

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.1-092.4+616.34:615.357

ВЛИЯНИЕ В-АДРЕНОБЛОКАТОРА МЕТОПРОЛОЛА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА У КРЫС

Дорофеев А.Э., Рассохина О.А., Тарасова В.И.,
Осадчая В.О., Бутова А.Ю.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

***Резюме.** В экспериментальной модели синдрома раздраженного кишечника у крыс, показано, что синдром раздраженного кишечника ассоциирован с артериальной гипертензией. Обнаружено негативное влияние метопролола на течение синдрома раздраженного кишечника, заключающееся в укорочении сроков развития и дальнейшем более выраженном течении синдрома раздраженного кишечника. Отмечено, что метопролол оказывает положительный кардиопротективный эффект.*

***Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, метопролол, артериальное давление, индекс массы сердца*

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – наиболее распространенная функциональная патология желудочно-кишечного тракта, характеризуется хронической абдоминальной болью и изменением характера стула. Распространенность СРК составляет от 14–27% (у мужчин) до 30–47% (у женщин) от общей популяции [1]. С учетом частоты встречаемости СРК у больных с данной патологией может наблюдаться его сочетание с самой частой патологией сердечно-сосудистой системы – артериальной гипертензией (АГ). Между тем, влияние функциональных расстройств кишечника на развитие АГ ранее не изучалось, что обуславливает актуальность изучения особенностей состояния сердечно-сосудистой системы при синдроме раздраженной кишки.

Требования к современной антигипертензивной терапии предусматривают эффективное воздействие не только на функциональные параметры гемодинамики, но и тормозящее влияние на процессы ремоделирования сердца и сосудов. В клинических исследованиях было показано, что под действием β-адреноблокаторов (БАБ), в частности, метопролола, происходит редукция объема и регрессия массы левого желудочка; улучшается геометрия левого

желудочка [2]. Исследований по профилактическому действию БАБ, а также по влиянию его на функциональное состояние кишечника ранее не проводилось.

Целью данной работы было моделирование изменений со стороны сердечно-сосудистой системы при экспериментальном СРК и изучение возможного влияния на них кардиоселективного БАБ метопролола.

Материал и методы

Эксперимент был выполнен на 14 взрослых самцах белых крыс со средней массой 336,6±19,20 г. Животных содержали на стандартном рационе в виварии, все процедуры осуществляли натощак.

У всех крыс вызывали экспериментальный СРК. Для этого ежедневно в течение 2 недель после ночного ограничения пищи ректально вводили 1 мл гипертонического раствора NaCl. Оценка изменений функционального состояния кишечника осуществлялась по изменениям стула. Для этого на основании Бристольской шкалы была разработана шкала стула для грызунов, включающая максимально 4 балла. 1 баллу соответствовал стул в виде отдельных округлых кусков; 2 баллам – гладкий и легко поддающийся давлению стул, выглядит как единая колбаса; 3 баллам – колбасовидные или мягкие разрываемые куски; в 4 балла оценивался рыхлый, мягкий, или водянистый стул. У здоровых крыс стул соответствовал первому типу.

Обследуемые животные были разделены на 2 группы. Крысам основной группы (n=7) ежедневно в течение 5 недель вводился кардиоселективный β-адреноблокатор (БАБ) – метопролола тартрат (3 мг/кг/сут), крысы контрольной группы (n=7) получали эквивалентные дозы 0,9% раствора NaCl.

Всем крысам измерялось артериальное давление (АД) непрямым бескровным методом на хвостовой артерии.

Через 40 дней крыс подвергали эвтаназии с использованием тиопентала натрия (100 мг/кг внутривенно). Оценку степени гипертрофии миокарда проводили путем расчета индекса массы сердца (ИМС), который определяли как отношение массы сердца к массе тела в процентах.

Статистическую обработку полученных цифровых данных проводили с применением пакета программ Microsoft Excel (2007) Primer of Biostatistic 4.03 с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

В ходе эксперимента было установлено, что после инстилляций гипертонического раствора тенденция к нарушению дефекации

отмечалась у животных обеих групп уже на 3 сутки, при этом оценка стула в основной группе составила $1,71 \pm 0,84$, в контрольной – $1,43 \pm 0,20$ баллов. Принимая во внимание стабильность массы тела и нормотермии, отсутствие симптомов патологических примесей в стуле, развившиеся изменения стула расценивались как модель синдрома раздраженной кишки с преобладанием диареи. На 5-е сутки у 3 животных (42,9%) основной группы и у 2 (28,6%) контрольной были обнаружены частые неоформленные испражнения, соответствовавшие 4 баллам. Тотальная диарея, разившаяся у всех особей в группах, отмечалась по истечению 7-и суток в основной группе, оставаясь стабильной до конца эксперимента, и только к 10-му дню в группе контроля. Однако средняя оценка стула в основной группе была достоверно выше, чем у особей контрольной группы ($3,74 \pm 0,18$ и $2,43 \pm 0,30$ баллов соответственно), у которых нарушения стула были выражены слабее и имели тенденцию к интермитирующему течению. Примесь слизи в кале отмечали у 57,1% особей, причем в группе контроля на 8% реже. Других патологический примесей в кале не было. Следовательно, введение метопролола способствовало развитию стойкого наличия симптомов СРК и сопровождалось усилением функциональных расстройств со стороны кишечника. Механизмы такого влияния метопролола на кишечную функцию до конца не изучены и требуют дальнейшего исследования.

При анализе динамики цифр систолического АД (САД) у крыс контрольной группы, обнаружено, что с развитием синдрома раздраженного кишечника САД возросло на 10,6% ($p < 0,06$), причем рост АД отмечался с 4-х суток развития СРК и сопровождал все его течение, достигая максимальных значений на 37-е сутки (среднее САД $103,14 \pm 2,95$ мм рт.ст.). На фоне терапии метопрололом наблюдался выраженный антигипертензивный эффект по данным казуальных значений САД. Стойкий гипотензивный эффект метопролола наступал в среднем на 5-е сут ($8,7 \pm 0,39$ мм рт. ст.). При этом через 5 недель терапии метопрололом снижение САД составило $11,13 \pm 3,54$ мм рт. ст., по сравнению с исходными данными. В конце исследованного периода уровень среднего САД в основной группе был ниже на 37,2% относительно значения, установленного у крыс контрольной группы ($p < 0,05$).

Изучение индекса массы сердца показывает, что к 4-й неделе течения СРК у крыс контрольной группы развивалась выраженная гипертрофия миокарда. Показатель гипертрофии, ИМС, при этом составил $0,59 \pm 0,018\%$. ИМС крыс, получавших лечение

метопрололом, виявився достовірно нижче ($p < 0,05$) однак був також високим – $0,44 \pm 0,05\%$. Таким образом, нам удалось замедлить увеличение массы сердца у крыс с помощью метопролола у крыс на фоне синдрома раздраженного кишечника. Выявленные данные позволяют сделать предположение о том, что в эксперименте функциональные изменения кишечника явились патогенетической основой структурных изменений миокарда и его гипертрофии, отмеченных у крыс на фоне СРК, несмотря на нормализацию АД. Однако, по-видимому, первоочередная роль в ремоделировании сердца принадлежит уровням АД, а не выраженности изменений в кишечнике.

Выводы

Таким образом, используя экспериментальную модель СРК у крыс, мы выявили взаимосвязь между синдромом раздраженного кишечника и возникновением патологии сердечно-сосудистой системы. Наши данные показали, что СРК ассоциирован с артериальной гипертензией. Обнаружены изменения течения синдрома раздраженного кишечника на фоне терапии метопрололом, заключающиеся в укорочении сроков развития и дальнейшей более выраженной симптоматике синдрома раздраженного кишечника. Отмечено, что метопролол оказывает положительный кардиопротективный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И. В. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III / И. В. Маев, С. В. Черемушкин // Гастроэнтерология. Приложение к Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 11–19.
2. Schobel H. P. Treatment and post-treatment effects of alpha- versus beta-receptor blockers on left ventricular structure and function in essential hypertension / H. P. Schobel, M. Langenfeld, C. Gatzka [et al.] // Am. Heart J. – 1996. – № 132. – P. 1004–1009.

ВПЛИВ В-АДРЕНОБЛОКАТОРА МЕТОПРОЛОЛА НА СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА У ЩУРІВ

Дорофеев А.Е., Рассохіна О.О., Тарасова В.І., Осадча В.О., Бутова А.Ю.

Резюме. В експериментальній моделі синдрому подразненого кишечника у щурів, показано, що синдром подразненого кишечника асоційований з артеріальною гіпертензією. Виявлено негативний вплив метопрололу на перебіг синдрому подразненого кишечника, що полягає у скороченні термінів розвитку і подальшому більш вираженому перебігу синдрому подразненого кишечника. Відзначено, що метопролол надає позитивний кардіопротективний ефект.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, метопролол, артеріальний тиск, індекс маси серця

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF B-BLOCKER METOPROLOL IN EXPERIMENTAL MODEL OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN RATS

Dorofeyev A.E., Rassokhina O.A., Tarasova V.I., Osadchaja V.O., Butova A.Y.

Summary. In an experimental model of irritable bowel syndrome in rats have shown that irritable bowel syndrome associated with hypertension. Negative effect of metoprolol for irritable bowel syndrome was found, it consists in shortening the term of development and further more severe course of the irritable bowel syndrome. Cardioprotective effect of metoprolol was also revealed.

Key words: irritable bowel syndrome, metoprolol, blood pressure, heart weight index

Отримано до редакції 19.04.2013 р.

УДК 616-092.4

РОЛЬ ЛАКТАТА В АДЕНОЗИНЕРГИЧЕСКОЙ ИММУНОСУПРЕССИИ

Шатова О.П.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. *Нами показано, что лактат натрия дозозависимо увеличивает активность АДА в эритроцитах здоровых женщин и больных раком молочной железы. Увеличение концентрации лактата при опухолевом росте может носить защитный механизм, который определяет активность АДА и соответственно иммунологический надзор. Максимальный стимулирующий эффект отмечен при конечной концентрации лактата 20 мМ. АДА из эритроцитов больных РМЖ менее чувствительна к влиянию лактата, чем АДА из эритроцитов здоровых.*

Ключевые слова: *лактат, аденозин, рак молочной железы, «парадокс Хелстрома»*

В результате дефосфорилирования аденозинмонофосфата (АМФ) образуется иммуносупрессор – аденозин, который играет важную роль в опухолевой прогрессии [1]. Согласно данным De Pierree образование аденозина связано с активностью 5-нуклеотидазы (CD 73), данный фермент связан с внешней стороной плазматической мембраны и является эктоферментом. Мишенью для антиаденозинергической терапии также может быть и другой эктофермент – трифосфат-