

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА И СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ У КРЫС

Привалова И.Л.¹, Камал Э.Т.¹, Брусенцев И.А.², Егельская Л.А.³

¹ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, Курск, e-mail: kurskmed@mail.ru

²ФГБОУ ВПО «Курская ГСХА», Курск, e-mail: kurskgsha@gmail.com

³ЮЗГУ, Курск, e-mail: rector@swsu.ru

В экспериментах на крысах исследована электрическая активность (ЭА) отделов желудка, двенадцатиперстной кишки и сердца в условиях экспериментального язвообразования. Введение даларгина крысам с ацетатной моделью язвы с 4-х по 6-е сутки после моделирования язвенного повреждения приводило к возрастанию интегрального коэффициента многосторонней скоррелированности (ИКМС) частоты электрической активности (ЧЭА) на 163,5 % ($p < 0,01$). ИКМС ЧЭА в группах животных, получавших даларгин ($0,800 \pm 0,21$), и здоровых животных ($1,068 \pm 0,10$) не обнаруживали статистически значимых различий. По данным корреляционного анализа, при введении даларгина сопряженность между ЧЭА тела желудка (ТЖ) и частотой возникновения импульсов в сердечной мышце (ЧСС) возрастала в 2,6 раза ($p < 0,05$). Результаты проведенного исследования позволяют сделать выводы об участии даларгина в поддержании устойчивой системной организации гастроудоденального комплекса (ГДК) и модуляции кардиогастральных взаимоотношений.

Ключевые слова: гастроудоденальный комплекс, электрическая активность, экспериментальное язвообразование, кардиогастральные взаимоотношения, даларгин.

DALARGIN MODULATING EFFECT ON THE ELECTRICAL ACTIVITY OF THE GASTRODUODENAL COMPLEX AND HEART EXPERIMENTAL ULCERATION IN RATS

Privalova I.L.¹, Kamal E.T.¹, Brusencev I.A.², Egelskaya L.A.³

¹Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: kurskmed@mail.ru

²Kursk State Agricultural Academy, Kursk, e-mail: kurskgsha@gmail.com

³Southwest State University, Kursk, e-mail: rector@swsu.ru

In the experiments on rats, studied electrical activity (EA) of the stomach, duodenum and heart in experimental ulcer formation. Injecting dalargina to rats with ulcers acetate model with 4 to 6 days after modeling ulcerative damage led to an increase in the integral coefficient of correlation multilateral (ICCM) of the Pulseless electrical activity (PEA) to 163.5 % ($p < 0.01$). ICCM PEA in groups of animals treated with dalargin ($0.21 + 0.800$) and healthy animals ($0.10 + 1.068$) showed statistically significant differences. According to the correlation analysis with the i Injection dalargin association between the PEA gastric body (GB), and the frequency of occurrence of pulses in the heart muscle (HR) increased 2.6-fold ($p < 0.05$). The results of this study allow us to make conclusions about the participation dalargina in sustainable systemic organization of the gastro duodenal complex (GDC) and modulation cardio-gastric relationships.

Keywords: gastroduodenal complex, electrical activity, experimental ulceration, cardio-gastric relationships, dalargin.

Введение. В настоящее время участие опиоидных пептидов в регуляции висцеральных функций подтверждено многочисленными исследованиями [6], что послужило основанием для использования их синтетических аналогов в клинической практике [1]. Основой физиологических и клинических их эффектов является взаимодействие данной группы пептидов с периферическими опиатными рецепторами, которые обнаружены в висцеральных органах и имеют высокую плотность в структурах ЖКТ [10]. Вероятно, с этим связано то, что первым синтетическим аналогом опиоидных веществ – энкефалинов –

стал даларгин, обладающий противоязвенной активностью, реализующий эффекты преимущественно через периферические δ -рецепторы [1]. По химической структуре даларгин (Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg) отличается от природного лейцин-энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu). В крови даларгин расщепляется на несколько фрагментов, два из которых – N-терминальные пентапептид и тетрапептид – обладают опиоидноподобной активностью [1]. В современной гастроэнтерологии даларгин не является компонентом эрадикационной терапии, однако используется в лечении длительно незаживающих язв, в связи со способностью стимулировать регенерацию, убедительно доказанной в экспериментальных исследованиях [1, 6]. Применение даларгина в кардиологии обусловлено его кардиопротекторным и антиишемическим действием [7]. Кроме того, в последние годы интерес к даларгину возрастает в связи с его широким адаптивным действием и возможностью патогенетической терапии сочетанных заболеваний [2]. Однако механизмы модуляции внутри- и межсистемных взаимоотношений, а также их количественные характеристики остаются не вполне выясненными.

Цель работы: изучить влияние даларгина на электрическую активность гастродуоденального комплекса и сердца в условиях экспериментального язвообразования у крыс.

Методы исследования. Исследование проводили на беспородных белых крысах массой 250–300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария медико-биологической клиники КГМУ. В двух группах животных воспроизводили ацетатную модель язвенного повреждения желудка, которая используется для изучения развития и заживления хронических язв [9]. Для этого животных наркотизировали с помощью хлоралгидрата (300 мг/кг в/б), затем после срединной лапаротомии в области антрального отдела желудка производили аппликацию ледяной уксусной кислоты [5, 9]. Затем подсушивали поверхность желудка и ушивали брюшную полость. Животным опытной группы (группа № 3) в течение 3 суток (4–6 сутки после аппликации кислоты) осуществляли внутрибрюшинное введение 0,1 мл раствора даларгина в дозе 0,4 мг/кг, рассчитанной с учётом метаболического коэффициента [8]. Животным контрольной группы (группа № 2) вводили физиологический раствор в том же объеме. Для оценки исходного состояния электрической активности служили ложнопериабдоминальные животные, которым производилась срединная лапаротомия без моделирования язвенного повреждения (группа № 1).

На 7-е сутки после моделирования хронического язвенного повреждения желудка животным всех исследуемых групп производили релапаротомию и имплантировали петельчатые серебряные электроды в мышечную оболочку тела желудка (ГЖ), пилорического отдела (ПО) и двенадцатиперстной кишки (ДК). Запись ЭА отделов желудка

и двенадцатиперстной кишки проводили путём прямой многоканальной электрогастрографии с использованием многоканального регистратора «Биоскрипт» (BST-1). Анализировали частотные и амплитудные характеристики ЭА гладких мышц желудка и двенадцатиперстной кишки. Синхронно регистрировали ЭКГ с использованием трехканального электрокардиографа Bioscare ECG-300G в стандартных (I, II, III) и усиленных от конечностей (aVR, aVL и aVF) отведениях.

Полученные данные проверялись на нормальность распределения с использованием тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественной оценки тесноты связей рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона (в случае нормального распределения) или коэффициенты корреляции Спирмена. На основании данных корреляционного анализа составлялись корреляционные плеяды, позволяющие оценить в целом архитектуру связей в системе ГДК и кардиогастральные связи. Для оценки системной организации ГДК рассчитывались показатели многосторонней скоррелированности [3, 4]. В зависимости от формы распределения для оценки статистической значимости различий между выборками применяли критерии Стьюдента или Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

На седьмые сутки после воспроизведения ацетатной язвы средние значения частоты ЭА статистически значимо превышали исходные во всех исследуемых отделах гастродуоденального комплекса. Введение даларгина приводило к снижению частоты возникновения импульсов в ТЖ (на 10,5 %, $p < 0,05$) и ПО (на 13,2 %, $p < 0,05$). Частота сердечных сокращений (ЧСС) в группе животных с моделью язвенного повреждения значимо отличалась от значений ЧСС у интактных животных и крыс, получавших даларгин (табл. 1).

В группе животных с введением даларгина не обнаруживалось значимых коэффициентов корреляции, отражающих тесноту взаимосвязей между ЧХ ДК и отделами желудка. Полученные результаты близки к исходным значениям, где в сопоставлении ПО-ДК также отсутствовали линейные корреляционные связи между ЧХ ПО и ДК, а в сопоставлении ТЖ-ДК они были слабыми ($r=0,154 \pm 0,07$). В группе животных, которым не вводили даларгин, на седьмые сутки после моделирования язвенного повреждения желудка корреляционные связи ПО желудка с другими исследуемыми отделами ГДК становились более тесными (средние значения r в сопоставлении ТЖ-ПО возрастали с $0,246 \pm 0,07$ ** до $0,619 \pm 0,04$ ** ($p < 0,01$), а в сопоставлении ПО-ДК с $0,103 \pm 0,07$ до $0,277 \pm 0,06$ ** ($p < 0,01$)). (рис. 1).

Значения частоты электрической активности компонентов гастродуоденального комплекса и ЧСС крысы после моделирования ацетатной язвы

Частота ЭА компонентов ГДК	Исходное состояние (группа №1, n = 30)	После моделирования ацетатной язвы	
		без введения даларгина (группа №2, n = 26)	с введением даларгина (группа №3, n=27)
ТЖ	1,88 ± 0,2	3,76±0,09**	3,37±0,09*
ПО	2,3 ± 0,2	4,46±0,10**	3,87±0,10*
ДК	1,69 ± 0,2	2,41±0,07**	2,31±0,07
ЧСС	295,5 (230,0; 333,0)	267,0 (216,0; 465,0) *	262,0 (217,0;352,0) *

Примечания:

1. Для частоты ЭА компонентов ГДК указаны значения $M \pm m$.
2. Для ЧСС указаны медиана, 25 и 75 процентиля: Me (25; 75).
3. Статистически значимые различия обозначены: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

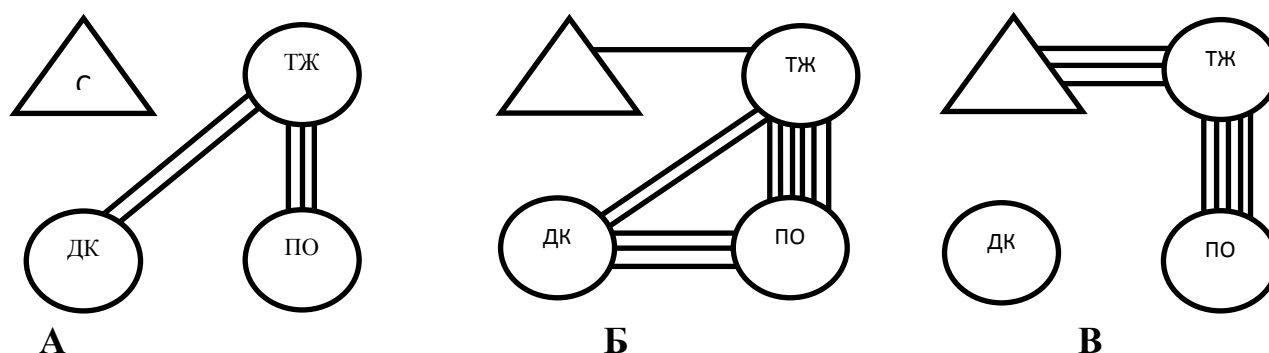


Рис. 1. Корреляция частотных характеристик электрической активности сердца, отделов желудка и двенадцатиперстной кишки крысы в исходном состоянии (А) и после моделирования язвенного повреждения желудка (Б – без введения даларгина, В – в условиях введения даларгина)

Корреляционный анализ позволил также установить, что при введении даларгина в условиях моделирования язвенного повреждения между ЧСС и ЧЭА ТЖ формировались корреляционные связи средней силы, у животных контрольной группы (с введением 0,9 % р-ра NaCl) эти связи были слабыми, а у здоровых животных (в исходном состоянии) отсутствовали (рис.1).

Для оценки системной организации ГДК использовались также показатели многосторонней скоррелированности ЧХ ЭА, которые выявляют «системообразующий вклад» или степень причастности каждого компонента к изучаемой системе [9]. На 7-е сутки после моделирования язвенного повреждения желудка значения показателя многосторонней скоррелированности возрастали для ТЖ на 94,3 % ($p < 0,01$), для ПО – на 264,2 % ($p < 0,01$),

для ДК – на 182,5 % ($p < 0,01$). а интегральный коэффициент многосторонней скоррелированности ЧХ ЭА увеличивался на 163,5 % ($p < 0,01$), что указывает на усиление «жесткости» системной организации ГДК (табл. 2).

Таблица 2

Изменение показателей многосторонней скоррелированности (Σ_r) ЧХ ЭА компонентов ГДК крыс после моделирования ацетатных язв

Компоненты ГДК	Исходное состояние контроль	После моделирования ацетатной язвы			
		без введения даларгина	Сдвиг в%	с введением даларгина	Сдвиг в %
ТЖ	0,400 \pm 0,07	0,777 \pm 0,04	+94,3**	0,534 \pm 0,05	-31,3*
ПО	0,246 \pm 0,07	0,896 \pm 0,03	+264,2 **	0,534 \pm 0,05	-40,4**
ДК	0,154 \pm 0,07	0,435 \pm 0,04	+182,5 **	-	-
$\Sigma_{\text{интегр.}}$	0,800 \pm 0,21	2,108 \pm 0,11	+163,5 **	1,068 \pm 0,10	-49,3**

Примечания:

1. Значения Σ_r рассчитывались с учетом статистически значимых коэффициентов корреляции.
2. Статистически значимые различия обозначены: * – $p < 0,05$; * * – $p < 0,01$.

В группе животных, получавших даларгин, многосторонняя скоррелированность была выше по сравнению со здоровыми животными лишь в ПО желудка (на 117,1 %, $p < 0,01$), в ТЖ она не отличалась от значений контрольной группы, а в ДК уменьшалась вплоть до отсутствия значимых показателей многосторонней скоррелированности. Следует обратить внимание на то, что интегральные коэффициенты многосторонней скоррелированности ЧХ ЭА группы животных, получавших даларгин (0,800 \pm 0,21), и здоровых животных (1,068 \pm 0,10) не обнаруживали статистически значимых различий (табл. 2).

Средние значения амплитуды ЭА всех исследуемых отделов ГДК у животных с моделью язвообразования (группа № 2) превышали исходные: в ТЖ на 28,3 % ($p < 0,05$), в ПО – на 43,6 % ($p < 0,05$), в ДК – на 29,8 % ($p < 0,05$). Введение даларгина приводило к значимому возрастанию амплитудных значений ЭА в ПО желудка на 23,7 % ($p < 0,01$) и тенденции к их снижению в ДК у крыс группы № 3 (рис. 2). Обнаруженные факты могут быть связаны с распределением опиатных рецепторов в оболочках и интрамуральных сплетениях желудка и двенадцатиперстной кишки крысы [10].

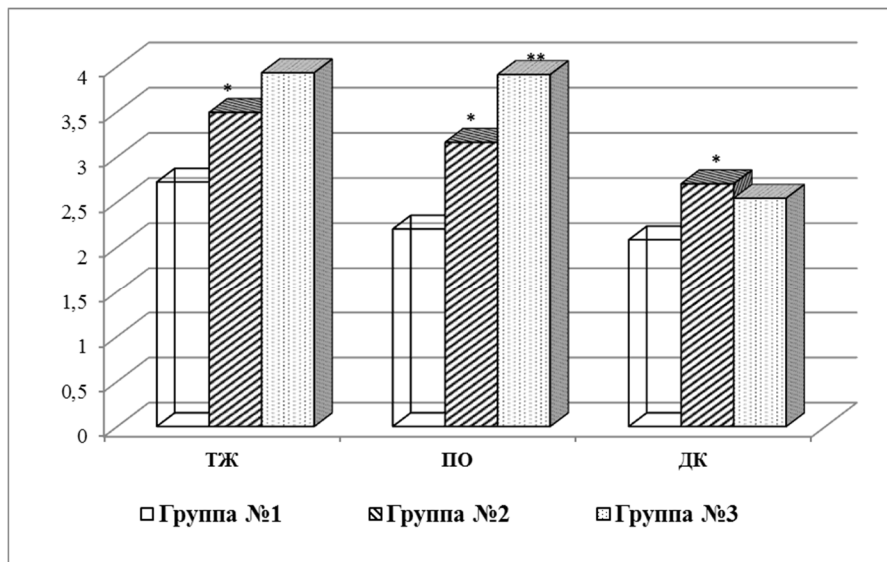


Рис. 2. Изменение амплитуды электрической активности компонентов гастродуоденального комплекса крыс после моделирования ацетатной язвы

Примечание: статистически значимые различия обозначены: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Корреляционный анализ амплитудных значений ЭА также подтверждает возрастание их скоррелированности по сравнению с исходными данными на седьмые сутки после моделирования язвенного повреждения между ТЖ и ПО (средние значения r возрастали на 134,6 % ($p < 0,05$), а также между ТЖ и ДК (значения r становились значимыми $0,171 \pm 0,06$) (рис. 3).

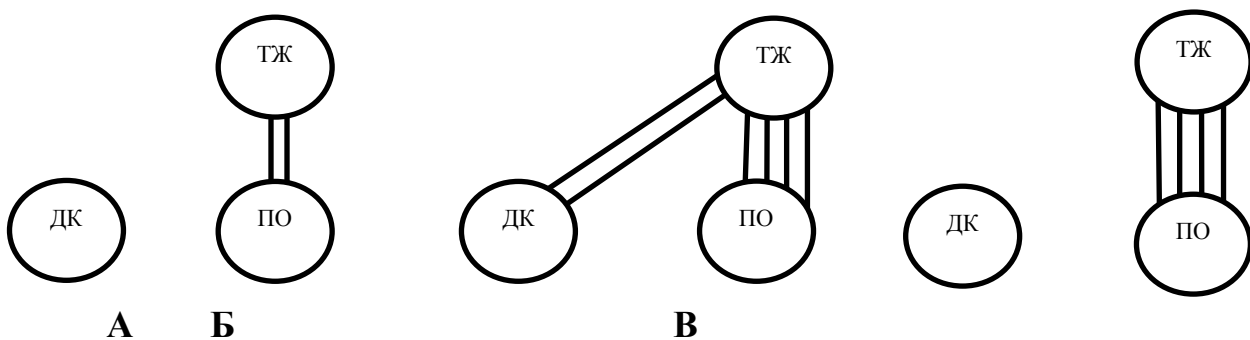


Рис. 3. Корреляция амплитудных характеристик электрической активности отделов желудка и двенадцатиперстной кишки крысы в исходном состоянии (А) и после моделирования язвенного повреждения желудка (Б – без введения даларгина, В – в условиях введения даларгина)

В группе животных, которым вводили даларгин, сохранялись лишь корреляционные связи средней силы между отделами желудка ($r = 0,401 \pm 0,05$) (рис. 3).

При анализе показателей многосторонней скоррелированности амплитудных значений ЭА между компонентами ГДК наиболее высокая суммарная скоррелированность была обнаружена в группе животных с моделью язвенного повреждения, не получавших даларгин

(табл. 3).

Таблица 3

**Изменение показателей многосторонней скоррелированности (Σr) АХ ЭА компонентов
ГДК крыс после моделирования ацетатных язв**

Компоненты ГДК	Исходное состояние	После моделирования ацетатной язвы			
		без введения даларгина	Сдвиг в%	с введением даларгина	Сдвиг в%
ТЖ	0,171 \pm 0,07	0,543 \pm 0,05	+217,5**	0,401 \pm 0,05	-26,2
ПО	-	0,372 \pm 0,05	-	-	-
ДК	-	-	-	-	-
$\Sigma_{\text{интегр.}}$	0,171 \pm 0,07	0,915 \pm 0,02	+435,1**	0,401 \pm 0,05	-56,2**

Примечания: см. табл. 2.

Введение даларгина приводило к её снижению, что подтверждает уменьшение жесткости системы за счет снижения скоррелированности между ее компонентами.

Заключение. В данном экспериментальном исследовании выявлено, что у животных в условиях моделирования язвенного повреждения желудка на седьмые сутки ЭА гладких мышц желудка и двенадцатиперстной кишки выше по сравнению с интактными животными. Это проявляется в увеличении средних значений амплитуды и частоты ЭА во всех исследуемых отделах гастродуоденального комплекса. Введение даларгина приводило к снижению частоты ЭА в ТЖ и ПО и возрастанию амплитуды ЭА в ПО желудка. Полученные результаты согласуются с известными данными о распределении опиатных рецепторов в желудочно-кишечном тракте крысы [10] и могут служить подтверждением активации центров связывания δ - лигандов, локализованных в слое циркулярных мышц.

Однако более информативными для данного исследования явились данные корреляционного анализа, которые позволили установить, что введение даларгина приводило к уменьшению скоррелированности ЧХ между отделами желудка и утрате корреляционных связей между исследуемыми отделами желудка и двенадцатиперстной кишкой. В то же время увеличивались средние значения коэффициентов корреляции между показателями ЧСС и частотой ЭА фундального отдела желудка.

Полученные результаты свидетельствуют об участии опиоидных структур в интегративных механизмах регуляции кардиогастральных взаимоотношений и механизмах адаптации гастродуоденального комплекса к повреждающим воздействиям.

Список литературы

1. Булгаков С.А. Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний / С.А. Булгаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – № 1. – С. 19-25.
2. Донцов А.В. Эффективность даларгина в коррекции цитокинового профиля у больных ИБС и метаболическим синдромом / А.В. Донцов // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2013. – № 1. – С. 41-45.
3. Дронова Т.А. Взаимоотношение компонентов эндокринной системы в норме и при заболеваниях органов пищеварения: автореф. дис. д-ра мед. наук. – Курск, 2004. – 46 с.
4. Функциональные взаимоотношения компонентов гастродуоденального комплекса и его афферентные реакции / А.В. Завьялов, О.А. Шевелев, Г.В. Бугорский, И.Л. Привалова // Вестник РАМН. – 1996. – № 1. – С. 3-6.
5. Короткие пептидные фрагменты гидролизата коллагена, обладающие противоязвенной активностью / Ю.А. Золотарев, К.Е. Бадмаева, З.В. Бакаева и др. // Биоорганическая химия. – 2006. – Т. 32. – № 2. – С. 192-197.
6. Опиоидергическая модуляция висцеральных функций / А.Н. Курзанов, В.М. Покровский, И.М. Быков и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – С. 570-574.
7. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Гросс Г.Д. и др. Феномен повышенной устойчивости сердца к аритмогенному действию ишемии и реперфузии при активации периферических опиатных рецепторов // Вестник аритмологии. – 2002. – № 26. – С. 77-90.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р. У. Хабриева. – М., 2005. – 832 с.
9. Okabe S. An overview of acetic acid ulcer models--the history and state of the art of peptic ulcer research / S. Okabe, K. Amagase // Biol. Pharm. Bull. – 2005. – Vol. 28. – No. 8. – P. 1321-41.
10. Nishimura E. Autoradiographic localization of mu- and delta-type opioid receptors in the gastrointestinal tract of the rat and guinea pig / E. Nishimura, A.M. Buchan, C.H. McIntosh // Gastroenterology. – 1986. – Vol. 91. – No. 5. – P. 1084-94.

Рецензенты:

Бобынцев И.И., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск;

Дронова Т.А., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Курского государственного медицинского университета, г. Курск.