

**ВПЛИВ ВИСОКОКАЛОРИЙНОЇ ЗМІШАНОЇ ДІЄТИ НА ВИРАЗКОВЕ  
УШКОДЖЕННЯ ШЛУНКА ТА ІНКРЕТОРНУ ФУНКЦІЮ ПІДШЛУНКОВОЇ  
ЗАЛОЗИ ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ В ЩУРІВ**

*Мета дослідження – вивчення в експерименті механізмів ушкодження тканин шлунка і підшлункової залози при іммобілізаційному стресі на тлі висококалорійної дієти. Експерименти виконані на 34 статевозрілих щурах-самцях, яких рандомізували на чотири підгрупи: перша – інтактні, друга – іммобілізаційний стрес на тлі стандартного харчування, третя – висококалорійна дієта протягом 9 тижнів, четверта – поєднаний вплив іммобілізаційного стресу та висококалорійної дієти. Стресостійкість тварин оцінювали на підставі ульцерогенного впливу (частота і множинність виразок шлунка), вмісту перекису водню в цільній крові й ТБК-реактивів, рівня інсуліну та глюкози в сироватці крові. Доведено, що висококалорійна дієта здійснює стресіндукуючий вплив: підвищує ульцерогенний ефект на шлунок, інтенсивність окиснювального стресу, гальмує інкреторну функцію підшлункової залози та загалом знижує стресостійкість організму.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** іммобілізаційний стрес, виразки шлунка, інсулін, перекис водню.

**ВСТУП.** Сучасні умови життя людей пов'язані з реалізацією впливу психоемоційного напруження, що сприяє розвитку психосоматичної патології [4].

Універсальним механізмом розвитку ушкоджень тканин стресогенної природи вважають окиснювальний стрес [5, 7, 13]. Механізми розвитку ульцерогенного ефекту емоційного стресу достатньо досліджені [9]. Серед органів системи травлення високою чутливістю до стресорних чинників відзначається підшлункова залоза [1]. Нами раніше доведено гальмування інкреторної функції підшлункової залози при гострому емоційно-больовому стресі, що пов'язано з активацією протеїназ та зниженням інгібіторного потенціалу підшлункової залози та сироватки крові [12].

Враховуючи, що в останні десятиріччя значно змінилися спосіб життя та харчова поведінка людей, що сприяє зростанню кількості осіб з надмірною масою тіла, представляє інтерес дослідження сполученого впливу хронічного стресу та висококалорійного харчування на стан органів травлення – шлунка, підшлункової залози як тест-об'єктів стресостійкості організму.

Мета дослідження – вивчення механізмів ушкодження тканин шлунка і підшлункової залози при хронічному іммобілізаційному стресі (ІС) на тлі висококалорійної дієти.

© Л. М. Тарасенко, О. Є. Омельченко, В. Ю. Цубер, М. В. Білець, С. М. Мартинова, 2014.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Експерименти виконані на 34 щурах-самцях лінії Вістар. На першому етапі досліджень тварин за масою тіла розподілили на дві рівнозначні групи: інтактні (14 щурів), які отримували стандартний корм і воду *ad libitum*, та дослідні (20 щурів), які протягом 9 тижнів перебували на змішаній дієті. Остання складалась із стандартного корму (47 %), солодкого згущеного молока (44 %), рослинної олії (8 %) та крохмалю (1 %) і води *ad libitum* [15].

На другому етапі, через 8 тижнів, інтактних щурів контрольної та дослідної груп рандомізували на 4 підгрупи: перша – інтактні щури; друга – іммобілізаційний стрес; третя – висококалорійна дієта (без ІС); четверта – моделювання ІС на тлі впливу висококалорійної дієти. ІС у щурів моделювали за методом Г. Сельє [10] шляхом фіксації тварин у положенні на спині по 3 години щоденно впродовж 5 днів.

Евтаназію тварин здійснювали під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг маси), відбирали кров із порожнини серця та зразки тканин (шлунок, підшлункова залоза) для досліджень. При проведенні експериментів дотримувались рекомендацій щодо медико-біологічних досліджень згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 1985) та нормами біомедичної етики, які ухвалені

Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2011).

Ульцерогенний ефект стресу оцінювали на підставі визначення частоти (кількість тварин з наявністю виразок у групах) та множинності (кількість виразок на 1 тварину) [9]. Вміст перекису водню ( $H_2O_2$ ) визначали в цільній крові [14], ТБК-реактивів – у сироватці крові [11].

Концентрацію інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору Rat Insulin (TMB) ELISA KIT DRG-diagnostics (Німеччина) та глюкози – глюкозооксидазним методом.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS 17.0 для Windows методами варіаційної статистики. Для оцінки відмінностей між гру-

пами використовували тест Краскела-Уолліса. Критичний рівень значущості у дослідженнях приймали рівним 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Під впливом ІС у 87,5 % щурів спостерігались виразки слизової оболонки шлунка (СОШ), множинність яких становила 1,57. Змішана висококалорійна дієта також сприяла утворенню виразок СОШ, хоча їх частота і множинність були значно меншими (таблиця). При сполученому впливі ІС та висококалорійної дієти у 100 % тварин виникли виразки СОШ, а їх множинність набула найбільших значень порівняно зі стресованими щурами, які отримували стандартний корм, та тваринами, які утримувались на висококалорійній дієті (таблиця).

Таблиця – Показники стресорної реакції за умов змішаної висококалорійної дієти ( $M \pm SEM$ )

Показник	Контроль (n=6)	Стрес (n=8)	Висококалорійна дієта (n=10)	Висококалорійна дієта + стрес (n=10)	p	
Виразки шлунка	частота, %	0	87,5	70	100	0,002
	множинність	0	1,57±0,48	1,71±0,75	2,20±0,29	
Перекис водню, ум.од./л	0,192±0,014	0,261±0,016	0,217±0,020	0,278±0,018	0,024	
ТБК-реактанти, мкмоль/л	35,36±4,1	58,65±10,79	51,17±4,22	84,78±30,49	0,05	
Інсулін, МО/л	4,108±0,415	2,783±0,932	1,629±0,567	2,175±0,671	0,297 0,05*	
Глюкоза, ммоль/л	5,81±0,018	4,83±0,38	3,63±0,61	3,47±0,59	0,002	

Примітка. \* – достовірні якісні відмінності за непараметричним ТМФ (точний метод Фішера).

Отже, висококалорійна дієта здійснює стресіндукуючий ульцерогенний вплив на шлунок, про що свідчить збільшення частоти і множинності ушкоджень СОШ. Це по суті відображає зниження проявів адаптації організму до стресу.

У щурів під впливом ІС достовірно підвищився на 36 % вміст перекису водню порівняно з інтактними тваринами (1 підгрупа) та на 20 % – порівняно з тваринами, які отримували тільки змішаний висококалорійний корм (3 підгрупа). Найвищих значень даний показник досяг у підгрупі тварин з поєднаним впливом ІС та змішаної висококалорійної дієти. Аналогічна закономірність спостерігалась щодо змін вмісту ТБК-реактивів у сироватці крові досліджуваних груп щурів (таблиця). Отже, ІС на тлі висококалорійної дієти ініціює окиснювальний стрес найбільшої інтенсивності.

Під впливом ІС вміст інсуліну в сироватці крові становив лише 68 % порівняно з групою інтактних щурів. При цьому рівень глікемії у досліджуваних підгрупах щурів суттєво не змінювався порівняно з інтактними тваринами (таблиця). Найбільш відповідальну роль у

порушенні синтезу інсуліну під впливом ІС, імовірно, відіграють підвищення продукції перекису водню та його цитотоксичний ефект. У дослідженнях *in vitro* доведено, що перекис водню суттєво знижує життєздатність клітин і виявляє дозозалежну цитотоксичність [3].

Отримані нами результати досліджень про зниження рівня інсуліну під впливом ІС узгоджуються з наведеними в літературі про зменшення майже вдвічі продукції інсуліну в щурів-самців, яких піддавали впливу емоційного стресу, що ґрунтується на агресивному конфлікті впродовж 5 днів [8]. Зниження рівня інсуліну розглядають як прояв стадії резистентності стресу [7]. Висококалорійна змішана дієта у сполученні з ІС здійснює гальмівний вплив на секрецію інсуліну підшлунковою залозою. За цих умов спостерігали зниження вмісту глюкози в крові, природа якого потребує подальших досліджень (таблиця). Слід зазначити, що на основі використаної нами висококалорійної змішаної дієти відтворена модель неалкогольного стеатогепатозу [6]. Це свідчить про те, що при надмірному висококалорійному харчуванні порушення системи травлення набуває

поліорганного характеру. За цих умов ІС знижує стресостійкість організму.

За деякими експериментальними даними, хронічний стрес здійснює стимулюючий вплив на секрецію інсуліну, але об'єктом дослідження авторів слугували вагітні щури-самиці [1]. Відомо, що вагітність супроводжується фізіологічною інсулінорезистентністю, яка ініціює розвиток гіперінсулінемії [2]. Можливо, ця особливість гуморальної регуляції формує

відзначну стресорну відповідь вагітних щурів порівняно з інтактними.

**ВИСНОВКИ.** 1. Змішана висококалорійна дієта асоціюється з розвитком виразок шлунка, окиснювального стресу та гальмуванням продукції інсуліну.

2. Висококалорійна дієта послаблює стресостійкість організму шляхом активації окиснювального стресу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вплив хронічного стресу на морфофункціональний стан підшлункової залози вагітних щурів та їх потомства / О. В. Ніколаєва, М. В. Ковальцова, С. В. Татарко [та ін.] // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2014. – **77**, № 2. – С. 72–76.

2. Гордюнина С. В. Инсулинорезистентность и метаболизм: ее роль при физиологической беременности и гестозе / С. В. Гордюнина // Терапевт. архив. – 2008. – № 11. – С. 85–89.

3. Исследование роли супероксида оксида азота и ионов металлов переменной валентности в цитотоксическом эффекте перекиси водорода и бета-амилоида / Н. Я. Гильяно, С. И. Степанов, Л. А. Носкин [и др.] // Пат. физиол. и эксперим. терап. – 2013. – № 3. – С. 42–46.

4. Кундиев Ю. И. Роль стресса в формировании здоровья населения: структурный анализ / Ю. И. Кундиев, В. В. Кальниш, А. М. Нагорная // Журн. АМН Украины. – 2002. – **8**, № 2. – С. 335–345.

5. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М. : Медицина, 1988. – 256 с.

6. Оцінка еластографії хвилі зсуву в діагностиці неалкогольної жирової хвороби печінки / П. М. Боднар, О. Б. Динник, Г. П. Михальчшин [та ін.] // Журн. НАМН України. – 2011. – **17**, № 4. – С. 422–430.

7. Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса / Л. Е. Панин. – Новосибирск : Наука, 1983. – 233 с.

8. Петрова Т. В. Функциональные возможности инсулярного аппарата поджелудочной железы в условиях длительного воздействия конфликтной си-

туации и применения тиролиберина при сахарной нагрузке / Т. В. Петрова, М. В. Васин, Т. А. Орлова // Пат. физиол. и эксперим. терап. – 1992. – № 3. – С. 32–34.

9. Пшенникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Патол. физиол. и эксперим. терап. – 2000. – № 2. – С. 24–31.

10. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М. : Медицина, 1960. – 254 с.

11. Стальная И. Д. Метод определения маломолекулярного диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.

12. Тарасенко Л. М. Гальмування інкреторної функції підшлункової залози та її корекція тимопентином при гострому емоційно-больовому стресі / Л. М. Тарасенко, С. В. Вакуленко // Проблеми екології та медицини. – 1998. – **2**, № 1–2. – С. 72–74.

13. Тарасенко Л. М. Патогенетичні механізми зниження резистентності слизового бар'єра шлунка за умов хронічного стресу / Л. М. Тарасенко, І. М. Скрипник // Журн. АМН України. – 1998. – **4**, № 4. – С. 671–677.

14. Graf E. Method for determination of hydrogen peroxide with its application illustrated by glucose assay / E. Graf, T. P. John // J. Clin. Chem. – 1980. – **26**, №5. – P. 658–660.

15. Dietary obesity in nine inbred mouse strains / D. B. West, C. N. Bozer, D. L. Moody [et al.] // Am. J. Physiol. – 1992. – № 262. – P. 1025–1032.

Л. М. Тарасенко, А. Е. Омельченко, В. Ю. Цубер, М. В. Билец, С. Н. Мартынова  
УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ, ПОЛТАВА

## ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОКАЛОРИЙНОЙ СМЕШАННОЙ ДИЕТЫ НА ЯЗВЕННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЖЕЛУДКА И ИНКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА У КРЫС

### Резюме

Цель исследования – изучение в эксперименте механизмов повреждения тканей желудка и поджелудочной железы при иммобилизационном стрессе на фоне высококалорийной диеты. Эксперименты выполнены на 34 половозрелых крысах-самцах, которых рандомизировали на четыре подгруппы: первая – интактные, вторая – иммобилизационный стресс на фоне стандартного питания, третья – высококалорийная диета на протяжении 9 недель, четвертая – сочетанное влияние иммобилизационного стресса и высококалорийной диеты. Стрессоустойчивость животных оценивали на основании ulcerогенного влияния (частота и множественность язв желудка), концентрации перекиси водорода в цельной крови и ТБК-реактантов, а также инсулина и глюкозы в сыворотке крови. Доказано, что высококалорийная диета осуществляет стрессиндуцирующее влияние: усиливает ulcerогенное влияние на желудок, интенсивность окислительного стресса, тормозит инкреторную функцию поджелудочной железы и в целом снижает стрессоустойчивость организма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммобилизационный стресс, язвы желудка, инсулин, перекись водорода.

L. M. Tarasenko, O. Ye. Omelchenko, V. Yu. Tsuber, M. V. Bilets, S. M. Martynova  
UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY, POLTAVA

## EFFECT OF HIGH-CALORIC MIXED DIET ON GASTRIC ULCER LESIONS AND PANCREATIC INCRETION FUNCTION AT IMMOBILIZATION STRESS IN RATS

### Summary

The aim of the study was to experimentally investigate mechanisms of lesions of the gastric and pancreatic tissues at immobilization stress combined with a high-caloric diet. The experiment was performed on 34 adult male rats. The animals were randomized into four groups: intact rats (Group 1), immobilization stress at a standard diet (Group 2), a high-caloric diet for nine weeks (Group 3) and combined immobilization stress and high-caloric diet (Group 4). Stress resistance of the animals was assessed with the ulcerogenic effect (frequency and multiplicity of gastric ulcers), concentration of hydrogen peroxide in blood, concentrations of TBARS, insulin and glucose in blood plasma. It was found that a high-caloric diet causes a stress-inducing effect. It exacerbates gastric ulcerogenesis, increases severity of oxidative stress, inhibits the endocrine function of the pancreas and diminishes stress resistance of the organism in general.

KEY WORDS: immobilization stress, gastric ulcers, insulin, hydrogen peroxide.

Отримано 04.07.14

Адреса для листування: Л. М. Тарасенко, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, Полтава, 36024, Україна.