

УДК 616.89–008.447+546.12+547.546]:599.323.4

## **ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ПРИ СИНДРОМІ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ ДИЗРЕГУЛЯЦІЇ ЗА УМОВ ДІЇ ГАЛОГЕНІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ НІТРОБЕНЗОЛУ**

**©В.М. Єльський, С.В. Зябліцев, І.В. Кокіна, Д.Ю. Кустов**

*Донецький національний медичний університет імені М. Горького*

**РЕЗЮМЕ.** Статтю присвячено оригінальному дослідженню ґрумінгу у щурів з експериментальним хронічним дерматитом, подібним до atopічного дерматиту людини та професійних дерматитів, спричинених дією галогенізованих похідних нітробензолу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** нейрогуморальна дизрегуляція, ґрумінг, atopічний дерматит, тринітрохлорбензол.

**Вступ.** Синдром нейрогуморальної дизрегуляції, якому притаманні дисбаланс процесів збудження і гальмування у корі головного мозку, функціональні розлади у підкіркових структурах з порушеннями обміну нейромедіаторів, неузгодженість вегетативної та ендокринної регуляції тощо, є однією з провідних ланок у патогенезі хронічних алергічних дерматозів. Наприклад, ек-

зацербация хронічних алергічних дерматозів, у тому числі – атопічного дерматиту та хронічних алергічних дерматитів, викликаних дією різноманітних шкідливих речовин промислового походження (галогенізованих похідних нітробензолу тощо), супроводжується гіперактивацією гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової та тиреоїдної систем, спричиненою надмірною збудливістю центральної нервової системи та підвищенням аферентної імпульсації з вогнищ ураження шкіри [1]. Ці зміни знаходять відображення у розладах вищої нервової діяльності хворої людини або тварини з моделлю відповідної патології.

**Мета дослідження** – вивчення змін ґрумінгу у щурів з експериментальним хронічним дерматитом (ЕХД), подібним до атопічного дерматиту людини та професійних дерматитів, спричинених дією галогенізованих похідних нітробензолу.

**Матеріал і методи дослідження.** ЕХД, подібний за макроскопічними, гістологічними та поведінковими ознаками до атопічного дерматиту людини, а також професійних дерматитів, відтворили за методикою Н. Yamashita et al. (2007) [2] у власній модифікації. При цьому 30 білим безпородним щурам-самцям масою 180 – 300 г періодично наносили на шкіру розчин 2,4,6-тринітрохлорбензолу (ТНХБ, пікрилхлориду) – речовини, що широко застосовується у хімічному виробництві і чинить як безпосередню подразнюючу, так і набагато тривалішу контактно-сенсibiliзуючу дію на організм. Контрольну групу склали 30 інтактних особин. Показники ґрумінгової активності: кількість елементарних ґрумінгових актів (ЕґА) – умивання, лизання, чухання та обтрушування, а також загальну кількість ЕґА, час ґрумінгу, інтенсивність і відсоток часу ґрумінгу, визначали за методикою Д.Ю. Кустова зі співавт. (2006) [3] в експериментальній групі з 15 до 45 доби дослідження (у період максимального розвитку проявів ЕХД), і порівнювали з такими ж показниками, отриманими при спостереженні за інтактними тваринами протягом 30 діб. Дані було оброблено статистично за допомогою пакетів прикладних програм “Medstat” (“Альфа”, 2004 р.) і “Statistica” (“Statsoft Inc.”, 1998 р.). Для обробки результатів дослідження застосовувалися методи описової статистики, обчислювалося значення середнього арифметичного ( $x_{\text{сеп}}$ ) і довірчого

інтервалу (ДІ) за  $\alpha=0,05$ . Для порівняння показників різних вибірок застосовувалися критерії перевірки статистичних гіпотез. При порівнянні двох вибірок, коли розподіл не відрізнявся від нормального, для порівняння середніх використовувалися критерій Стюдента, якщо ж розподіл ознак був відмінним від нормального – W-критерій Вілкоксона. Вірогідними в усіх випадках вважали відмінності за  $p \leq 0,05$ .

**Результати й обговорення.** При розвитку ЕХД у щурів ми спостерігали поступове формування поведінкових змін, що полягали у незначному зниженні кількості ЕґА умивання, лизання та обтрушування на тлі різкого підвищення кількості ЕґА чухання порівняно з інтактними особинами (табл. 1).

Як бачимо з таблиці 1, кількість актів умивання у щурів з ЕХД дещо знижувалась. Якщо норма цього показника, визначена в групі інтактних тварин, складала  $11,80 \pm 1,28$  ЕґА, то в експериментальній групі кількість актів умивання знижувалась до  $8,20 \pm 0,60$  ЕґА. Схожих змін зазнавала й лизальна активність: кількість актів лизання в нормі дорівнювала  $7,50 \pm 0,93$  ЕґА, а у щурів з ЕХД –  $6,60 \pm 0,52$  ЕґА. Звертає на себе увагу той факт, що кількість актів чухання в групі тварин з ЕХД, навпаки, збільшувалась майже у 3 рази: з  $6,13 \pm 0,88$  ЕґА до  $15,70 \pm 1,15$  ЕґА. Показник обтрушування не зазнавав помітних змін і становив у інтактних щурів  $3,30 \pm 0,64$  ЕґА, а у особин з ЕХД –  $3,20 \pm 0,61$  ЕґА.

При цьому в період максимальної вираженості проявів ЕХД спостерігалось зростання загальної кількості ЕґА, часу ґрумінгу та відсотка часу ґрумінгу при зниженні інтенсивності ґрумінгу, що відповідає стану виснаження (табл. 2). Загальна кількість ґрумінгових актів була вірогідно вищою за норму ( $28,73 \pm 2,07$  ЕґА) і складала  $33,70 \pm 1,11$  ЕґА. Як можна помітити, збільшення даного показника відбувалося виключно за рахунок підвищення кількості актів чухання. Час ґрумінгу у щурів з ЕХД також був значно більшим, ніж у інтактних тварин:  $197,97 \pm 6,23$  с і  $147,83 \pm 6,14$  с, відповідно. Інтенсивність ґрумінгу у щурів з ЕХД становила  $17,56 \pm 0,91$  %, що є нижчим за цей показник у інтактних тварин, який дорівнює  $20,07 \pm 1,49$  %. Подібне відхилення інтенсивності ґрумінгу від норми може слугувати показником стресованості щура, зниження його

Таблиця 1. Зміни кількості елементарних ґрумінгових актів у щурів з ЕХД

Групи	Показники ґрумінгу			
	вмивання, ЕґА	лизання, ЕґА	чухання, ЕґА	обтрушування, ЕґА
Інтактні	$11,80 \pm 1,28$	$7,50 \pm 0,93$	$6,13 \pm 0,88$	$3,30 \pm 0,64$
ЕХД	$8,20 \pm 0,60^*$	$6,60 \pm 0,52$	$15,70 \pm 1,15^*$	$3,20 \pm 0,61$

Примітка. \* –  $p \leq 0,05$  при порівнянні з інтактними тваринами.

Таблиця 2. Зміни інтегративних показників ґрумінгу у щурів з ЕХД

Групи	Показники ґрумінгу			
	загальна кількість, ЕґА	час, с	інтенсивність, %	відсоток часу, %
Інтактні	28,73±2,07	147,83±6,14	20,07±1,49	16,43±0,68
ЕХД	33,70±1,11	197,97±6,23*	17,56±0,91*	22,00±0,69*

Примітка. \* –  $p \leq 0,05$  при порівнянні з інтактними тваринами.

“комфортності”. Відсоток часу ґрумінгу у щурів з ЕХД істотно перевищував норму даного показника (16,43±0,68 %) і досягав 22,00±0,69 %.

У науковій літературі є дані щодо особливостей поведінкових реакцій у тварин із моделями хронічного дерматиту, відтвореними із застосуванням галогенізованих похідних нітробензолу, проте ці дослідження створюють фрагментарну картину [2, 4]. Наші результати не суперечать висновкам дослідників, які відзначають свербіння і чухальну активність як основні поведінкові маркери розвитку експериментального захворювання, подібного до atopічного дерматиту людини [4, 5], і вважають ЕХД щурів, спричинений дією галогенізованих похідних нітробензолу, релевантною моделлю atopічного дерматиту людини для патофізіологічних та фармакологічних досліджень [6]. Також наші дані дозволяють розділити уявлення деяких вчених про стрес, у тому числі – спричинений свербінням, як “ендогенний ад’ювант”, що підсилює імунну реактивність організму, яка, в свою чергу, підтримує патологічний процес на різних рівнях нейроімуноендокринної системи [7]. Оскільки ґрумінг є визнаним маркером “поведінки комфорту” у щурів, змінення його інтенсивності і патернів у наших експериментах з моделювання хронічних сверблячих дерматозів відображає формування хибного кола “свербіння-стрес”, що

є одним із основних механізмів хронізації та обтяження перебігу патологічного процесу [8]. При вивченні тварин із подібною моделлю atopічного дерматиту було виявлено підвищення рівня субстанції Р, яка бере безпосередню участь у формуванні “поведінки чухання” [9], що збігається із даними, отриманими при обстеженні людей з atopічним дерматитом [10]. За умов стресу, викликаного atopічним дерматитом чи його моделлю, вміст субстанції Р у структурах ЦНС і шкірі значно підвищується, тому виявлені нами зміни ґрумінгової активності, ймовірно, є пов’язаними із цим процесом.

**Висновки.** Ґрумінг-тести є адекватним і доступним засобом для оцінки тяжкості синдрому нейрогуморальної дизрегуляції як однієї з провідних ланок патогенезу ЕХД, індукованого дією тринітрохлорбензолу. Зміни поведінкових реакцій у щурів з ЕХД можуть розглядатись в якості еквівалента широкого спектра розладів нервово-психічної діяльності у людей, котрі страждають від хронічних сверблячих дерматозів.

**Перспективи подальших досліджень.** У наших подальших дослідженнях планується вивчення дії ЕХД на стан ендокринної та імунної систем для поглиблення знань про механізми нейроімуноендокринної регуляції при системних патологічних процесах.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Guidelines of care for atopic dermatitis / J.M. Hanifin, K.D. Cooper, V.C. Ho [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 50 (3). – P. 391–404.
- Pharmacological characterization of a chronic pruritus model induced by multiple application of 2,4,6-trinitrochlorobenzene in NC mice / H. Yamashita, T. Makino, H. Mizukami [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2007. – Vol. 563, № 1-3. – P. 233–239.
- Деклараційний патент на корисну модель 37457 Україна, МПК А 61 В 8/00. Спосіб оцінки стану організму тварини / Д. Ю. Кустов, О. А. Ракша-Слюсарєва, О. А. Слюсарєв, Ю. Г. Друпп; патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – Нау2008 08709; заявл. 01.07.08; опубл. 25.11.08, Бюл. № 22.
- Evaluation of antipruritic effects of several agents on scratching behavior by NC/Nga mice / N. Takano, I. Arai, Y. Hashimoto [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2004. – Vol. 495, № 2-3. – P. 159–165.
- Development of new atopic dermatitis models characterized by not only itching but also inflammatory

- skin in mice / R. Yatsuzuka, T. Inoue, S. Jiang [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2007. – Vol. 565, № 1-3. – P. 225–231.
- Characterization of a 2,4-Dinitrochlorobenzene-Induced Chronic Dermatitis Model in Rats / Y. Fujii, H. Takeuchi, S. Sakuma [et al.] // Skin Pharmacol. Physiol. – 2009. – Vol. 22, № 5. – P. 240–247.
- Viswanathan K. Stress as an endogenous adjuvant: augmentation of the immunization phase of cell-mediated immunity / K. Viswanathan, C. Daugherty, F.S. Dhabhar // Int. Immunol. – 2005. – Vol. 17 (8). – P. 1059–1069.
- Stander S. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis: an overview / S. Stander, M. Steinhoff // Exp. Dermatol. – 2002. – Vol. 11(1). – P. 12–24.
- Involvement of substance P in scratching behavior in an atopic dermatitis model / T. Ohmura, T. Hayashi, Y. Satoh [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 491. – P. 191–194.
- Зяблицев С.В. Синдромы atopической болезни / С.В. Зяблицев, Е.А. Бочарова. – Донецк: Новый мир, 2008. – 260 с.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, короткі повідомлення, події, хроніка, дати

**PECULIARITIES OF BEHAVIOURAL REACTIONS IN NEUROHUMORAL  
DYSREGULATION SYNDROME UNDER ACTION OF HALOGENISED NITROBENZENE  
DERIVATIVES**

**V.M. Yelskyi, S.V. Ziablitsev, I.V. Kokina, D.Yu. Kustov**

*Donetsk National Medical University by M. Horkyi*

SUMMARY. The article represents an original research of grooming in rats with experimental chronic dermatitis similar to human atopic dermatitis and occupational dermatitises caused by halogenised nitrobenzene derivatives.

KEY WORDS: neurohumoral dysregulation, grooming, atopic dermatitis, trinitrochlorobenzene.