



УДК 616.853-009.24

Л. С. Годлевський, В. О. Полясний, І. С. Антонян

ПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ КЕТОГЕННОЇ ДІЄТИ І ПЕНТОКСИФІЛІНУ ЩОДО ВИКЛИКАНИХ ХРОНІЧНИМ СТРЕСОМ ПОРУШЕНЬ З БОКУ ЗБУДЛИВОСТІ МОЗКУ ТА ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Одеський національний медичний університет

Вступ

Хронічний стрес супроводжується зниженням центральних катехоламінергічних механізмів регуляції, у зв'язку з чим депресивні стани можуть бути представлені як моделі хронічного стресу [2]. З другого боку, стрес-обумовлений дефіцит дофамінової регуляції пов'язаний з високим ризиком виникнення виразкових дефектів дванадцятипалої кишки (ДПК), тимчасом як посилення дофамінергічної регуляції знижує ймовірність виникнення виразок [5]. Залучення катехоламінергічної системи мозку до розвитку стресорних змін може мати наслідком зміну збудливості нейрональних структур мозку [1; 2]. За умов виникнення патологічно посиленої збудливості ефективним є застосування кетогенної дієти (КД) [7]. Однак досі не досліджувалися комплексні порушення центральних нервових механізмів регуляції та виразкових змін з боку ДПК, що виникають під час хронічного стресу, а також характер впливу КД на стрес-провоковані порушення.

Метою дослідження було визначення характеру порушень збудливості мозку щурів, а також особливостей розвитку виразкового процесу ДПК за умов хронічного стресу, особливості подібних порушень на тлі застосування КД і пентоксифіліну (ПТФ), який є антиоксидантом і пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів [3].

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на щурах лінії Вістар масою 250–320 г, які знаходилися за стандартних умов утримання віварію ОНМедУ. Досліди проводили згідно з вимогами GLP та комісії з біоетики ОНМедУ (протокол № 84 від 10 жовтня 2008 р.). Імобілізаційно-електробольовий стрес відтворювали шляхом щодобового чотиритижневого 10-хвилинного утримання щурів у пластмасових пеналах, яке поєднували з поодинокими ударами електричним струмом напругою 50 В і тривалістю 5 с, що наносили з інтервалом 5 с на сакральну зону. Щурів забивали на наступну добу з момен-

ту останнього впливу стресорного чинника і визначали площу виразкових дефектів за загальноприйнятою методикою [6].

З метою здійснення внутрішньошлуночкових ін'єкцій щурам імплантували в лівий боковий шлуночок канюлі у відповідності до координат стереотаксичного атласу (AP = 0,8; L = 1,5; H = 3,5) [4]. Канюлі фіксували до поверхні черепа за допомогою швидкотвердіючої пластмаси типу «Норакрил», і тварин використовували в експериментальних спостереженнях через 10–14 діб з моменту оперативного втручання. Ефективні дози епілептогенів (ED_{16} , ED_{50} , ED_{84} , ED_{100}), які запобігали виникненню характерних клонічних судом (КС) відповідно у 16, 50, 84 і 100 % щурів, визначали за методом пробіт-аналізу. Крім розрахунку вказаних доз, також вираховували середньоквадратичне відхилення дози ED_{50} . З цією метою натрієву сіль бензилпеніциліну та каїнову кислоту (КК; “Sigma Aldrich Rus”, Москва) розчиняли *ex tempore*, виходячи з необхідності застосувати різні дози



препаратів (від 0,02 до 4,0 мкг для КК та від 100,0 до 3,000 МО для пеніциліну) в об'ємі 10 мкл 0,9 % розчину NaCl, який вводили протягом 10–15 с за допомогою мікроін'єктора "Hamilton" ("SGE", Австралія). Після мікроін'єкції за тваринами, що перебували в пластмасових камерах, спостерігали ще протягом 30 хв.

До складу КД входило 80 % ліпідів, а також 3,3 % вуглеводів і 16,7 % білків [7]. На вказаній дієті щурів утримували впродовж 4 тиж., починаючи з моменту відтворення моделі хронічного стресу. Пентоксифілін ("Sigma Aldrich Rus", Москва) застосовували за 30 хв до введення епілептогену в дозі 100,0 мг/кг внутрішньочеревинно (в/чер), а також у дозі 25,0 мг/кг в/чер щодня протягом 4-тижневого утримання на КД.

Для статистичної обробки даних застосовували критерій з порівняння двох пропорцій, за яким порівнювали кількість тварин у групах з генералізованими судомними проявами, та метод ANOVA + Newman–Keuls тест для решти досліджуваних показників.

Результати дослідження та їх обговорення

Середньоефективна доза (ED_{50}) КК, яка викликала КС у половини інтактних щурів, становила ($0,42 \pm 0,10$) мкг. Досліджуваний показник у тварин, які перенесли стрес, зменшувався порівняно з інтактними щурами на 41,2 % ($P < 0,05$; рис. 1). Відтворення стресу на тлі одноразового застосування ПТФ (100,0 мг/кг, в/чер) не викликало змін дози КК, ефективною щодо виникнення КС у половини експериментальних тварин — показник становив ($0,39 \pm 0,09$) мкг ($P > 0,05$). Тим же часом, визначення показника ED_{50} на тлі застосування КД показало його підвищення в 1,5 рази порівняно з інтактними щурами та в 2,55 рази —

порівняно з показником, який було визначено у щурів за умов стресорної реакції ($P < 0,05$; див. рис. 1). Застосування ПТФ (100,0 мг/кг, в/чер) на тлі КД викликало підвищення середньоефективної дози КК, яка спричинила КС у половини експериментальних щурів, до ($1,51 \pm 0,27$) мкг, що перевищувало відповідні показники в інших групах і, зокрема, цей показник був більшим, ніж у групі із застосуванням однієї КД, у 2,4 рази ($P < 0,05$; див. рис. 1).

Визначення середньоефективної дози пеніциліну, яка викликала КС у половини ін-

тактних щурів (ED_{50}), показало, що її величина становила ($236,0 \pm 17,5$) МО (рис. 2). На тлі впливу стресорного чинника досліджуваний показник знижувався в 1,57 рази ($P < 0,05$). Стресорна реакція на тлі застосування ПТФ (100,0 мг/кг, в/чер) супроводжувалася підвищенням середньоефективної дози пеніциліну — в 1,65 рази порівняно з інтактними щурами та в 2,6 рази порівняно з показником у стресованих щурів за відсутності лікування ($P < 0,05$).

ED_{50} на тлі застосування КД з подальшим стресом була вищою, ніж у інтактних і

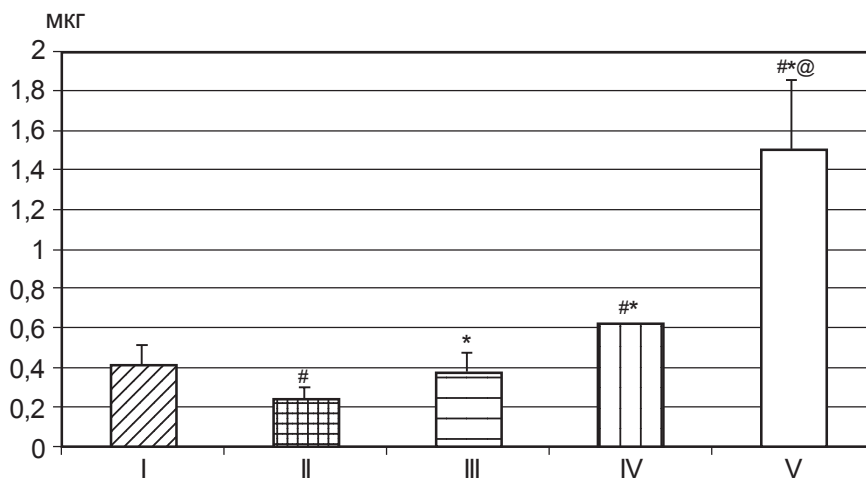


Рис. 1. Середньоефективна доза (ED_{50}) каїнової кислоти, яка викликає клонічні судоми за умов застосування кетогенної дієти та пентоксифіліну. На рис. 1, 2: за віссю абсцис: I — інтактні щури; II — стресовані щури; III — пентоксифілін (100,0 мг/кг, в/чер); IV — кетогенна дієта; V — кетогенна дієта + пентоксифілін (100,0 мг/кг, в/чер); за віссю ординат — досліджуваний показник; # — $P < 0,05$ порівняно з групою інтактних щурів; * — $P < 0,05$ порівняно з групою стресованих щурів; @ — $P < 0,05$ порівняно з групою стресованих щурів із застосуванням кетогенної дієти (ANOVA + Newman–Keuls тест)

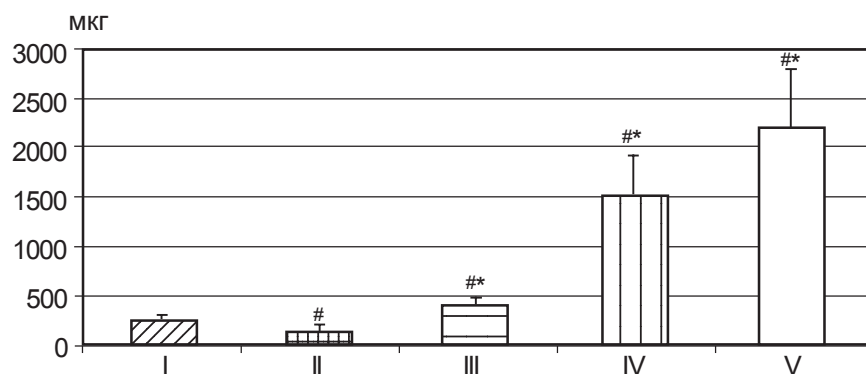


Рис. 2. Середньоефективна доза (ED_{50}) натрієвої солі бензилпеніциліну, яка викликає клонічні судоми за умов застосування кетогенної дієти та пентоксифіліну

стресованих щурів, відповідно у 6,4 та 10,1 разу ($P < 0,05$). Крім того, цей показник перевищував такий, що спостерігався за умов застосування ПТФ у стресованих щурів, у 3,9 разу ($P < 0,05$). Середньооефективна доза пеніциліну, яка визначалася у стресованих щурів на тлі застосування КД і ПТФ (100,0 мг/кг, в/чер), була вищою, ніж у інтактних щурів, у 9,4 разу та перевищувала таку, яка була зареєстрована на тлі застосування одного ПТФ і КД, відповідно в 5,7 разу ($P < 0,05$) та в 1,46 разу ($P > 0,05$; див. рис. 2).

Виразкові ураження ДПК визначались у всіх щурів групи контролю (хронічний стресорний вплив), а їх площа становила ($8,5 \pm 0,3$) мм^2 (рис. 3). Тим же часом, відтворення хронічного стресу на тлі застосування ПТФ (25,0 мг/кг, в/чер) супроводжувалося виникненням виразок ДПК у 8 із 10 щурів, а площа ураження дорівнювала ($7,1 \pm 0,3$) мм^2 ($P > 0,05$). За умови утримування щурів на КД і паралельного відтворення хронічного стресу виразки виникали у 5 з 11 щурів, а їх площа становила ($2,7 \pm 0,4$) мм^2 ($P < 0,05$; див. рис. 3). Застосування ПТФ (25,0 мг/кг, в/чер) на тлі утримування щурів на КД та відтворенні стресу запобігало виникненню виразкових змін слизової оболонки ДПК ($P < 0,05$; див. рис. 3).

Таким чином, результати даного дослідження свідчать про те, що під впливом хронічного стресорного чинника — іммобілізаційно-електробольового впливу — у щурів виникає виразкове ураження слизової оболонки ДПК, що є характерним для стресорної реакції, а також спостерігається патологічне посилення збудливості головного мозку. Причому йдеться про підвищення чутливості до впливу епілептогенів з різним механізмом дії — КК, яка є агоністом рецепторів збуджувальних амінокислот, і натрієвої солі бензилпеніциліну, що порушує ГАМКер-

гічне гальмування [2]. Таким чином, формування підвищеної чутливості мозку до впливу епілептогенів є неспецифічним і може відображувати комплексність патогенетичних механізмів формування функціональних стрес-індукованих порушень з боку утворень нервової системи. При цьому слід зазначити, що ефективність застосування ПТФ, який гальмує активність системи прозапальних цитокінів, свідчить про патогенетичну роль цих факторів як у виникненні виразкових уражень ДПК, так і у механізмах формування патологічного посилення збудливості структур головного мозку [1; 2; 5]. Причому посилена продукція інтерлейкіну-1-бета, а також фактора некрозу пухлин альфа є характерною для розвитку стресу і здатна посилювати його прояви за рахунок збудження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної вісі [1]. У свою чергу, для дії прозапальних цитокінів ха-

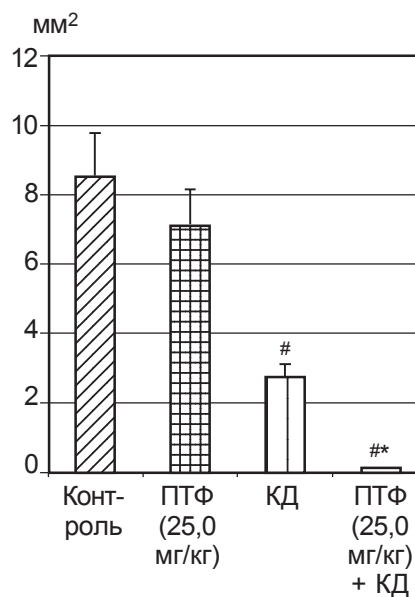


Рис. 3. Вплив самостійного та комбінованого застосування пентоксифіліну та кетогенної дієти на виразність виразкового дефекту слизової оболонки дванадцятипалої кишки: # — $P < 0,05$ порівняно з показником у групі контролю; * — $P < 0,05$ порівняно з показником у групі щурів із застосуванням кетогенної дієти (ANOVA + Newman-Keuls тест)

актерним є посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, виснаження систем антиоксидантного захисту [3].

Виразний стрес-протекторний позитивний вплив КД, встановлений у даній роботі, може бути реалізованим завдяки збільшенню тонусу ГАМКергічної гальмівної системи, антиоксидантного потенціалу, у тому числі як за рахунок продукції оксиду азоту, так і шляхом пригнічення впливу збуджувальних амінокислот [7].

Слід також наголосити, що стрес-протекторний ефект сумісного застосування КД і ПТФ є більш виразним, ніж на тлі окремого використання вказаних факторів. Подібне посилення ефективності КД під впливом ПТФ також може свідчити про те, що за умов однієї КД ступінь зниження тонусу системи прозапальних цитокінів не є достатньо вираженим і під впливом ПТФ відбувається додаткове пригнічення функціональної активності прозапальних цитокінів.

Висновки

1. Застосування хронічного іммобілізаційного електробольового стресу супроводжується утворенням виразок дванадцятипалої кишки та збільшенням судомної готовності щурів до епілептогенних впливів каїнової кислоти та натрієвої солі бензилпеніциліну.

2. Утримання експериментальних щурів на кетогенній дієті запобігає формуванню стрес-викликаних порушень з боку слизової оболонки дванадцятипалої кишки та збудливості головного мозку.

3. Застосування пентоксифіліну (25,0 мг/кг, в/чер) та кетогенної дієти супроводжується виникненням потенційованого стрес-протекторного впливу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Моделирование и механизмы подавления экспериментального эпилептического синдрома / Л. С.



Годлевский, Е. В. Коболев, В. Ф. Мустяца, Г. А. Дроздова. – Одесса : КП ОГТ, 2010. – 350 с.

2. Шандра А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 272 с.

3. *Effects of pentoxifylline on TNF- α production by peripheral blood mononuclear cells in patients with nonalcoholic steatohepatitis* / D. G.

Duman, F. Ozdemir, E. Birben [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2007. – Vol. 52, N 10. – P. 2520–2524.

4. *Paxinos G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* / G. Paxinos, C. Watson. – Sydney : Academic Press Inc., 1998. – 250 p.

5. *Ramakrishnan K. Peptic ulcer disease* / K. Ramakrishnan, R. C. Salinas // *Am. Fam. Physician*. – 2007. – Vol. 76, N 7. – P. 1005–1012.

6. *Szabo S. Structure-activity relations between alkyl nucleophilic chemicals causing duodenal ulcer and adrenocortical necrosis* / S. Szabo, E. S. Reynolds, S. H. Unger // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1982. – Vol. 223. – P. 68–76.

7. *The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects* / J. Freeman, P. Veggiotti, G. Lanzi [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2006. – Vol. 68. – P. 145–180.

УДК 339.133.127:615.15

Б. П. Громовик, Л. М. Унгурян

НЕЙРОЕКОНОМІКА: КОНЦЕПТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ТА ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ ФАРМАЦІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Одеський національний медичний університет

Постановка проблеми в загальному вигляді

Поведінкою індивідуума керують складні емоційні взаємини, які можна візуально визначити в динаміці реального часу. Знаючи нейрофізіологічні процеси емоційно-кіркових реакцій споживачів і застосовуючи позитивні подразники, нейрофізіологи і маркетологи можуть впливати на всі органи чуттів людини для ефективнішого просування товарів на ринку. Перспективу отримання глибшого розуміння того, як мозок людини (споживача товарів або послуг) реагує на широке коло інструментів впливу у повсякденних ситуаціях, пропонує сьогодні нейроекономіка (англ. *neuroeconomics*).

Аналіз основних досліджень і публікацій

Одні з найперших робіт, у яких намагалися пояснити нейробіологічні основи поведінки, використовуючи взяті з економіки нормативну теорію вибору, ґрунтувалися на експериментах, проведених з тваринами [14; 15], а одна з перших робіт, присвячена нейро економічному дослідженню

людини, характеризувалася використанням неінвазивного методу дослідження — функціональної магніторезонансної томографії [12].

Найвідомішу технологію нейроекономіки розробив і запатентував під назвою ZMET (*Zaltman Metaphor Elicitation Method* — метод вилучення метафор Залтмена) в кінці 1990-х років гарвардський професор Джеррі Залтмен. Суть ZMET зводиться до прощупування підсвідомості людини за допомогою наборів спеціально підібраних картинок, які викликають позитивний емоційний відгук і активізують приховані образи-метафори, що стимулюють покупку. На основі виявлених образів конструюються графічні колажі, які закладаються в основу рекламних звернень [16].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми

Сьогодні питання нейро економіки в Україні, зокрема для фармації, з погляду вивчення та формулювання теоретичних її засад розглядалися методологічно недостатньо.

Формулювання мети статті

Метою роботи було теоретичне осмислення змістового наповнення і складових нейро економіки та визначення особливостей її рішень для фармації.

Виклад основного матеріалу

На основі формалізації особливостей нейро економіки здійснено її структурування у вигляді аналогової моделі. Як видно з даних, наведених на рис. 1, нейро економіка — міждисциплінарний напрям у науці на перетині економічної теорії, нейробіології та психології, який вивчає нейробіологічне розуміння механізмів прийняття економічних рішень на різних рівнях складності: генному, нейрональному, структурно-анатомічному, функціональному, організмозовому та соціальному [9].

У класифікаційній системі світової економічної літератури нейро економіка має класифікаційний код D87 у підкласі D8 (інформація, знання і невизначеності) класу D (мікроекономіка) [13]. Її розвиток ґрунтується на таких доказах:

