

Л.И. Корытов, М.И. Сусликова

**КОРРЕКЦИЯ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ И ТОЩЕЙ КИШКИ
ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ АНТИОКСИДАНТНЫМ ПРЕПАРАТОМ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск)

В хроническом эксперименте на собаках изучена динамика сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки на фоне курсового применения антиоксидантного препарата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат при ежедневном одночасовом иммобилизационном стрессе. Установлено, что курсовое введение антиоксиданта при хроническом стрессе приводит к приближению повышенного индекса сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки к уровню контрольных данных в более ранние сроки, чем при стрессе без применения препарата (на 7-й день иммобилизации).

Ключевые слова: стресс, моторная функция кишечника, двенадцатиперстная кишка, тощая кишка

**CORRECTION OF STRESS-INDUCED CHANGES OF MOTOR FUNCTION
OF DUODENUM AND JEJUNUM DURING IMMOBILIZATION STRESS
BY ANTIOXIDANT DRUGS (EXPERIMENTAL STUDY)**

L.I. Korytov, M.I. Suslikova

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

In chronic experiments on dogs the authors studied the dynamics of the contractile activity of duodenum and jejunum on the background of a course of antioxidant drug 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate in the daily one-hour immobilization stress. It has been found that antioxidant course administration chronic stress leads to the approximation increased contractile activity index duodenum and jejunum to the level of control data at an earlier date than under stress without the use of medication (on the 7th day of immobilization).

Key words: stress, motor function of the intestine, duodenum, jejunum

В работах В.И. Овсянникова и других авторов [7, 8, 9, 14], а также в наших исследованиях [11] доказано, что как при остром, так и при хроническом стрессе сократительная активность гладких мышц двенадцатиперстной (ДПК) и тощей (ТК) кишки активируется. Нами при синхронной регистрации гастроэнтерограмм была выявлена закономерность, что при хроническом стрессе повышенная сократительная активность проксимальной части кишечника отмечается на фоне снижения сократительной активности желудка, т.е. отмечается дискоординация моторной функции гастродуоденальноинтестинальной зоны [11, 12]. В эксперименте нами выявлено, что активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) при иммобилизационном стрессе может быть одним из механизмов изменений функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4]. Поэтому для уменьшения явления рассогласования стресс-индуцированных изменений моторной функции этих отделов желудочно-кишечного тракта мы использовали 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат (Мексидол) – антиоксидант, мембраностабилизатор, стресс-протектор, обладающий ноо- и вегетотропным действием [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование моторной функции желудочно-кишечного тракта проведено в условиях *in vivo* (хронический эксперимент) на 4 беспородных собаках-самцах массой 5–6 кг. Животным за 10–14 дней

до опыта в стерильных условиях под управляемым эфирным наркозом субсерозно в область тела желудка, средней части двенадцатиперстной кишки и проксимального участка тощей кишки имплантировались биполярные серебряные неполяризуемые электроды. Нейтральный неполяризуемый электрод подшивался к салнику. Провода подкожно выводились на спину собаки и припаивались к штыврям коллектора во фторопластовом ложе. Коллектор фиксировался к мышцам вблизи остистых отростков грудных позвонков. У всех собак осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Как до операции, так и в послеоперационном периоде проводилось приучение животных к условиям экранированной камеры.

Дизайн эксперимента, запись энтерограмм, их оценка соответствовали нашим предыдущим исследованиям [11, 12], проведенным на собаках с регистрацией энтерограмм при иммобилизационном стрессе и результаты которых используются в настоящей работе в качестве сравнительных данных. В качестве контрольной группы использованы эти же животные без иммобилизации. Препарат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат в дозе 10 мг/кг вводился в/м за 3 дня до иммобилизации и во время всех дней эксперимента за 15 минут до фиксации животного. После окончания исследования электроды были реимплантированы. Животные переданы в питомник. Эксперимент проведен в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по

защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986) и требованиями «Правил проведения работ с использованием лабораторных животных (приложение к Приказу МЗ СССР от 12.08.1977, № 755).

Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «Statistica 6» с использованием непараметрических методов. Сравнение в выборке проводилось с помощью дисперсионного анализа по Фридмену (p_r) для связанных групп, при $p \leq 0,05$ проводилось попарное сравнение с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (p_w) для связанных выборок. Сравнение данных настоящего и предыдущего исследования проводилось с помощью критерия Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты коррекции моторной функции двенадцатиперстной и тощей кишки приведены в таблице 1 в виде медианы и интерквартильного интервала.

У собак в контрольных исследованиях во всех временных интервалах регистрации энтерограмм индексы сократительной активности (ИСА) двенадцатиперстной и тощей кишки достоверно не отличались от уровня ИСА контроля после введения раствора 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината.

При введении 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината впервые 30 минут опыта первого дня иммобилизации в двенадцатиперстной кишке индекс

сократительной активности был достоверно выше, чем в соответствующем временном интервале контрольных исследований. С 45-й минуты фиксации животных отмечалось снижение ИСА двенадцатиперстной кишки, а к концу часа он достоверно не отличался от уровня контроля в соответствующем временном интервале. В целом, за час, ИСА двенадцатиперстной кишки был достоверно выше ИСА контрольных опытов на 30,9 и 37,5 %.

В тощей кишке на первых минутах иммобилизации на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в 1-й день стресса также наблюдался высокий индекс сократительной активности, но затем отмечалось постепенное снижение ИСА, который на 45-й и 60-й минуте стресса достигал уровня ИСА контрольных исследований в соответствующих временных промежутках регистрации энтерограмм. За час опыта индекс сократительной активности превысил уровень контролей на 9,5 и 11,5 %.

Таким образом, в двенадцатиперстной и тощей кишке к концу часа иммобилизации в первый день стресса отмечалось приближение ИСА к уровню контрольных исследований.

Таким образом, в двенадцатиперстной и тощей кишке к концу часа иммобилизации в 1-й день стресса отмечалось приближение ИСА к уровню контрольных исследований.

На 3-й день стресса на фоне применения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в большинстве

Таблица 1
Динамика моторной функции двенадцатиперстной и тощей кишки (проксимальный отдел) по индексу сократительной активности (ИСА) в контроле и состоянии стресса на фоне курсового введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината (Me, Q₂₅-Q₇₅)

Условия опыта		Время регистрации					ИСА за 1 час опыта n = 80
		0–5 мин.	15–20 мин.	30–35 мин.	45–50 мин.	60–65 мин.	
		n = 16	n = 16	n = 16	n = 16	n = 16	
Индекс сократительной активности в условных единицах							
Контроль 1	ДПК	40,04 (37,95–42,02)	39,03 (35,52–43,01)	41,04 (36,47–45,99)	40,00 (34,02–46,98)	40,54 (36,02–47,00)	40,00 (36,00–44,99)
	ТК	87,51 (82,02–97,46)	81,52 (76,02–85,51)	78,49 (72,54–87,01)	78,50 (73,48–88,50)	85,55 (76,02–88,49)	84,08 (74,52–88,50)
Контроль 2 (после введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината)	ДПК	44,49 (32,03–54,99)	41,52 (36,99–51,02)	42,50 (34,98–56,03)	41,01 (29,52–55,00)	42,48 (34,48–56,55)	42,01 (32,52–54,02)
	ТК	84,55 (81,02–99,00)	87,57 (77,50–91,58)	80,04 (76,99–83,05)	82,00 (79,02–85,01)	83,50 (76,53–89,49)	82,53 (78,98–89,05)
1-й день стресса (на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината)	ДПК	56,48 [#] (53,51–63,50)	58,98 [#] (54,50–64,02)	58,99 [#] (53,04–67,98)	50,93 [#] (47,99–58,94)	46,99 (43,51–52,97)	55,00 [#] (50,49–62,04)
	ТК	99,99 [#] (98,00–107,53)	97,02 [#] (94,05–104,06)	89,52 [#] (82,06–94,03)	86,51 (71,53–91,01)	78,99 (77,49–81,00)	92,04 [#] (80,98–98,01)
3-й день стресса (на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината)	ДПК	55,52 [#] (50,47–59,00)	53,53 [#] (51,48–62,49)	52,52 ^{#,##} (50,03–58,97)	53,00 [#] (49,00–62,99)	52,49 (43,50–61,02)	54,01 [#] (49,53–60,03)
	ТК	101,04 [#] (97,51–104,06)	95,00 [#] (89,01–102,96)	88,50 [#] (82,03–91,02)	93,55 ^{#,##} (90,00–101,97)	92,50 ^{#,##} (80,98–100,98)	94,48 ^{#,##} (88,00–101,06)
7-й день стресса (на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината)	ДПК	46,99 ^{##} (36,00–58,02)	41,02 ^{##} (35,98–53,48)	42,03 ^{##} (36,49–52,03)	40,00 ^{##} (36,98–48,46)	42,51 (38,00–50,54)	42,01 ^{##} (36,96–53,98)
	ТК	89,53 ^{##} (77,98–100,47)	90,48 ^{##} (70,51–99,00)	80,53 ^{##} (74,03–88,50)	79,49 (75,01–83,53)	73,99 (74,52–81,46)	80,50 ^{##} (75,01–90,48)

Примечание: n – количество эпох записи, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ТК – тощая кишка, здесь и далее: # – различия значимы ($p < 0,05$) при сравнении ИСА ДПК и ТК с ИСА контрольного исследования соответствующего участка кишки на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в соответствующем временном интервале; ## – различия значимы ($p < 0,05$) при сравнении с ИСА первого дня стресса соответствующего участка кишки на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината в соответствующем временном интервале.

временных интервалов опыта ИСА двенадцатиперстной кишки достоверно не отличался от уровня ИСА 1-го дня иммобилизации при курсовом введении препарата.

В тощей кишке на 3-й день стресса при курсовом введении 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината во всех временных промежутках регистрации энтерограмм отмечалось достоверное увеличение индекса сократительной активности, с максимумом на первых минутах иммобилизации, в сравнении с уровнем этого показателя в контрольных исследованиях. За час на 3-й день иммобилизации ИСА в тощей кишке превысил ИСА контрольных исследований на 12,4 и 14,6 %.

На 7-й день стресса на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината наблюдалось приближение индекса сократительной активности обоих исследуемых отделов кишечника к уровню ИСА контрольных данных во всех временных промежутках регистрации энтерограмм. В целом, за час уровень ИСА в двенадцатиперстной и тощей кишке на 7-й день стресса при введении антиоксидантного препарата достоверно не отличался от уровня ИСА контрольных исследований (рис. 1).

В нашем предыдущем исследовании при изучении моторной функции двенадцатиперстной и тощей кишки при хроническом стрессе без применения препарата 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат [11] было установлено, что активация сократительной активности гладкой мускулатуры этих отделов отмечается на протяжении всех 7 дней иммобилизации. При стрессе на фоне применения препарата наблюдалось снижение повышенной сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки уже с 1-го дня иммобилизации в сравнении с показателями сократительной активности без применения препарата. К 7-му дню иммобилизации при использовании антиоксидантного препарата ИСА двенадцатиперстной и тощей кишки достоверно не отличался от уровня контрольных данных.

Реверсия высокого уровня индекса сократительной активности двенадцатиперстной кишки

при стрессе на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината связана центральным действием препарата, с его анксиолитическими эффектами, способностью нивелировать чувство напряжения и страха [1].

Уменьшение активации сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки, возможно, связано антиоксидантным эффектом 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината. Перекисное окисление липидов и увеличение активных форм кислорода при стрессе является альтерирующими факторами, приводящими к повреждению тканей [1, 3, 10, 13]. Известно, что супероксидный радикал O_2^- вызывает инактивацию оксида азота (NO) [2], являющегося тормозным медиатором энтеральной нервной системы [6]. Увеличение активных форм кислорода и активации процессов перекисного окисления липидов при стрессе может модулировать действие оксида азота. Уменьшение продуктов ПОЛ, за счет эффектов 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината возможно приводит к снижению усиленной моторики кишки за счет действия оксида азота. Снижение продуктов ПОЛ антиоксидантным препаратом приводит к уменьшению уровня внутриклеточного кальция, что в свою очередь может снижать чувствительность гладкомышечных клеток к веществам с контрактильными свойствами [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, курсовое введение 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината на фоне хронического стресса приводило к приближению индекса сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки к уровню контрольных данных в более ранние сроки. Данные эффекты препарата могут быть связаны как с его мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, так и с нейропротекторными, анксиолитическими эффектами. Возможно, при стрессе на фоне введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината, за счет центрально-периферического действия препарата и происходит модуляция сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки.

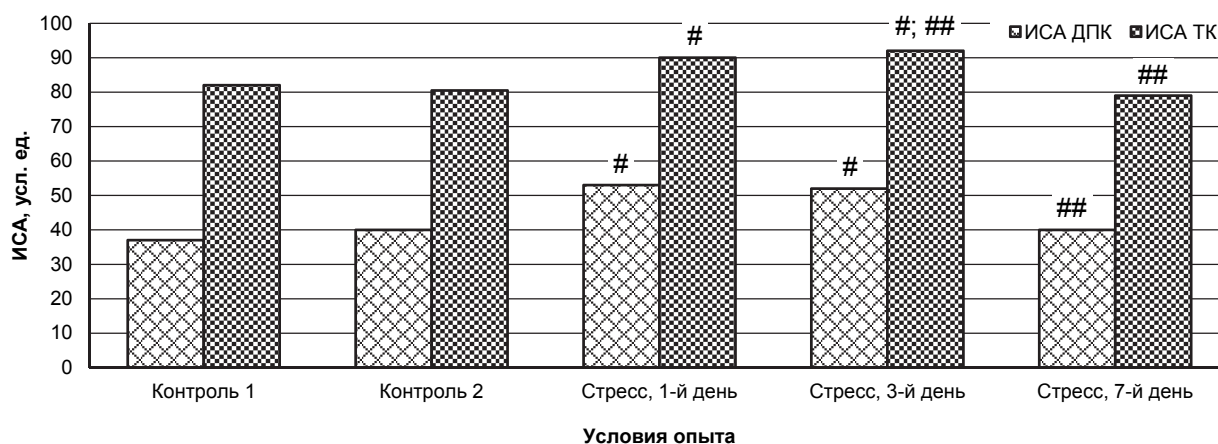


Рис. 1. Индекс сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки за один час опыта в контроле и при стрессе при введении 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные психотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 2–12.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 16–21.
3. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Прохорова Ж.В., Гребенкина Л.А. и др. Особенности состояния системы «перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты» и обмена кальция у детей подросткового возраста при эссенциальной гипертензии // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 3. – С. 10–14.
4. Корытов Л.И., Сусликова М.И. Активация перекисного окисления липидов – один из возможных механизмов торможения всасывания глюкозы при стрессе // Нейрогуморальные механизмы регуляции висцеральных функций в норме и при патологии: материалы научно-практической конф., посвященной памяти проф. Е.Ф. Ларина, 19–20 ноября 2013 г. – Томск, 2013. – С. 54–57.
5. Маслова М.Н. Молекулярные механизмы стресса // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2005. – Т. 91, № 11. – С. 1320–1328.
6. Овсянников В.И. Нейромедиаторы и гормоны в желудочно-кишечном тракте (интегративные аспекты). – СПб.: ЗАО «Полиграфическое предприятие № 3», 2003. – 136 с.
7. Овсянников В.И., Березина Т.П. Влияние психогенного стресса на сократительную активность тонкой кишки у кроликов до и после блокады М- или Н-холинорецепторов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 93, № 11. – С. 1263–1274.
8. Овсянников В.И., Березина Т.П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной кишки при эмоциональном стрессе у кроликов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 7. – С. 852–862.
9. Овсянников В.И., Березина Т.П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки при психогенном стрессе у кроликов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т. 94, № 6. – С. 689–699.
10. Осипов А.Н., Азизова О.А., Владимиров Ю.В. Активные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол. химии. – 1990. – Т. 31. – С. 180–208.
11. Сусликова М.И., Корытов Л.И., Колбовская Т.М., Губина М.И. Динамика изменений индекса сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки при иммобилизационном стрессе // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 1 (83). – С. 130–134.
12. Сусликова М.И., Корытов Л.И., Колбовская Т.М., Губина М.И. Динамика моторной функции тела желудка при иммобилизационном стрессе // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 6 (88). – С. 85–89.
13. Шашкова О.Н., Колесников С.И., Изатулин В.Г., Провадо А.И. и др. Стресс и отравление прижигающими ядами. – Иркутск: РИО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2009. – 256 с.

14. Enck P, Holtmann G. Stress and gastrointestinal motility in animals: a review of the literature // J. Gastrointest. Motil. – 1992. – Vol. 1. – P. 83–90.

REFERENCES

1. Voronina T.A. Antioxidant Mexidol. The basic neuropsychotropic effects and mechanism of action // Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya. – 2001. – Vol. 1, N 1. – P. 2–12.
2. Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Nitric oxide in the regulation of the functional activity of physiological systems // Rossiyskiy jurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – 2000. – N 4. – P. 16–21.
3. Kolesnikova L.I., Dolgikh V.V., Prokhorova J.V., Grebenkina L.A. et al. Features of the system state “of lipid peroxidation – antioxidant protection” and calcium metabolism in adolescent children with essential hypertension // Pediatriya. – 2010. – Vol. 89, N 3. – P. 10–14.
4. Korytov L.I., Suslikova M.I. Activation of lipid peroxidation – a possible mechanism of inhibition of glucose absorption under stress // Neurogumoralniye mehanizmi regulatsii visceralnih funktsiy v norme i pri patologii: materiali nauchno-prakticheskoy konferentsii, posviashchionnoy pamiati professora E.F. Larina, 19–20 November 2013. – Tomsk, 2013. – P. 54–57.
5. Maslova M.N. Molecular mechanisms of stress // Rus. Physiol. Journal. – 2005. – Vol. 91, N. 11. – P. 1320–1328.
6. Ovsiannikov V.I. Neurotransmitters and hormones in the gastrointestinal tract (integrative aspects) – St. Petersburg: ЗАО “Printing company N 3”, 2003. – 136 p.
7. Ovsiannikov V.I., Berezina T.P. Contractile activity of duodenum, jejunum and ileum at psychogenic stress in rabbits before and after of muscarinic or nicotinic cholinoreceptor blockade // Rus. Physiol. journal – 2007. – Vol. 93, N 11. – P. 1263–1274.
8. Ovsiannikov V.I., Berezina T.P. The mechanism of the duodenal motility strengthening under psychogenic stress in rabbits // Rus. Physiol. Journal. – 2006. – Vol. 92, N 7. – P. 852–862.
9. Ovsiannikov V.I., Berezina T.P. On the mechanism of contractile activity strengthening in the duodenum in psychogenic stress in rabbits // Rus. Physiol. Journal. – 2008. – Vol. 94, N 6. – P. 689–699.
10. Osipov A.N., Azizova O.A., Vladimirov Y.V. Reactive oxygen species and their role in the body // Uspehi biologicheskoy himii. – 1990. – Vol. 31. – P. 180–208.
11. Suslikova M.I., Korytov L.I., Kolbovskaya T.M., Gubina M.I. The dynamics index changes of the contractile activity duodenal and jejuna during immobilized stress // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2012. – N 1 (83). – P. 130–134.
12. Suslikova M.I., Korytov L.I., Kolbovskaya T.M., Gubina M.I. Dynamics of motor function in the stomach during immobilized stress // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2012. – N 6 (88). – P. 85–89.
13. Shashkova O.N., Kolesnikov S.I., Izatulin V.G., Provado A.I. et. al. Stress and cauterizing poisoning. – Irkutsk: SCRRS SB RAMS, 2009. – 256 p.
14. Enck P, Holtmann G. Stress and gastrointestinal motility in animals: a review of the literature // J. Gastrointest. Motil. – 1992. – Vol. 1. – P. 83–90.

Сведения об авторах

Корытов Леонид Иннокентьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБУ «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: korytovLI@yandex.ru)

Сусликова Мария Игоревна – ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБУ «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: smibalis2@rambler.ru)

Information about the authors

Korytov Leonid Innokentevich – M.D., professor, professor of the department of normal physiology of Irkutsk State Medical University (Krasnogo Vosstanya str., 1, Irkutsk, 664003; e-mail: KorytovLI@yandex.ru)

Suslikova Maria Igorevna – assistant lecturer of the department of normal physiology of Irkutsk State Medical Universit