ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

СТРЕССОРНЫЙ УЛЬЦЕРОГЕНЕЗ: ФЕНОМЕНОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ

Раваева М.Ю., ***Чуян Е.Н., Черетаев И.В.***

Симферополь, 2021

"Полностью свободной от стресса может быть только смерть"

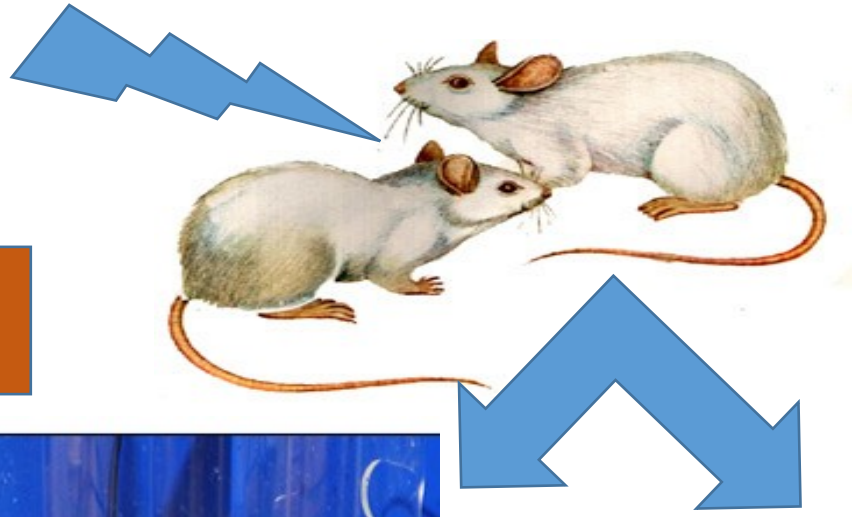
Ганс Селье

Понятие стресса и его концепцию разработал и ввел в науку Г. Селье, он же отразил и двоякую природу этого феномена: **«Стресс – это аромат и вкус жизни, и избежать его может лишь тот, кто ничего не делает»**.

В настоящее время существует большой объем теоретических и экспериментальных данных, посвященных исследованию механизмов стресса. Современные взгляды на психофизиологические механизмы стресса отражены в фундаментальных работах Т. Кокса (1981), Дж. С. Эверли (1985), Л. А. Китаева-Смыка (1983), Л. М. Аболина (1987), А.И. Робу (1989), Ф.З. Меерсона (1988) и др.

Исследования механизмов адаптации организма к внешним воздействиям стресс-факторов поможет проследить патофизиологические механизмы развития стрессорных повреждений, выявить первичные мишени для действия стрессоров, что важно, как для оценки реактивности организма в целом, динамики развитии патологических процессов, так и для поиска стресспротекторных средств.

Стресс



ОСТРЫЙ

модель вынужденного плавания

Исследование СОЖ:
1 час, 1,2,3 сутки после моделирования стресса

ХРОНИЧЕСКИЙ

10-тидневная гипокинезия

Исследование СОЖ: на 1, 5, 10 сутки ГК

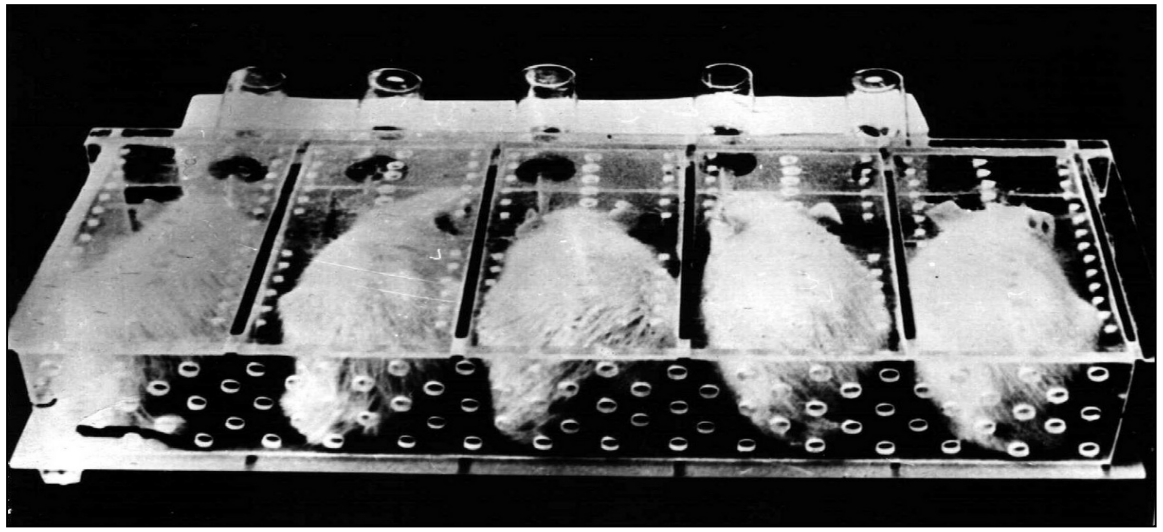
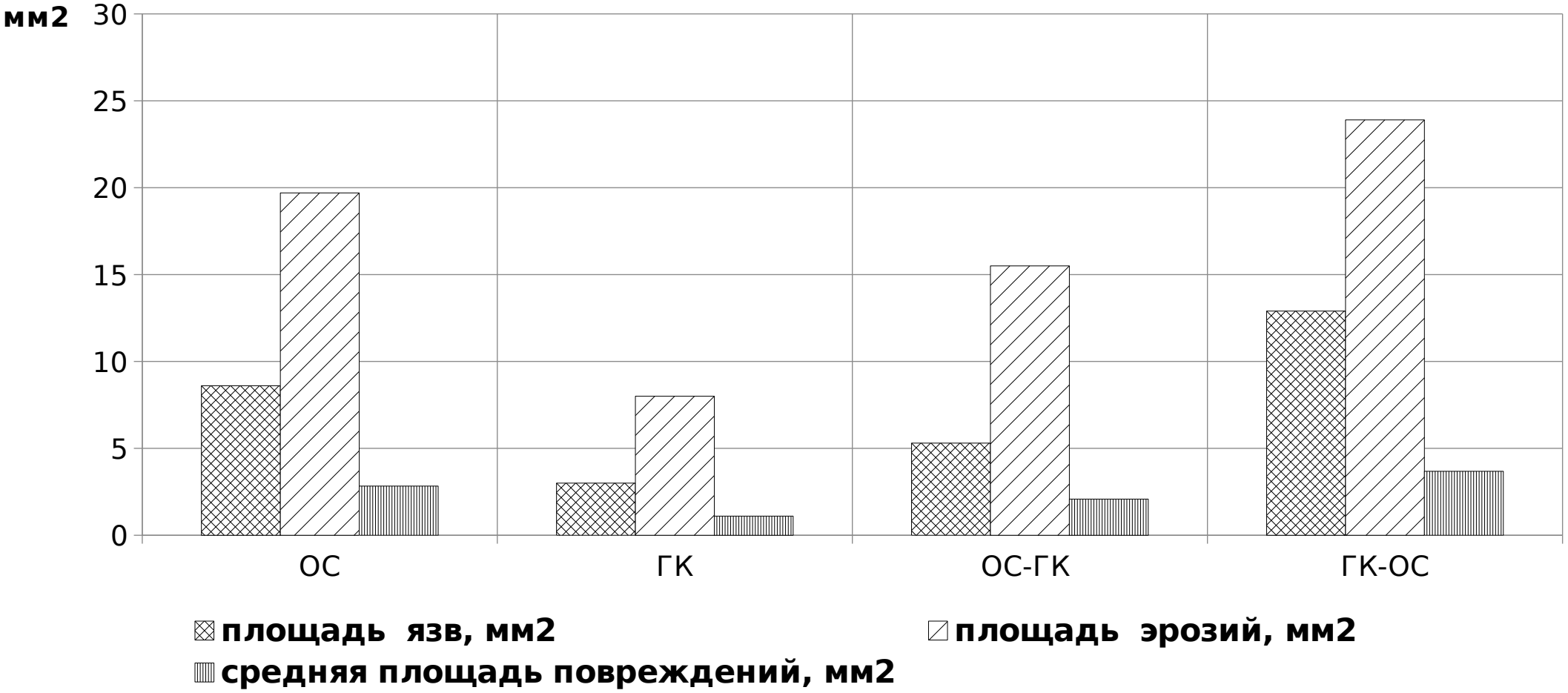


Схема эксперимента

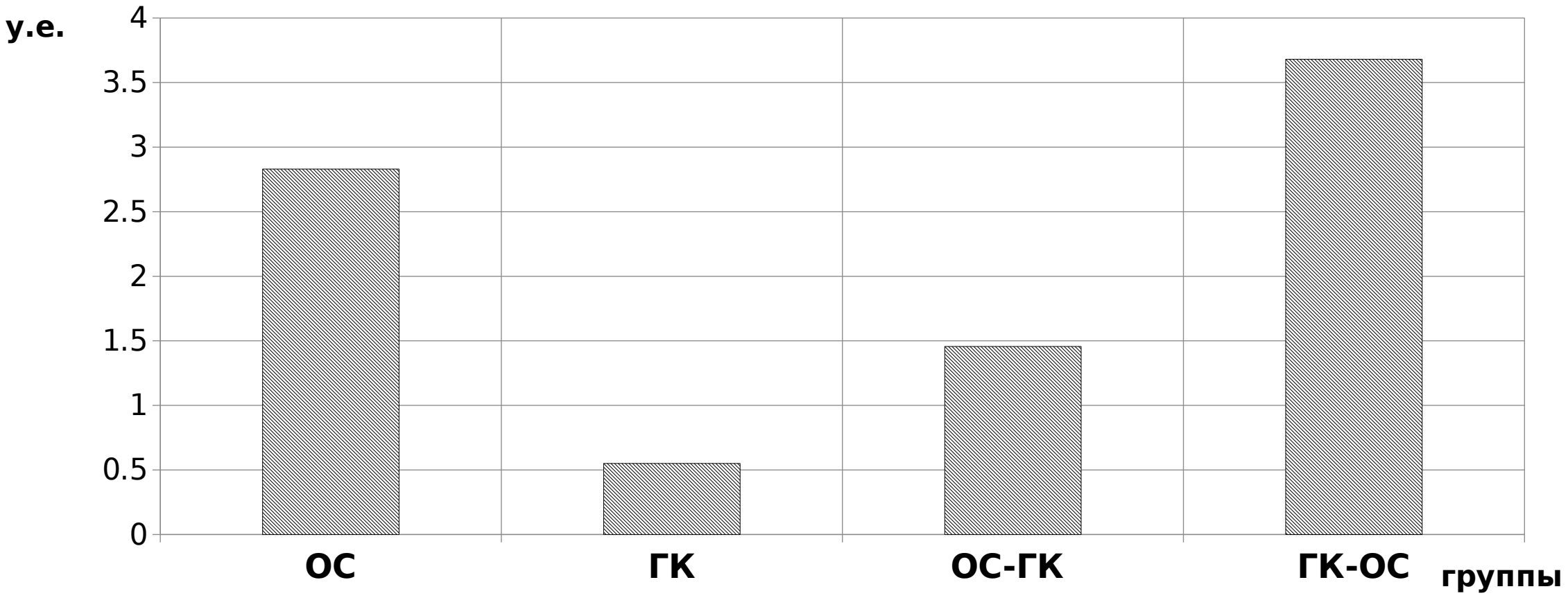
Группы / сутки эксперимента		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Контроль	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К
2	К-ОС	К	К	К	К	К	К	К	К	К	К ОС
3	К-ГК	К ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК
4	ГК-ОС	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК ОС
5	ОС-ГК	ОС ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК	ГК

Примечание: исследование СОЖ; ГК – хронический гипокинетический стресс; ОС- острый стресс

Показатели ульцергенеза у животных экспериментальных групп при изолированном действии острого (ОС), хронического гипокинетического (ГК) стресса, последовательного действия острого и хронического (ОС-ГК) и хронического и острого (ГК-ОС) стрессов



Значение Индекса Паулса у животных экспериментальных групп при изолированном действии острого (ОС), хронического гипокинетического (ГК) стресса, последовательного действия острого и хронического (ОС-ГК) и хронического и острого (ГК-ОС) факторов



Формирование язвенного дефекта

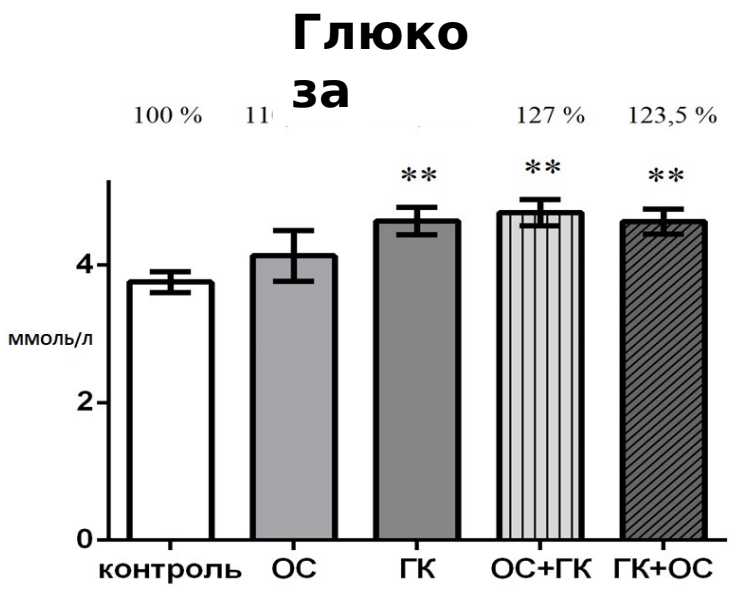
вегетативный дисбаланс и нейрогуморальные изменения

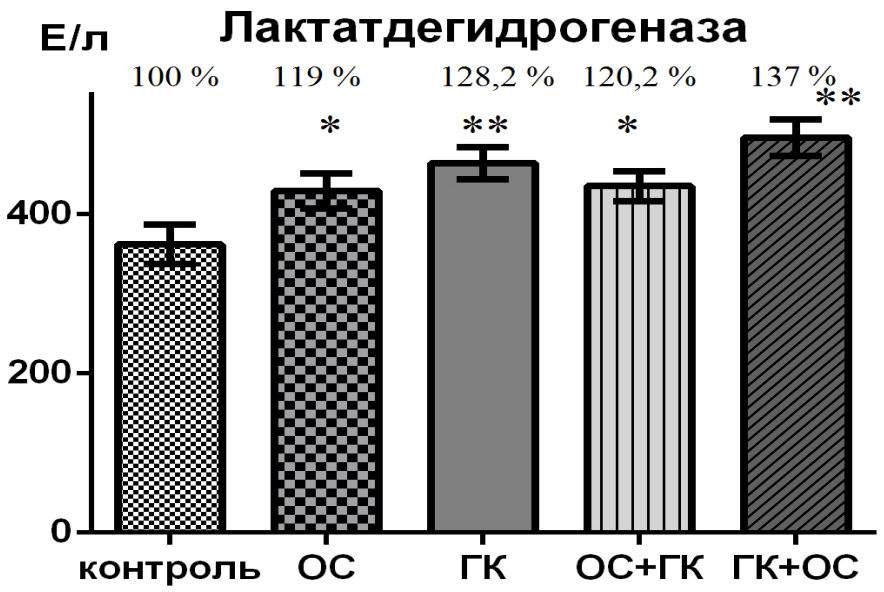
длительный спазм гладкой мускулатуры
гипоксия слизистой оболочки желудка

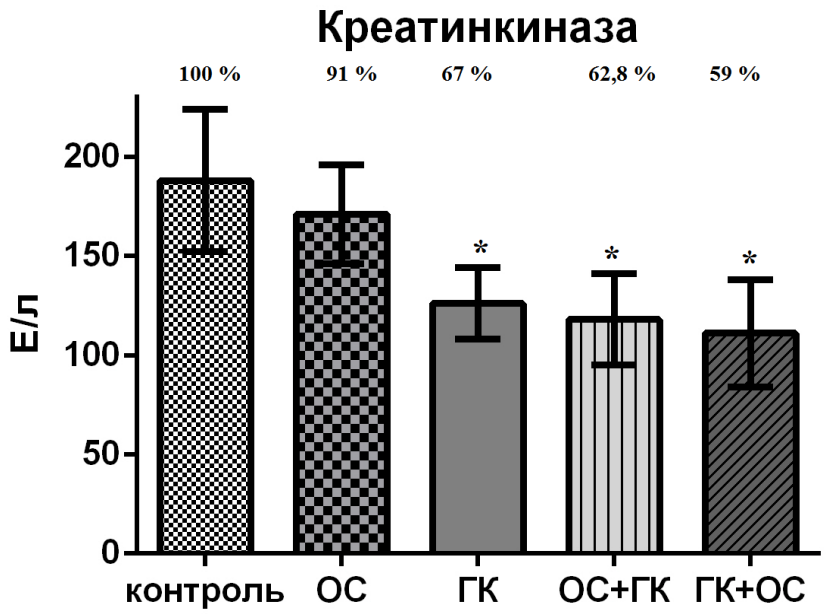
поражения микроциркуляторного русла и нарушения его регуляции (спазм артериол, влекущий вслед за собой стаз и кровоизлияния в подслизистом и слизистом слоях)

выход жидкости в интерстициальное пространство с развитием отека и увеличением расстояния между сосудами и эпителиальными клетками

СТРЕССИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У КРЫС



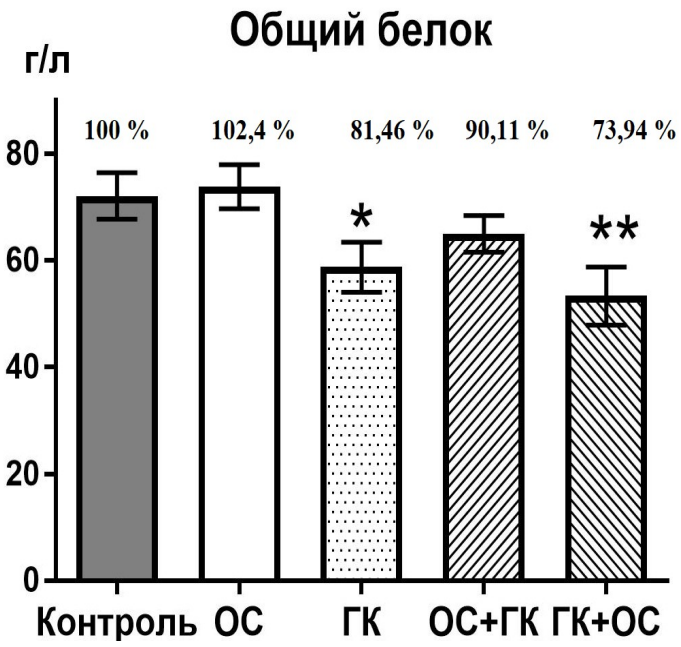


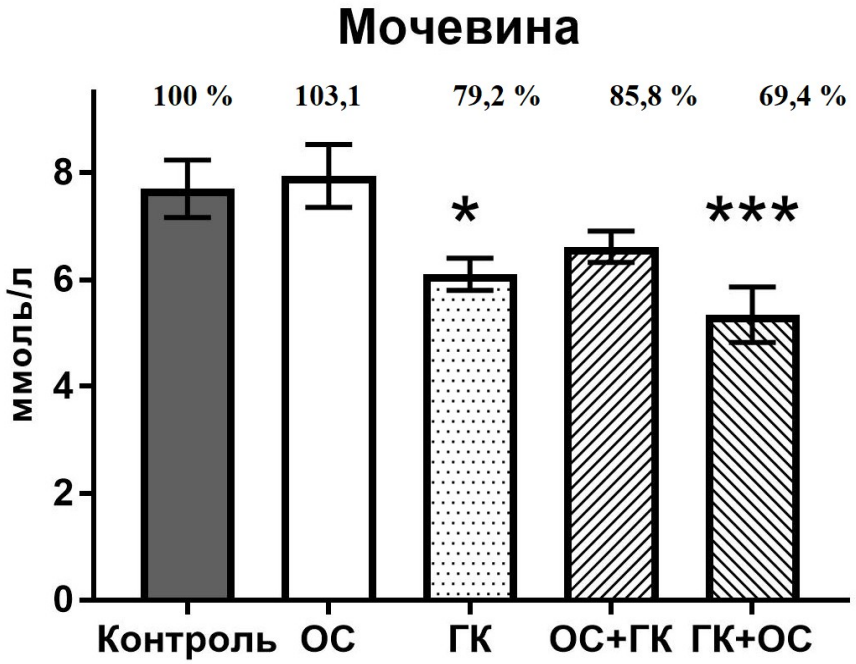


Примечание: * – p≤0,05 – достоверность отличий показателя по сравнению с контролем. ОС – острый стресс (1 час), ГК – хронический стресс (10 суток по 20 часов в сутки), ОС+ГК – животные, подвергались сначала острому стрессу (1 час), а затем хроническому (10 суток по 20 часов в сутки); ГК+ОС – животные, подвергались сначала хроническому стрессу (10 суток

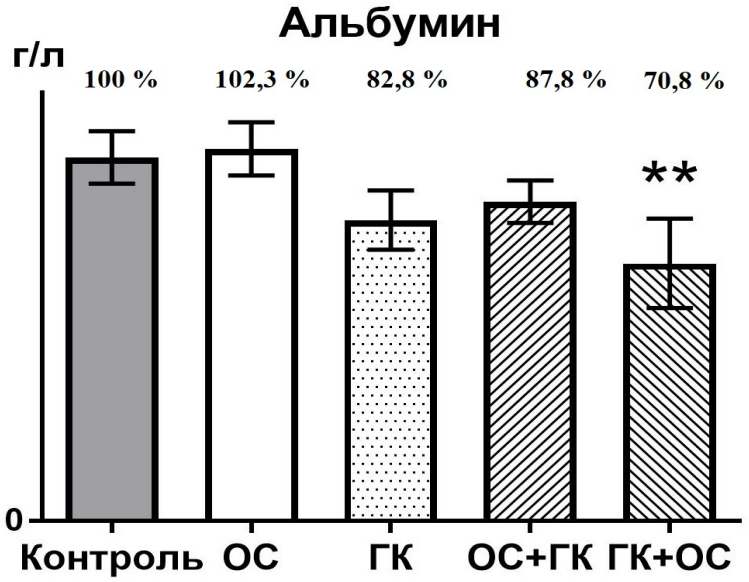
Повышение уровня глюкозы у животных возможно, свидетельствует о мобилизации глюкозы из гликогена печени при таких стрессорных воздействиях.
Повышение активности фермента лактатдегидрогеназы свидетельствует об увеличении лактатдегидрогеназного анаэробного механизма энергообразования в мышцах в условиях стрессорного воздействия факторов различной длительности и интенсивности и о снижении окисления глюкозы в условиях гипокинезии.
Снижение активности креатинкиназы указывает на снижение мышечной массы – прежде всего сердечной мышцы, интоксикацию печени

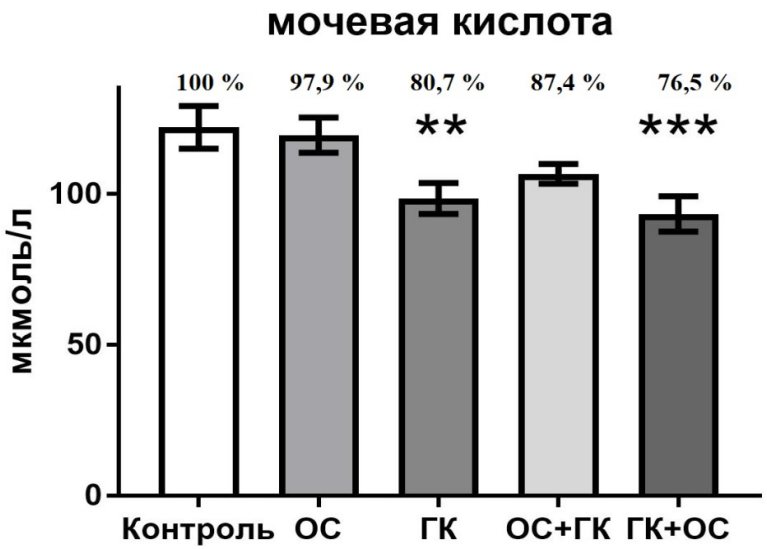
ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА У КРЫС, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА

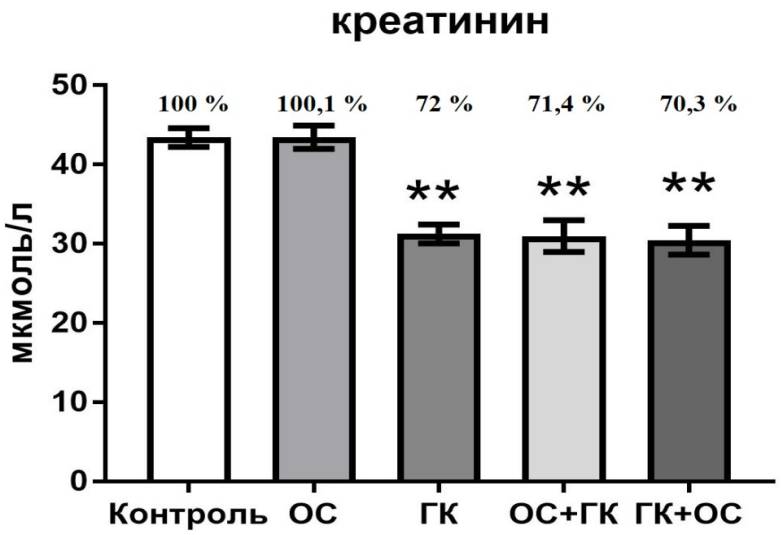




Снижение общего белка свидетельствует о развитии гипопротеинемии;
Снижение уровеня альбумина свидетельствует о выраженной гипоальбуминемии и отражает повышенную потерю этого транспортного белка и общее нарушение белкового обмена;
Снижение концентрации мочевины свидетельствует о нарушении белкового обмена условиях голодания и указывает на наличие патологических изменений функций печени, вызвавших нарушение синтеза мочевины;
Снижение концентрации мочевой кислоты свидетельствует о

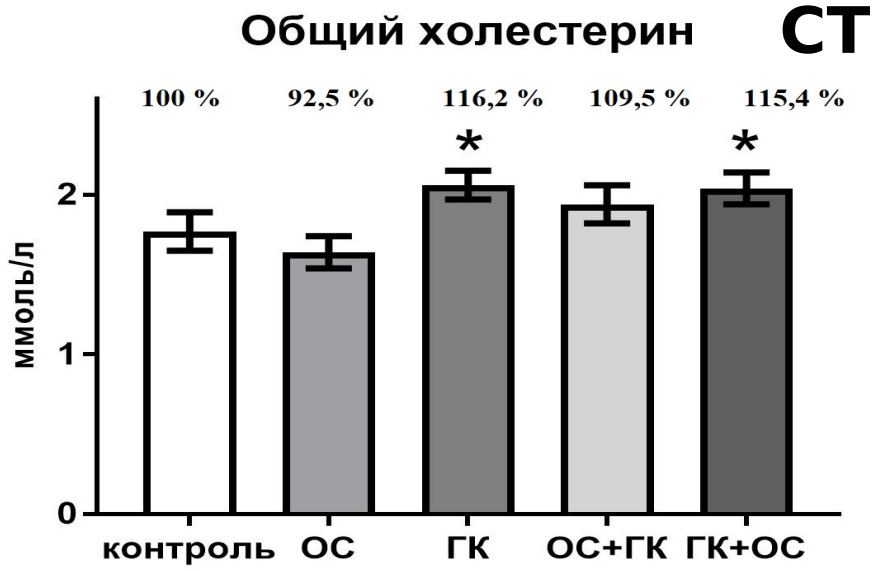


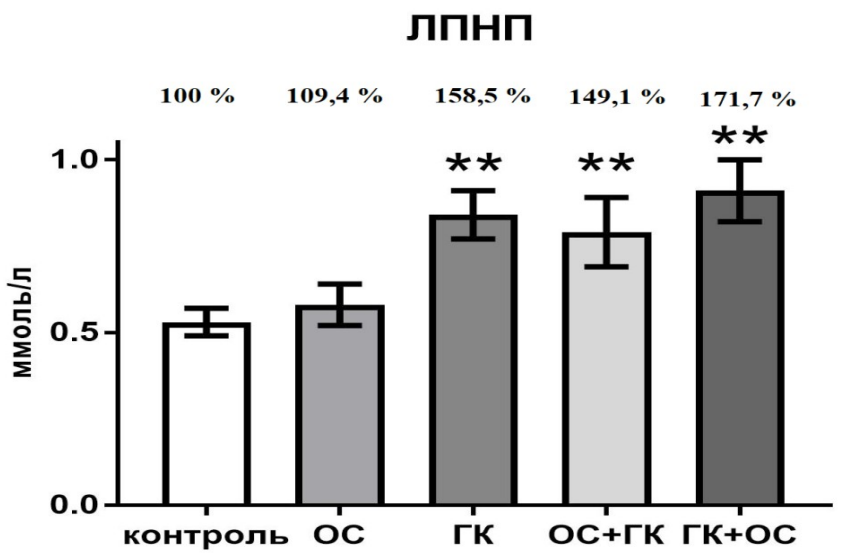


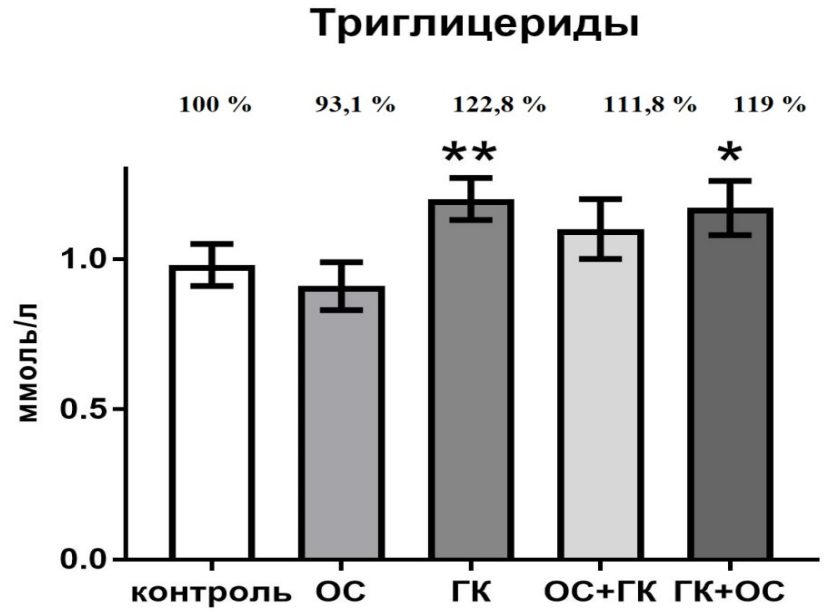


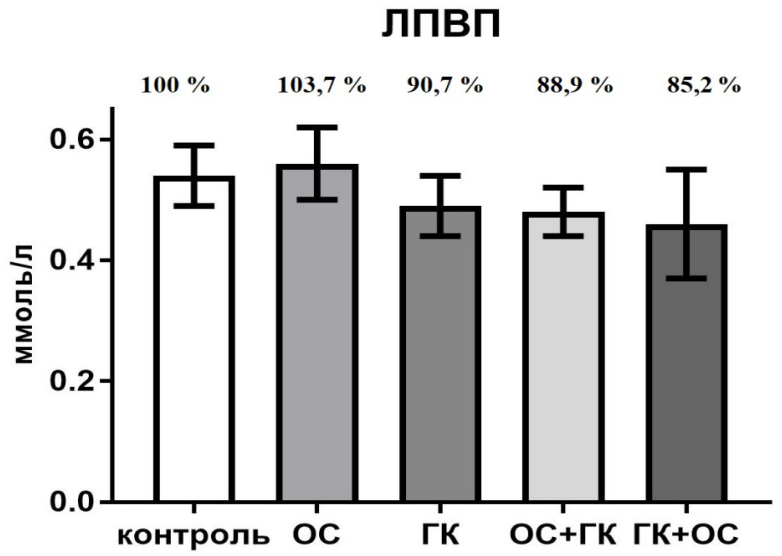
Примечание: * – p≤0,05; ** – p≤0,01 – достоверность отличий показателя по сравнению с контролем.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ CTF





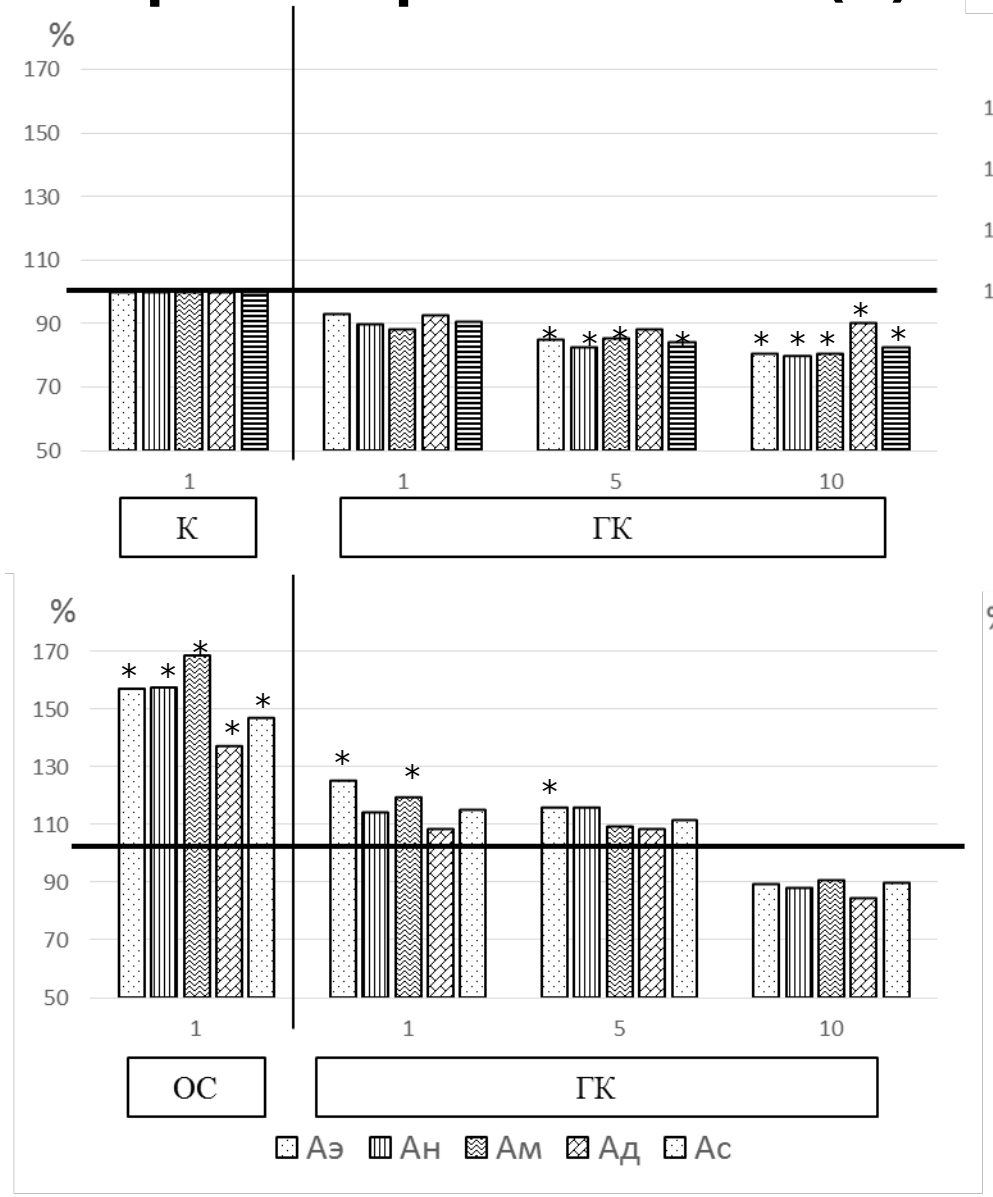


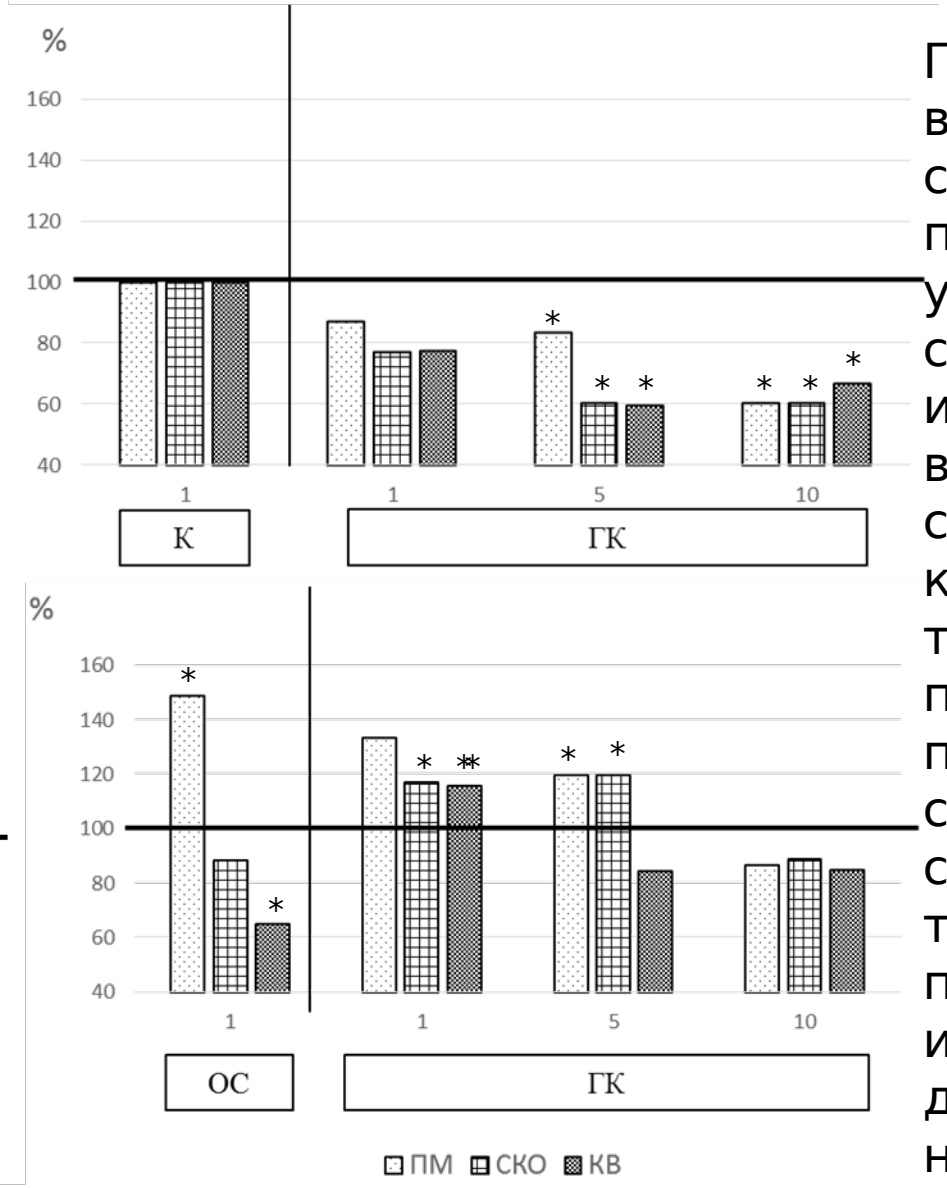


Гиперхолестеринемия, и гипертриглицеридемия свидетельствуют о мобилизации триглицеридов из жировых депо в условиях воздействия стресс-факторов. Повышение ЛПНП на фоне тенденции к снижению ЛПВП свидетельствует о повышении вероятности атерогенного риска

Примечание: * – p≤0,05 – достоверность отличий показателя по сравнению с контролем.

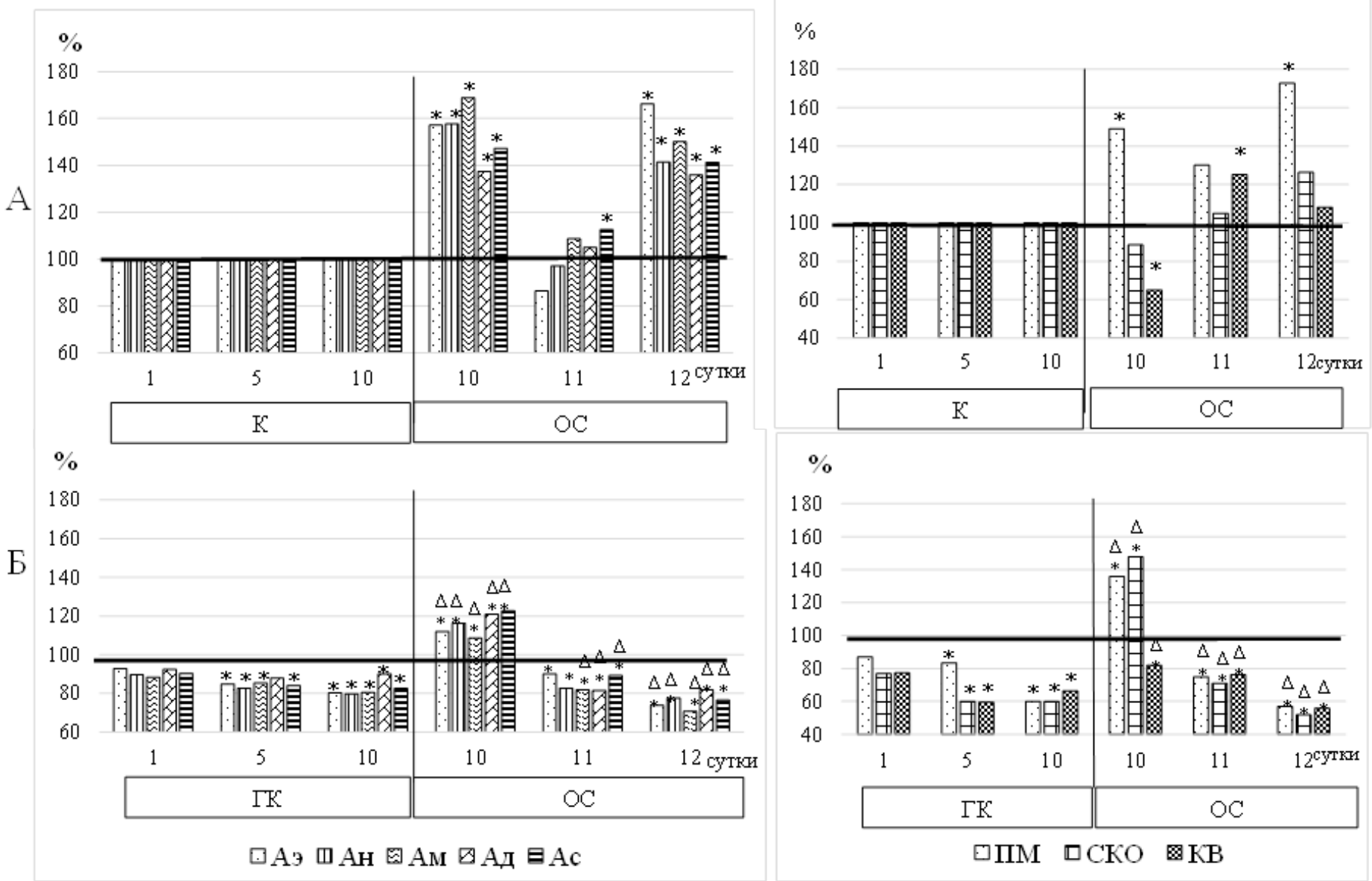
Показатели микроциркуляции у животных экспериментальных групп при изолированном действии хронического (А) и последовательного действия острого и хронического (Б) стресс-факторов





Предварительное воздействие острого стресса у животных позволяет снизить уровень проявлений стресс-индуцированной вазоконстрикции, сопровождающей ГК и, как следствие, ишемии тканей. Можно предположить, что применение острого стресса является своего рода тренировкой, подготавливающей МЦ и организм в целом к действию неблагоприятных факторов, одним из которых является

Показатели микроциркуляции у животных экспериментальных групп при изолированном действии острого (А) и последовательного действия хронического и острого (Б) стресс-факторов.



Предварительное действие хронического стресса приводит к истощению адаптационного резерва организма и снижению адаптационного потенциала организма, что и проявилось в последующем развитии вазоконстрикции.

Таким образом, любые виды стрессорного воздействия вызывают ульцерогенные повреждения, т.е. язвообразование является неспецифическим признаком развития стресс-реакции, в то же время, выраженность ульцерогенеза может являться маркером интенсивности стресса. Наиболее выраженный ульцерогенный эффект оказывает сочетание хронического и острого стрессов.

Влияние низкоинтенсивного мм-излучения на ульцерогенез и микроциркуляцию животных, находящийся в условиях стресса

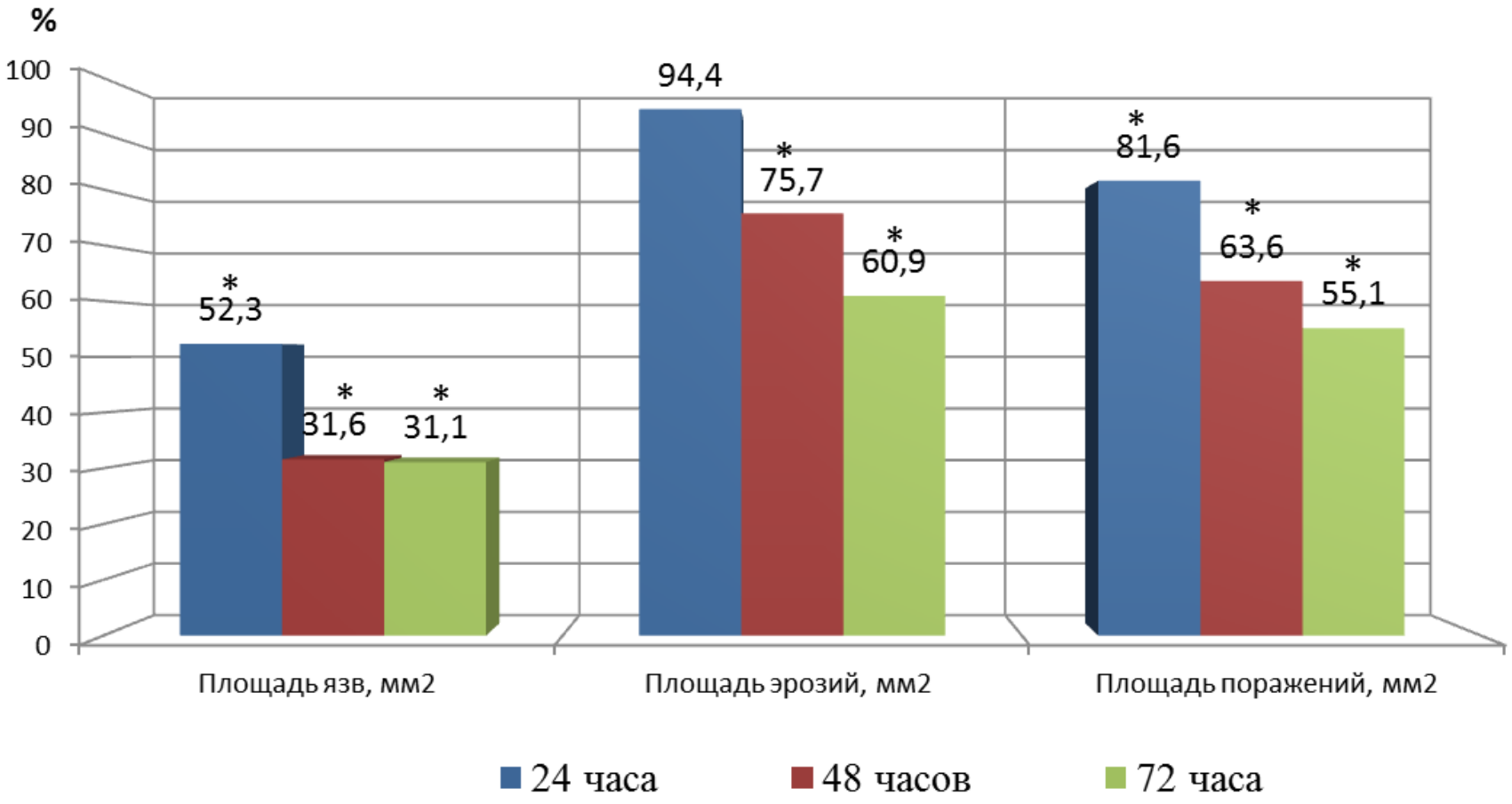
Воздействие низкоинтенсивного мм-излучения

Аппарат КВЧ-терапии «КВЧ-НД»

КВЧ-излучение на длинах волн (с полосой качания 100мГЦ) -- 7.1, мм
Плотность потока мощности одного излучателя -- 4-12мВт/см^2

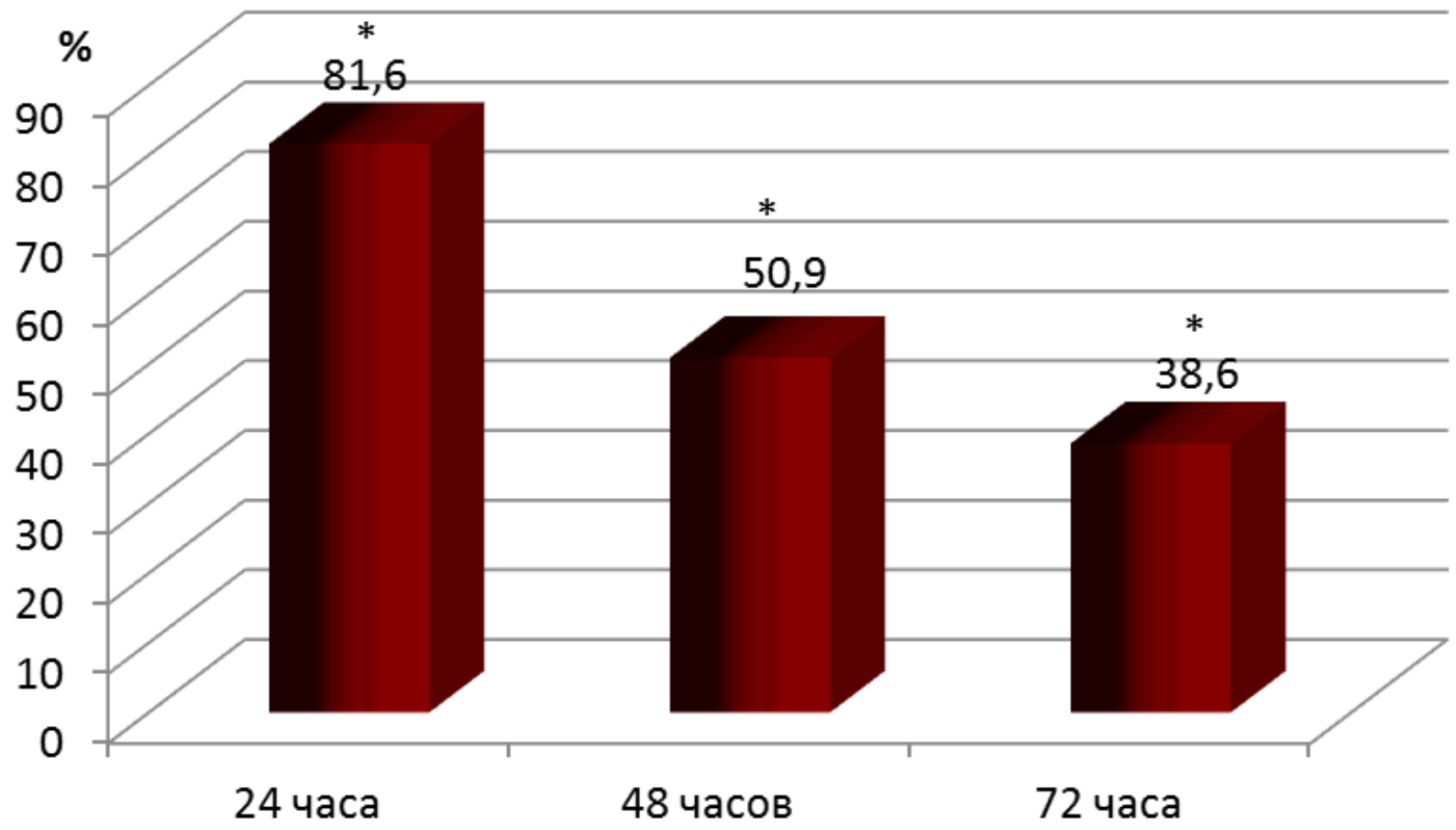
Про-во: ООО «Научно-коммерческая фирма РЭСЛА» , Россия
Декларация соответствия № РОСС Ru. ME67.Д00227
Рег.удостов. № ФСР 2007/00763 от 18.09.2007

Показатели стрессорного язвообразования после одно-двух-, трехкратного (через 24, 48 и 72 ч. после стресса соответственно) мм-воздействия (в % по отношению к группе ОС)



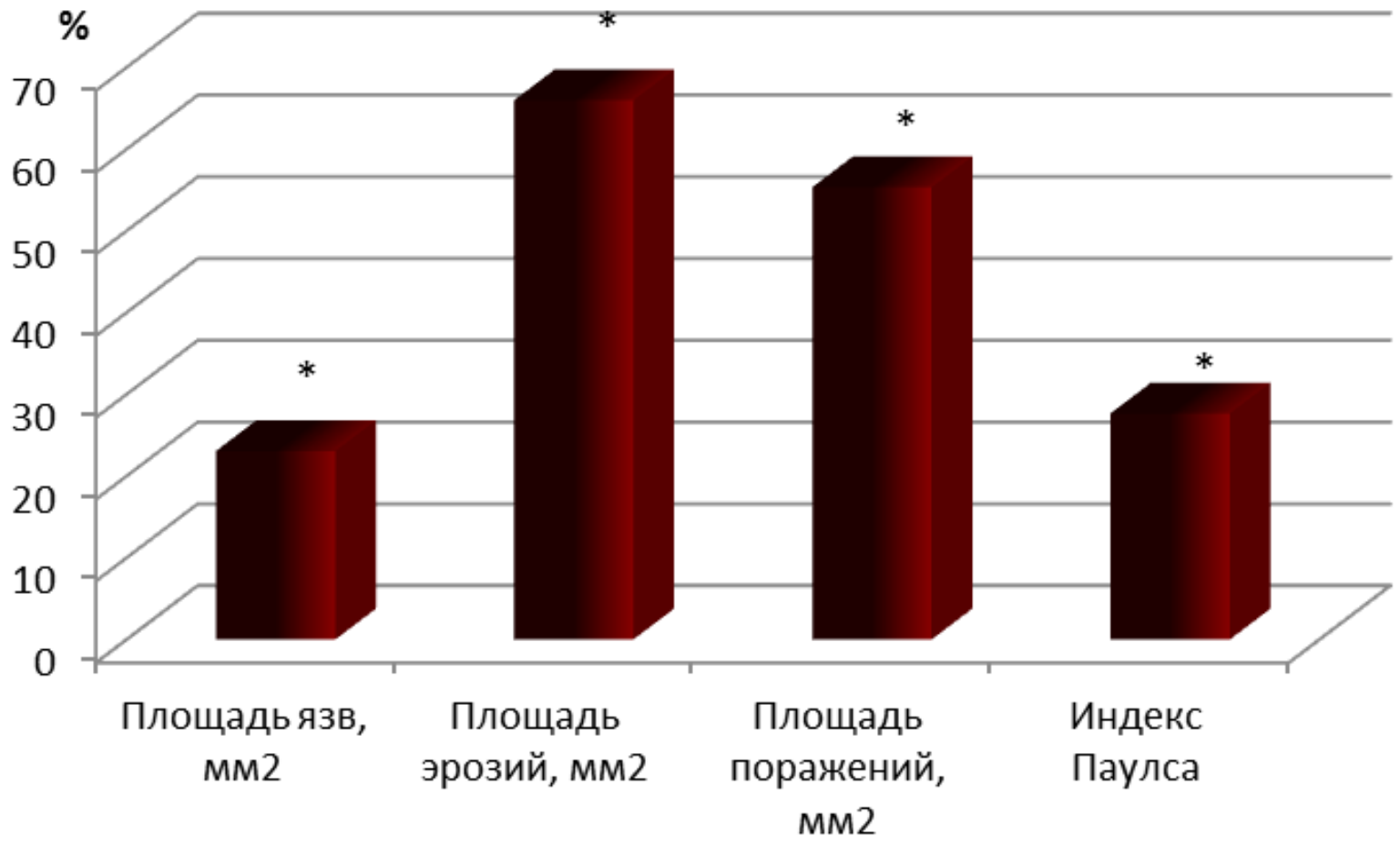
Примечания: - *достоверность различий при p≤0,05 по сравнению с таковыми при в группе ОС

Индекс Паулса после одно-, двух-, трехкратного (через 24, 48 и 72 ч. после стресса соответственно) мм-воздействия (в % по отношению к группе ОС)



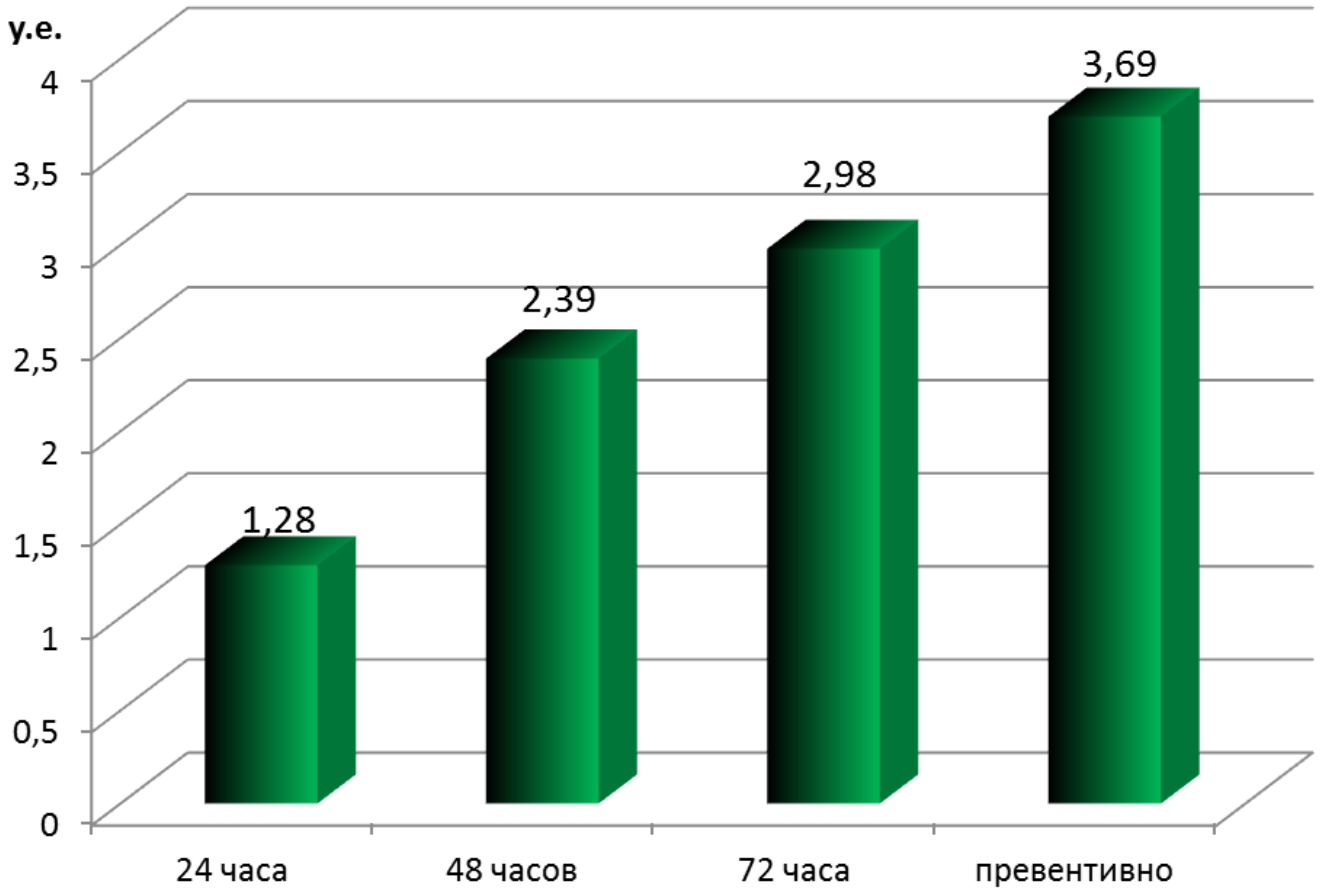
Примечания: - *достоверность различий при p≤0,05

Влияние превентивного мм-воздействия на стрессорный ульцерогенез (в % по отношению к группе ОС)

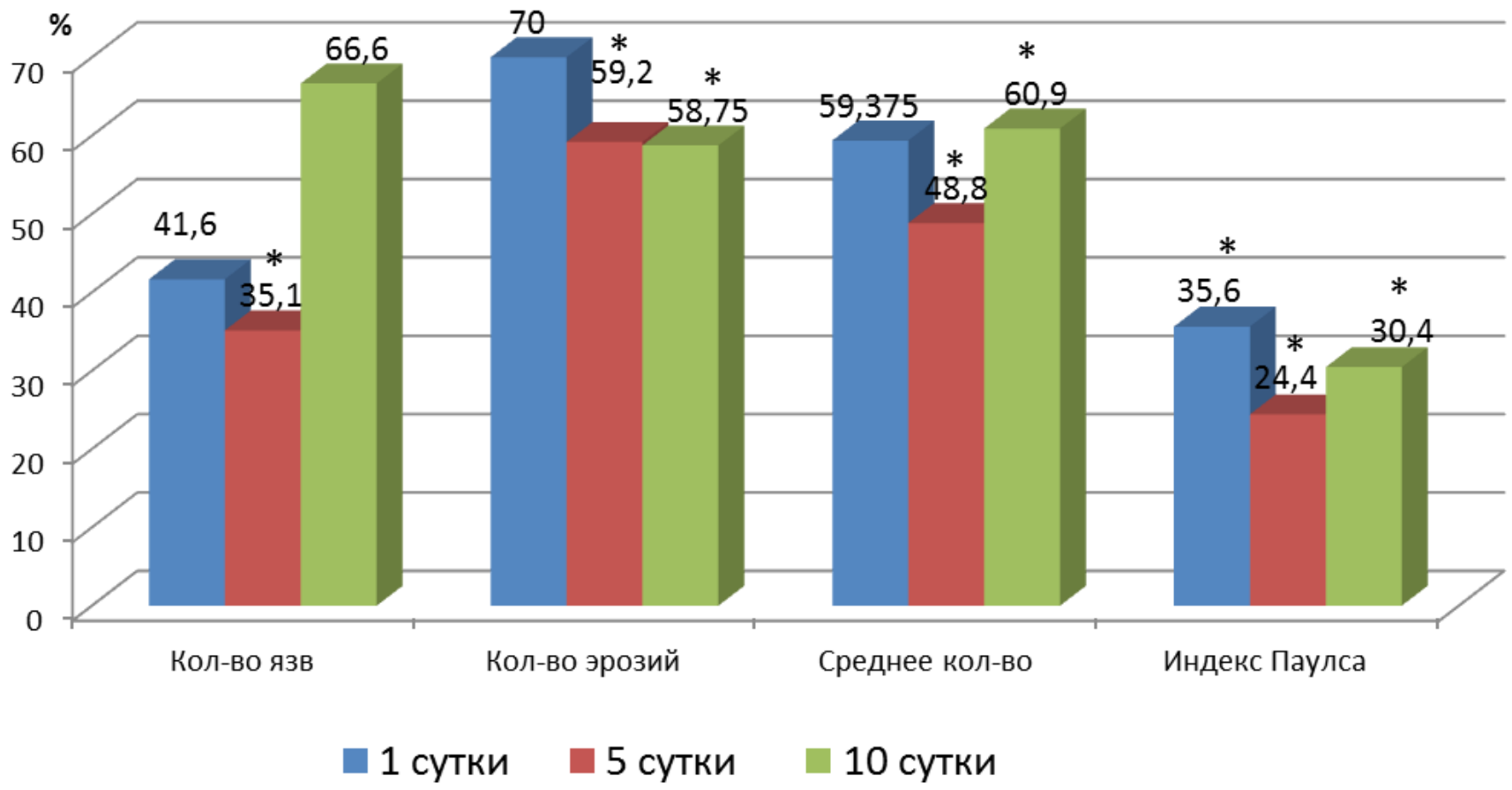


Примечания: - *достоверность различий при p≤0,05.

Противоязвенная активность (у.е.) мм-воздействия при разных режимах его применения

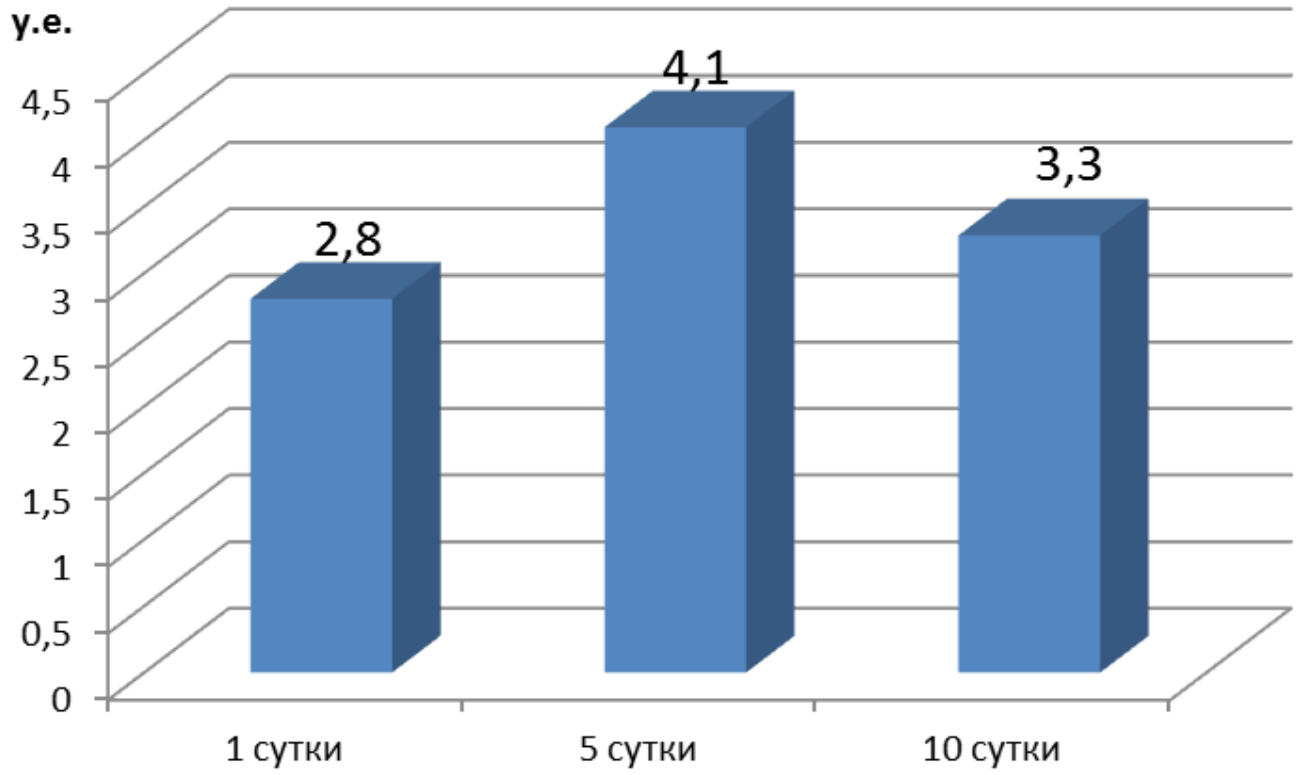


Динамика показателей язвенных деструкций при экспериментальном хроническом гипокинетическом стрессе и его сочетании с мм-воздействием

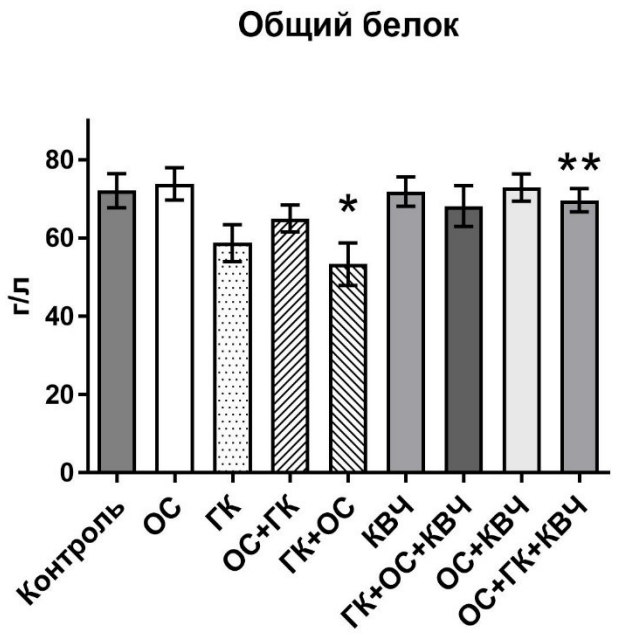


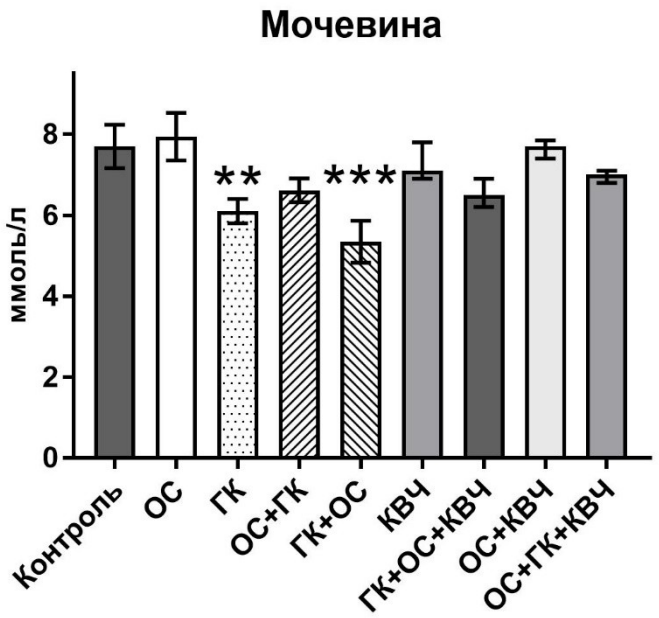
Примечание: *- достоверность различий показателей в группе ГК+ММ по сравнению с таковыми в группе ГК, принятыми за 100 %.

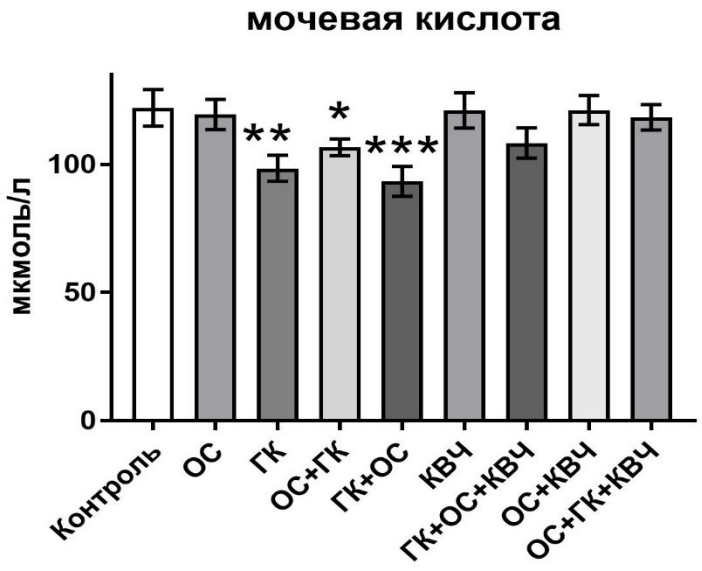
Индекс противоязвенной активности (у.е.) мм-воздействия у животных, находящихся в условиях хронического стресса

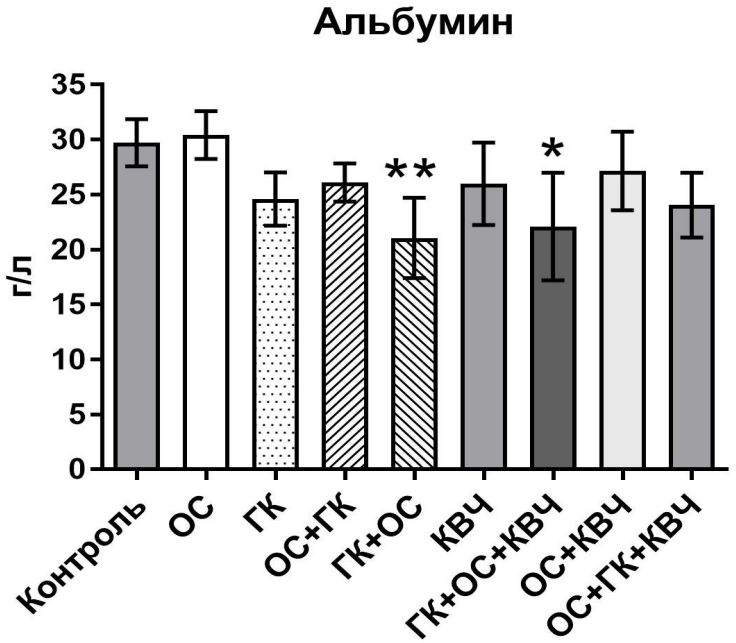


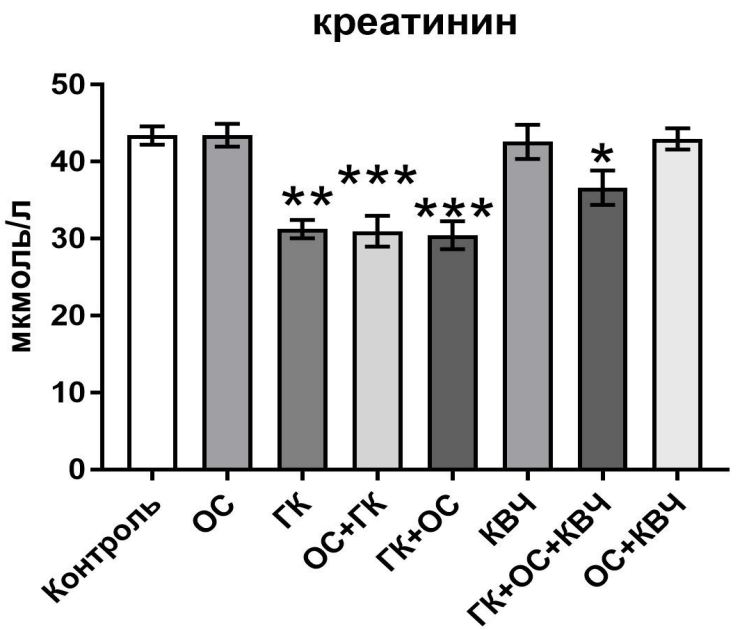
Показатели белкового обмена при сочетанном воздействии стресс-факторов и мм-излучения



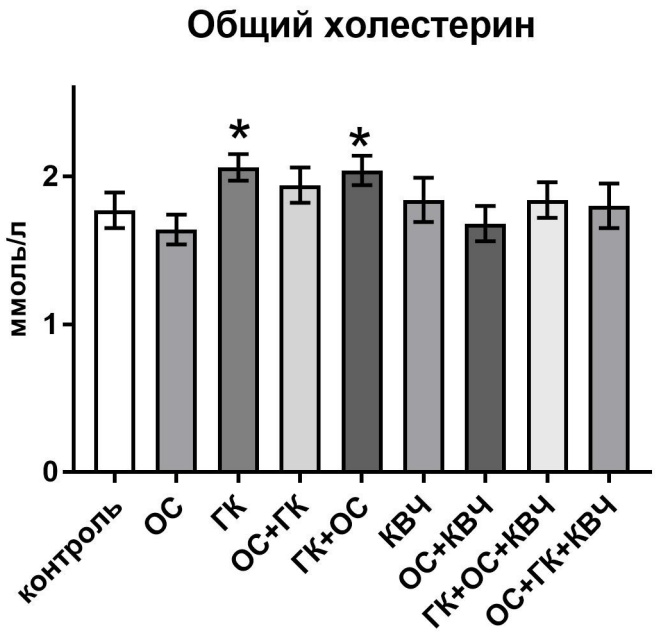


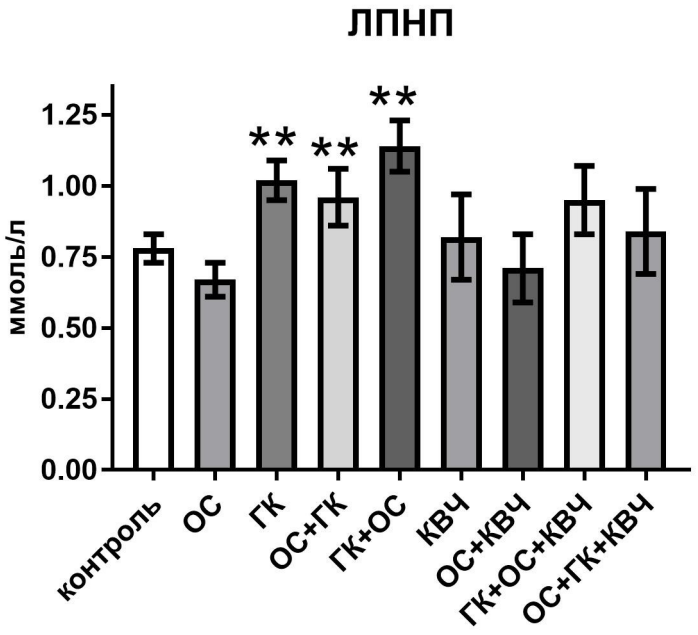


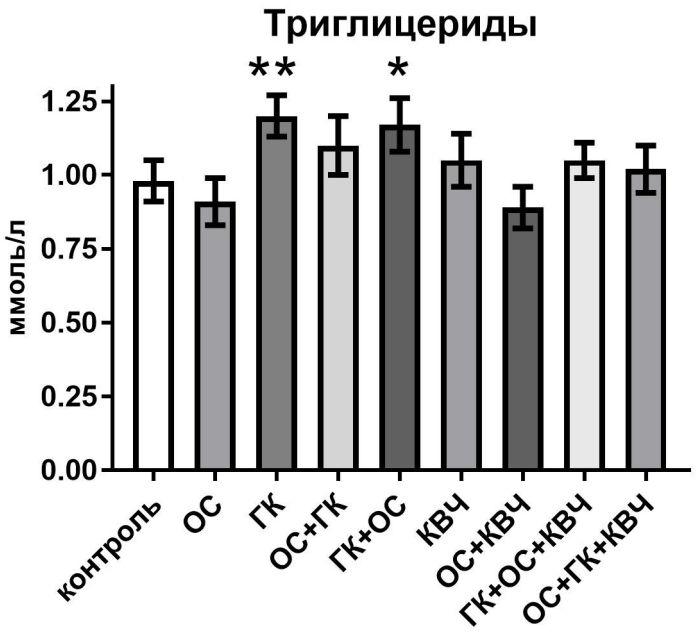


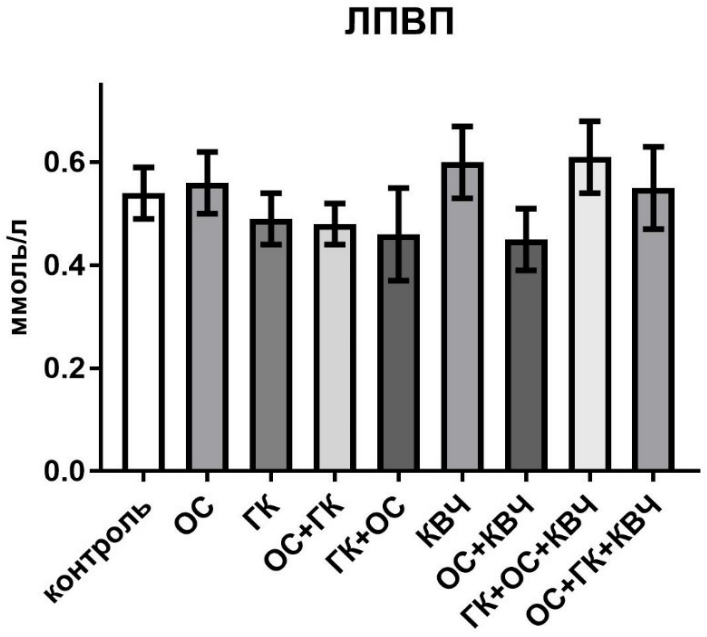


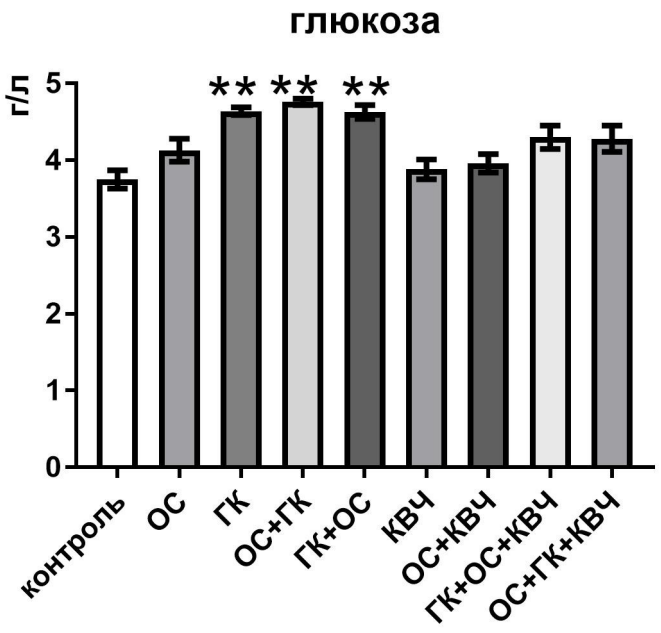
Показатели липидного и углеводного обмена при сочетанном воздействии стресс-факторов и мм-излучения



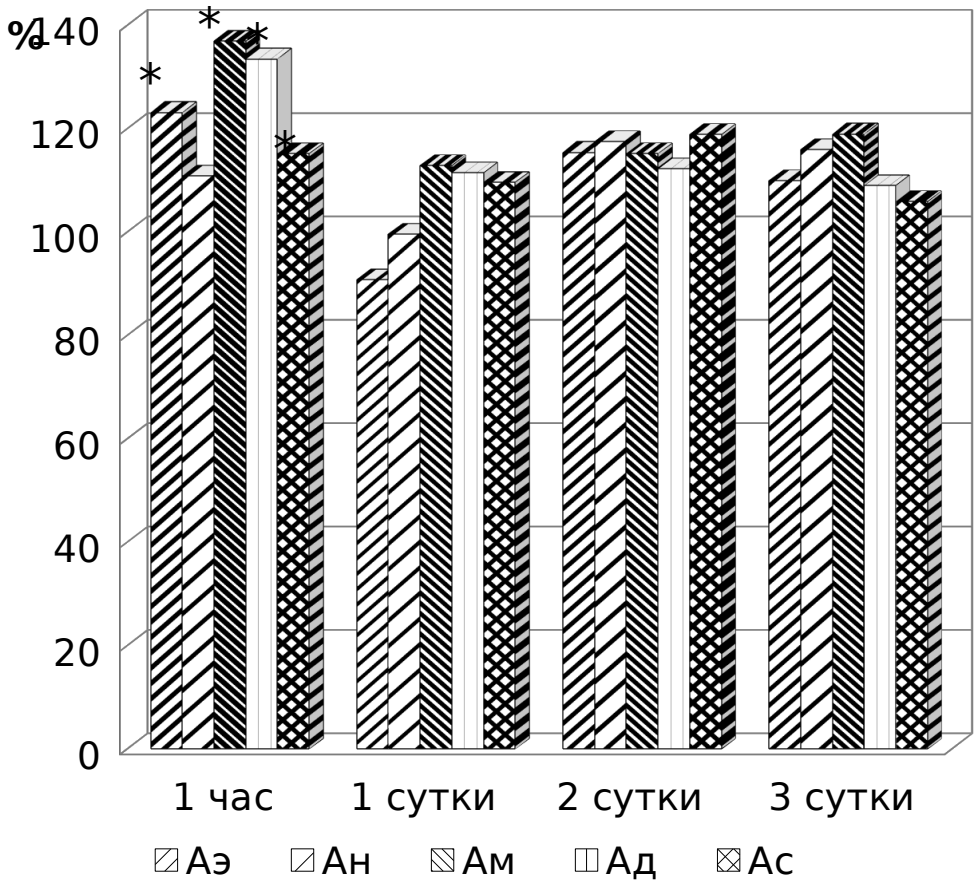


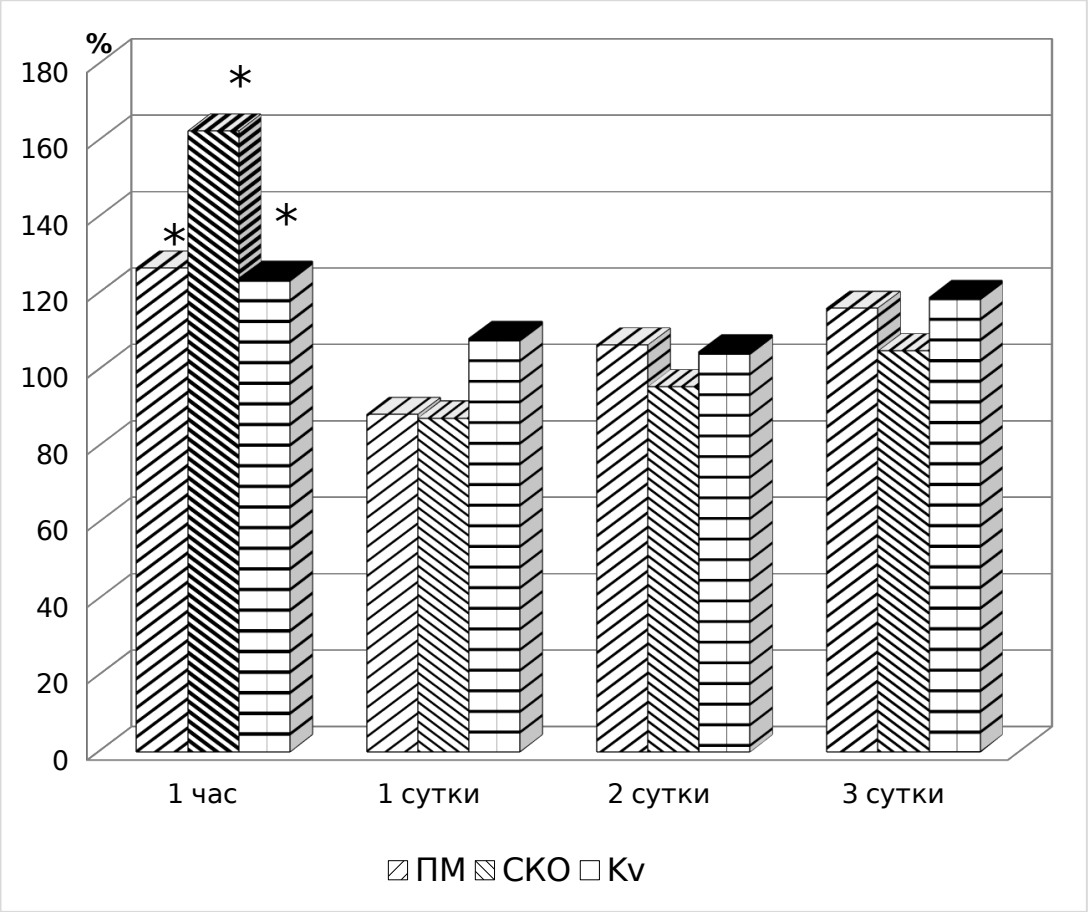






Показатели микроциркуляции при превентивном 10-тикратном мм-воздействии на крыс, находящихся в условиях острого стресса

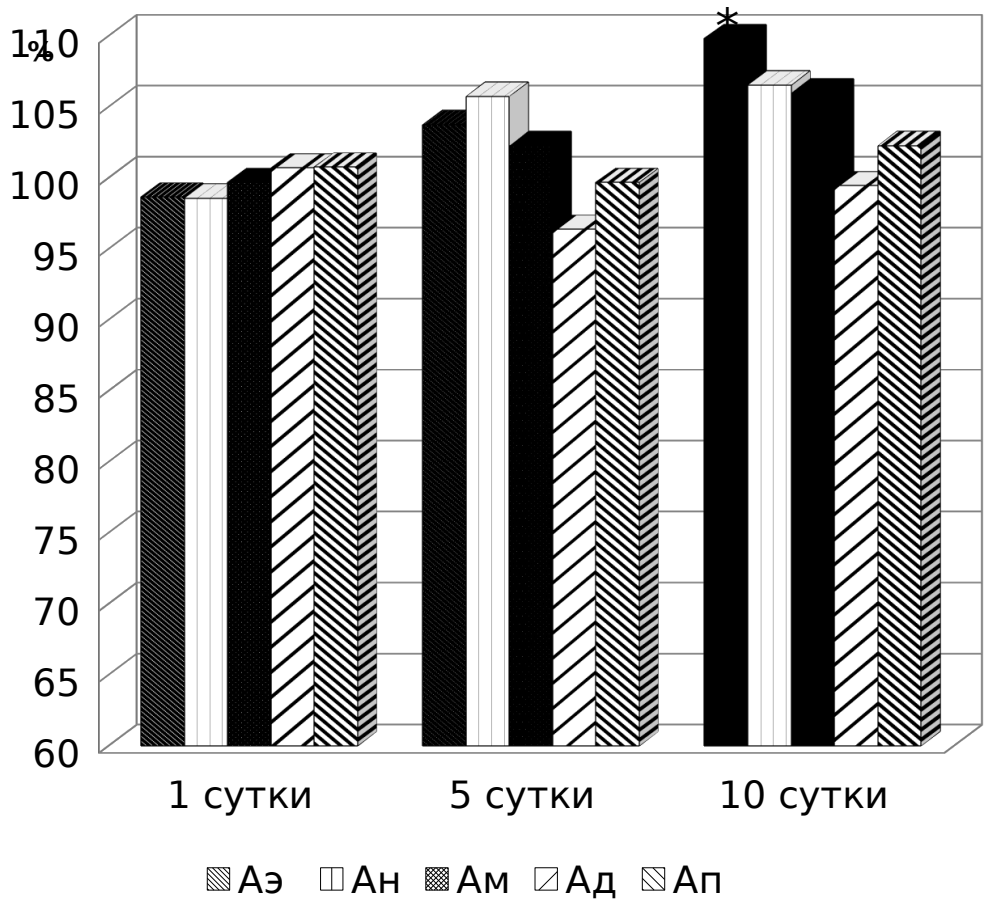


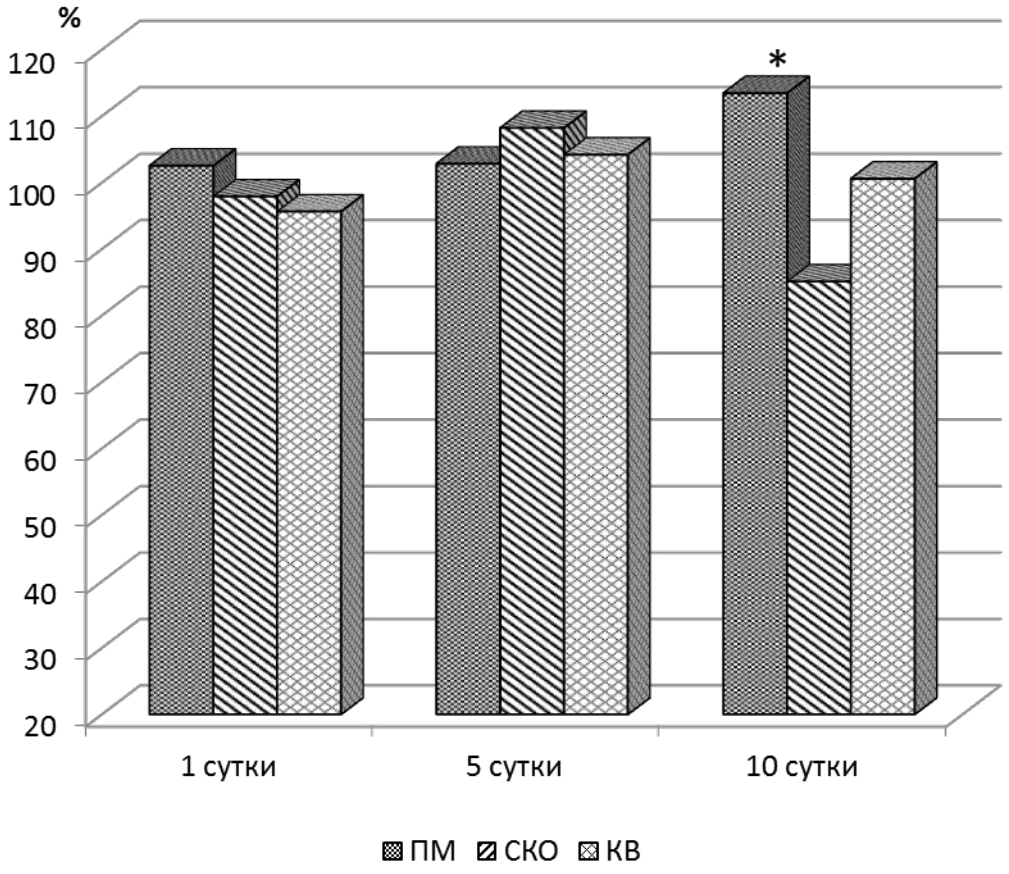


Нивелирование стрессорной вазодилатации начиная с 1 часа

Примечание: * достоверность различий показателей по сравнению с контролем при $p<0,05$

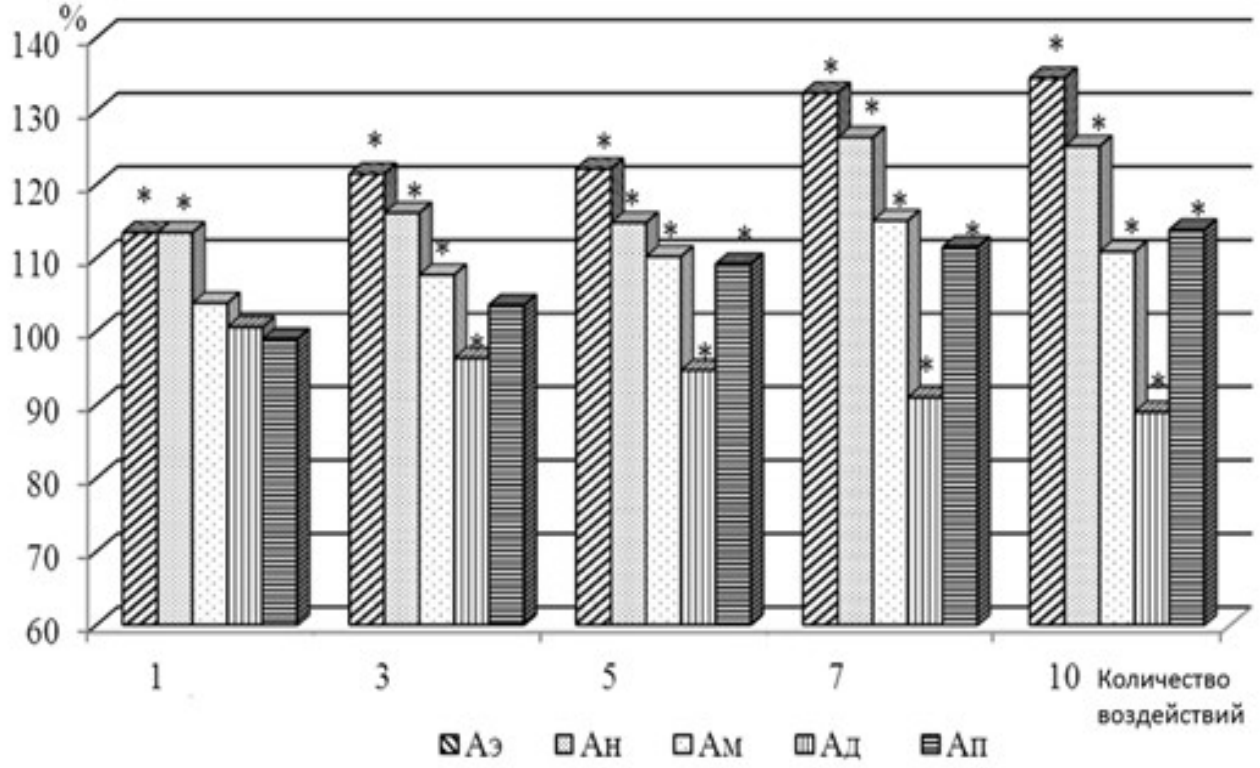
Показатели микроциркуляции крыс при последовательном действии хронической гипокинезии и мм-излучения

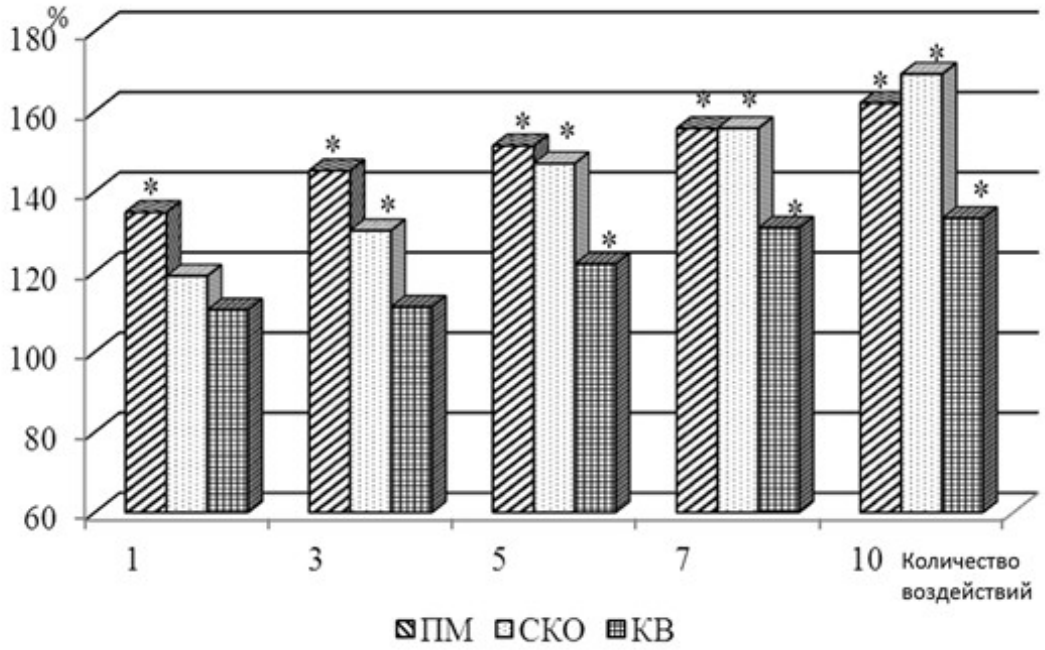




Примечание: * достоверность различий показателей по сравнению с контролем при $p<0,05$

Показатели микроциркуляции крыс при изолированном 10-тикратном мм-воздействии



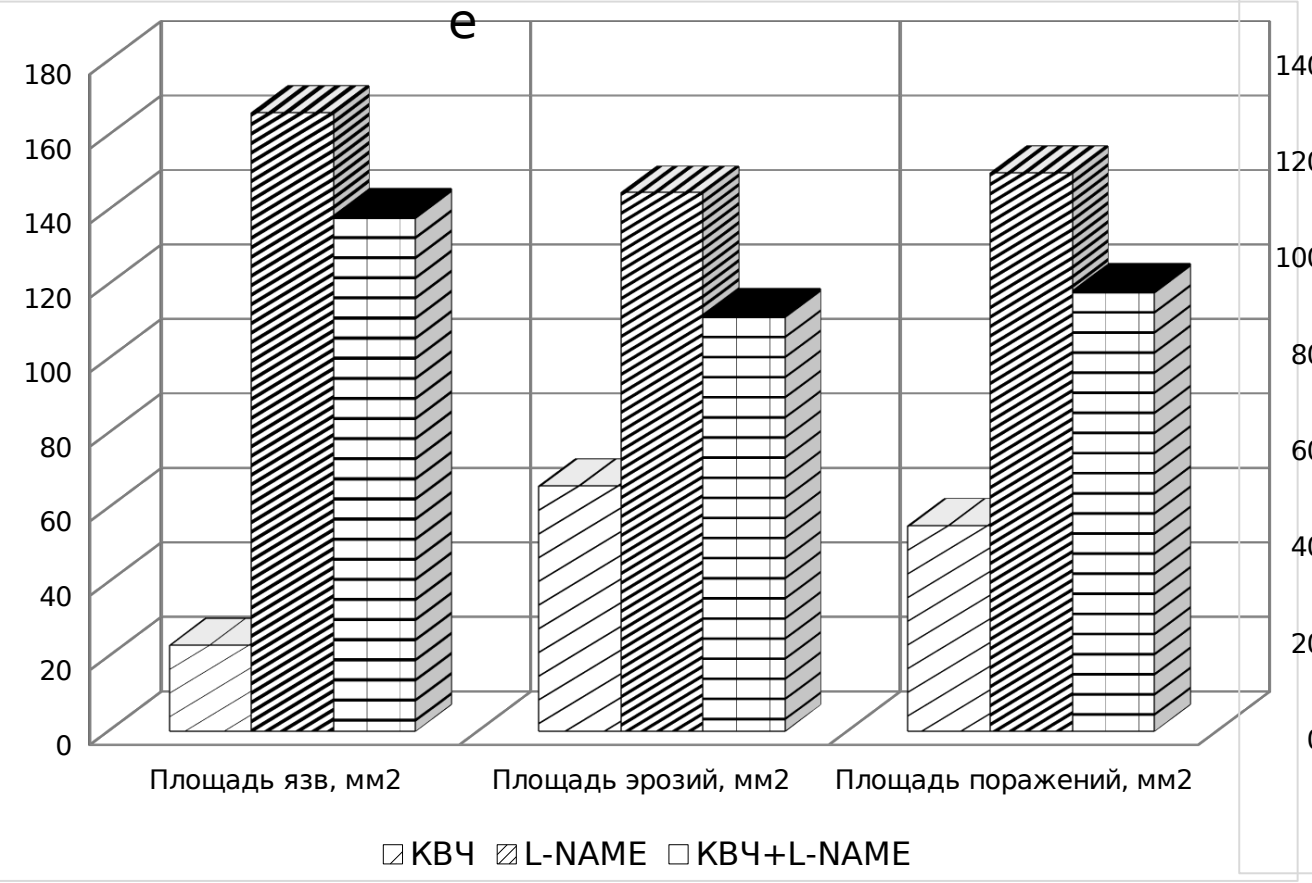


Примечание - *достоверность различий при p≤0,05

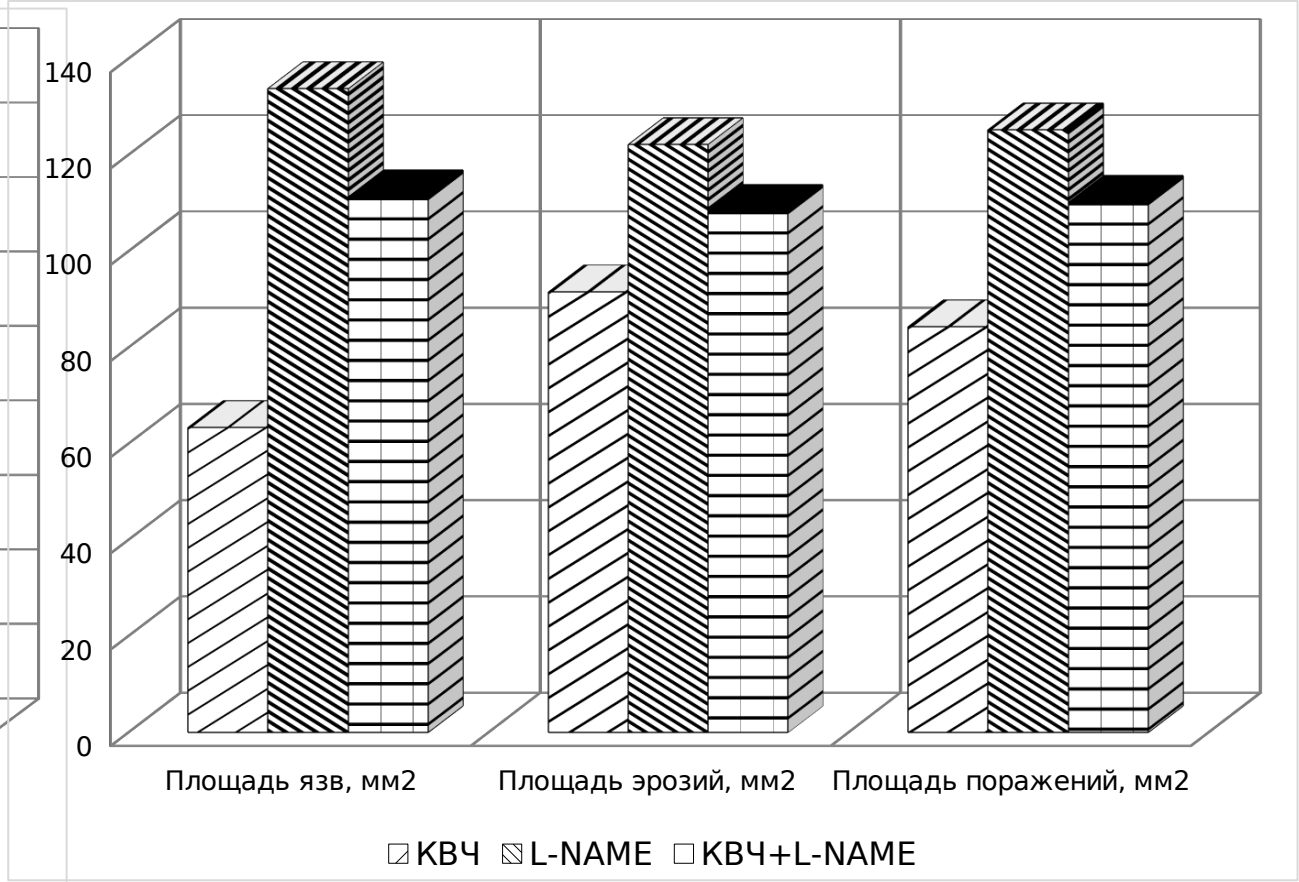
Контролирует релаксацию кровеносных сосудов микроциркулярного русла ЖКТ
Обеспечивает нормальное кровоснабжение мышечных и железистых клеток
Антиульцерогенное действие мм-излучения опосредовано эндотелийзависимыми механизмами регуляции микроциркуляции
Ограничивает гиперсекрецию соляной кислоты
Регулирует желудочную секрецию слизи и дипептидаз
Регулирует метаболические процессы в тканях

Ульцерогенез при применении мм-излучения (последовательно и превентивно), блокатора синтеза оксида азота *L-NAME* (Sigma-Aldrich Ltd, Германия, 3 мг/кг, в/б) и их комбинации

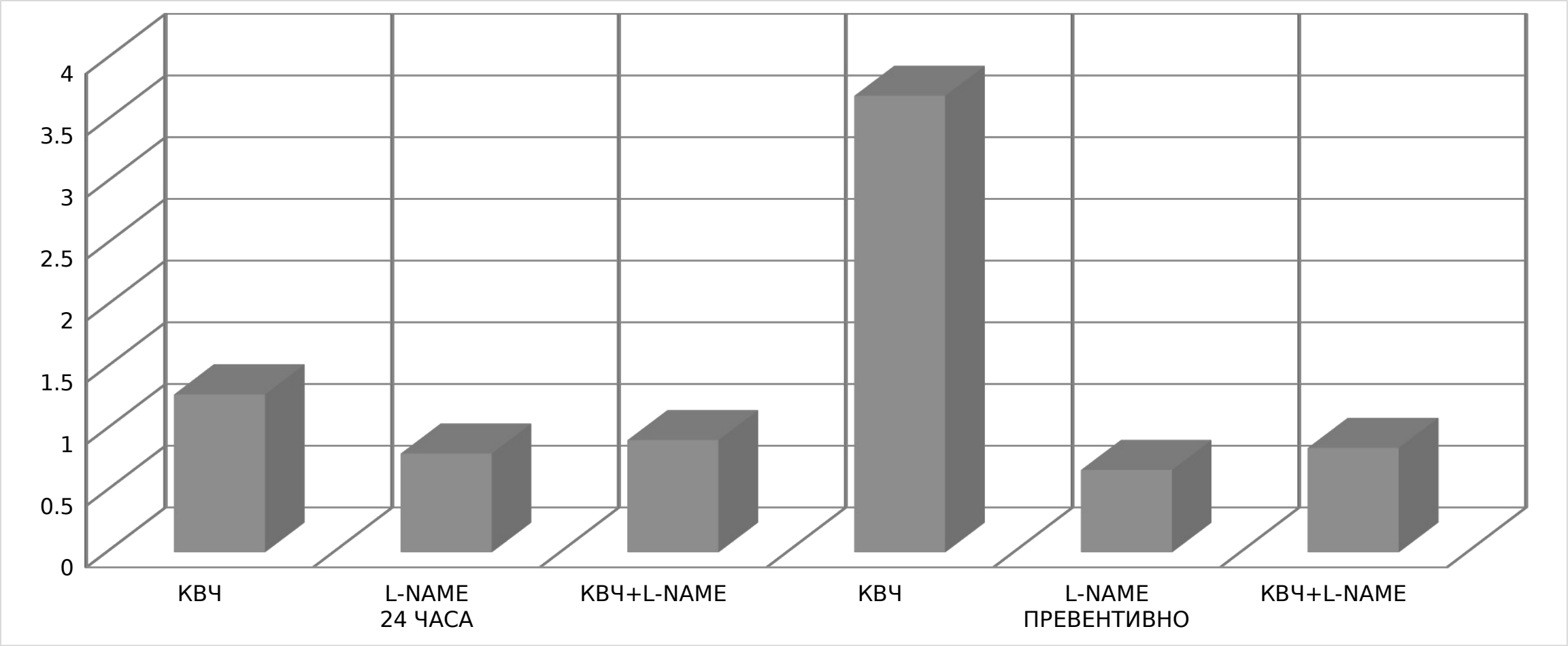
Последовательно



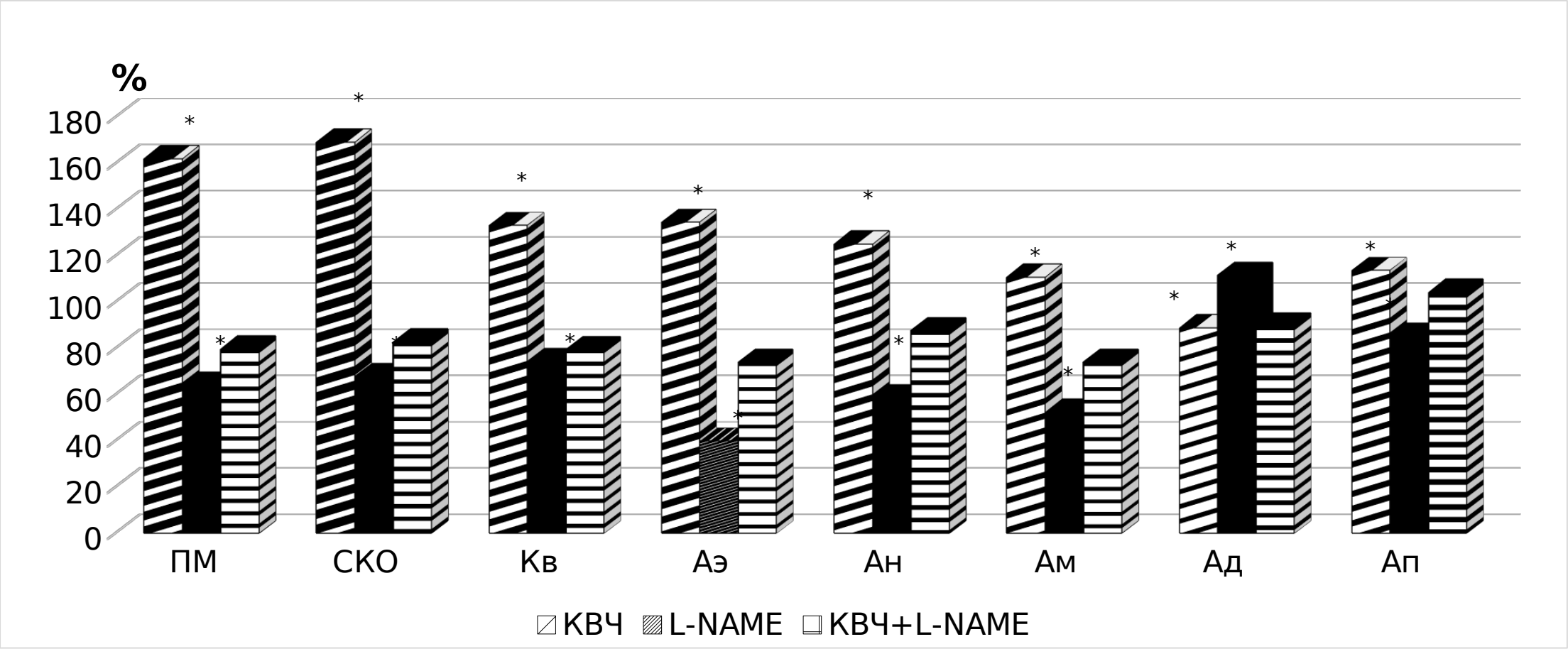
Превентивное



Противоязвенная активность мм-излучения (последовательно и превентивно), блокатора L-NAME и их комбинации

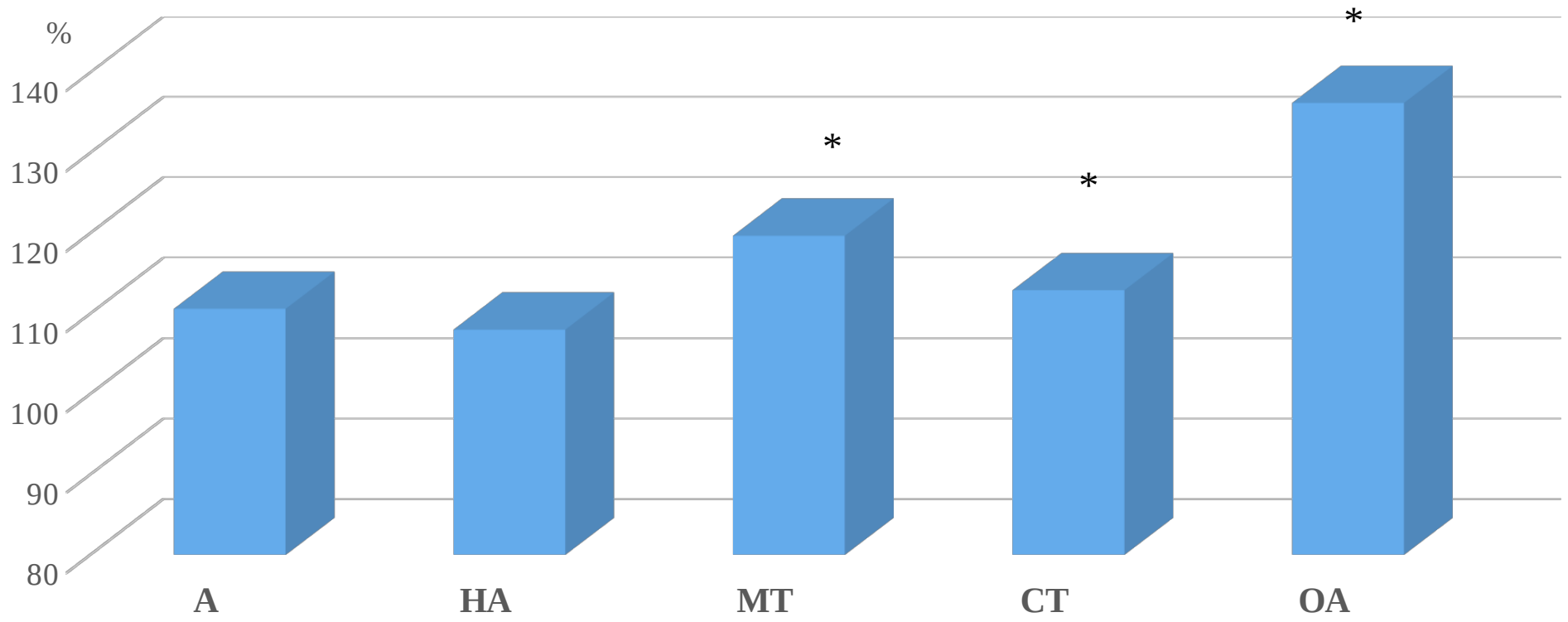


Микроциркуляция при действии мм-излучения, блокатора синтеза оксида азота *L-NAME* и их комбинации



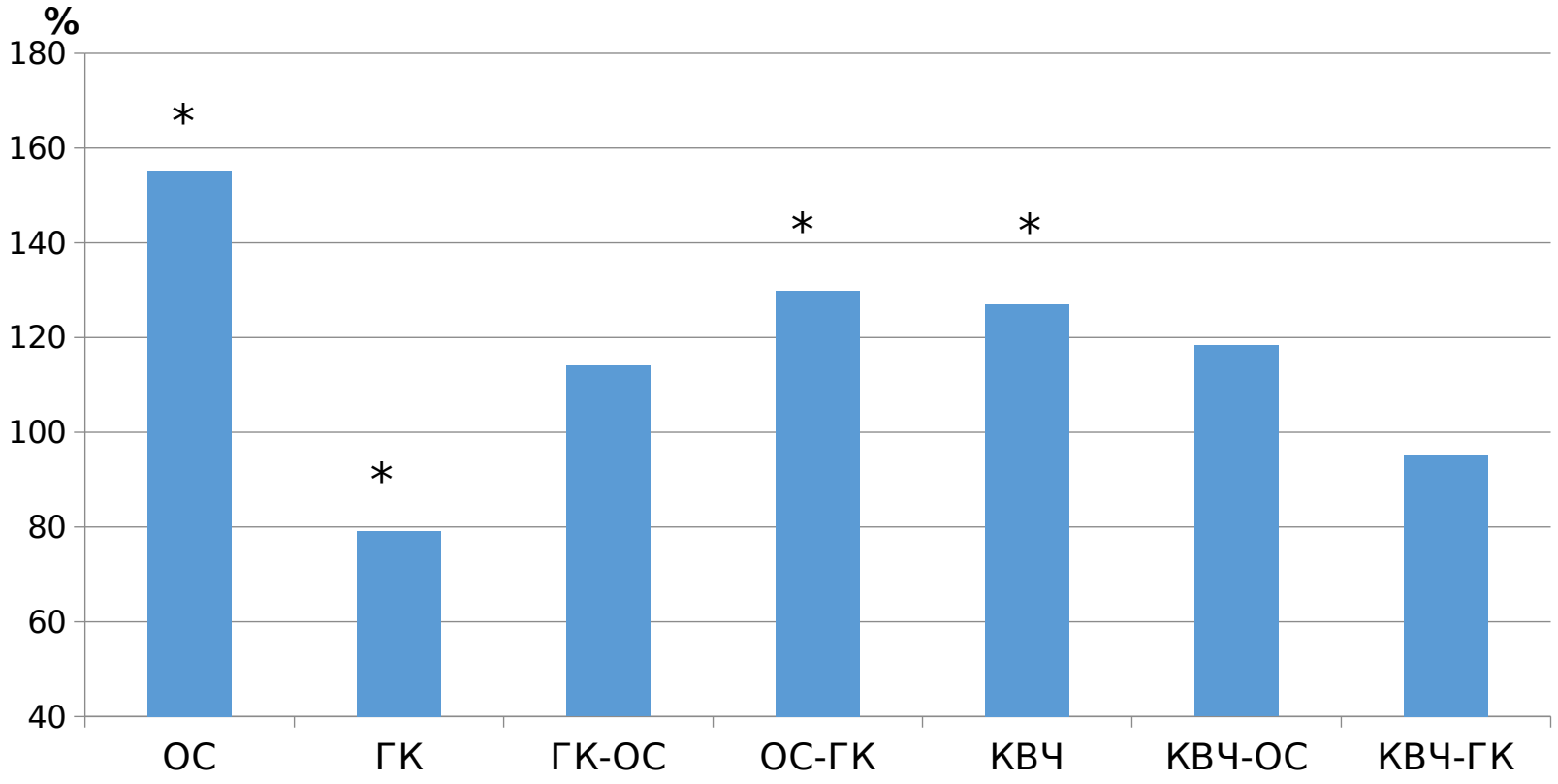
Ежедневное внутрибрюшинное введение в течение 10 дней животным ингибитора фермента eNOS N-нитро-L-аргинин метилового эфира приводит к значительному снижению метаболической функции эндотелия, связанной с угнетением релизинга оксида азота. ЭМИ КВЧ нивелирует этот процесс

Уровень адреналина (А), норадреналина (НА), мелатонина (МТ), серотонина (СТ), оксида азота (ОА) в сыворотке крови после 10-тикратного мм-воздействия



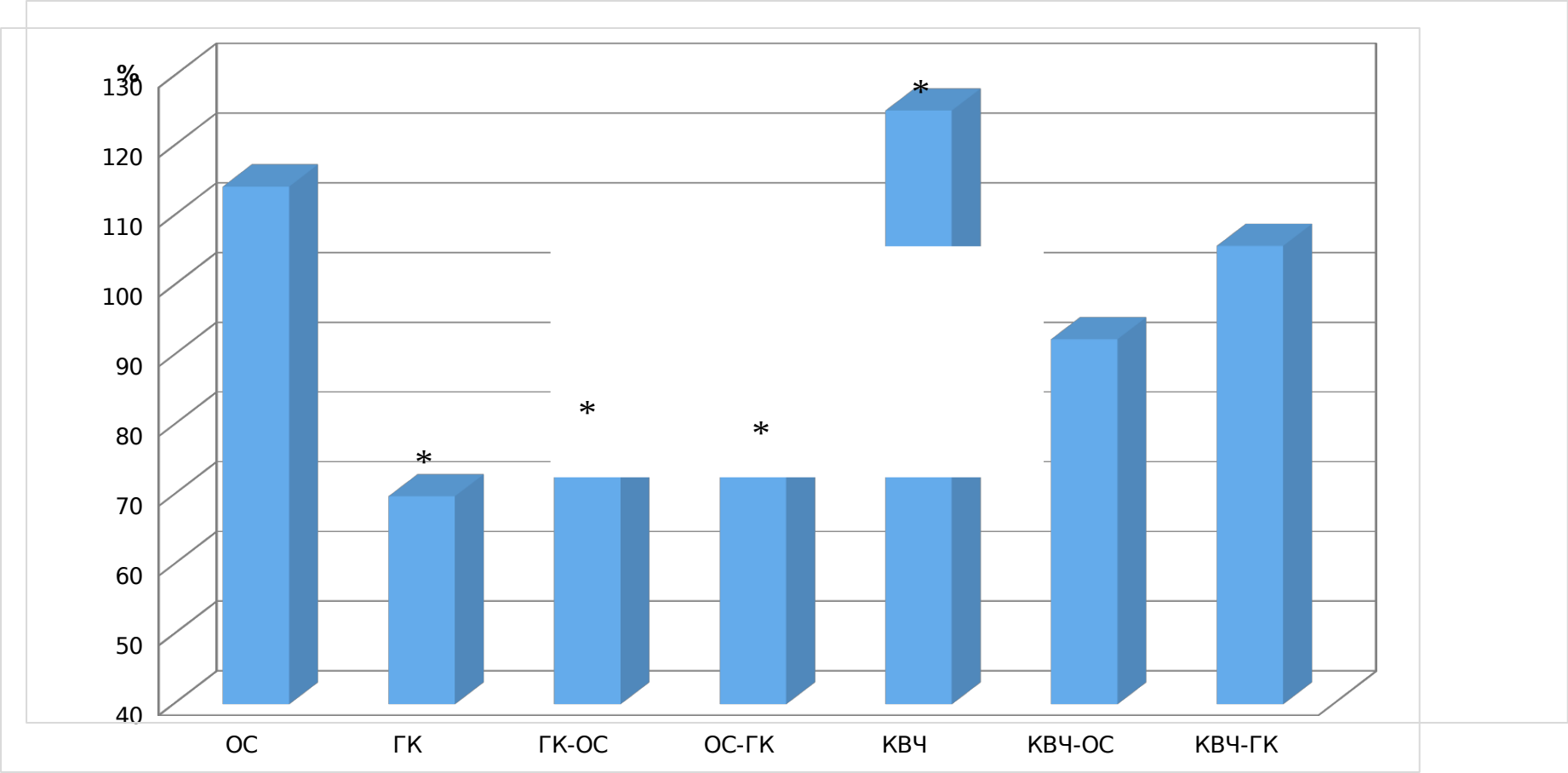
Примечание: * - достоверность различий показателей между контрольной и экспериментальной группой

Концентрация оксида азота (мкммоль/л, методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA)



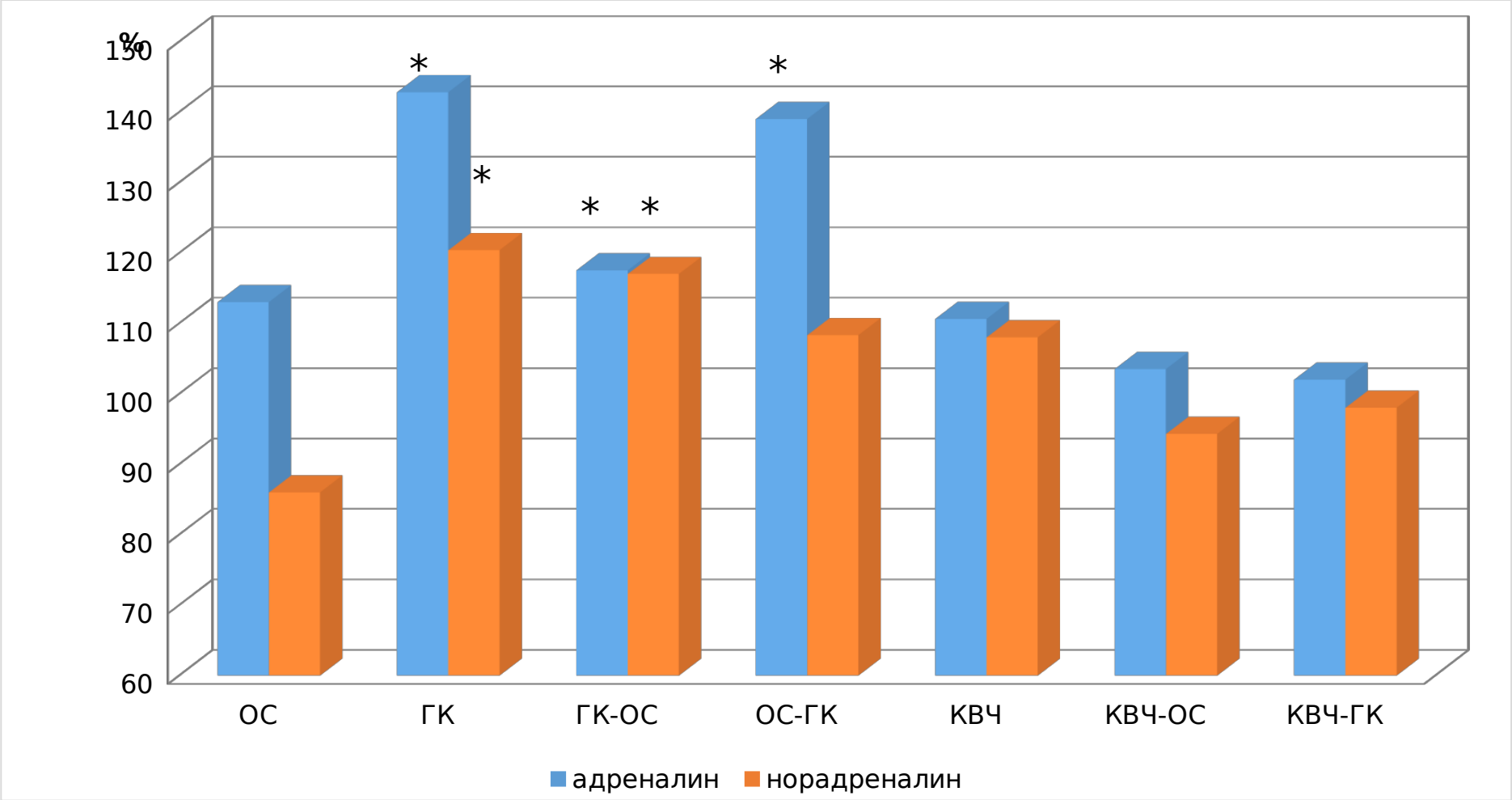
Примечание: * достоверность различий показателей по сравнению с контролем при $p<0,05$

Концентрация мелатонина в сыворотке крови (пг/мг) при действии ОС, ГК и низкоинтенсивного мм-излучения



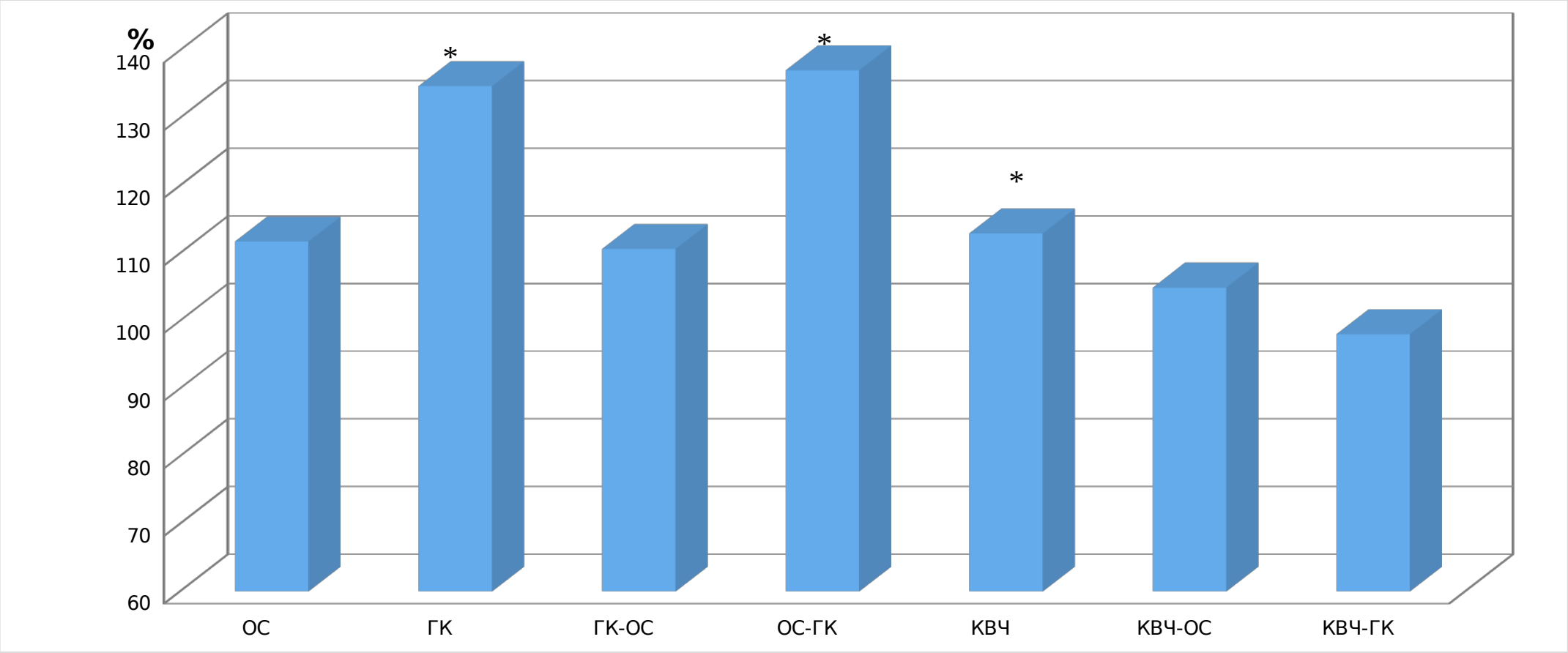
Примечание - *достоверность различий при p≤0,05

Концентрация катехоламинов в сыворотке крови (пг/мг) при действии ОС, ГК и низкоинтенсивного мм-излучения



Примечание: * – достоверность различий при сравнении с данными контрольной группы

Концентрация серотонина (нг/мл) в сыворотке крови при действии ОС, ГК и низкоинтенсивного мм-излучения



Примечание: * – достоверность различий при сравнении с данными контрольной группы

Мм-воздействие можно отнести к группе средств, повышающих регенеративную активность слизистой оболочки желудка и резистентность к факторам агрессии.

Гастропротективный эффект является отражением стресспротекторных свойств мм-воздействия и связан с активацией местных и системных механизмов защиты, стимуляцией метаболических процессов в слизистой оболочке желудка и улучшением микроциркуляции

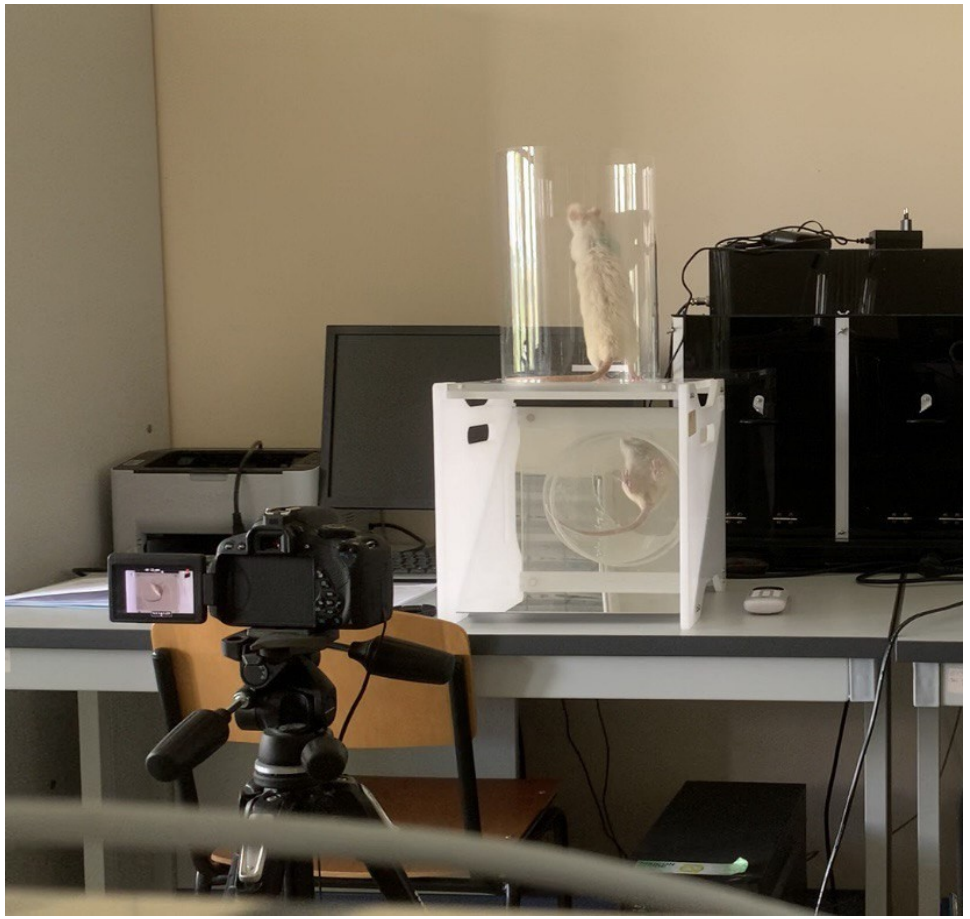
Улучшение микроциркуляции связано с регуляцией синтеза оксида азота эндотелием

Операционный стресс

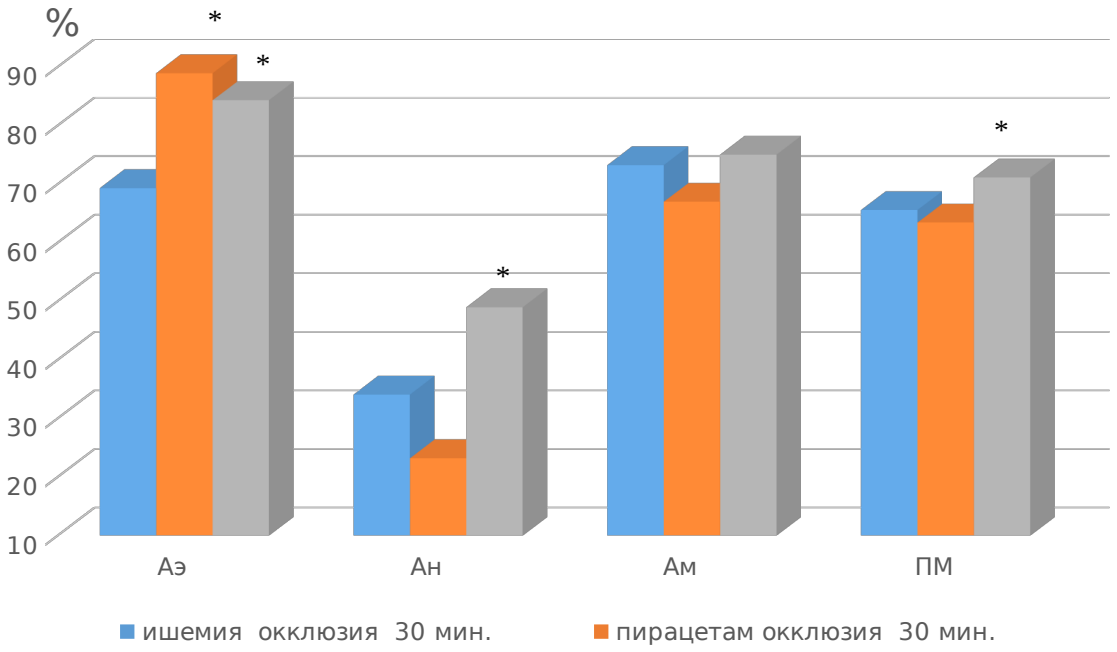
Использовалась частичная ишемия головного мозга при односторонней обратимой (30 мин) окклюзией общей сонной артерии. Моделирование гемодинамического типа инфаркта головного мозга (Бонь, Максимович, 2018)

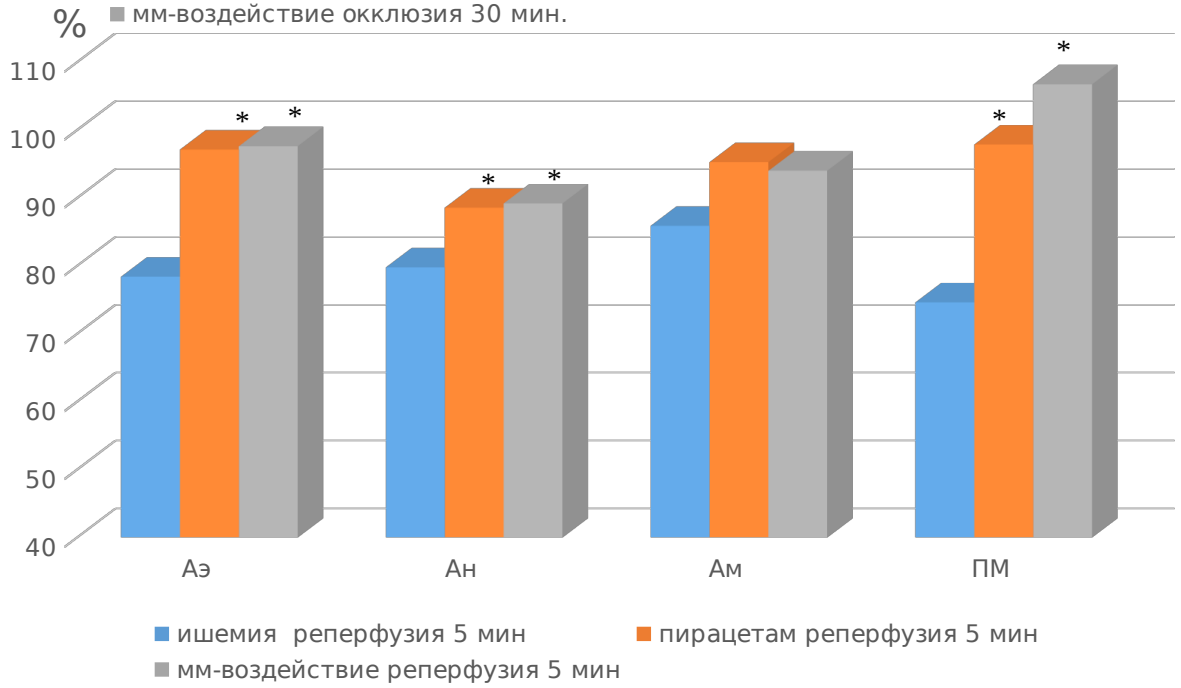
Превентивное 10-тикратное мм-воздействие

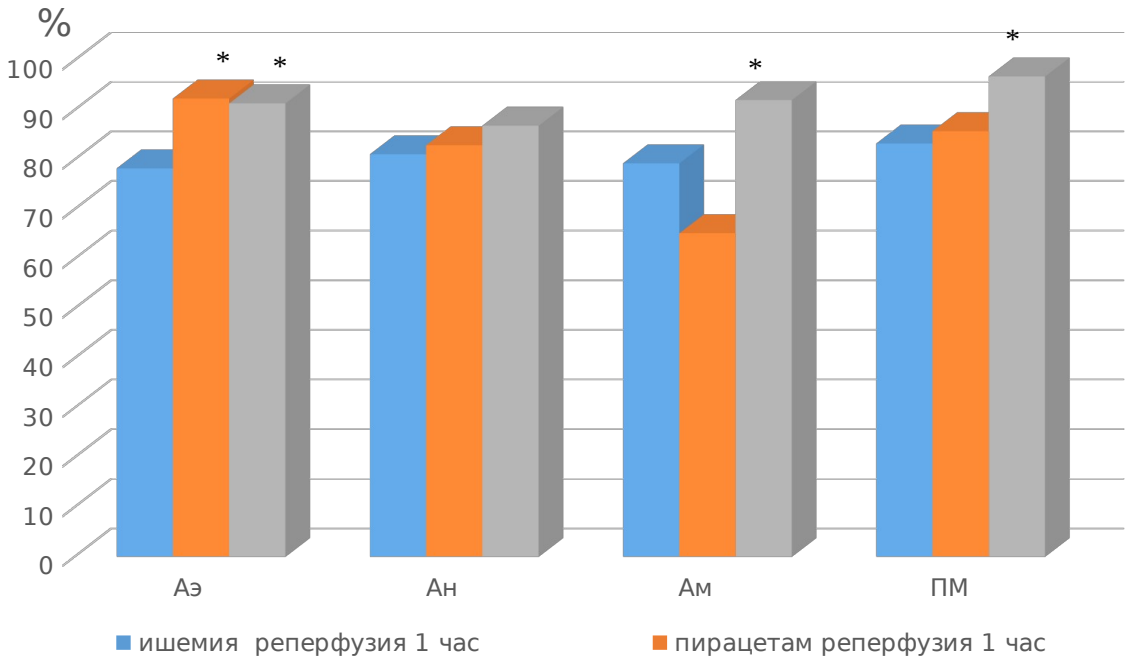
Пирацетам (в дозе 300 мг/кг, объем 0.2 мл)



Показатели микроциркуляции у крыс в условиях ишемии ОСА при действии пирацетама и мм-воздействия



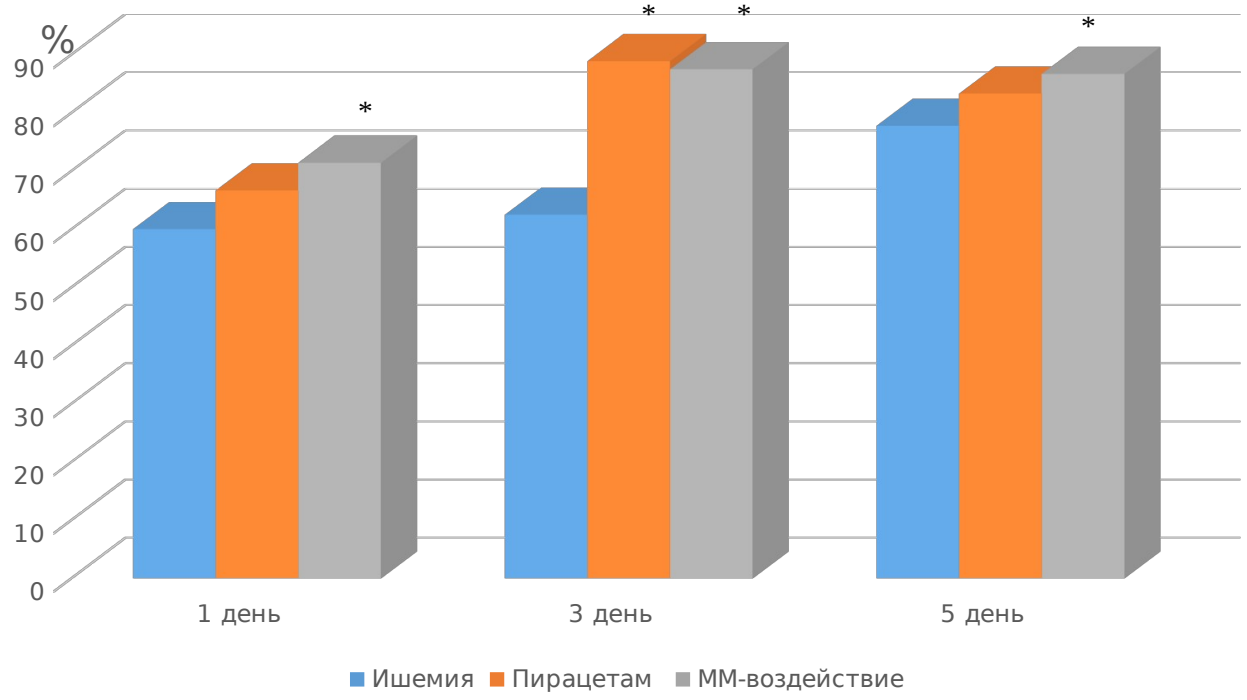




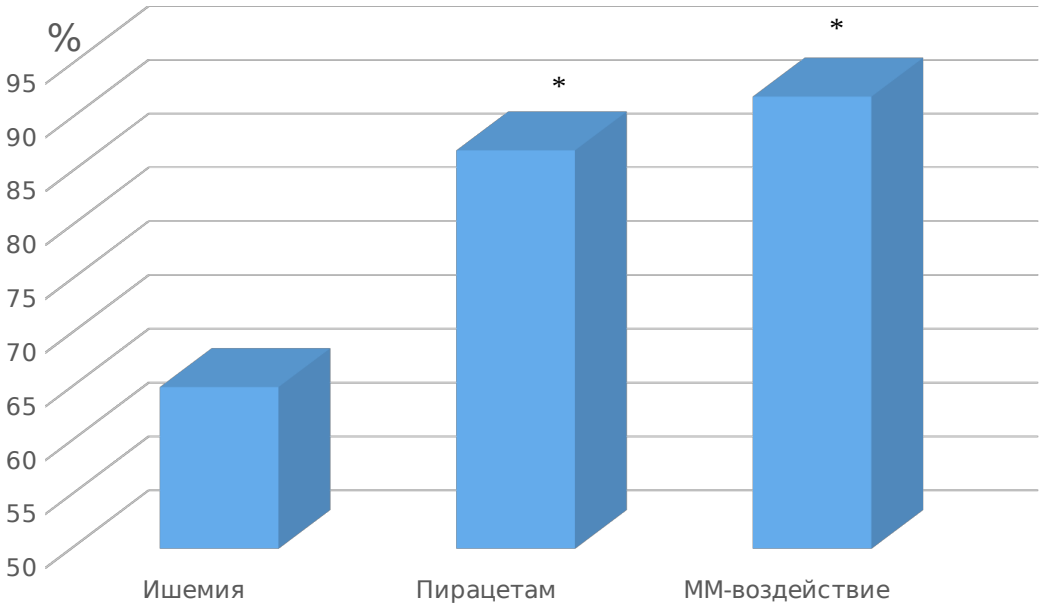
Примечание: * - достоверность различий при p≤0,05 по сравнению с группой Ишемия

Неврологическое тестирование

Двигательная активность лапы пораженной стороны по отношению к контралатеральной конечности



Суммарная тактильная активность животных



Примечание: * - достоверность различий при p≤0,05 по сравнению с группой Ишемия

ЭМИ КВЧ
Рецепторы ЦНС Механорецепторы, ноцицепторы, свободные нервные окончания
Клетки диффузной нейроэндокринной системы: тучные клетки, клетки Меркеля
Клетки иммунной системы: кожные депо Т-лимфоцитов, клетки Лангерганса
Микро-капиллярное русло
Биологически активные точки
БАВ белковой и небелковой природы (NO, МТ, КА, СТ)
Локальный (мц)
Генерализованный
Аутокринный уровень регуляции
Паракринный уровень регуляции
Нейрогуморальный уровень регуляции
Синтез, диффузия NO, БАВ
ограничивает активность стресс-реализующих систем (симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, активирует стресс-лимитирующие системы
Нормализация процессов микроциркуляции, метаболических процессов в клетках и тканях, гастро- и стресспротекторный эффект

Благодарю за внимание!