

Стресс-протективные эффекты гипоксического пре- и посткондиционирования в модели язвенной болезни у крыс



Зенько М.Ю.

Лаборатория регуляции функций нейронов мозга
Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН



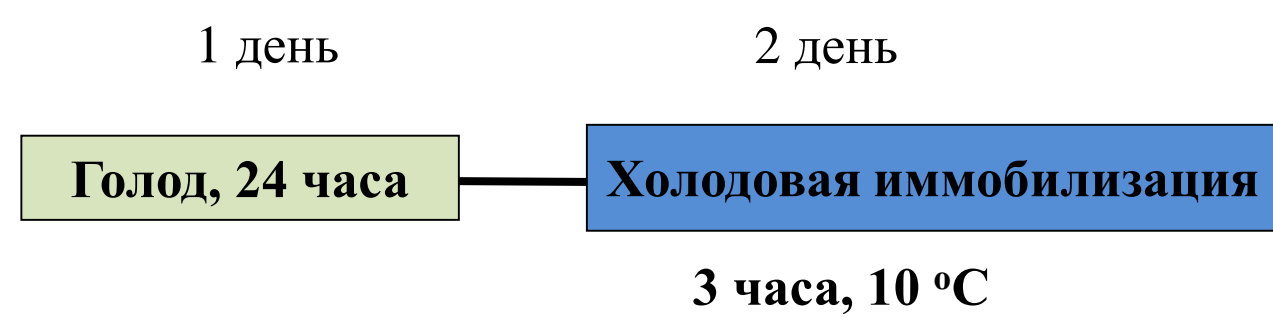
ВВЕДЕНИЕ

Одним из новых эффективных способов коррекции поведенческих нарушений крыс в моделях различных стрессорных расстройств является пре- и посткондиционирование умеренной гипобарической гипоксией (360 мм рт.ст., 2 ч, 3 сеанса). Механизмы гипоксического пре/посткондиционирования до настоящего времени практически не изучены и представляют собой актуальную проблему для исследований.

Цель работы состояла в анализе гастро- и стресс-протективного эффекта гипоксического пре- и посткондиционирования в модели язвенной болезни у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная модель язвенной болезни



Эксперименты были выполнены на 72 лабораторных крысах-самцах линии Вистар из ресурсов ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН» с массой тела 200–250 г. Экспериментальная язвенная модель холодного стресса, «cold-restraint stress», использованная в данных экспериментах, состоит из предварительного суточного голодания животных в клетках с решетчатым дном и 3-часовой иммобилизации в пластиковых пеналах на холоде (6–10°C). В группе преко́ндиционирования предъявление сеансов гипобарической гипоксии проводилось 3 суток до язвенного стресса, в группе посткондиционирования – после. Для мониторинга развития возможных поведенческих отклонений применяли тесты «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». Базальный и стрессорный уровни кортикостерона в крови животных оценивали методом иммуноферментного анализа. На 3 или 6 день, соответственно, производилась декапитация животных, ткани головного мозга извлекали для фиксации, желудка – для подсчета средней площади эрозий. Изменения числа GR-, CRFR-, кортиколиберин-иммунопозитивных клеток в гиппокампе и фронтально-париетальном неокортексе оценивали методом количественной иммуногистохимии.

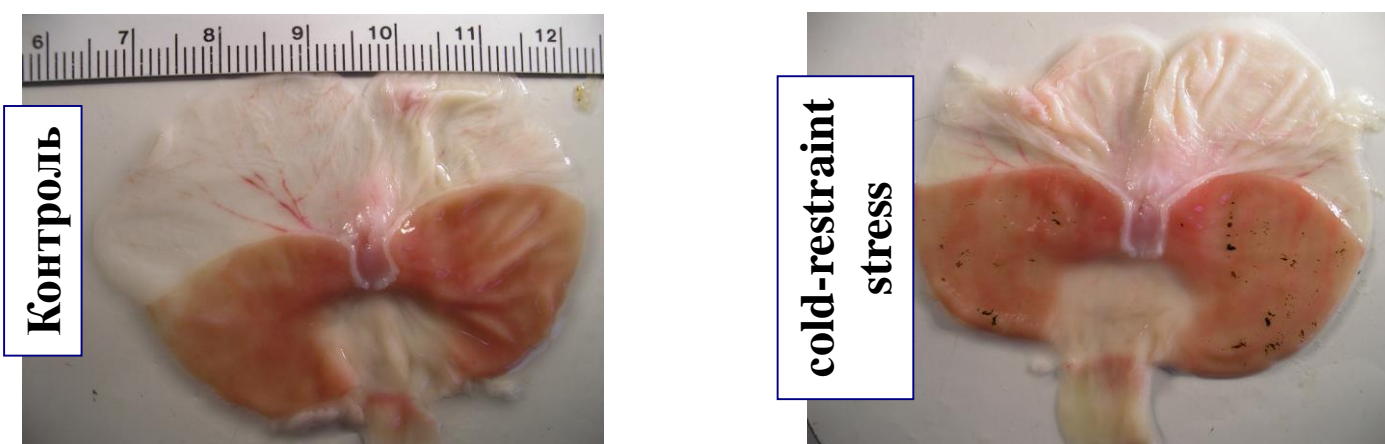
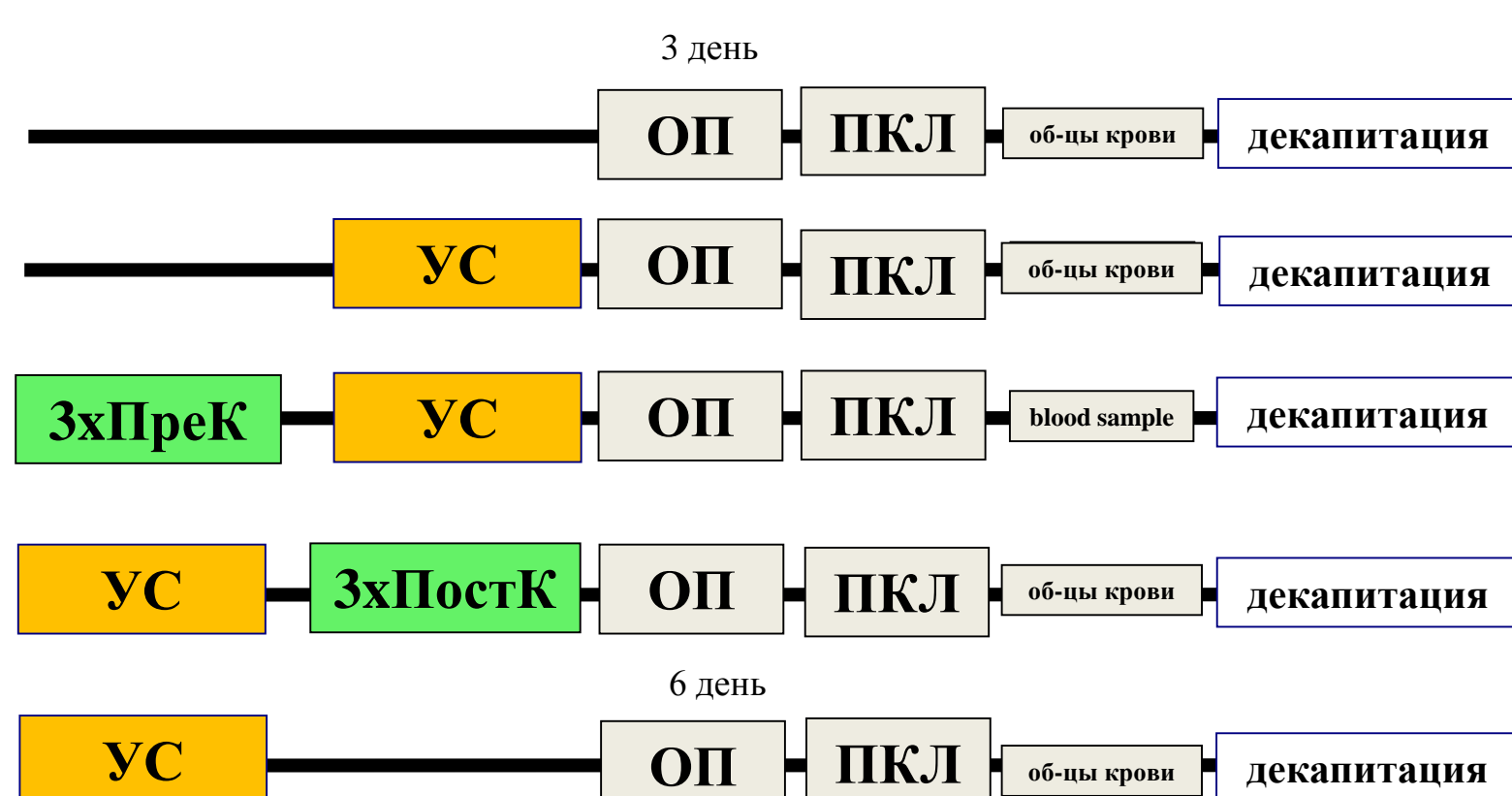


Схема эксперимента



УС – язвенный холодный стресс, ПреК – преко́ндиционирование, ПостК – посткондиционирование, ОП – тест «открытое поле», ПКЛ – тест «приподнятый крестообразный лабиринт».

Экспериментальные группы

- **Контроль** – интактные животные;
- **УС** – крысы модели язвенной болезни;
- **УС-ПостК** – модель язвенной болезни с последующим трехкратным гипоксическим посткондиционированием;
- **УС-ПреК** – модель язвенной болезни с трехкратным гипоксическим преко́ндиционированием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В модели стрессорного язвенного стресса, представляющую из себя холодную иммобилизацию, происходило образование эрозий желудка, а применение гипоксического ПреК уменьшало их площадь (Рис. 1, слева сверху). Поведенческое тестирование животных в тестах ОП и ПКЛ показало достоверное отличие ряда показателей от контроля в ранние сроки после стрессорного воздействия – то есть до трех суток. В ОП выявлено достоверное снижение горизонтальной двигательной активности крыс группы УС (Рис. 1, справа сверху), а в тесте ПКЛ – тенденция к повышению уровня тревожности (Рис. 1, слева внизу). Поведение животных группы гипоксического преко́ндиционирования после язвенного стресса в тестах ОП и ПКЛ показало эффективность применения ПреК, и его анксиолитический эффект, на 6-ые сутки эффект язвенного стресса или применения ПостК на поведение животных выявлялся только на уровне тенденций.

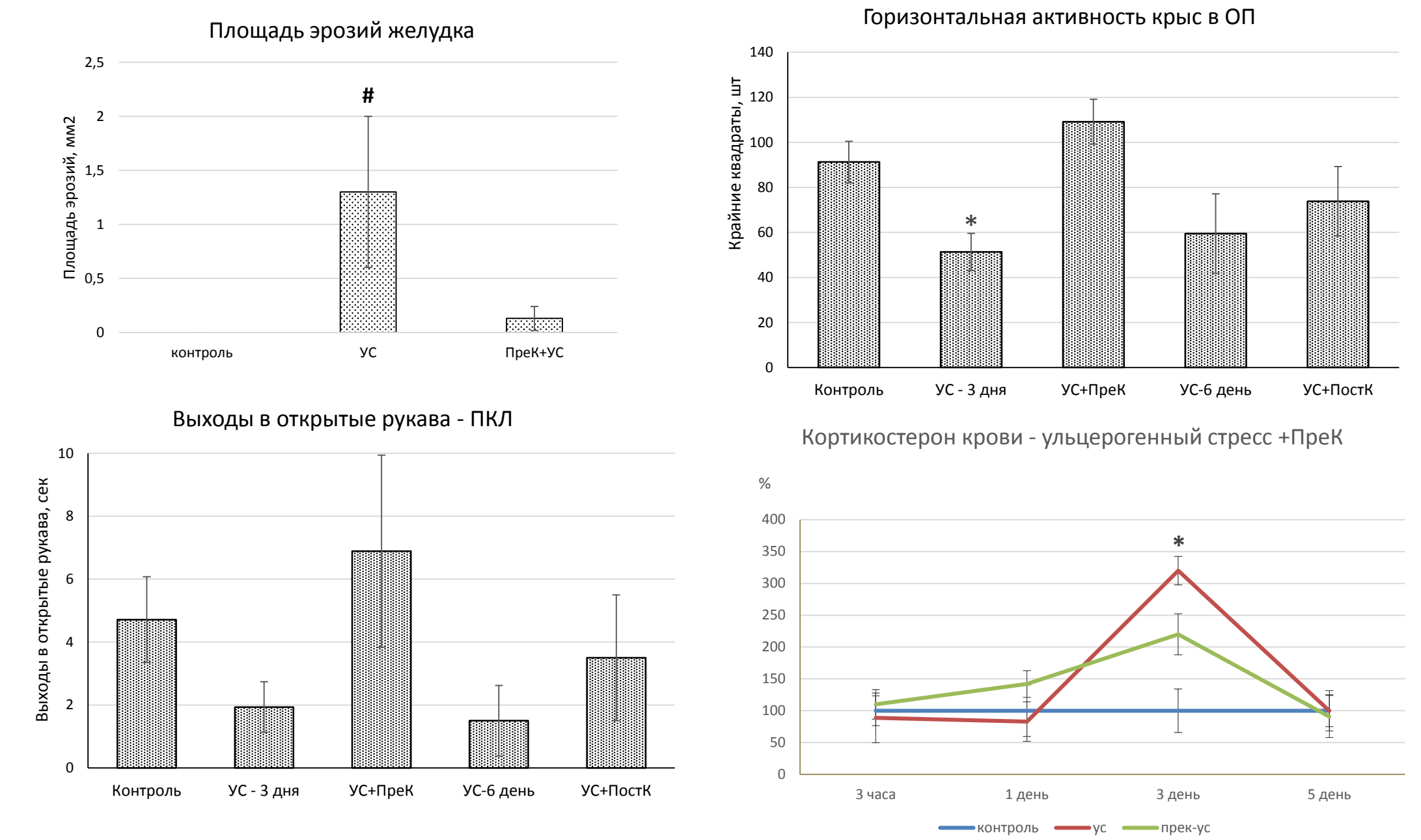


Рис.1. Площадь эрозий желудка, базальный уровень кортикостерона крови, количество пройденных крайних квадратов и время в открытых рукавах у крыс разных экспериментальных групп в тестах ОП (сверху) и ПКЛ (внизу). #, * - достоверное отличие от контрольной группы; $p \leq 0.05$, критерий Манна-Уитни.

Изучение базального уровня кортикостерона крови выявило достоверное отличие группы язвенного стресса на 3 сутки после него, но не позже, у таких животных базальный уровень КС был повышен (Рис.1, справа внизу), также эти животные отличались по динамике стресс-реактивности от контрольных (Рис.2, слева). Количественный иммуногистохимический анализ мозга животных не выявил достоверных отличий иммунореактивности к глюкокортикоидным или кортиколибериновым рецепторам, а также кортиколиберину (Рис.2, справа) на 6 сутки после стрессорного воздействия, ни в гиппокампе, ни в неокортексе.

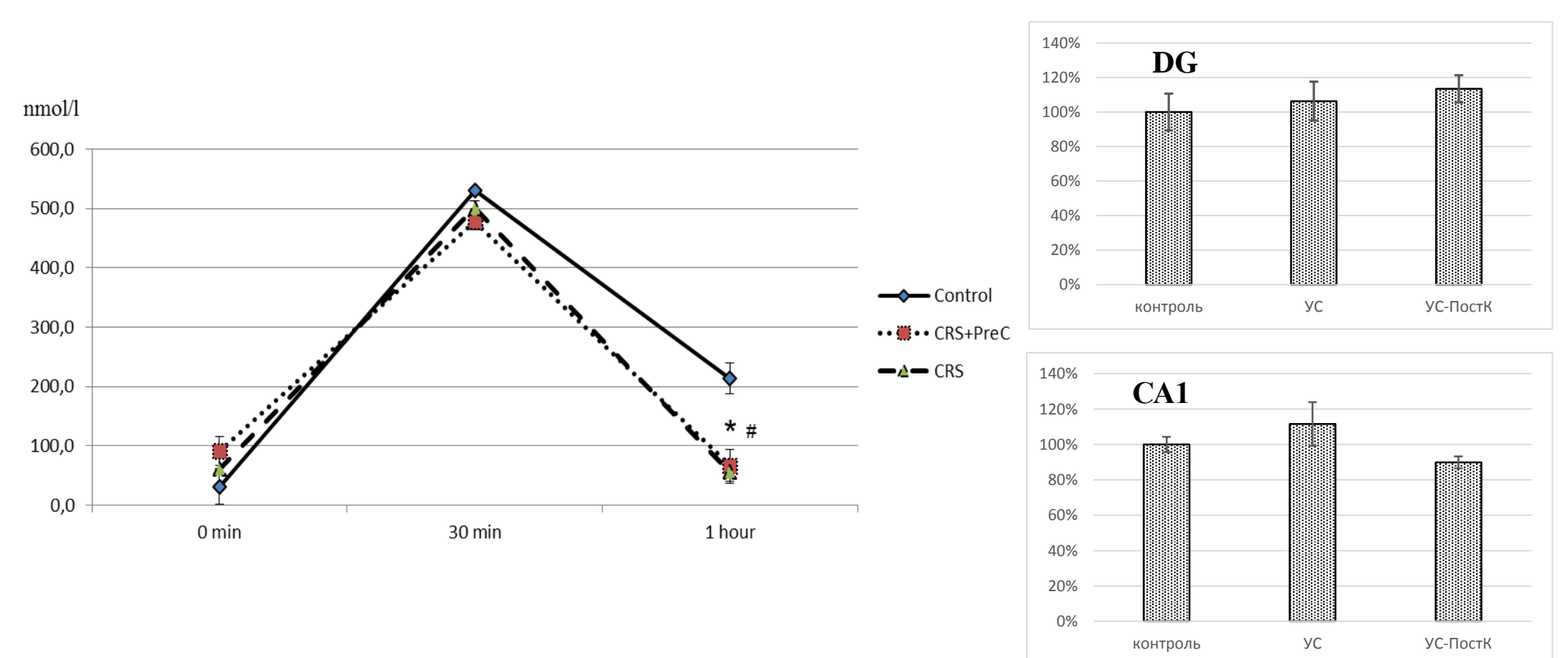


Рис.2. Слева – стресс-реактивность, динамика уровня кортикостерона крови, в % от значений в контрольной группе. Справа – количество клеток, иммунопозитивных к глюкокортикоидным рецепторам в области зубчатой извилины и кортиколиберину в зоне CA1 гиппокампа крыс разных экспериментальных групп, в % от значений в контрольной группе. #, * - достоверное отличие от контрольной группы; $p \leq 0.05$, критерий Манна-Уитни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о наличии в модели холодного язвенного стресса кратковременных нарушений поведения и стресс-реактивности животных, которые могут быть связаны с изменением работы гипоталамо-гипофизо-адренкортикальной оси, их коррекция в режиме гипоксического преко́ндиционирования показала свою эффективность, в свою очередь оценка эффективности гипоксического посткондиционирования затруднена из-за относительно небольшой длительности патологии в данной модели.