

Т.В.Звягінцева, Л.Т.Киричок, Г.С.Кратенко, Е.В.Карнаух,
Л.П.Черкас, С.Я.Ананько, Т.В.Ганзій

Експериментальне дослідження стреспротекторної дії інтерферону

Харківський національний медичний університет

Роль впливу стресових чинників на виникнення патологічних зрушень в організмі є загальновідомою [1–3]. Емоційний стрес (ЕС) є одним з найрозповсюдженіших факторів, що призводить до розвитку багатьох стресогенних захворювань, зокрема, стенокардії, гіпертонічної хвороби, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, цукрового діабету, неврозів, депресивних станів [3–5].

Досліджено велику кількість фармакологічних засобів, які мають стресзахисні властивості, зокрема, нейролептики, транквілізатори, антидепресанти, ноотропи, адреноблокатори, антиоксиданти, імуномодулятори та ін. [6]. Разом з тим, найбільш перспективними стреспротекторами можна вважати ті, які є ендогенними сполученнями та впливають на процеси саморегулювання та адаптації організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища. Численні дослідження свідчать про наявність антистресової дії у мелатоніну, глутамінової кислоти, триптофану, гліцину, похідних ГАМК, нейропептидів [7, 8].

Нині є доведеним зв'язок нервової та імунної систем, зокрема негативний вплив емоційного стресу на імунну систему [9]. Досліджено вплив цитокінів на деякі рецепторні системи головного мозку та імуномодуючу дію нейромедіаторів та нейропептидів [10, 11].

У зв'язку з викладеним вище, є доцільним вивчення, у якості стреспротектора, аутогенного глікопротеїну інтерферону – визнаного імуномодулятора та антивірусного засобу. Інтерферон активує клітинні гени, результатом чого є синтез білків, що інгібують утворення вірусної ДНК та РНК, підсилює експресію антигенів HLA на клітинних мембранах та підвищує ак-

тивність Т-клітин та природних кілерів [12]. Існують відомості про імуномодуючу дію інтерферону за умов імобілізаційного стресу [13], зокрема, спостерігається відновлення цитолітичної активності нормальних кілерів селезінки, функція якої була порушеною при імобілізаційному стресі. Також привертають увагу результати, що свідчать про центральну дію інтерферону, яка пов'язана з нейромедіаторними процесами (дофамін-, серотонін- та ГАМК-ергічними), впливом на опіоїдну систему ЦНС (ендорфіноподібна дія), сон та ЕЕГ. Визначено підвищений вміст інтерферону в сироватці хворих на психози, вплив інтерферону на функції лобної долі головного мозку, яка відповідає за моторну і когнітивну діяльність [14]. Таким чином, наявність непрямого нейромедіаторного впливу на ЦНС у інтерферону є підставою до вивчення його стреспротекторної дії.

Враховуючи викладене вище, метою нашого дослідження є вивчення антистресової дії інтерферону на моделі емоційного стресу «Конфлікт аферентних подразнень».

Матеріали та методи. Досліди виконано на 54 білих статевозрілих щурах лінії Вістар, обох статей з масою тіла 160–220 г. У роботі використано модель емоційного стресу (ЕС) «Конфлікт аферентних подразнень» [15], в основу якої покладено дію екстерорецептивних подразників (світло 150 Вт, звук 80 дБ) з періодичним ноцицептивним підкріпленням (електричний струм напругою 20 Вт). При цьому, чередування між собою подразників, що використовувалися, з електричним струмом відбувається в різній послідовності, безсистемно. Тому, навіть при однакових інтервалах між їх дією, у тварин виникають труднощі у формуванні за-

хисту від емоційно-стресового фактору. Тривалість ЕС складала 2 години.

У роботі використовували лейкоцитарний інтерферон (ІФ) виробництва «Біолек» (Харків), який вводився у дозі 2 МО/кг інтраназально за 1 годину до ЕС.

Для вивчення ЦНС, серцево-судинної, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи дослідження склалися із трьох серій, кожна з яких виконувалася на 3 групах дослідів по 6 щурів у групі:

1. Інтактний контроль, в якому щури не підлягали стресу і одержували дистильовану воду за аналогічних умов дослідів.
2. ЕС, в якому щури підлягали стресу (контроль на патологію).
3. Дослід з інтерфероном на фоні стресу, в якому щури підлягали стресу і одержували інтерферон.

Вплив стресу та антистресову дію препарату вивчали відповідно до методичних вказівок [16]. Функціональний стан ЦНС досліджували за величиною сумаційно-порогового показника і показниками емоційно-поведінкової реакції у «відкритому полі». Реакцію серцево-судинної системи на стрес оцінювали за даними ЕКГ у II стандартному відведенні: частотою серцевих скорочень (ЧСС), амплітудою зубця Т та R і за рівнем артеріального тиску (АТ), що вимірювався за електроп'єзографічним методом. Про стан надниркових залоз судили за величиною коефіцієнта їх маси, перерахованою у відсотках до загальної маси щурів, вмісту аскорбінової кислоти в надниркових залозах, 11-ОКС у плазмі крові та надниркових залозах. Для оцінки інтенсивності вільнорадикальних процесів ПОЛ визначали рівень продуктів, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП): малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК) у крові.

З інтегральних показників стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС) використовували коефіцієнти маси тимусу і селезінки та стан слизової оболонки шлунка, в якій візуально відмічали кровонаповнення, складчастість, крововиливи, виразки.

Результати та обговорення. За умов ЕС у щурів виникає ціла низка пору-

шень з боку ЦНС та інших виконавчих органів, сукупність яких свідчить про розвиток реакції тривоги. Як видно з рис. 1, порушення орієнтовно-дослідницької реакції виражаються в зниженні рухової активності тварин за даними «відкритого поля»: кількість пересічених квадратів статистично достовірно зменшується, відмічається тенденція до зниження кількості числа вертикальних підйомів у 1,3 раза і обстежених отворів у 1,9 раза ($P > 0,05$), разом з тим, СПП практично не змінюється. З емоційних показників, зменшується кількість вмивань та дефекацій на 50–60 % ($P < 0,05$), а кількість уринацій не змінюється.

Застосування ІФ при ЕС не призводить до статистично достовірної зміни СПП, горизонтальної та пошукової активності, які пригнічено стресом, але значно відновлює ($P < 0,05$) кількість вмивань та підвищує кількість дефекацій у 4 рази, що свідчить про активізуючий вплив ІФ на емоційні реакції (рис. 1).

ЕС викликає зміни функціонального стану серцево-судинної системи, які свідчать про виникнення стресової напруги. Результати електрокардіографічних досліджень демонструють наявність тенденції до збільшення ЧСС на 8,9 % ($P < 0,1$); порушення біоелектричної активності міокарда виявляються у вигляді тенденції до зниження амплітуди зубця Т на 11 % ($P < 0,1$), порівняно з контролем, та статистично достовірного збільшення амплітуди зубця R на 96 % ($P < 0,05$) (рис. 2).

Також було виявлено вплив ЕС на рівень АТ – статистично достовірне його підвищення на 10 %.

Вплив ІФ на функціональний стан серцево-судинної системи при ЕС є таким: статистично достовірно зменшується ЧСС (на 19 %, $P < 0,05$), відновлюється до норми амплітуда зубця R ($P < 0,05$); стресова гіпертензія має тенденцію до зниження (на 6 %, $P < 0,1$), але амплітуда зубця Т зменшується навіть нижче за стресовий рівень, що може свідчити про поглиблення ішемії міокарда. Під впливом ІФ рівень АТ має тенденцію до нормалізації ($P < 0,1$) (рис. 2). Реакція тривоги у

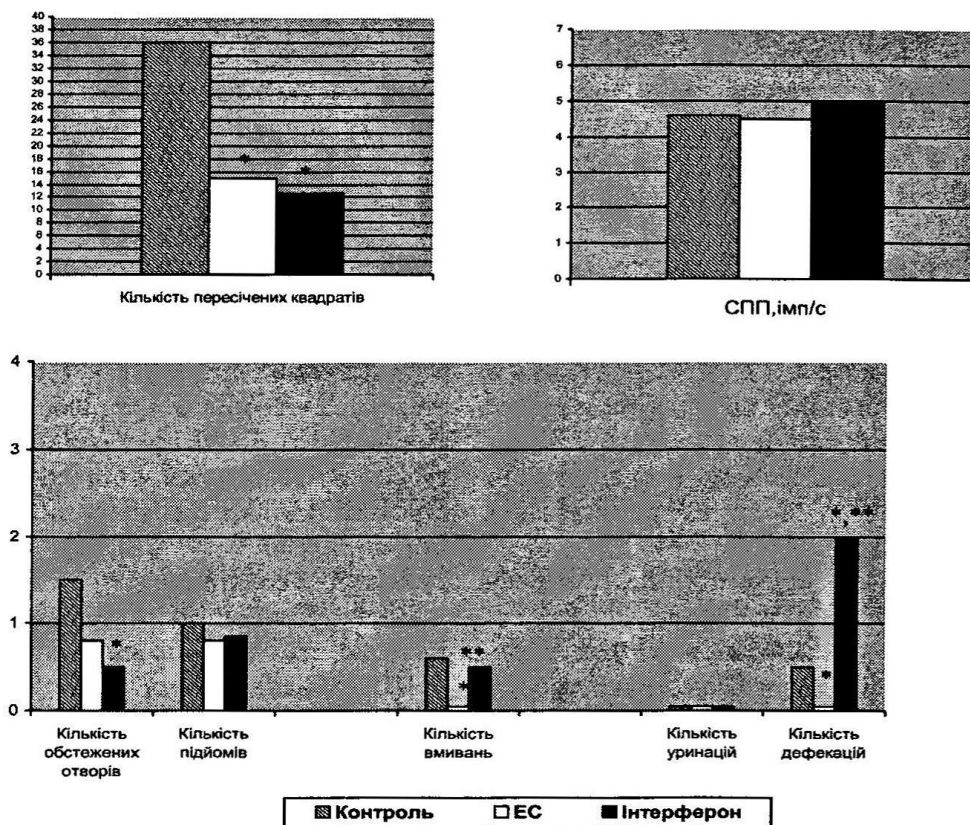


Рис. 1. Вплив інтерферону на стан ЦНС у щурів при емоційному стресі.
Примітка: на цьому та наступних малюнках $n = 6$, * – $P < 0,05$ порівняно з контролем, ** – $P < 0,05$ порівняно з ЕС.

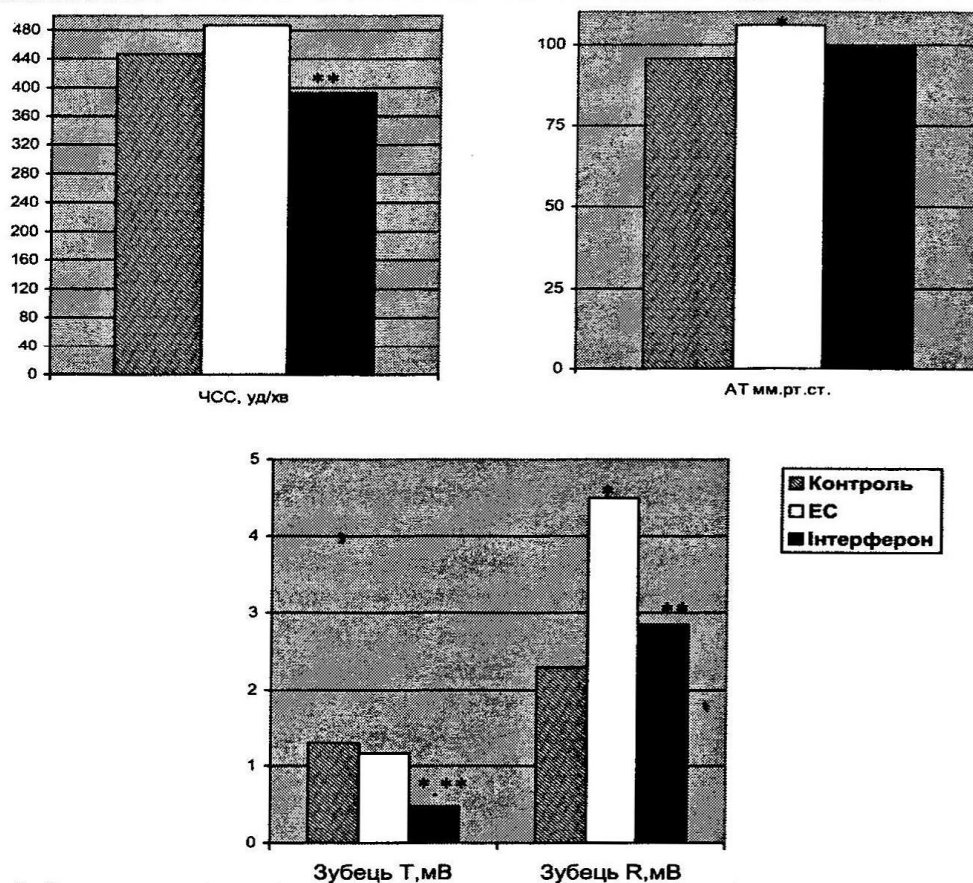


Рис. 2. Вплив інтерферону на функціональний стан серцево-судинної системи у щурів при емоційному стресі.

щурів, за умов впливу ЕС, проявляється у вигляді виразних змін з боку надниркових залоз. Збільшується на 11 % коефіцієнт маси надниркових залоз ($P < 0,05$). Вміст аскорбінової кислоти в тканині надниркових залоз статистично достовірно виснажується на 38 %, а вміст 11-ОКС достовірно зростає в 2,9 раза у тканинах надниркових залоз і в 7,3 раза у плазмі крові (рис. 3).

Також, при ЕС відмічаються статистично достовірні зміни коефіцієнту маси тимуса, що зменшується на 53 % відносно контролю. Решта досліджених показників залишається стабільною до умов ЕС (рис. 4). Макроскопічне дослідження слизової оболонки шлунка при ЕС свідчить, що у всіх щурів має місце гіперемія, набряк, ін'єктованість складок, у 50 % тварин краплинні крововиливи та великий крововилив у одному випадку.

Застосований за цих умов ІФ нормалізує вміст аскорбінової кислоти в надниркових залоз, знижує на 33 % коефіцієнт маси надниркових залоз та на 53,7 % вміст 11-ОКС у плазмі крові

(рис. 3). Водночас з тим, вміст 11-ОКС у тканинах надниркових залоз та коефіцієнти маси тимуса та селезінки не відрізняються від ЕС ($P > 0,05$) (рис. 3, 4). Стан слизової оболонки шлунка під впливом ІФ поліпшується за умов ЕС: у 83 % щурів патологічні зміни відсутні і лише в одному випадку є краплинні крововиливи.

Підсилення реакцій вільнорадикального ПОЛ є одним з ключових патогенетичних механізмів стресреакції. При використаній моделі ЕС статистично достовірно зростає рівень МДА в сироватці крові в 4,8 раза ($P < 0,05$) та вміст ДК – у 3,3 раза ($P < 0,05$).

Результати проведених дослідів свідчать про те, що введення ІФ нормалізує рівень МДА практично до рівню контролю ($P > 0,05$). Рівень ДК при цьому знижується ($P < 0,05$) відносно ЕС на 20 %, але не відновлюється до норми (рис. 5).

Таким чином, за умов дослідженої моделі ЕС, спостерігається функціональний розлад ЦНС, серцево-судинної, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирко-

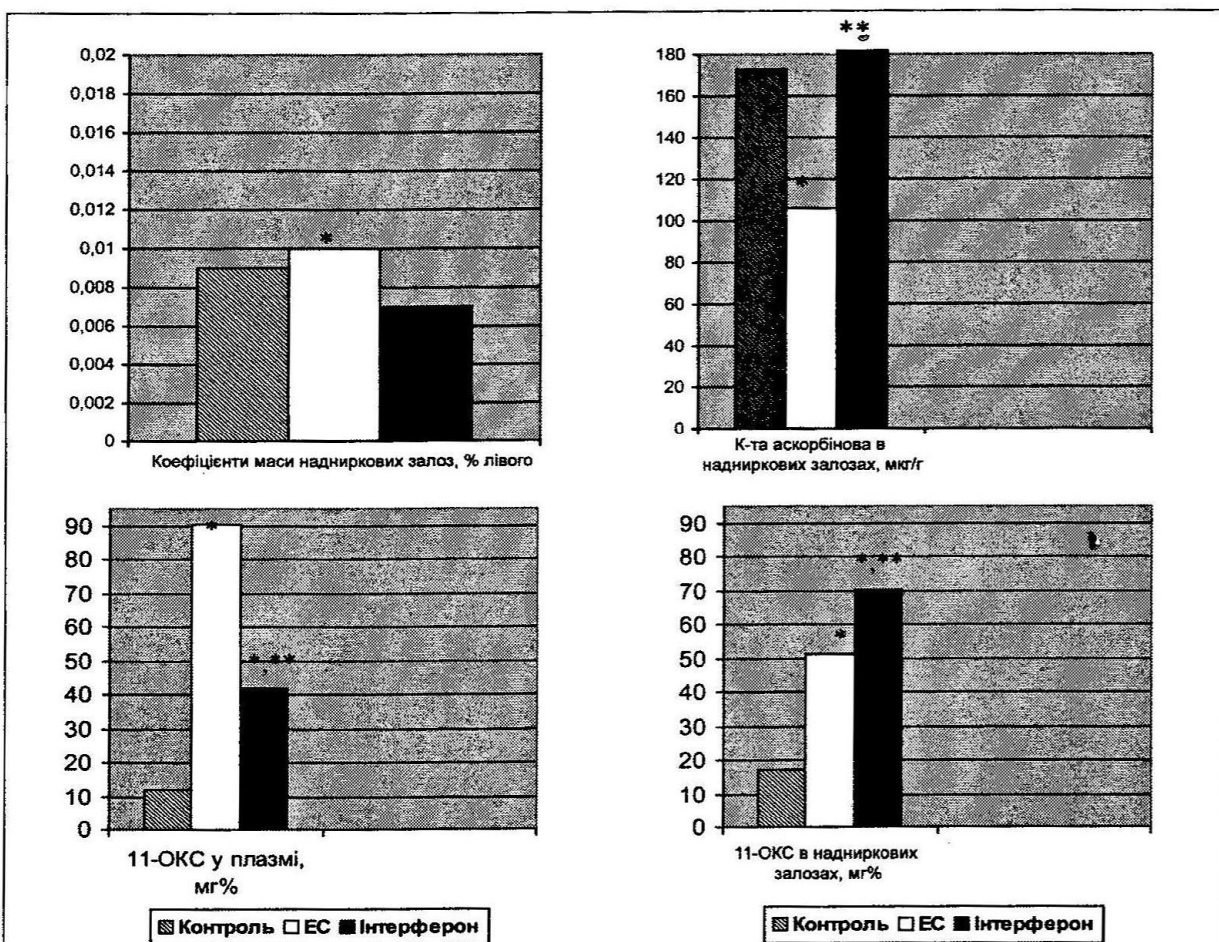


Рис. 3. Вплив інтерферону на стан надниркових залоз у щурів при емоційному стресі.

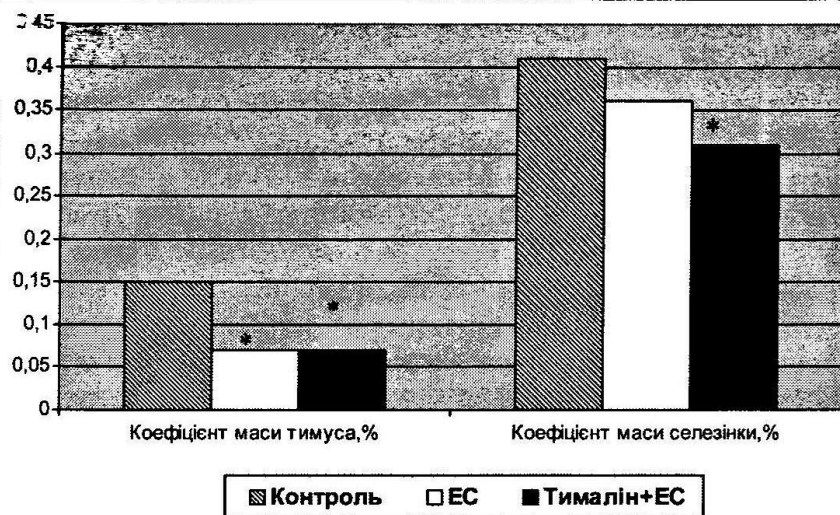


Рис. 4. Вплив інтерферону на інтегральні показники гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у щурів при емоційному стресі.

вої систем та стрес-індуковане підсилення процесів вільно-радикального ПОЛ. Зокрема, знижується рухова активність тварин у «відкритому полі», відбувається активація симпато-адреналової ланки регуляції серцево-судинної системи, що супроводжується тахікардією, явищами ішемії міокарда та артеріальною гіпертензією. Разом з тим, стресовий вплив викликає підвищення напруженості кортикостероїдної функції у щурів: виснажується вміст аскорбінової кислоти на 38 % та зростає 11-ОКС у 2,9 раза у тканинах надниркових залоз і в 7,3 раза у плазмі крові. Стрессова реакція також порушує стан ГГНС за інтегральними показниками, зокрема, статистично достовірно зменшуються коефіцієнти ма-

си тимусу, а при візуальному дослідженні слизової оболонки шлунка мають місце гіперемія, набряк, крововиливи, що відображає наявність дистрофічних процесів. Підвищення рівня МДА у 4,8 раза та ДК у 3,3 раза в сироватці крові свідчить про стрес-індуковане підсилення процесів вільно-радикального ПОЛ, за умов дослідженої моделі ЕС.

Вивчення показників стресового напруження організму при попередньому введенні ІФ свідчить про те, що досліджений препарат має стресзахисну дію. ІФ різноспрямовано впливає на ЦНС за умов стресу: пригнічує пошукову активність та, водночас, відновлює позитивні емоційні реакції, що може бути непрямим свідченням його нейромедіаторної дії. Порушені стресовим впливом показники серцево-судинної системи під впливом ІФ відновлюються частково: добігають норми ЧСС та амплітуда зубця R, артеріальний тиск має тенденцію до нормалізації. Відновлюються також коефіцієнти маси надниркових залоз, вміст аскорбінової кислоти та 11-ОКС у плазмі крові, поліпшується стан слизової оболонки шлунка.

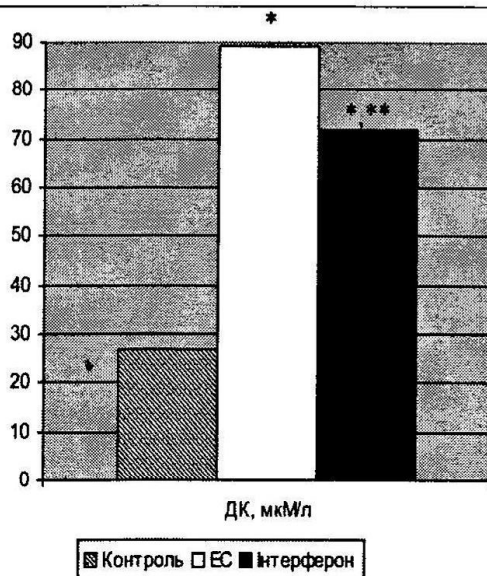
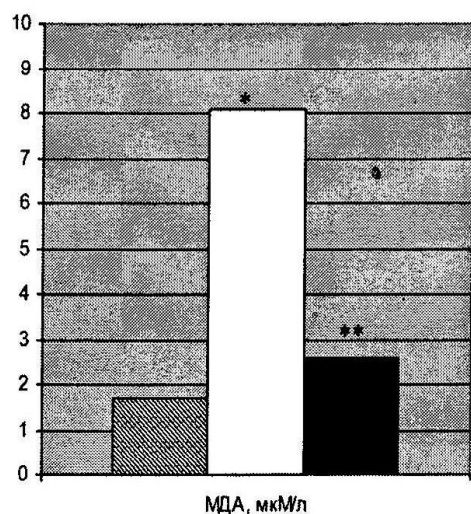


Рис. 5. Вплив інтерферону на стан процесів ПОЛ при емоційному стресі.

Проявом антиоксидантної дії інтерферону можна вважати його нормалізуючий вплив на рівень ТБК АП та ДК, який був підвищеним при ЕС.

Таким чином, одержані результати дослідів свідчать про наявність стреспротекторних властивостей у ІФ, що дає підставу для їх подальшого вивчення.

Висновки

1. Інтерферон, досліджений на моделі експериментального емоційного

стресу «Конфлікт аферентних подразнень», чинить стреспротекторну дію.

2. Антистресові властивості інтерферону проявляються у вигляді оптимізації функцій ЦНС, антиоксидантної дії та захисту деяких показників серцево-судинної системи.

3. Інтерферон захищає слизову оболонку шлунка від стресового впливу, шляхом нормалізації стану надниркових залоз. €

1. Барабой В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. – Киев: Фитосоцио-центр, 2006. – 424 с.
2. Никонов В.В. Стресс. Современный патофизиологический подход к лечению. – Харьков: Консул, 2002. – 237 с.
3. Anderson M.D. Stress management for chronic disease /Ed. by M.L.Russel. – N.Y.: Pergamon Press, 1988. – P. 3–13.
4. Вальдман А.В. // В кн.: Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. – Л.: Первый ЛМИ, 1978. – С. 7–13.
5. Александровский Ю.А. // Международный мед. журн. – 1999. – № 3. – С. 87–82.
6. Дев'яткина Т.О., Важнича О.М. // Ліки. – 2000. – № 1–2. – С. 44–50.
7. Киричек Л.Т., Звягинцева Т.В., Щербакова-Шлотгауэр Н.Р. и др. // Медицина сегодня и завтра. – 2004. – № 34. – С. 19–25.
8. Раевский К.С., Романова Г.А. Кудрин В.С., Маликова Л.А. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – Т.123, № 4. – С. 32–36.
9. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: АПП «Джангар», 2000. – 184 с.
10. Бутенко Г.М., Терешина О.П. // Международный мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 91–94.
11. Shafit Y., Terman G.W., Martin F.C. et al. // J. immunol. – 1995. – V.135, № 2. – P. 834–837.
12. Ершов Ф.И. // Вопр. вирусол. – № 6. – С. 247–252.
13. Сухих Г.Т., Меерсон Ф.З., Ванько Л.В., Фукс Б.Б. // Вестник АМН СССР. – 1983. – № 11. – С. 16–20.
14. Алиев Н.А., Мустафаев М.А. // Невропатология. – 1992. – № 4. – С. 65–72.
15. Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М. Модели и механизмы эмоциональных стрессов. – Харьков: Здоровье, 1983. – 134 с.
16. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації /За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. – К., 2001. – 568 с.

**Т.В.Звягинцева, Л.Т.Киричек, А.С.Кратенко, Э.В.Карнаух,
Л.П.Черкас, С.Я.Ананько, Т.В.Ганзий**

Экспериментальное исследование стресспротекторного действия интерферона

Изучено антистрессовое влияние интерферона (2 МЕ/кг) на модели эмоционального стресса «Конфликт аферентных раздражений». Выявлено, что стресспротекторный эффект препарата проявляется в виде оптимизации функций ЦНС, антиоксидантного действия и нормализации деятельности сердечно-сосудистой системы. Интерферон предотвращает поражения слизистой желудка в условиях экспериментального стресса путем защиты гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

**T.V.Zvyagintseva, L.T.Kirichek, A.S.Kratenko, E.V.Karnauh, L.P.Cherkas,
S.Y.Ananko, T.V.Ganziy**

Experimental investigation of interferone stressprotective action

Interferones antistressive action on «Conflict of afferent irritations» model emotional stress was determined. Stressprotective effect of the medicine was realized by CNS functions optimization, antioxidant action, hypotensive, cardioprotective action. Interferone protects mucose membrane in experimental emotional stress by hypothalamo-hypophizeal-suprarenal system protection.