

М.И. Сусликова, Л.И. Корытов, Т.М. Колбовская, М.И. Губина

## КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ СТРЕСС-ПРОТЕКТИВНЫМ ПРЕПАРАТОМ

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» (Иркутск)

*При хроническом иммобилизационном стрессе у собак нами доказано снижение индекса сократительной активности тела желудка. В связи с этим в данной статье приводятся результаты исследования по коррекции моторной функции при курсовом введении Мексидола при недельном хроническом одночасовом иммобилизационном стрессе. Получены данные повышения индекса сократительной активности в первые сутки фиксации по сравнению с иммобилизацией без введения стресс-протективного препарата, на 3-и сутки стресса индекс сократительной активности приблизился к уровню контрольных исследований.*

**Ключевые слова:** стресс, моторика желудка, Мексидол

## CORRECTION OF CHANGES IN GASTRIC MOTOR FUNCTION IMMOBILIZATION STRESS STRESS-PROTECTIVE PREPARATION

M.I. Suslikova, L.I. Korytov, T.M. Kolbovskaya, M.I. Gubina

Irkutsk State Medical University, Irkutsk

*In chronic immobilization stress in dogs we have proven to reduce the index of contractile activity of the stomach. In this regard, this article presents the results of studies on the correction of motor function at course introduction Meksidol with weekly one-hour chronic immobilization stress. The data raise the index of contractile activity in the first day of fixation compared with immobilization without introducing stress-protective drug, on day 3 of stress index of contractile activity approached the level of the control study.*

**Key words:** stress, motility of the stomach, Meksidol

В предыдущем исследовании (2012 г.) установлено, что при иммобилизационном стрессе у собак наблюдается снижение индекса сократительной активности тела желудка. Эти результаты согласуются с данными других работ, в которых показано, что при стрессе наиболее частым ответом на стрессоры является задержка опорожнения желудка у животных и человека [1, 5, 6, 8 – 12]. Однако фармакологическая коррекция нарушений моторной функции ЖКТ при стрессе изучена недостаточно, что и послужило предметом настоящего исследования.

В настоящее время существует большая группа веществ, обладающих в разной степени антистрессорным действием. Одним из таких препаратов является Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат). Этот препарат имеет антиоксидантные, стресс-протективные и антигипоксические свойства. Он ингибирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембраны, активируя антиоксидантную защиту, уменьшает вязкость и текучесть мембраны, модулирует активность мембраносвязанных ферментов [2, 4, 7]. Мексидол обладает анксиолитическим действием, способностью устранять чувство страха, тревожности и напряжения [2], и поэтому в работе мы использовали этот препарат.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование моторной функции желудочно-кишечного тракта проведено в условиях *in vivo* (хронический эксперимент) на 4 экспериментальных животных (беспородные собаки-самцы, сопоставимой массы — 5–6 кг). Эксперимент проведен в со-

ответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986) и требованиями «Правила проведения работ с использованием лабораторных животных» (приложение к Приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755). Выбор животных обусловлен возможностью моделировать у них психогенный стресс и получать воспроизводимые результаты [9].

В методическом плане данная серия опыта на животных была почти такой же, как и в предыдущих исследованиях при изучении динамики сократительной активности гладких мышц тела желудка в условиях одночасового хронического иммобилизационного стресса. Разница в проведении опытов состояла лишь в том, что для выявления влияния укола на моторную функцию исследуемого отдела желудка вводился внутримышечно физиологический раствор хлорида натрия в объеме, сопоставимом с объемом Мексидола для данной собаки, с последующей регистрацией миоэлектрической активности.

Препарат «Мексидол» вводился в/м в виде раствора для инъекции (в 1 мл — 50 мг, ООО «НПК «Фармасофт», партия № 002161/01 от 09.12.2008) в дозе 10 мг/кг. Первое введение проводилось за 3 дня до стрессорного воздействия и продолжалось в течение всего эксперимента за 15 минут до фиксации. Для изучения влияния Мексидола на сократительную функцию желудка на 2-е сутки после начала курса инъекций препарата проводилось контрольное определение миоэлектрической активности исследуемого отдела.

После окончания исследования электроды были реимплантированы. Животные переданы в питомник.

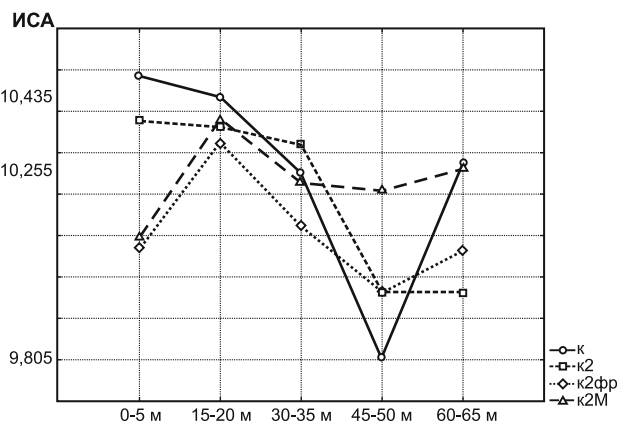
Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «Statistica 6» с использованием непараметрических методов. Сравнение проводилось с помощью дисперсионного анализа по Фридмену ( $p_F$ ) для связанных групп, при  $p \leq 0,05$  проводилось попарное сравнение с использованием непараметрического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

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты проведенного исследования приведены в таблице 1 в виде медианы и интерквартильного интервала.

В настоящем исследовании индекс сократительной активности желудка в контрольных опытах составил 10,27 (9,24 – 11,44) за час исследования, и во все временные промежутки регистрации этой активности достоверно не отличался от уровня ИСА контроля предыдущего исследования. Введение физиологического раствора и Мексидола перед записью фоновой сократительной активности в режиме контроля, приводило к незначительному снижению ИСА на первых минутах записи (10,07 (8,32 – 10,80) – после введения физ. раствора; 10,10 (8,88 – 10,46) – после введения Мексидола), однако достоверных отличий в полученных показателях не было. Частота сердечных сокращений у собак в контрольных опытах 2-го варианта колебалась в пределах от 77 до 89 ударов в минуту.

Динамика индекса сократительной активности в контролях настоящего и предыдущего исследования приведена на рисунке 1.



**Рис. 1.** Динамика индекса сократительной активности тела желудка в 15-минутных интервалах контрольных опытов предыдущего и настоящего исследования. **Примечание:** по оси ординат: ИСА – индекс сократительной активности тела желудка, по оси абсцисс: время записи миоэлектрической активности в минутах в течение часа в контрольных опытах; к – контроль в предыдущем исследовании, к2 – контроль в настоящем исследовании; к2фр – запись миоэлектрической активности после введения физиологического раствора в режиме контроля; к2М – запись миоэлектрической активности после введения Мексидола в режиме контроля в настоящем исследовании.

В первые сутки иммобилизационного стресса на фоне введения Мексидола отмечено снижение индекса сократительной активности в сравнении с результатами контроля, но ИСА достоверно был выше уровня первого дня стресса без введения Мексидола в предыдущем исследовании. Следует отметить, что приближение к уровню контрольных данных ИСА при иммобилизации на фоне курсового введения Мексидола произошло к 30-й минуте первого дня стресса, а без введения Мексидола восстановление ИСА тела желудка отмечено только на 45 – 50-й минуте опыта. В целом за час индекс сократительной активности желудка на первые сутки

**Таблица 1**  
**Динамика моторной функции желудка по индексу сократительной активности в контролях и в состоянии стресса на фоне курсового введения Мексидола**

Условия опыта	Время регистрации моторной функции					ИСА за 1 час опыта
	0–5 мин	15–20 мин	30–35 мин	45–50 мин	60–65 мин	
	Количество эпох записей					
	16	16	16	16	16	
Индекс сократительной активности в условных единицах						
Контроль	10,38 (9,45–11,78)	10,37 (9,6–11,42)	10,32 (8,87–11,37)	9,97 (9,26–10,50)	9,97 (9,36–12,78)	10,27 (9,24–11,44)
Контроль после введения физ. р-ра	10,07 (8,32–10,80)	10,32 (8,24–11,04)	10,13 (8,64–11,82)	9,96 (8,63–11,36)	10,07 (9,53–11,41)	10,07 (8,63–11,26)
Контроль после введения Мексидола	10,10 (8,88–10,46)	10,38 (9,6–11,25)	10,23 (9,15–11,48)	10,21 (8,6–10,58)	10,26 (8,56–12,63)	10,13 (9,00–11,06)
1 день стресса на фоне введения Мексидола	6,79 (6,36–7,12)*/ **	8,34 (8,00–9,26) */**	10,31 (9,16–11,22) **	10,24 (9,03–10,92)	10,32 (9,56–10,92)	9,44 (8,00–10,66) */**
3 день стресса на фоне введения Мексидола	8,45 (8,12–9,97)	9,41 (8,64–10,18)*	9,83 (9,20–10,71)	11,00 (9,97–11,97)	11,38 (9,56–12,51)	9,93 (8,66–11,30) **
7 день стресса на фоне введения Мексидола	10,16 (9,39–11,22)**	10,10 (8,82–12,08)	10,30 (9,61–11,70)	10,62 (9,48–11,13)	10,78 (9,11–12,04)	10,51 (9,31–11,49)

**Примечание:** \* – различия значимы ( $p < 0,05$ ) при сравнении с контролем после введения Мексидола в соответствующем временном интервале, \*\* – различия значимы при сравнении данных настоящего и предыдущего исследования в одноименные дни и соответствующие временные интервалы.

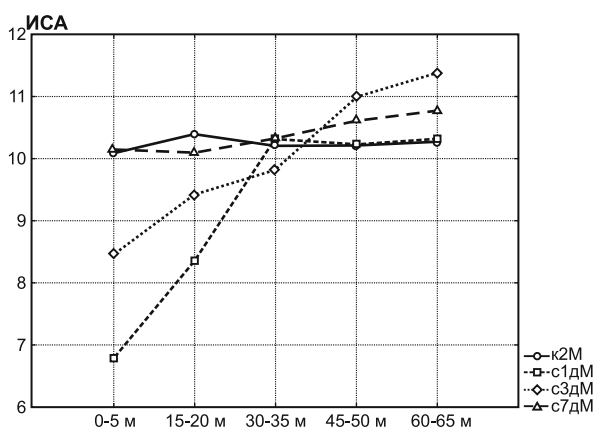
стресса на фоне Мексидола был достоверно выше, чем в первые сутки стресса без введения Мексидола.

При введении Мексидола в первые сутки опыта ЧСС увеличилась на 54,22 %: 128,00 (113,00 – 139,00) уд./мин в сравнении с контролем. Однако необходимо отметить, что только в первые 5 минут стресса частота сердечных сокращений колебалась от 133 до 174 уд./мин, что значительно превышало стандартные данные для собак, а к концу часа фиксации этого дня опыта ЧСС снизилась до 106,00 (104,50 – 109,00). Таким образом, к концу часа иммобилизации в первые сутки индекс сократительной активности и частота сердечных сокращений приближались к контрольным данным в соответствующем временном промежутке, а наиболее выраженные изменения этих двух показателей отмечены в начале часа.

На третьи сутки стресса на фоне введения Мексидола достоверных отличия ИСА тела желудка от контрольных данных отмечены только на 15-й минуте опыта. Значимость индекса сократительной активности желудка во всех остальных временных интервалах опыта и за час фиксации животных достоверно не отличалась от результатов контроля.

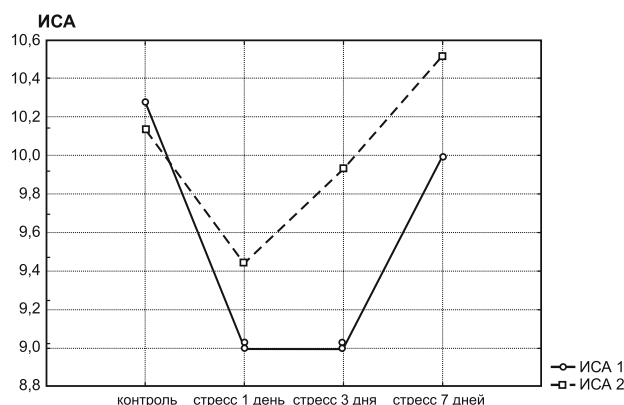
Частота сердечных сокращений на третьи сутки иммобилизации составила 87,50 (81,00 – 96,00) уд./мин, и достоверно отличалась только в первые 5 минут иммобилизации от результатов контрольных данных в соответствующий временной промежуток.

На седьмые сутки стресса на фоне введения Мексидола достоверных отличий индекса сократительной активности тела желудка от контрольных данных не отмечалось в течение всего времени иммобилизации. Частота сердечных сокращений также соответствовала уровню контрольных данных – 82,50 (79,50 – 87,00) уд./мин. Динамика изменений индекса сократительной активности желудка на протяжении 15-минутных интервалов часовой ежедневной фиксации животных в течение 7 дней на 2-м этапе исследования показана на рисунке 2.



**Рис. 2.** Динамика индекса сократительной активности тела желудка в 15-минутных интервалах в контрольном опыте и при стрессе при введении Мексидола. **Примечание:** по оси ординат: ИСА – индекс сократительной активности тела желудка; по оси абсцисс: время регистрации миоэлектрической активности; к2М – контрольный опыт после введения Мексидола; с1дМ – первый день, с3дМ – третий день, с7дМ – седьмой день стресса на фоне курсового введения Мексидола.

Таким образом, при анализе динамики индекса сократительной активности желудка за час при иммобилизационном стрессе без введения Мексидола (предыдущее исследование) и при стрессе на фоне введения Мексидола (настоящее исследование), необходимо отметить, что на фоне курсового введения Мексидола ИСА тела желудка был достоверно выше, чем при стрессе без введения стресс-протективного препарата. Динамика индекса сократительной активности за 1 час опыта при стрессе без Мексидола и на фоне введения Мексидола приведена на рисунке 3.



**Рис. 3.** Индекс сократительной активности тела желудка за один час опыта в контроле и при стрессе в настоящем (стресс на фоне введения стресс-протективного препарата) и предыдущем (стресс без введения стресс-протективного препарата) исследовании. **Примечание:** по оси ординат: индекс сократительной активности тела желудка; по оси абсцисс – дни опыта; ИСА 1 (индекс сократительной активности за час при стрессе без введения Мексидола); ИСА 2 (индекс сократительной активности за час при стрессе на фоне курсового введения Мексидола).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс сопровождается активацией процессов ПОЛ, уменьшением уровня макроэргов в клетках, что может приводить к изменению сократительной активности гладкомышечных клеток [3, 7]. Чрезмерная активация ПОЛ является важным звеном в патогенезе различных заболеваний и состояний, таких как инфаркт миокарда, инсульты, болезнь Паркинсона, неврозы, нарушения эмоционального статуса и многие другие [2, 7]. В связи с этим, представляет интерес изучение влияния мембраностабилизирующих препаратов при стрессе. Одним из препаратов, которые сейчас активно изучаются, является Мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцинат) – антиоксидант, обладающий антигипоксическими и стресс-протективными свойствами. Известно, что антиоксиданты ограничивают перекисное окисление липидов, уменьшают стрессорное повреждение тканей, вызванное значительной активацией ПОЛ, активируют многокомпонентную антиоксидантную защиту с чем и связан мембраностабилизирующий эффект данных препаратов [7]. В нашем исследовании курсовое введение Мексидола на фоне стресса приводило к приближению индекса сократительной активности

тела желудка к уровню контрольных данных в более ранние сроки, как при остром, так и при хроническом стрессе. Данные эффекты препарата, могут быть связаны с его мембраностабилизирующим действием, проявляющимся в угнетении процессов ПОЛ, поддержании уровня макроэргов в клетке и в оптимизации работы мембранно-связанных ферментов и рецепторов, что отмечено рядом авторов [2, 4, 7]. Применение Мексидола оправдано и в связи с его нейропротекторным, анксиолитическим действием, способностью устранять чувство страха, тревожности и напряжения. Анксиолитический эффект препарата сопоставим с действием бензодиазепиновых транквилизаторов, корректирующая роль которых при стрессе давно доказана [2]. Мексидол также обладает модифицирующим действием на ГАМК-рецепторы, увеличивая их связывающую способность, а ГАМК-ергическая система является одной из важнейших стресс-лимитирующих систем организма [2, 7]. Возможно, при стрессе на фоне введения Мексидола, за счет центрально-периферического действия препарата и происходит изменение сократительной активности тела желудка. Важным плюсом при применении препарата является отсутствие привыкания к нему, седативного эффекта и способность увеличивать выживаемость при различных неблагоприятных воздействиях [2, 4].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Березина Т.П., Овсянников В.И. О механизмах торможения сократительной активности гастродуоденальной зоны при психогенном стрессе у кроликов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2007. — № 1. — С. 76—89.
2. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные психотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология. Биология. Наркология. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 2—12.

#### Сведения об авторах

- Сусликова Мария Игоревна** – ассистент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: (3952) 24-38-25; e-mail: smibalis2@rambler.ru)
- Корытов Леонид Иннокентьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
- Губина Марина Иннокентьевна** – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»
- Колбовская Татьяна Михайловна** – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»

3. Маслова М.Н. Молекулярные механизмы стресса // Российский физиологический журнал им. Сеченова. — 2005. — № 11. — С. 1320—1332.

4. Мексидол в клинике и эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины: матер. научно-практ. конф. — М.: Изд-во РАМН, 2006. — Прил. 1. — 252 с.

5. Овсянников В.И. Нейромедиаторы и гормоны в ЖКТ. Интегративные аспекты. — СПб., 2003. — 136 с.

6. Овсянников В.И., Шемеровский К.А., Никольшина С.А. Влияние иммобилизационного стресса на гастродуоденальную миоэлектрическую активность кроликов // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1996. — № 3. — С. 131—140.

7. Шашкова О.Н. и др. Стресс и отравление прижигающими ядами. — Иркутск, 2009. — 255 с.

8. Шемеровский К.А., Овсянников В.И. Роль  $\beta$ -адренорецепторов в реакциях гладких мышц желудка, пилорического сфинктера и двенадцатиперстной кишки на введение серотонина кишечнике // Физиологический журнал СССР. — 1988. — № 12. — С. 1786—1793.

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

10. Martinez V., Wang L., Rivier J., Vale W. et al. Differential actions of peripheral corticotrophin-releasing factor (CRF), Urocortin II, and Urocortin III on gastric emptying and colonic transit in mice: role of CRF receptor subtype 1 and 2 // J. Pharm. Exp. Therap. — 2002. — Vol. 301. — P. 611—617.

11. Taché Y., Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117 (1). — P. 33—40.

12. Valenzuela J.E. Stress and gastroduodenal ulceration in man // Dig. Dis. Sci. — 1989. — N 34 (8). — P. 1321.