

Т.В.Звягінцева, Л.Т.Киричок, Г.С.Кратенко

Корекція таурином стану ЦНС, надниркових залоз та фагоцитарної активності при експериментальному стресі

Харківський національний медичний університет

Стрес є одним з найбільш розповсюджених факторів впливу зовнішнього середовища на організм людини. Емоційний стрес, зокрема, призводить до великої кількості різних захворювань, таких як гіпертензія, ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба шлунку, цукровий діабет, порушує імунитет, викликає атеросклероз та онкозахворювання [1, 2]. Емоційний стрес суттєво пригнічує адаптивні можливості організму, доповнює симптоматику захворювань виразними вегетативними компонентами: підвищенням артеріального тиску, тахікардією, прискоренням дихання [3].

Серед засобів, які запобігають виникненню несприятливих наслідків стресу, найбільш ефективними є препарати, що впливають на фізіологічні механізми захисту організму, процеси саморегулювання, зокрема, на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову, антиоксидантну та антигіпоксичну системи. Це підтверджується результатами численних досліджень препаратів з психоседативною дією, засобів, які впливають на обмін триптофану, деяких нейропептидів, засобів центральної нейрогормональної та нейромедіаторної дій [4–6]. Останнім часом в якості стреспротектора досліджується похідне цистеїну – таурин, який володіє широким спектром фармакодинамічних властивостей та є, за даними літератури, медіатором стрес-лімітуючої системи [7]. Таурин розглядається як фактор захисту від стимулюючих нейротрансмітерів, а також як природний модулятор дії іонів кальцію, зокрема, його транспорту до нервової тканини. Таурин є важливим компонентом харчування людини, оскільки організм не має можливості його синтезувати. Клінічно

тауриновий дефіцит може проявлятися у вигляді епілептичних нападів та інших патологічних станів.

Основними фармакологічними властивостями таурину, як лікарського засобу, та препаратів, що містять таурин, є кардіотонічна, антиангінальна, антиоксидантна, антиаритмічна, антигіпоксична, антиагрегантна дії [7, 8]. Таурин також використовується для лікування пацієнтів з атрофічними захворюваннями головного мозку, проявляючи позитивний вплив на пам'ять, мову, продуктивну мозкову діяльність, поновлення втрачених навичок [9]. Біологічні ефекти таурину мають досить широкий спектр і не обмежуються впливом на виконавчі органи та нервову тканину. Існують експериментальні дані про його імуномодулюючий вплив: таурин оптимізує зростання культуральних лімфобластів [10].

Таким чином, досліджені на теперішній час та викладені в літературі властивості таурину дозволяють вважати його однією з можливих ланок стрес-лімітуючої системи організму, що робить доцільним вивчення таурину як стреспротектора.

Мета нашого дослідження – фармакологічне вивчення стрес-протекторної дії таурину на моделі емоційного стресу «Сенсорний контакт».

Матеріали та методи. Досліди проводили на щурах лінії Вістар масою 230–290 г. За модель емоційного стресу слугував «Сенсорний контакт», для вивчення агресивної та субмісивної поведінки у самців щурів [11]. Методика полягала у розміщенні тварин, яких утримували протягом 5 діб на самоті, по двох у клітці, поділеній на дві половини прозорою перегородкою з отворами. Через 20 хв перегородку забирали, і тварини протягом 10 хв перебували у фізіоло-

гічному контакті. Протягом 3 діб формувалися групи з агресивною та субмісивною (підлеглою) поведінкою. За контроль для обох груп з альтернативними типами соціальної поведінки слугували тварини, які протягом 5 діб перебували по одній у індивідуальних клітках. У кожній групі було по 6 тварин.

У роботі використовували препарат «Тауфон» виробництва Харківського дослідницького заводу ДНЦЛС, який вводили одноразово за одну годину до емоційного стресу протягом 3 діб, у вигляді розчину, в шлунок у дозі 20 мг/кг. Про вплив стресу та антистресову дію препарату на ЦНС судили за величиною сумаційно-порогового показника (СПП) [12] і показниками емоційно-поведінкових реакцій у «відкритому полі». Про стан надниркових залоз судили за величиною коефіцієнта їх маси, перерахованої у відсотках до загальної маси щурів, вмісту аскорбінової кислоти в надниркових залозах. З інтегральних показників стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) використовували коефіцієнти маси тимусу, селезінки, серця та стан слизової оболонки шлунка, в якій візуально відмічали кровонаповнення, складчастість, крововиливи, виразки. Неспецифічну імунну відповідь оцінювали за показниками фагоцитарної реакції: фагоцитарним індексом, фагоцитарним числом, бактеріцидною активністю нейтрофілів [13]. Одержані цифрові дані обробляли статистично за методом Ст'юдента, з прийнятим у фармакологічних дослідках рівнем достовірності при $P \leq 0,05$.

Результати та обговорення. Формування емоційного стресу при моделюванні сенсорного контакту призводить до виникнення у щурів порушень з боку ЦНС та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, сукупність яких свідчить про розвиток реакції тривоги. СПП знижується в обох групах – агресивній та субмісивній (рис. 1). За даними «відкритого поля» в групі агресивних тварин підвищується горизонтальна та пошукова активність, а вертикальна активність і позитивні емоційні реакції (вмивання) є зниженими. У групі субмісивних тварин спостігається

зниження горизонтальної та підвищення вертикальної пошукової активності. Введення таурину нормалізує СПП в обох групах та значно знижує горизонтальну рухову активність (рис. 1). Разом з тим, у агресивних тварин відновлюється вертикальна рухова та пошукова активність, а у субмісивних виявляється гальмівний вплив на вертикальну активність. Таурин також статистично достовірно пригнічує вегетативні реакції: кількість уринацій та дефекацій в обох групах тварин достовірно знижується.

На фоні емоційного стресу виникають також подразнення слизової оболонки шлунку. У щурів групи агресивних слизова ін'єкована, спостерігаються численні петехіальні крововиливи. У субмісивних слизова уражена значно менше – лише у 30 % є поодинокі петехії. Введення таурину значно покращує стан слизової оболонки в обох групах. Стан надниркових залоз, за умов стресорного впливу, характеризується такими показниками: коефіцієнти маси надниркових залоз статистично достовірно підвищуються як у агресивних, так і у субмісивних тварин. Разом з тим, рівень вітаміну С, який відображує інтенсивність синтезу кортикостероїдів, зростає у агресивних щурів, а у субмісивних – навпаки, має тенденцію до зниження (рис. 2).

Застосування таурину за умов «Сенсорного контакту» попереджає гіпертрофію надниркових залоз у агресивних щурів, на відміну від субмісивних тварин. При цьому, рівень вітаміну С у надниркових залозах у агресивних тварин нормалізується, а у субмісивних знижується (рис. 2).

Дослідження коефіцієнтів маси лімфоїдних органів (тимус, селезінка) та серця, найбільш чутливого до стресу, за умов «Сенсорного контакту» свідчить про статистично достовірне зниження маси селезінки у агресивних щурів (рис. 3). Разом з тим, введення таурину достовірно підвищує масу тимусу та зменшує масу серця в агресивній групі, виявляє тенденцію до зменшення коефіцієнтів маси селезінки та серця в групі субмісивних тварин та достовірно зменшує масу тимуса.

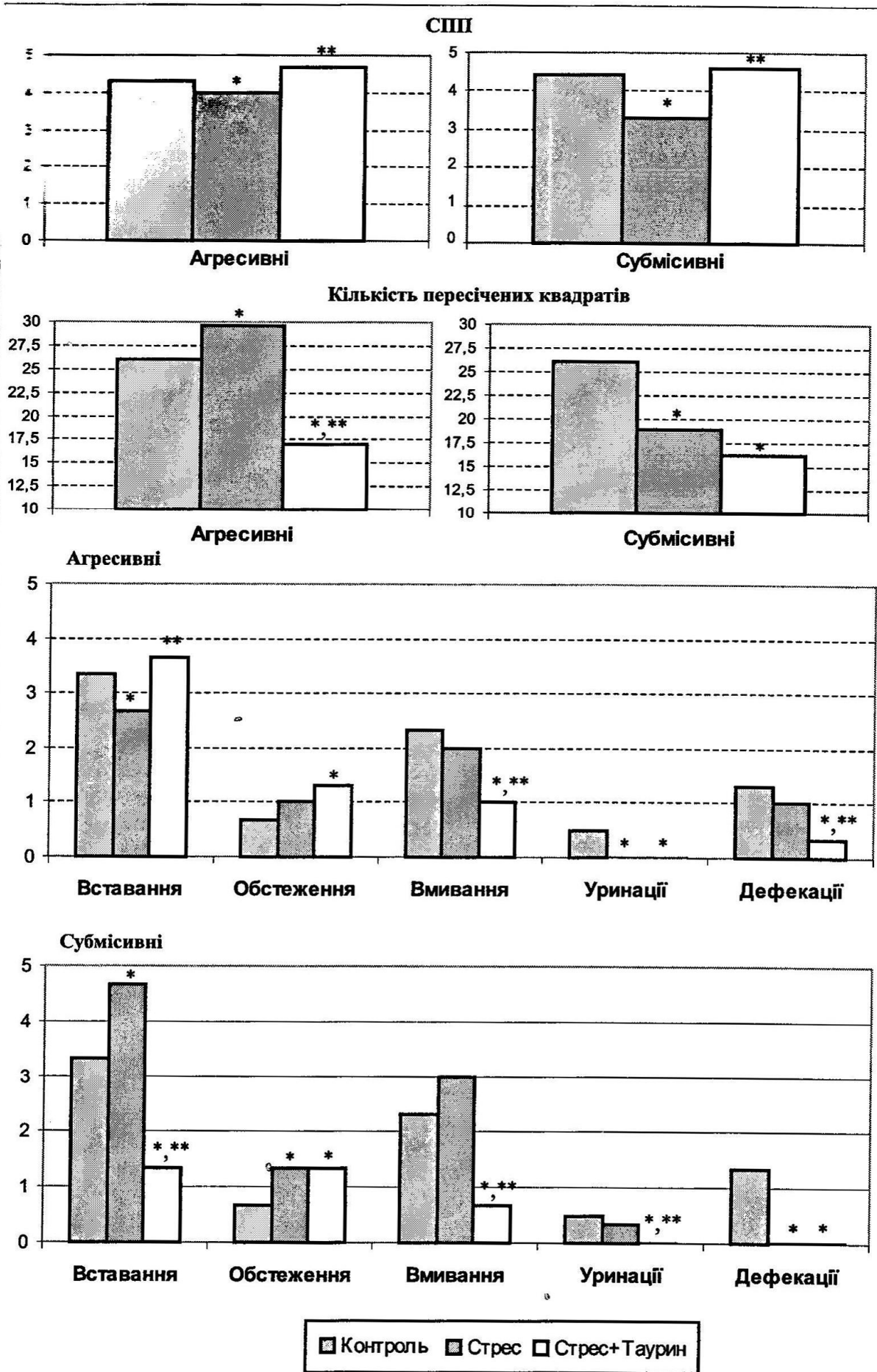


Рис. 1. Динаміка сумарно-порогового показника та показників «Відкритого поля» в умовах «Сенсорного контакту» та при веденні таурину.

Примітка. тут та рис. 2-4:

* – $P \leq 0,05$, порівняно з контролем; ** – $P \leq 0,05$, порівняно зі стресом.

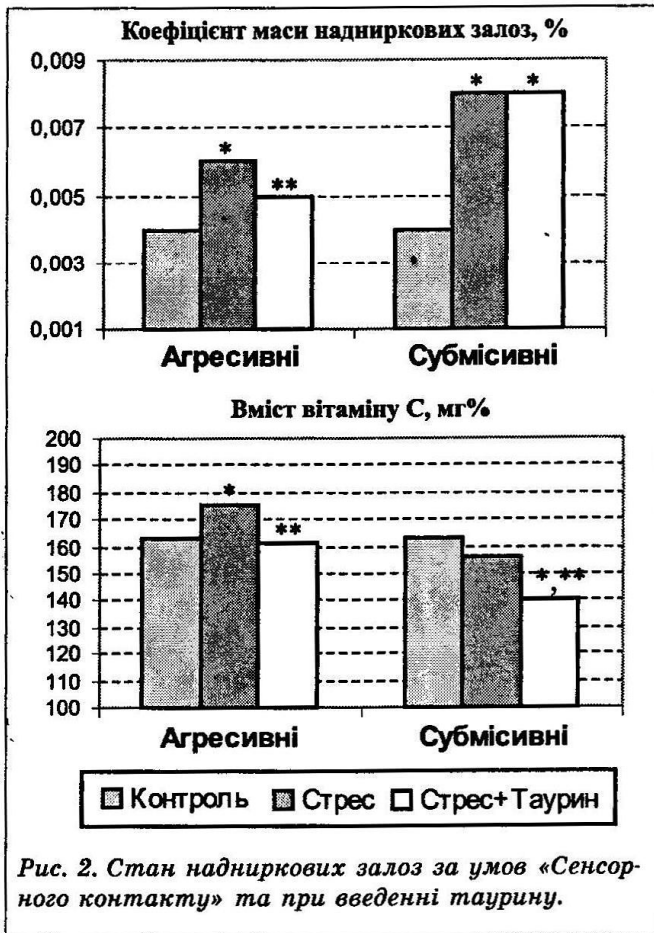


Рис. 2. Стан надниркових залоз за умов «Сенсорного контакту» та при введенні таурину.

Дослідження фагоцитарної активності за умов «Сенсорного контакту» та при введенні таурину виявило, що зміни показників як у групі агресивних, так і у субмісивних щурів, є односпрямованими. Вцілому, емоційний стрес вивченої моделі призводить до зниження проценту фагоцитуючих клітин (фагоцитарний індекс), середньої кількості поглинених стафілококів (фагоцитарне число); при цьому бактерицидна активність нейтрофілів залишається на рівні контролю (рис. 4).

Застосування таурину за умов «Сенсорного контакту» підвищує бактерицидну активність нейтрофілів. Водночас з тим, фагоцитарний індекс та фагоцитарне число залишаються на рівні стресу (рис. 4).

Таким чином, таурин має здатність корегувати стресові порушення з боку ЦНС та інтегральних показників гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи при експериментальному емоційному стресі «Сенсорний контакт». Одержані результати дозволяють припустити наявність у таурину багатокомпонен-

тного механізму стресзахисної дії.

Можливо, вплив таурину на ЦНС як гальмівного нейротрансмітера нормалізує емоційно-поведінкові реакції тварин, що деякою мірою узгоджується з даними літератури про здатність таурину гальмувати, наприклад, вивільнення ГАМК та гліцину. Крім того, таурин зменшує стресову напругу гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи в агресивній групі тварин, про що свідчить відновлення коефіцієнтів маси надниркових залоз та вмісту вітаміну С. Також є демонстративною захисна дія таурину на слизову оболонку шлунку, яка була ушкодженою стресовим впливом.

За даними літератури [7] та результатами наших попередніх досліджень [14], таурин вважається досить ефективним антиоксидантом, що також може бути однією з ланок стресзахисного механізму дії препарату.

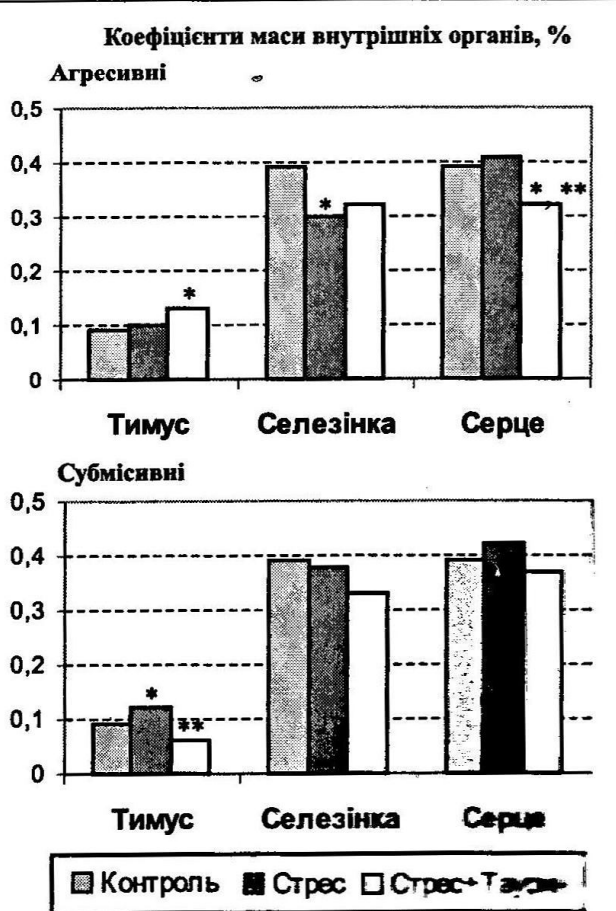


Рис. 3. Стан інтегральних показників стресу в умовах «Сенсорного контакту» та при введенні таурину.

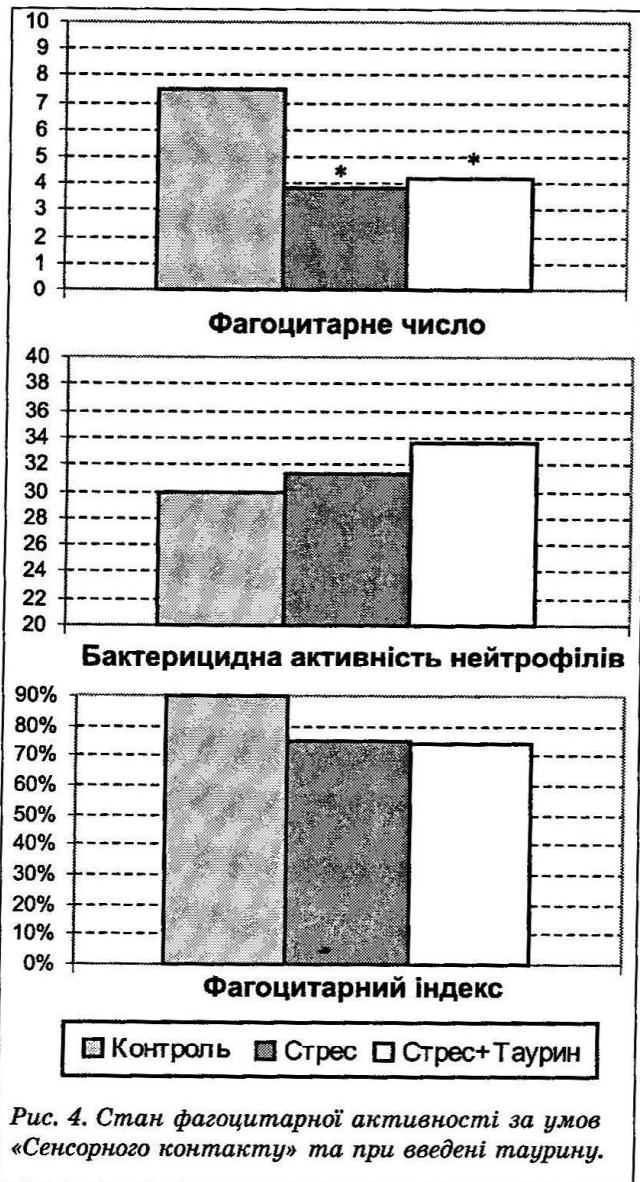


Рис. 4. Стан фагоцитарної активності за умов «Сенсорного контакту» та при введенні таурину.

Є позитивним вплив таурину на бактерицидну активність нейтрофілів при емоційному стресі, що свідчить про можливу імуномодулюючу дію цього ендogenous метаболіту.

Також, за результатами проведених дослідів, відмічаються певні розбіж-

ності у стресових проявах агресивних і субмісивних щурів. Зокрема, реакції агресивних тварин є більш виразними з боку інтегральних показників стресу (зменшення селезінки, ураження слизової оболонки шлунку) та різноспрямованою реакцією ЦНС, що може бути результатом активізації переважно симпатoadреналової системи. Разом з тим, стресові порушення у субмісивних щурів є менш виразними, а деякі показники (рівень вітаміну С у надниркових залозах) свідчать про можливість переважного впливу глюкокортикоїдної ланки адаптації до стресу.

Антистресова дія таурину за абсолютною кількістю показників є більш виразною у субмісивній групі тварин.

Висновки

1. За умов моделі емоційного стресу «Сенсорний контакт», відбуваються зміни з боку ЦНС, інтегральних показників стресу та фагоцитарної активності, які свідчать про збудження ЦНС, наявність стресової напруги та пригнічення імунітету у щурів.
2. Застосування таурину (20 мг/кг) призводить до гальмівного впливу на ЦНС, нормалізуючої дії на інтегральні показники стресу, а також підвищення бактерицидної активності нейтрофілів.
3. Одержані результати можливо вважати теоретичним обґрунтуванням застосування таурину в якості стреспротектора для корекції порушень стресового генезу.

1. Барабой В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. – К.: Фітосоціоцентр, 2006. – 424 с.
2. Никонов В.В. Стресс: Современный патофизиологический подход к лечению. – Харьков: Консул, 2002. – 240 с.
3. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. – Харьков: Здоров'я, 1983. – 134 с.
4. Киричек Л.Т. Экспериментальное обоснование применения нейротропных средств при иммобилизации: Автореф. дисс...д-ра мед. наук. – К., 1986. – 36 с.
5. Арушанян Э.Б. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. – 2, (62) – С. 73–74.
6. Надирадзе З.О., Уманский В.Ю., Шмалько Ю.Л., Гачечиладзе А.Г. // Физиологический журн. – 1991. – Т.37., № 2. – С. 53–59.
7. Chesney R.W. // Adv. Pediatr. – 1985. – V.32. – P. 1–42.
8. Заволовская Л.И., Елизарова Е.П., Орлов В.А. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1995. – Т.58, № 6. – С. 29–32.
9. Оруджев Я.С., Ростовщиков В.В. // Соц. и клинич. психиатрия. – 1998. – № 3. – С. 78–81.
10. Шейбак Л.Н., Нефедов Л.И. // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1995. – № 5. – С. 48–52.
11. Kudryavtseva N.N. // Aggress. Behav. – 1991. – V.17, № 5. – P. 285–291.
12. Сперанский С.В. // Фармакология и токсикология. – 1965. – № 1. – С. 123–124.

13. Кудрявицкий А.И. // Лаб. Дело.– 1985.– № 1.– С. 45–47.

14. Звягинцева Т.В., Киричек Л.Т., Кратенко А.С. и др. // Экспериментальная та клінічна медицина.– 2006.– № 3.– С. 33–36.

Т.В.Звягинцева, Л.Т.Киричек, А.С.Кратенко

Коррекция таурином состояния ЦНС, надпочечников и фагоцитарной активности при экспериментальном стрессе

Таурин (20 мг/кг) в условиях эмоционального стресса «Сенсорный контакт» нормализует функциональное состояние ЦНС по данным СПП и «открытого поля» и интегральные показатели стресса, а также повышает бактерицидную активность нейтрофилов. Антистрессовое действие таурина более выражено в субмиссивной группе животных, нежели в агрессивной. Полученные результаты свидетельствуют о политропной активности таурина, что позволяет считать его перспективным стресспротектором.

T.V.Zvjagintseva, L.T.Kiricheck, A.S.Kratenko

Correction of the CNS, adrenal glands states and phagocytal activity by taurine at the experimental stress action

Taurine (20 mg/kg) at the emotional stress «Sensor contact» action normalizes functional statement of CNS according to STI and «open field» tests. Taurine normalizes integrative stress indexes, increases neutrophyls bactericidal activity. Antistress action of taurine is more effective in the submissive animal group than in the aggressive one. The results show polytropic taurine activity which allows us to presume the substance to be a perspective stressprotector.

Надійшла: 20.06.08 р.

Контактна особа: Звягинцева Тетяна Володимирівна, д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет, б.4, пр. Леніна, м. Харків, 61022. Тел. (057) 707-72-01

УДК 612.397.81:615.035:612.014.1:591.2

О.П.Данченко, О.О.Пентюк*

Вплив триметазидину, тіотриазоліну, таурина та убихінону на гіпохолестеринемічну дію симвастатину у щурів з експериментальною гіперхолестеринемією

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Симвастатин, як і інші гіполіпідемічні засоби, є важливою складовою комплексного лікування хворих з серцево-судинною патологією і практично завжди застосовується в поєднанні з іншими лікарськими засобами – бета-блокаторами, нітратами, антиагрегантними та гіпотензивними препаратами. Останніми роками в клінічній практиці виник інтерес до препаратів метаболічної дії, які, тією чи іншою мірою, доповнюють фармакодинамічні властивості основних груп лікарських засобів, що застосовуються в кардіології. До них належать триметазидин, тіотриазолін, таурин, убихінон, які володіють кардіопротективни-

© Колектив авторів, 2008

ми та іншими цінними фармакологічними властивостями [1, 7–10]. Однак питання про доцільність поєднання цих препаратів із статинами до нинішнього часу залишається відкритим, оскільки невідомо, якою мірою вони здатні вплинути на фармакологічний ефект статинів і, зокрема, на їх гіполіпідемічну дію.

Мета дослідження – оцінити вплив триметазидину, тіотриазоліну, таурина та убихінону на гіпохолестеринемічну дію симвастатину у щурів з експериментальною гіперхолестеринемією.

Матеріали та методи. Піддослідними тваринами слугували 85 білих щурів-самців з початковою масою 180–230 г, яких утримували на стандартному сухо-