментальних умовах зазначалося розширення кіркового і мозкового шарів надниркових залоз. Застосування даларгіну у щурів з хронічним стресом сприяло нормалізації вищезазначених ефектів. Отримані дані обговорюються з точки зору експериментального обґрунтування доцільності тестування клінічних ефектів даларгіну у фармакологічній корекції стрес-індукованих компонентів соматичних захворювань.

Ключові слова: даларгін, стрес, наднирникові залози, селезінка, тимус.

UDC 616.33-002.44.1+557.146.1

V. M. Demidov, S. M. Demidov, R. S. Vastyanov
**PATHOGENETIC BACKGROUND OF REGULATIVE PEPTIDES USE
IN EXPERIMENTAL CHRONIC STRESS COMPLEX THERAPY**
The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Dalargin antistress efficacy was investigated in rats in condition of chronic stress modelling. Chronic stress was shown to increase the rats' aggressive behaviour as well as stress-responsible organs weight decreasing and lymphopoietic organs weight increasing. This condition was followed by the suprarenal glands cortical and cerebral layers width increasing also. Dalargin using in rats with chronic stress modelling resulted in the mentioned effects normalization. The data obtained are discussed from the point of view of dalargin recommendations to be involved into the stress-induced components of the somatic diseases complex pharmacological correction.

Key words: dalargin, chronic stress, suprarenal glands, spleen, thymus.

Вступ

Проблема зростання захворювань, загальним патогенетичним чинником яких є стрес, та взагалі питання розробки комплексної патогенетично обґрунтованої фармакокорекції вказаних патологічних станів зумовлює незмінну актуальність і значущість дослідження загальних патогенетичних чинників стрес-індукованих захворювань з метою розробки загальних заходів щодо їх лікування. Проблема гострого й хронічного стресу та пов'язаних з ним функціональних розладів більшості фізіологічних систем організму останнім часом привертає до себе увагу фахівців як практичного, так і загальнотеоретичного кола

інтересів [1–5]. Слід відзначити, що стрес і його наслідки є найчастішою причиною захворюваності та смертності в розвинених країнах світу [5; 6]. За цих умов високої актуальності набуває проблема комплексної фармакологічної корекції проявів хронічного стресу та його наслідків.

Враховуючи вищевказане, **метою** цієї роботи є вивчення протистрессової ефективності одного з регуляторних пептидів — даларгіну у щурів за умов моделі хронічного стресу. Вибір даларгіну не випадковий — застосування регуляторних пептидів за умов експериментального відтворення хронічного стресу є доцільним через доведену їх ефективність при виразковій хворобі [7] та при корекції адаптаційних порушень за умов таких

різновидів стрес-генеруючої патології, як експериментальний перитоніт і гострий експериментальний панкреатит [8–11].

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар. Усі протоколи експериментальних досліджень були узгоджені з комісією з етики ОНМедУ.

Хронічний стрес у щурів відтворювали через їх щодобову (протягом 1,5 год) іммобілізацію та поодинокі удари електричним струмом (напруга 50 В, тривалість 5 с) на ділянку кореня хвоста. Тривалість даної процедури становила 6 діб. Щурів починали обстежувати через 30 хв з моменту припинення їх останньої іммобілізації.

Досліди проводили у таких групах спостережень: 1-ша група — інтактні щури (контрольна група, n=12); 2-га група — тварини з хронічним стресом (n=13); 3-тя група — тварини з хронічним стресом, яким застосовували даларгін (n=10). Уводили даларгін одноразово безпосередньо після припинення останньої іммобілізації та удару електричним струмом внутрішньочеревинно дозою 50 мкг/кг.

У тварин оцінювали вираженість агресивно-захисної поведінки (АЗП) через їх реакцію у відповідь на намагання взяти рукою. При цьому застосовували прийнятну шкалу оцінки вираженості поведінкових реакцій, яка була описана раніше [12]: 0 балів — відсутність реакції при взятті рукою; 1 бал — тварина втікає при наближенні руки до неї; 2 бали — тварина не втікає, але відхиляється та не протистоїть взяттю рукою; 3 бали — тварина активно накидається на руку дослідника, при взятті рукою виривається, кусається, намагається звільнитися.

Після евтаназії тварин передозуванням пентобарбіталу натрію (85 мг/кг) видаляли та зважували надниркові залози, селезінку та тимус. Крім того, у щурів морфометрично вимірювали ширину різних шарів надниркових залоз.

Отримані дані обробляли статистично з використанням критерію Крушкала — Валліса, $p < 0,05$ обирали критерієм вірогідності.

Результати дослідження та їх обговорення

У щурів із відтвореним хронічним стресом значно змінювалася вираженість АЗП (рис. 1). Так, при намаганні взяти щура рукою у відповідь на наближення долоні усі тварини настійливо намагалися вкусити рукавичку та накидалися на неї. Вираженість АЗП тварин за даних умов у 5 разів перевищувала такий показник у контрольній групі ($p < 0,001$). При цьому даларгін сприяв значному зменшенню вираженості АЗП щодо відповідного показника у щурів із хронічним стресом ($p < 0,05$).

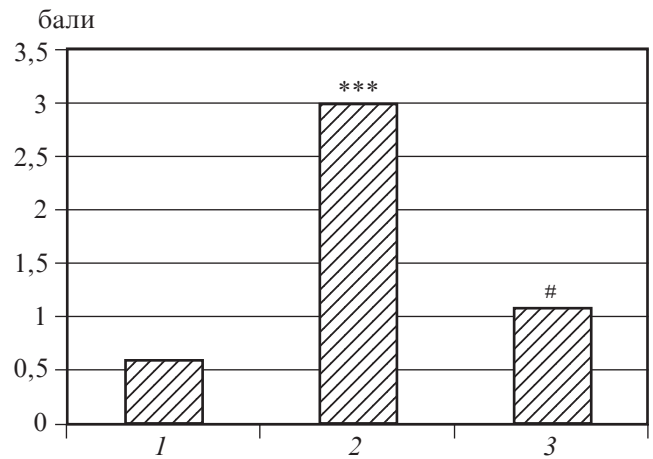


Рис. 1. Вплив даларгіну на зміну вираженості агресивно-захисної поведінки щурів за умов хронічного стресу: *** — $p < 0,001$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників щодо даних у контрольній групі; # — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників, зареєстрованих у щурів із відтвореним хронічним стресом. На рис. 1–3: 1 — контроль; 2 — хронічний стрес; 3 — хронічний стрес + даларгін

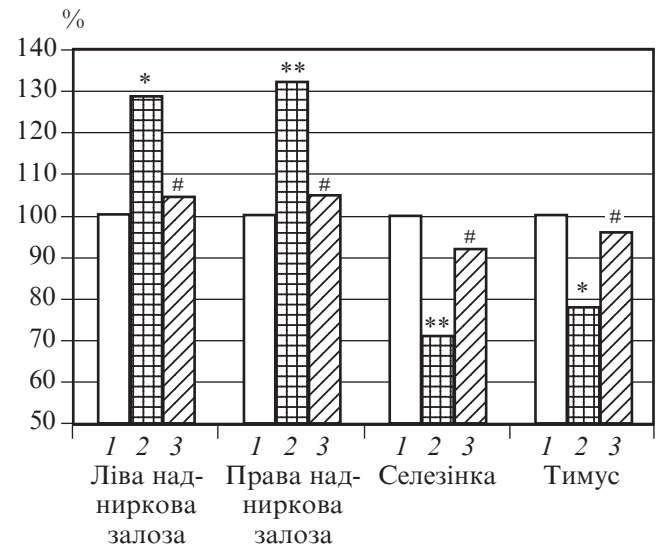


Рис. 2. Вплив даларгіну на зміну маси стрес-компетентних органів щурів за умов хронічного стресу. На рис. 2 і 3: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно із зареєстрованими у щурів контрольної групи; # — $p < 0,05$ — вірогідні розбіжності досліджуваних показників щодо зареєстрованих у щурів із відтвореним хронічним стресом

У щурів із хронічним стресом значно збільшувалася маса лівої та правої надниркових залоз — відповідно на 28 % ($p < 0,05$) і на 32 % ($p < 0,01$) щодо аналогічних показників у щурів контрольної групи (рис. 2). Маса селезінки у щурів за вказаних умов зменшувалася на 29 % ($p < 0,01$), а тимуса — на 22 % ($p < 0,05$). Застосування щурам із хронічним стресом даларгіну також виявилось ефективним, про що свідчить нормалізація маси стрес-відповідальних органів (див. рис. 2).

За результатами морфометричних досліджень встановлено (рис. 3), що у щурів із хронічним стресом відмічалось вірогідне збільшення ширини кіркового та мозкового шарів надниркових залоз. Зазначені зміни товщини обох шарів цих залоз нівелювалися в разі застосування даларгіну ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати свідчать про значні стрес-спричинені зміни, які відбуваються у стрес-компетентних і лімфопоетичних органах у щурів за умов іммобілізаційно-електробольового стресу та виражаються зменшенням маси надниркових залоз і зростанням маси селезінки та тимуса, а також збільшенням ширини кіркового та мозкового шарів надниркових залоз. Окрім цього, у щурів значно змінювалася поведінка, про що свідчить зростання їх агресивності за модельних умов.

Слід відзначити, що застосування щурам за умов хронічного стресу опіоїдного пептиду даларгіну виявилось ефективним щодо нормалізації всіх указаних поведінкових і морфологічних змін. Враховуючи дані [13], слід згадати, що гіпертрофія надниркових залоз та атрофія органів лімфопоезу є одним із найважливіших проявів стресової реакції (або синдрому загальної неспецифічної адаптації за Г. Сельє). Дані показники можуть бути використані як з метою оцінки вираженості розвитку стрес-зумовлених змін в організмі, так і для визначення ефективності стрес-протективної дії окремих фармакологічних сполук. Тобто стрес-протекторна ефективність даларгіну, яку ми виявили за даних умов, є експериментальним підґрунтям доцільності проведення подальших досліджень з метою підвищення ефективності комплексної фармакологічної корекції стрес-зумовлених проявів.

Цікавим є те, що отримані дані певним чином узгоджуються з тими, які були отримані при вивченні ефективності ще однієї сполуки з класу коректорів нейропептидів — сандостатину — за умов тотожної моделі хронічного стресу [14]. Результати дослідження показали також високу ефективність ліпосомальної форми сандостатину, застосовуваного для корекції стрес-індукованих порушень функціональної системи ліпопероксидації.

Отримані дані, на нашу думку, є перспективними для подальшого проведення низки експериментальних досліджень на підставі загальних патофізіологічних уявлень про обов'язкове залучення стресу до патогенетичних ланок більшості захворювань, у тому числі й хірургічних. Проведені експериментальні дослідження дозволили встановити позитивні ефекти даларгіну та гіпербарооксії за умов гострого експериментального перитоніту [8; 15]. У клінічних спостереженнях [16] доведено ефективність включення даларгіну в комплексне патогенетичне лікування гострих запальних захворювань статевих органів і придат-

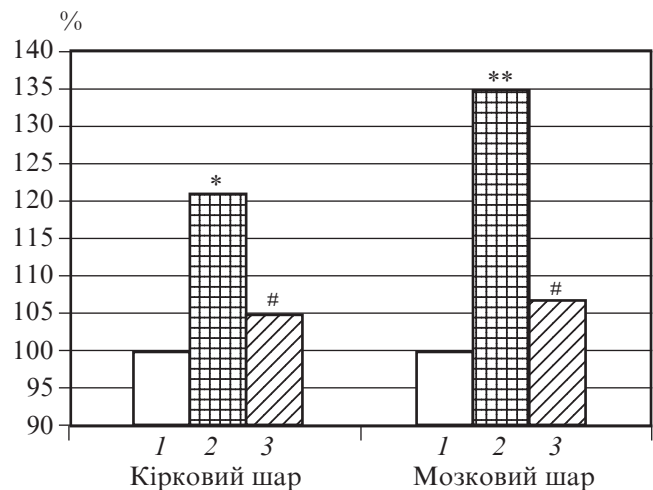


Рис. 3. Вплив даларгіну на зміну ширини шару надниркових залоз у щурів за умов хронічного стресу

ків матки саме з метою корекції стресового компонента патологічного стану.

Слід відзначити, що додаткове залучення до традиційного лікування хірургічних захворювань вдосконаленої специфічної корекції стресового компонента певного захворювання, стану хворого до та після операції є перспективним напрямком у підвищенні ефективності лікування вказаних захворювань у цілому.

Висновки

1. У щурів при хронічному стресі підсилюється вираженість агресивно-захисної поведінки.
2. За вказаних умов у щурів триває зростання маси стрес-компетентних і зменшення маси лімфопоетичних органів, що супроводжується збільшенням ширини кіркового та мозкового шарів надниркових залоз. Указані морфологічні зміни розцінюються нами як прояв компенсаторно-адаптаційної реакції у відповідь на дію стресового чинника.
3. Застосування щурам із хронічним стресом даларгіну сприяло нормалізації вищевказаних поведінкових і морфологічних змін.
4. Стрес-протективні ефекти даларгіну у щурів за умов моделі хронічного стресу є експериментальною підставою доцільності подальшого тестування протистресової ефективності даної сполуки для розробки комплексної фармакологічної корекції стрес-спричинених змін в організмі людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бобков А. И. Стрессовые нарушения гормональной регуляции и метаболизма при острых воспалительных заболеваниях брюшной полости, осложненных перитонитом / А. И. Бобков, Е. И. Брехов, В. А. Сухоруков // Хирургия. – 1992. – № 4. – С. 94–98.
2. Кеттайл В. М. Патофизиология эндокринной системы / В. М. Кеттайл, Р. А. Арки. – СПб. : Невский диалект, 2001. – 180 с.

3. Левин Н. Руководство по эндокринологии и метаболизму / Н. Левин. – М. : Практика, 1999. – С. 178–179, 519–535.

4. Новые методы профилактики и лечения стресс-язв желудка и двенадцатиперстной кишки после операции на органах брюшной полости / А. А. Курыгин, О. Н. Скрябин, И. С. Осипов [и др.] // Острые хирургические заболевания органов брюшной полости. – М., 1992. – С. 46–52.

5. Рахвалова Е. В. Коррекция динамики воспаления метаболитами стресс-лимитирующих систем при затяжном стрессе / Е. В. Рахвалова, Л. С. Васильева, В. В. Малышев // Сибирский медицинский журнал. – 1999. – Т. 19, № 4. – С. 27–31.

6. Виноградова Е. П. Влияние обратной связи в системе «стимул-реакция» на особенности течения стресса / Е. П. Виноградова, Д. А. Жуков // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, № 3. – С. 319–330.

7. Дослідження протективних ефектів ліпосомального та позаліпосомального сандостатину у щурів при експериментальній виразковій хворобі, ускладненій панкреатитом / В. М. Демидов, С. М. Демидов, Ю. М. Котік, В. С. Кадочніков // Фізіологічний журнал. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 95–96.

8. Антиоксидантні ефекти даларгіну за умов гіпербарооксії у щурів з гострим експериментальним перитонітом / А. І. Ковтун, В. М. Коновчук, І. Ф. Мещишен [та ін.] // Клінічна та експериментальна патологія. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 15–17.

9. Демидов В. М. Регуляторні процеси за умов хронічного панкреатиту / В. М. Демидов, С. М. Демидов, С. В. Ціповяз // Фізіологічний журнал. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 132.

10. Лобенко А. О. Підвищення ефективності лікування хронічного панкреатиту внутрішньовенним та внутрішньо-

бурсальним введенням даларгіну та сандостатину / А. О. Лобенко, В. М. Демидов, С. М. Демидов // Журнал Академії медичних наук України. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 156–163.

11. Синовец Н. Л. Ефекти комплексного застосування даларгіну за умов гострого експериментального перитоніту у щурів / Н. Л. Синовец // Одеський медичний журнал. – 1998. – № 4. – С. 9–13.

12. The effect of amygdala kindling on spontaneous and cocaine-induced motor activity and lido-caine seizures / R. M. Post, K. M. Squillace, A. Pert, W. Sass // Psychopharmacol. (Berlin). – 1981. – Vol. 72, N 2. – P. 189–196.

13. Нарушение внешнего дыхания, транспорта и утилизации кислорода при стрессе / Ф. З. Меерсон, Т. Д. Миняйленко, В. П. Подаров [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1989. – № 6. – С. 20–26.

14. Сыновец О. А. Корректирующее влияние липосомальной формы сандостатина на течение острого панкреатита / О. А. Сыновец, В. М. Демидов, И. Н. Климентьев // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3, № 3. – С. 272–273.

15. Ковтун А. І. Вплив даларгіну та гіпербарооксії на стан глутатіонової системи печінки щурів за умов гострого експериментального перитоніту / А. І. Ковтун, І. Ф. Мещишен // Медична хімія. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 52–54.

16. Лучков А. І. Підвищення ефективності лікування хворих із перитонітом внаслідок гострого аднекситу через сумісне застосування даларгіну із лазерним опроміненням / А. І. Лучков // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т. 9, № 3. – С. 184–186.

Надійшла 14.10.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. І. В. Савицький

УДК 612.116.2-616.079.5

І. В. Савицький¹, д-р мед. наук, проф.,

С. В. Руснак^{1, 2},

М. В. Зонаріс¹

ФАКТОР ВІЛЛЕБРАНДА ЯК ОСНОВНИЙ ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ В ОЦІНЦІ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ КРОВОВТРАТИ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Балтська центральна районна лікарня, Балта, Україна

УДК 612.116.2-616.079.5

І. В. Савицький¹, С. В. Руснак^{1, 2}, М. В. Зонаріс¹

ФАКТОР ВІЛЛЕБРАНДА ЯК ОСНОВНИЙ ДІАГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ В ОЦІНЦІ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ КРОВОВТРАТИ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна,

² Балтська центральна районна лікарня, Балта, Україна

Гостра кровотеча сьогодні — одна з найбільш актуальних проблем практичної медицини. Зупинити неухильне прогресування виникнення кровотеч за різних патологічних станів можна за допомогою максимально ранньої діагностики та початку активної терапії.

З огляду на це, у статті розглянуто можливість використання фактора Віллебранда як основного ключового критерію, спрямованого на встановлення розміру крововтрати.

Експериментально доведено пряму залежність зміни фактичної крововтрати та дефіциту крові в організмі від зміни активності фактора Віллебранда при моделюванні гострої кровотечі. Установлено достовірну залежність судинно-тромбоцитарної ланки системи згортання крові від фактора Віллебранда.

Ключові слова: гостра кровотеча, крововтрата, фактор Віллебранда, система згортання крові, діагностика.