

*На правах рукописи*

Гурман Юлия Валерьевна

**ВЛИЯНИЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА  
АДАПТАЦИОННУЮ ПЕРЕСТРОЙКУ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО  
СОСТОЯНИЯ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ СТРЕССЕ**

1.5.5 - Физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Москва 2026

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

**Научный руководитель:** доктор биологических наук, доцент  
**Тропская Наталия Сергеевна**

**Официальные оппоненты:** **Медведев Олег Стефанович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»;

**Морозов Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.023.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук по адресу: 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д.76А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук ГНЦ РФ – ИМБП РАН и на сайте: <http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Gurman2026/gurman.html>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат биологических наук

Поддубко Светлана Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

В современном мире возрастание стрессовой нагрузки связано с ухудшением экологической обстановки, высокой плотностью населения в мегаполисах, стремительно увеличивающейся информационной нагрузкой, факторами, ассоциированными с нарушением питательного статуса (голод, ожирение и т.д.). При стрессе в организме происходят физиологические изменения, которые описываются общим адаптационным синдромом. Стресс-реализующие системы, представленные гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и симпато-адреналовой системами активируют кишечно-мозговую ось, что влечет за собой изменения в функциональном состоянии кишечника - изменением секреторной, моторной, переваривающей, всасывательной функций, а также микробиоценоза [Konturek et al., 2011, Fung et al., 2017]. Длительное голодание можно рассматривать как одну из разновидностей метаболического стресса, что подтверждается характерными для состояния функционального напряжения организма метаболическими перестройками, происходящими в ответ на лишение его пищи [Кузьменко и др., 2014].

Периодическая деятельность пищеварительной системы – это один из биоритмов организма человека и животных, в котором закономерно изменяются ее моторная и секреторная функции. Предполагается, что межпищеварительная секреторная и моторная активность обеспечивает эндогенное питание как макроорганизма, так и энтероцитов из полости кишки, поддерживает ферментный гомеостазис макроорганизма, способствует освобождению просвета кишки от остаточной пищи, слущенных клеток и слизи, а также предотвращает избыточный бактериальный рост в тонкой кишке [Коротько, 2013].

Известно, что периодическую деятельность тонкой кишки можно зарегистрировать с помощью электрофизиологических методов, таких как электромиография (ЭМГ) с вживленных в тонкую кишку электродов. В межпищеварительном периоде у человека и различных видов животных наблюдается так называемый мигрирующий миоэлектрический комплекс (ММК), который является основным маркером периодической электрической активности тонкой кишки в норме [Лебедев, 1987; Thompson, 1981; Sarna, 2002].

Несмотря на длительную историю изучения периодической межпищеварительной моторной деятельности кишечника, ряд вопросов остается открытым: как долго сохраняется периодическая моторная активность тонкой кишки при длительной пищевой депривации (ПД), и какие особенности перестройки ритма происходят при адаптации к эндогенному питанию.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является универсальной молекулой, синтезируемой животными, растениями и бактериями. В настоящее время ведется активное изучение роли ГАМК в области физиологии, молекулярной биологии, фармакологии, генетики, биохимии и других биологических наук [Есин и др., 2020;

Каркищенко и др., 2020; Ngo, 2019; Braga et al., 2024]. В литературе имеется достаточное количество работ, доказывающих полимодальное нейро- и органопротективное действие ГАМК [Перфилова, 2005; Перфилова, 2014; Есин и др., 2020, Саркисян и др., 2024, Almutairi et al., 2024]. К настоящему времени установлены различные виды рецепторов ГАМК и их локализация в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [Krantis, 2000; Auteri et al., 2015]. Распределение ГАМК в ЖКТ в более высоких концентрациях, чем в мозге, у многих видов млекопитающих, безусловно, указывает на ее важную роль в функционировании ЖКТ [Tedeschi et al., 2003]. Однако, имеются лишь единичные публикации о влиянии ГАМК на функциональное состояние кишечника при стрессе, вызванном длительной ПД.

### **Цель работы**

Изучить влияние гамма-аминомасляной кислоты на функциональное состояние тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией.

### **Задачи**

1. Определить роль холинергических и нитрергических механизмов в эффектах ГАМК на электрическую активность тонкой кишки у здоровых животных;
2. Выявить стадии адаптационных изменений электрической активности тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией;
3. Оценить изменения микробиоты кишечника, метаболизма и органов маркеров стресса на разных стадиях длительной пищевой депривации;
4. Установить влияние ГАМК на электрическую активность тонкой кишки, состояние микробиоты кишечника, уровень метаболизма и органов маркеров стресса на разных стадиях длительной пищевой депривации.

### **Научная новизна**

Впервые выявлены стадии адаптационной перестройки ритма периодической электрической активности тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией.

В хронических экспериментах установлено, что модулирующее влияние ГАМК на межпищеварительную периодическую электрическую активность тонкой кишки связано с воздействием на холинергические и нитрергические пути.

Впервые установлено, что введение ГАМК на разных стадиях пищевой депривации приводит к сохранению ритма периодической электрической активности тонкой кишки с уменьшением циклов мигрирующего миоэлектрического комплекса.

Впервые при стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией обнаружено, что введение ГАМК приводит к ограничению развития стресс реакции, а также выявлена эффективность ГАМК в нормализации численности лакто- и бифидобактерий в слепой кишке.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость работы определяется тем, что в ней впервые определены стадии адаптационной перестройки ритма периодической электрической активности тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией. Установлена роль холинергических и нитрергических механизмов в модулирующем влиянии ГАМК на межпищеварительную периодическую электрическую активность тонкой кишки.

Полученные данные, помимо теоретической значимости, могут иметь практическое применение при разработке комплекса лечебных мероприятий с включением ГАМК с целью коррекции нарушений моторной функции тонкой кишки и микробиоценоза, а также в качестве гастропротекторного средства для защиты слизистой оболочки желудка от развития стрессорных эрозивных повреждений. Также полученные данные могут быть использованы при преподавании соответствующих разделов физиологии в ВУЗах.

### **Личный вклад автора**

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах выполнения работы и включало планирование и проведение исследований по всем разделам диссертации, формулирование целей и задач, определение объема и методов исследования, анализ литературы по теме диссертационной работы, статистическую обработку результатов, анализ и обобщение полученных данных. Лично автором проводились эксперименты и операции на животных. В публикациях, подготовленных в соавторстве, личный вклад соискателя составляет 75 %.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Модулирующее влияние ГАМК на межпищеварительную периодическую электрическую активность тонкой кишки связано с воздействием на холинергические и нитрергические пути.
2. При стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией, наблюдается стадийная адаптационная перестройка ритма периодической электрической активности тонкой кишки с исчезновением мигрирующего миоэлектрического комплекса.
3. Введение ГАМК на разных стадиях пищевой депривации приводит к сохранению ритма периодической электрической активности тонкой кишки с уменьшением циклов мигрирующего миоэлектрического комплекса, нормализации численности лакто- и бифидобактерий в слепой кишке, а также к ограничению стресс реакции.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Диссертационная работа выполнена с использованием современных методов. Степень достоверности результатов проведенных исследований подтверждена статистическим анализом данных. Выносимые на защиту положения, выводы и

практические рекомендации основаны на достоверных результатах экспериментов, проиллюстрированных графиками и таблицами.

### **Апробация работы**

Основные результаты обсуждены и доложены на Всероссийской конференции с международным участием «Интегративная физиология» (С.Петербург, 2020, 2021, 2022, 2023), на международном конгрессе NeuroGastro (Virtual, 2021), на XVII, XIX, XX научно-практической межрегиональной конференции «Биомедицина и биомоделирование» (Светлые горы, 2021, 2023, 2024).

Апробация работы состоялась на совместной проблемно-плановой комиссии №1 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы» «Заболевания органов брюшной полости и малого таза» 27 января 2025 г.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 14 научных работ, среди них 4 статьи опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для опубликования материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и в изданиях, индексируемых международными базами цитирования Web of Science и Scopus.

### **Связь работы с научными программами**

Часть работы выполнена в рамках плановых НИР ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы» №110.20.22 и №1.1.23.25

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 171 источник (49 отечественных и 122 зарубежных). Диссертация содержит 23 таблицы, иллюстрирована 32 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал исследования.** Проведено 4 серии хронических экспериментов на 80 здоровых половозрелых крысах-самцах Вистар, конвенционального статуса с массой тела около 400 г (таблица 1). Протокол экспериментов был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

В эксперимент отбирались животные методом рандомизации, прошедшие карантинный режим 14 дней. В качестве критериев приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков каких-либо заболеваний и гомогенность групп по массе тела. В эксперименты входили животные одного возраста, полученные из одного питомника.

Животным перед началом экспериментов проводили операционную подготовку. В качестве наркоза внутримышечно вводили 0,6 мл/кг смеси Золетила 100 (100 мг/мл) и Ксилазина (20 мг/мл) в соотношении 1:2 по объёму. В ходе предварительной операционной подготовки осуществляли имплантацию трех

петельчатых монополярных электродов в серозно-мышечный слой тощей кишки (на расстоянии 10, 15 и 20 см дистальнее связки Трейтца) с вживлением в мышечный слой брюшной стенки референтного электрода и/или устанавливали зонд для энтерального введения растворов в тощую кишку (5 см дистальнее связки Трейтца). Крыс размещали в специальные индивидуальные клетки [Тропская и др., 2008].

Таблица 1 – Материал исследования

Серии экспериментов	Общее число животных	Число животных, у которых записаны ЭМГ	Общее количество ЭМГ
1.Определение роли холинергических и нитрергических механизмов в эффектах ГАМК на электрическую активность тонкой кишки у здоровых животных	21	21	333
2.Выявление стадий адаптационных изменений электрической активности тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной ПД	12	10	360
3.Изучение состояния микробиоты кишечника, уровня метаболизма, и органов маркеров стресса при длительной ПД	29	–	–
4.Оценка влияния ГАМК на электрическую активность тонкой кишки, состояния микробиоты кишечника, уровня метаболизма, и органов маркеров стресса на различных стадиях длительной ПД	18	18	486
Итого	80	49	1179

### Серии экспериментов

**Серия 1.** Определение роли холинергических и нитрергических механизмов в эффектах ГАМК на электрическую активность тонкой кишки у здоровых животных.

Исследования выполнены на 21 крысе. Животным за 7 дней до начала экспериментов была выполнена оперативная подготовка с вживлением электродов и зонда в тонкую кишку по вышеописанной методике.

Эксперименты начинали после 18-часовой ПД. Индикатором к началу проведения экспериментов являлось появление при регистрации ЭМГ нормального распространяющегося ММК у всех животных. Всем животным вначале эксперимента в течение часа регистрировали фоновую электрическую активность тонкой кишки. Затем во время регистрации ЭМГ в тонкую кишку через зонд вводили растворы объемом 1 мл (6 вариантов), после чего регистрировали ЭМГ в течение 2 часов после введения: 1) дистиллированной воды; 2) ГАМК в дозе 70 мг/кг; 3) атропина в дозе 1 мг/кг; 4) атропина в дозе 1 мг/кг с последующим

введением (через 10 минут) раствора ГАМК в дозе 70 мг/кг; 5) нитроглицерина в дозе 0,8 мг/кг; 6) нитроглицерина в дозе 0,8 мг/кг с последующим введением (через 15 минут) раствора ГАМК в дозе 70 мг/кг.

В сериях 2 и 3 моделировали стресс, вызванный длительной 9-суточной ПД, а в серии 4 на разных стадиях ПД внутрикишечно вводили ГАМК. Серии 2 и 3 составили контрольную группу животных, а серия 4 – опытную. С целью сравнения с физиологической нормой была дополнительно сформирована интактная группа.

**Серия 2.** Выявление стадий адаптационных изменений электрической активности тонкой кишки при стрессе, вызванным длительной ПД.

Исследования выполнены на 12 здоровых крысах в условиях стресса, вызванного длительной 9-суточной ПД. За 7 дней до начала экспериментов животным вживлялись электроды и зонд в тощую кишку. Эксперименты начинали после 18-часовой ПД при регистрации фоновой ЭМГ с нормальным распространяющимся ММК. Затем животным давали корм, после чего на протяжении 9 дней лишали пищи при свободном доступе к воде. Ежедневно в течение 60 минут регистрировали электрическую активность тонкой кишки. По завершении эксперимента животных выводили из него введением высокой дозы наркоза.

По результатам анализа ЭМГ в серии 2 были выделены три стадии адаптационных изменений электрической активности тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной ПД: 1-ая стадия – с 1-х по 3-и сутки от начала ПД, сопровождающаяся потерей 10 % массы тела; 2-я стадия – с 4-х по 6-е сутки (потеря массы тела от 10 % до 15 %); 3-я стадия – с 7-х по 9-е сутки (потеря массы тела от 15 % до 25 %).

**Серия 3.** Изучение состояния микробиоты кишечника, уровня метаболизма и органов маркеров стресса при длительной ПД.

Исследования выполнены на 29 крысах, включая группу интактных животных (n=8). Предварительная оперативная подготовка по вживлению зонда для энтерального введения растворов выполнялась за 7 дней до начала экспериментов.

На каждой стадии ПД животным в течение 3 дней ежедневно однократно вводили в зонд 1 мл дистиллированной воды. Животных ежедневно взвешивали. Из эксперимента выводили по 7 крыс на 4-е, 7-е и 10-е сутки от начала ПД с использованием высокой дозы наркоза. Для биохимического анализа у всех крыс осуществляли забор крови из каудальной вены. Надпочечники и тимус выделяли и взвешивали с определением их абсолютной массы. Относительную массу органов рассчитывали как массу органа (мг) на 100 г массы тела. Желудок выделяли для морфологического исследования; дополнительно определяли кислотность желудочного содержимого с помощью индикаторной бумаги. Для бактериологического исследования отбирали содержимое тонкой и слепой кишки, а также выполняли пристеночный соскоб со слизистой оболочки тонкой кишки.

**Серия 4.** Оценка влияния ГАМК на электрическую активность тонкой кишки, состояния микробиоты кишечника, уровня метаболизма и органов маркеров стресса на различных стадиях длительной ПД.

Исследования выполнены на 18 крысах. За 7 дней до начала эксперимента животным проводили оперативную подготовку с вживлением электродов и зонда в тощую кишку. Эксперименты начинали после 18-часовой ПД при регистрации фоновой ЭМГ с нормальным распространяющимся ММК. После регистрации фоновой ЭМГ животным давали корм, затем в течение последующих 9 дней до завершения эксперимента их лишали пищи, оставляя свободный доступ к воде. Ежедневно животных взвешивали и в течение 60 минут регистрировали электрическую активность тонкой кишки. На разных стадиях ПД, определённых в серии 2, в течение 3 дней внутрикишечно вводили 1 мл раствора ГАМК в дозе 70 мг/кг. После введения раствора регистрировали электрическую активность тонкой кишки в течение 120 минут.

Из эксперимента выводили по 6 крыс на 4-е, 7-е и 10-е сутки от начала ПД с использованием высокой дозы наркоза. Надпочечники и тимус выделяли и взвешивали с определением их абсолютной массы. Относительную массу органов рассчитывали, как указано выше. Желудок выделяли для морфологического исследования; дополнительно определяли кислотность желудочного содержимого с помощью индикаторной бумаги. Для бактериологического исследования отбирали содержимое тонкой и слепой кишки, а также выполняли пристеночный соскоб со слизистой оболочки тонкой кишки.

**Используемые препараты:** атропина сульфат (ФГУП «Московский эндокринный завод»), нитроглицерин (ООО «Озон»),  $\gamma$ -аминомасляная кислота (NOW FOODS).

**Методы исследований:**

**Электрофизиологический:** электрическую активность тонкой кишки регистрировали с помощью 48 канального электронного энцефалографа NVX-52 по оригинальной методике, созданной в научной лаборатории экспериментальной патологии [Жеребцов, 2019]. Во время регистрации ЭМГ применялись цифровые фильтры: низкочастотный фильтр 0,05 Гц и высокочастотный фильтр 35 Гц. Для анализа ЭМГ использовали программное обеспечение AcqKnowledge 4.1. При анализе ЭМГ применяли фильтр низких частот (5 Гц);

**Биохимический:** определение биохимических маркеров метаболизма осуществлялось на биохимическом анализаторе Olympus AU2700 (Beckman Coulter, США) с использованием соответствующих для каждого параметра наборов реагентов Beckman Coulter);

**Бактериологический:** производился забор содержимого тощей и слепой кишок с последующим посевом материала на питательные среды;

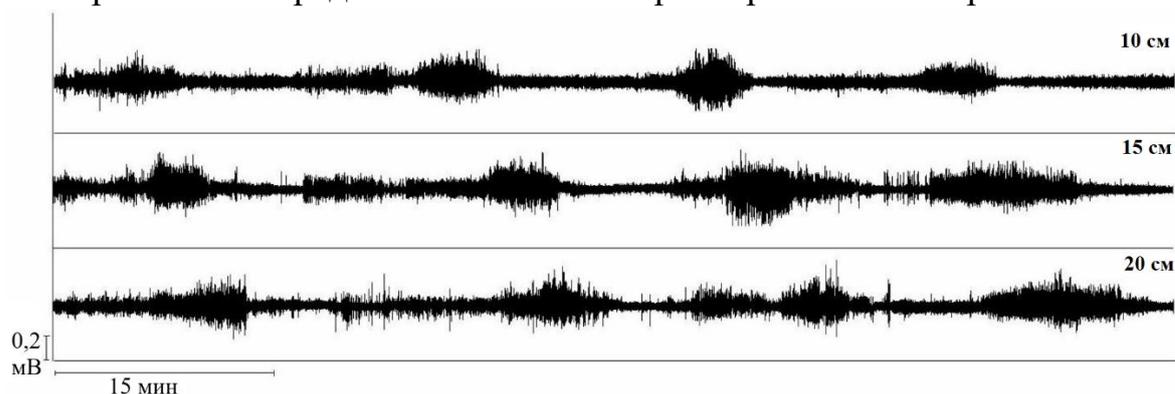
**Гистологический:** изготовление и анализ стеклопрепаратов слизистой оболочки желудков крыс проводилось в проводящем свете с использованием микроскопа ZEISS Imager.A2 (Carl Zeiss, Германия);

**Статистический:** для статистического анализа применялись непараметрические критерии: для сравнения зависимых групп применялся ранговый дисперсионный анализ по Фридману ANOVA, после чего для последующего парного сравнения между группами использовался непараметрический Т-критерий Вилкоксона; для сравнения независимых групп применялся односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса; для последующего сравнения двух несвязанных выборок применялся U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались значения с  $p < 0,05$ . Данные представляли в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей – Me (Q1;Q3).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### Изучение роли холинергических и нитрергических механизмов в эффектах ГАМК на электрическую активность тонкой кишки у здоровых животных

У здоровых животных после 18-часовой ПД на ЭМГ наблюдалась выраженная периодичность электрической активности тонкой кишки во внепищеварительном периоде, проявлявшаяся чередованием периодов покоя и активности, что характерно для ММК (рисунок 1). Частота генерации ММК у интактных животных составляла 5 (4;5) в час. Период ММК составлял 804 (712;869) с. ММК включал три последовательно повторяющиеся фазы: фаза I (покоя) – 37 (30;46) % от продолжительности комплекса; фаза II (нерегулярной активности) – 36 (33;39) %; фаза III (регулярной активности) – 24 (18;30) %. Длительность фазы III составляла 176 (147;229) с, скорость её распространения – 1,46 (1,09;1,81) см/мин. Таким образом, у здоровых крыс были определены основные параметры ММК в норме.



Примечание: расположение электродов в тонкой кишке – 10, 15, 20 см дистальнее связки Трейтца.

Рисунок 1 – ЭМГ тонкой кишки во внепищеварительном периоде в норме

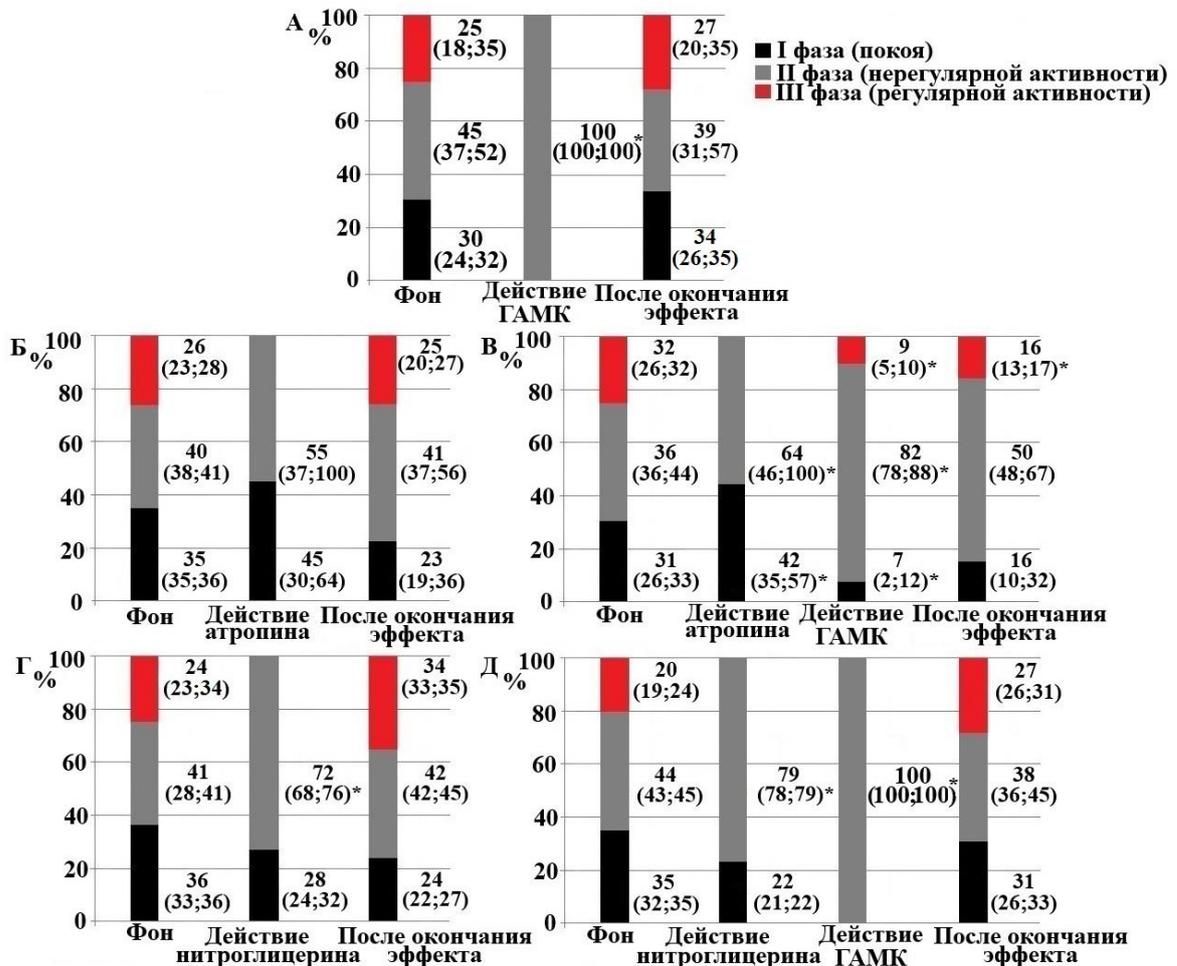
Во всех экспериментах с введением различных вариантов растворов фоновые параметры ММК статистически значимо не отличались от нормальных значений ( $p > 0,05$ ).

Для исключения влияния объёма вводимого раствора на электрическую активность было проведено 8 опытов с введением 1 мл дистиллированной воды. При этом каких-либо изменений не наблюдалось: все параметры ММК статистически значимо не отличались от фоновых значений ( $p > 0,05$ ).

В группе животных с введением ГАМК (7 опытов) через 4–5 минут после введения отмечались выраженные изменения структуры ММК: происходило его разрушение с исчезновением фаз I и III, при этом в течение 32 (26;34) минут регистрировалась фаза II, что свидетельствовало о стимуляции непропульсивной некоординированной активности (рисунок 2А).

После энтерального введения атропина (7 опытов) через 2–3 минуты наблюдалось исчезновение регулярной пропульсивной активности тонкой кишки (III фаза). На протяжении 14 (14;16) минут регистрировались фазы покоя и нерегулярной активности (рисунок 2Б).

Введение ГАМК на фоне атропина (5 опытов) через 5 (4;6) минут вызывало появление внеочередной фазы III ММК (рисунок 2В).



Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с фоном.

Рисунок 2 – Параметры ММК тонкой кишки после введения ГАМК (А), атропина (Б), атропина с последующим введением ГАМК (В), нитроглицерина (Г) и нитроглицерина с последующим введением ГАМК (Д)

После энтерального введения нитроглицерина (5 опытов) наблюдалось исчезновение регулярной пропульсивной активности (фаза III) (рисунок 2Г). В течение 22 (14;22) минут регистрировались только фазы I и II.

После энтерального введения нитроглицерина через 15 минут вводили ГАМК (5 опытов), что приводило к увеличению продолжительности тормозного влияния нитроглицерина на пропульсивную перистальтику. В течение 18 (17;22) минут регистрировалась только нерегулярная спайковая активность (рисунок 2Д).

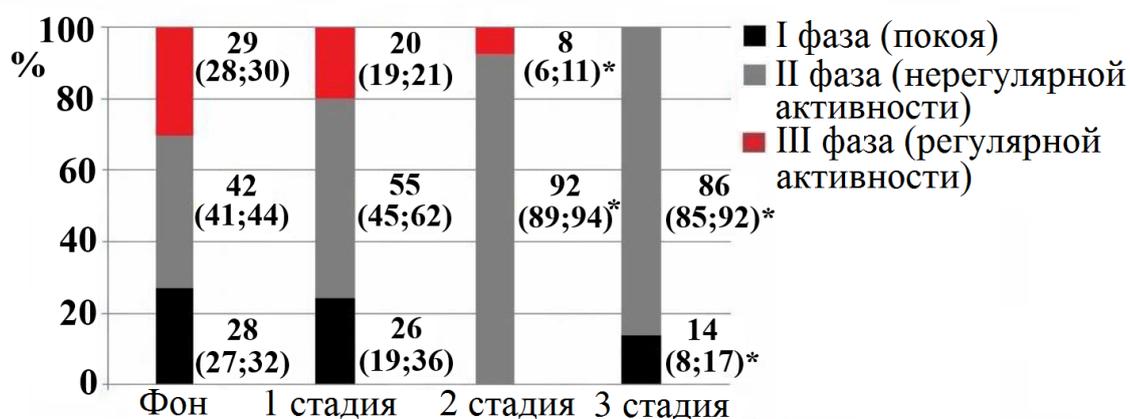
После окончания эффекта действия растворов во всех вариантах наблюдалось формирование ММК.

Таким образом, ГАМК оказывает двунаправленное влияние на моторику кишечника – как тормозное, так и стимулирующее, реализующееся через холинергические и нитрергические пути. Участие этих механизмов подтверждено в исследованиях *in vivo* в тощей кишке в острых экспериментах под наркозом [Белобородая и др., 2011]. Исходя из доказанного двунаправленного влияния ГАМК на периодическую электрическую активность тонкой кишки в хронических экспериментах, выдвинуто предположение, что введение ГАМК на различных стадиях ПД может быть перспективным средством для нормализации координированной перистальтики.

### Оценка функционального состояния тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией

С целью оценки адаптационных изменений электрической активности тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной ПД, у крыс контрольной группы проводили регистрацию ЭМГ в течение 9 суток ПД.

Перед началом длительной ПД выполняли фоновую регистрацию электрической активности тонкой кишки. В фоновых ЭМГ отмечался ММК, параметры которого не отличались от нормы (рисунок 3, 4А). По результатам анализа ЭМГ, зарегистрированных в течение ПД, выделили три стадии изменений электрической активности тонкой кишки при 9-суточной ПД (рисунок 3, 4Б-Г).



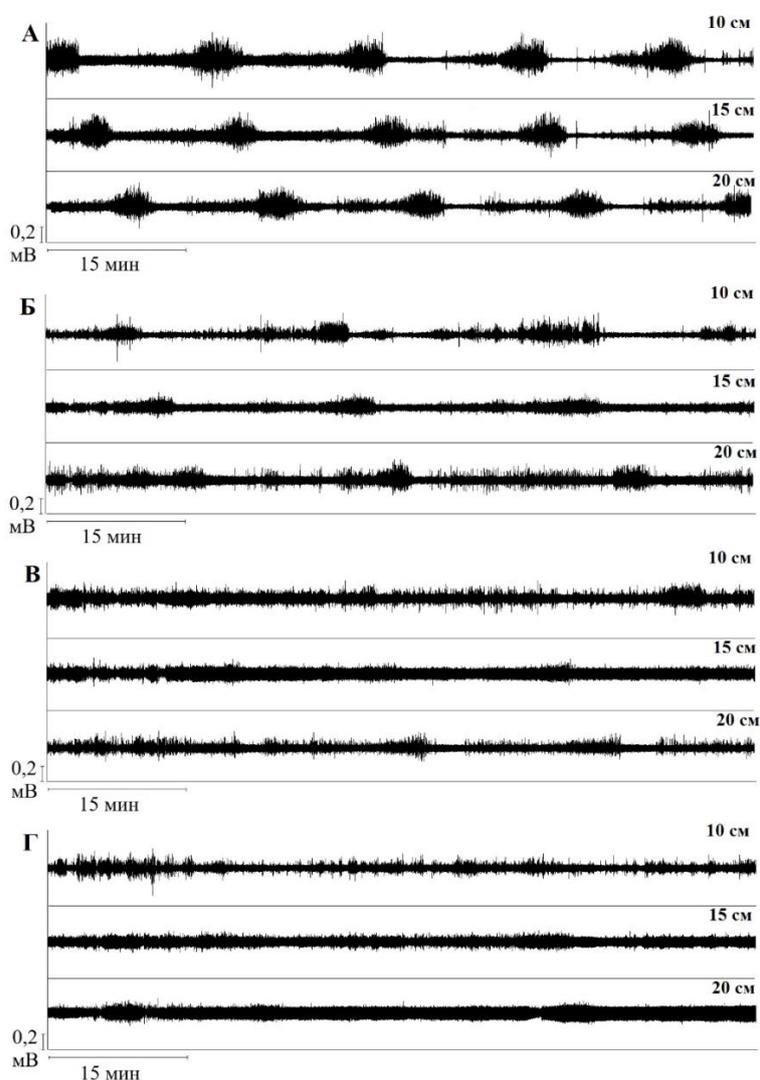
Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с фоном.

Рисунок 3 – Параметры ММК у крыс контрольной группы на разных стадиях ПД

На 1-й стадии ПД на ЭМГ тонкой кишки регистрировался ММК. Частота генерации ММК снижалась до 3 (3;3) в час ( $p<0,05$ ), при этом наблюдалась тенденция к увеличению нерегулярной активности ( $p>0,05$ ) за счёт уменьшения процента представленности фаз покоя и фазы регулярной активности ( $p>0,05$ ) (рисунок 3, 4Б).

На 2-й стадии ПД у всех животных ММК отсутствовал: исчезала фаза I, регистрировались сменяющиеся фазы II и III. Фаза II была относительно фона значительно продолжительнее фазы III — в 11,5 раза ( $p<0,05$ ) (рисунок 3, 4В).

На 3-й стадии ПД ММК также отсутствовал. Исчезала регулярная активность (фаза III), появлялись непродолжительные эпизоды покоя (фаза I,  $p<0,05$ ) и длительные периоды нерегулярной активности (фаза II), которые превышали по длительности фазу I в 6,1 раз ( $p<0,05$ ) (рисунок 3, 4Г).



Примечание: А – фоновая запись, Б – 1-я стадия, В – 2-я стадия, Г – 3-я стадия.

Расположение электродов в тонкой кишке – 10, 15, 20 см дистальнее связки Трейтца.

Рисунок 4 – Стадии изменений электрической активности тонкой кишки у крыс контрольной группы при стрессе, вызванном длительной ПД

Таким образом, при длительной ПД наблюдается адаптационная перестройка ритма периодической электрической активности тонкой кишки. На 1-й стадии ПД периодичность циклов сохраняется, однако циклы становятся реже, что сопровождается уменьшением продолжительности пропульсивной перистальтики. Начиная со 2-й стадии ПД происходят кардинальные изменения. По данным литературы, в этот период начинается обильная непрерывная секреция пищеварительных соков в просвет кишечника, что сигнализирует о переходе на эндогенное питание [Охнянская, 2004]. Этот переход и непрерывная секреция на 2-й и 3-й стадиях ПД приводят к аномально длительной нерегулярной активности гладких мышц тонкой кишки (длительному перемешиванию) и исчезновению ММК. При этом на 2-й стадии сохраняется незначительная пропульсивная перистальтика, способствующая опорожнению кишечника, тогда как на 3-й стадии её отсутствие направлено на максимальное сохранение питательных веществ.

В контрольной группе на 1-й стадии ПД у всех животных по сравнению с интактной группой наблюдалась тенденция к снижению численности *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* На 2-й стадии отмечалось снижение *Lactobacillus spp.* на 2 порядка ( $p < 0,05$ ). На 3-й стадии по сравнению с интактной группой выявлено снижение численности *Bifidobacterium spp.* на 2 порядка ( $p < 0,05$ ), тогда как численность *Lactobacillus spp.* демонстрировала тенденцию к снижению на 3 порядка, но различия не достигали статистической значимости (таблица 2).

Таблица 2 – Содержание нормальных эубионтов в слепой кишке на разных стадиях ПД

Вид микроорганизма	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Bifidobacterium spp.</i>
Интактная группа n=8	$10^7 (10^5; 10^7)$	$10^6 (10^4; 10^6)$
Контрольная группа		
1 стадия ПД n=7	$10^4 (10^3; 10^5)$	$10^4 (0; 10^5)$
2 стадия ПД n=7	$10^5 (0; 10^5)^*$	$10^5 (0; 10^5)$
3 стадия ПД n=7	$10^4 (10^2; 10^4)$	$10^4 (0; 10^4)^*$
Примечание: КОЕ/мл; Me (25;75) %.		
* – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой.		

У животных контрольной группы наблюдались изменения основных параметров метаболизма в сыворотке крови при стрессе, вызванном длительной ПД (таблица 3).

В течение длительной ПД наблюдалось переключение энергетического метаболизма с углеводного на жировой, что сопровождалось снижением показателей липидного обмена. Это, вероятно, связано с окислением жирных кислот

и активацией гликоксилатного цикла [Нихаев, 2019]. Такая адаптационная перестройка необходима для поддержания энергетического баланса, уровня углеводов и сохранения структурных белков организма.

Таблица 3 – Основные параметры метаболизма на разных стадиях ПД

Параметр	Интактная группа n=8	Контрольная группа 1 стадия ПД (1-3 сутки) n=7	Контрольная группа 2 стадия ПД (4-6 сутки) n=7	Контрольная группа 3 стадия ПД (7-9 сутки) n=7
Глюкоза, мкмоль/л	9,52 (8,59; 10,5)	7,29 (6,09;7,89)*	6,78 (5,07;7,18)*	9,81 (6,58;10,30)
Альфа- Амилаза, Ед/л	1788 (1669;1870)	1223 (636,9;1410)*	1224 (1120;1236)*	867,8 (610,2;1056)*
Общий белок, г/л	67,2 (65,6;68,9)	61,0 (60,1;62,7)*	61,7 (60,1;63,1)*	59,6 (52,6;70,0)*
Альбумины, г/л	28,9 (28,1;30,1)	27,0 (25,7;27,7)	27,6 (24,9;28,7)	24,5 (23,6;26,3)*
Глобулины, г/л	37,7 (37,0;39,4)	35,3 (33,7;36,0)*	34,1 (32,3;36,3)	34,5 (31,9;36,5)
Мочевина, мкмоль/л	4,92 (4,54;5,41)	3,93 (3,85;4,26)*	6,02 (4,55;6,65)	8,25 (7,68;11,7)*
Креатинин, мкмоль/л	40,6 (37,2;42,2)	38,3 (36,4;41,4)	45,8 (45,4;49,1)*	42,0 (39,3;44,1)
Триглицериды, мкмоль/л	0,89 (0,71;1,13)	0,37 (0,32;0,42)*	0,43 (0,37;0,55)*	0,24 (0,22;0,24)*
Холестерин, мкмоль/л	1,93 (1,68;2,30)	1,26 (1,10;1,37)*	0,98 (0,92;1,33)*	1,05 (0,91;1,53)*
Примечание: Ме (25;75) %.				
* – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой.				

На протяжении всей ПД у крыс контрольной группы наблюдалось прогрессирующее снижение массы тела. К концу 1-й стадии животные теряли 8 (7;16)% массы тела ( $p < 0,05$ ), к концу 2-й стадии – 14 (13;25)% ( $p < 0,05$ ), а к окончанию исследования масса тела снизилась на 24 (20;25)% ( $p < 0,05$ ) относительно исходной.

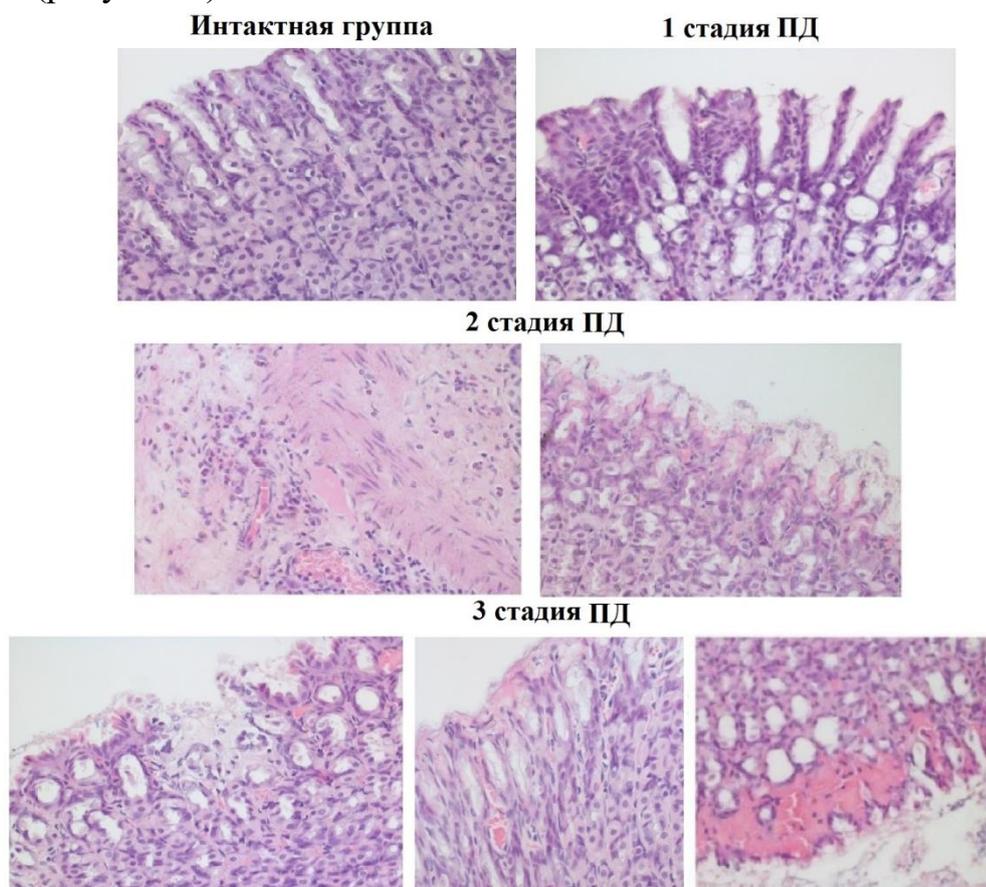
У крыс контрольной группы оценивали органы-маркеры стресса при длительной ПД: относительные массы надпочечников и тимуса (таблица 4), а также слизистую оболочку желудка (рисунок 5).

В течение ПД отмечалось нарастающее повышение относительной массы надпочечников — к 3-й стадии она увеличилась в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ). Относительная масса тимуса оставалась стабильной в течение 1-й и 2-й стадий, однако к концу 3-й стадии наблюдалось её снижение в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4 – Относительные массы органов крыс на разных стадиях ПД

Орган	Надпочечники	Тимус
Интактная группа n=8	12 (8;15)	84 (70;94)
Контрольная группа		
1 стадия ПД n=7	22 (18;30)*	90 (55;103)
2 стадия ПД n=7	21 (19;23)*	85 (65;88)
3 стадия ПД n=7	32 (24;35)*	47 (8;64)*
Примечание: мг/100г; Ме (25;75) %.		
* – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой.		

При гистологическом исследовании желудков крыс интактной группы стенка желудка имела правильную структуру. В ходе длительной ПД наблюдались прогрессирующие нарушения слизистой оболочки желудка. На 3-й стадии выявлялись множественные крупные эрозии с большим количеством слизи на поверхности (рисунок 5).



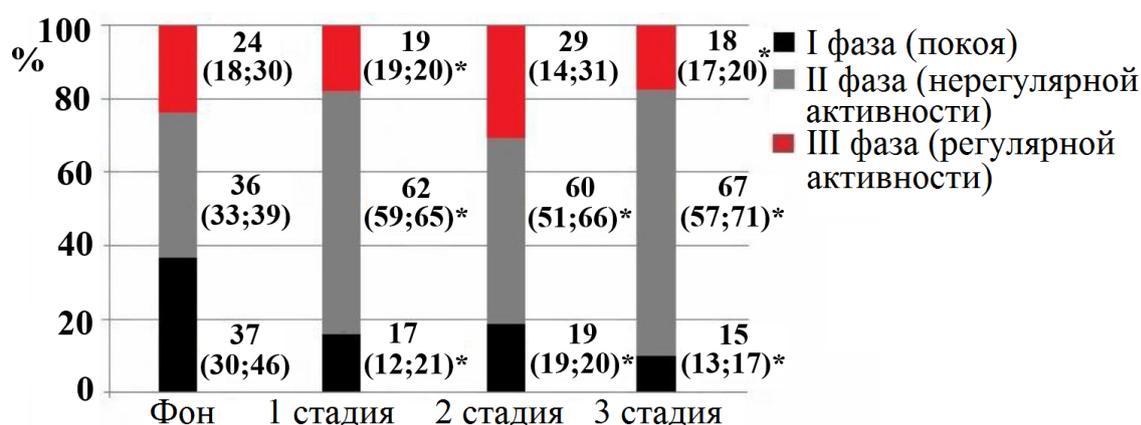
Примечание: Окраска гематоксилином эозином, увеличение х 400.  
Рисунок 5 – Гистологическая картина слизистой оболочки желудка крыс контрольной группы при стрессе, вызванном длительной ПД

Таким образом, проведенные исследования показали, что длительная ПД у крыс вызывает стресс-реакцию, подтверждаемую изменениями органов-маркеров стресса: инволюцией тимуса, гипертрофией надпочечников и нарушениями слизистой оболочки желудка. Одним из основных факторов возникновения эрозий является нарушение кровоснабжения слизистой оболочки желудка, что приводит к ишемии, микроскопически проявляющейся стазами и сладжами эритроцитов, паретическим расширением венул с кровоизлияниями. Полученные результаты согласуются с результатами авторов, изучающих состояние этих органов при воздействии стрессоров различного генеза [Городецкая, 2010; Перцов и др., 2015, Алексеева и др., 2019].

### Стресс-протективное действие ГАМК при стрессе, вызванном длительной ПД

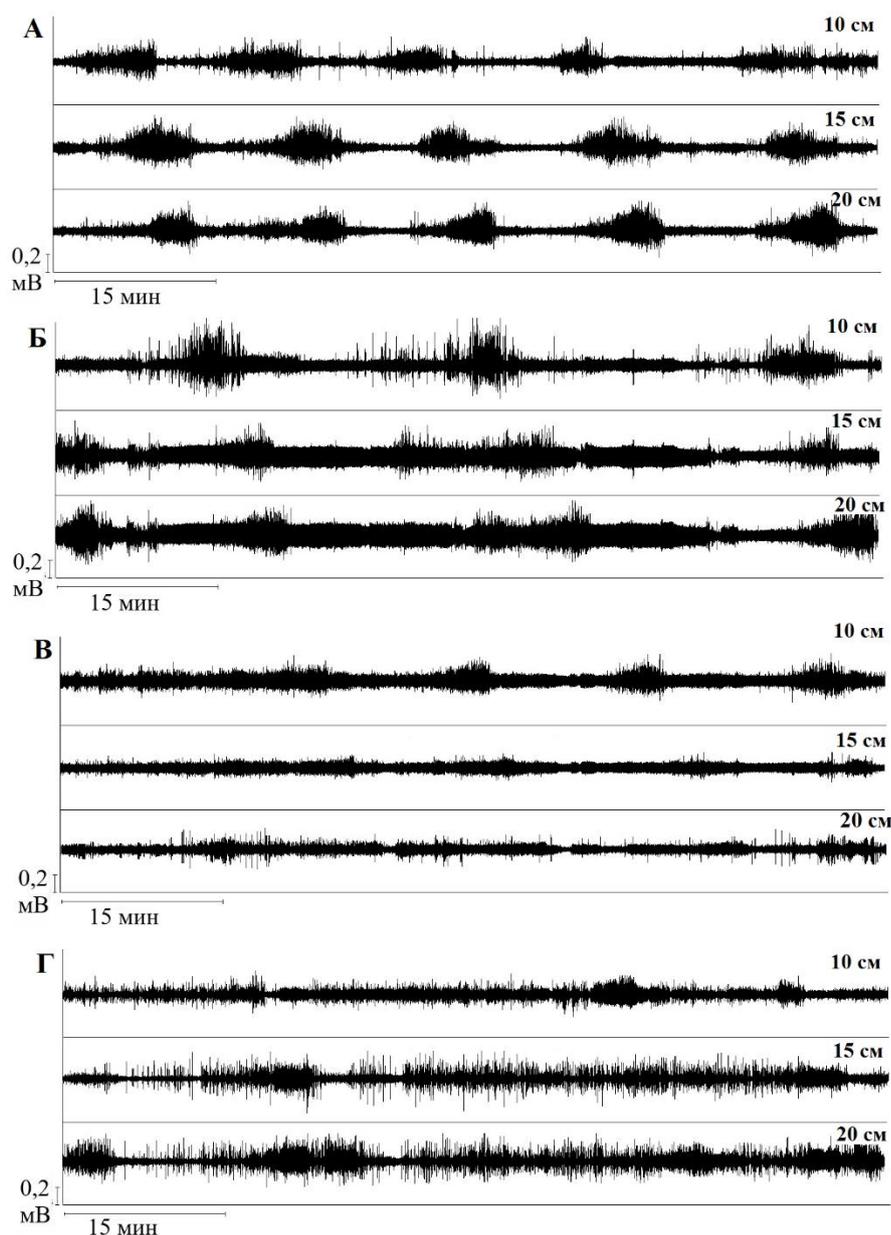
С целью оценки влияния ГАМК на электрическую активность тонкой кишки при стрессе, вызванном длительной ПД, у крыс опытной группы проводили регистрацию и анализ ЭМГ тонкой кишки при введении ГАМК на разных стадиях ПД (рисунок 6, 7А – Г).

Перед началом длительной ПД (0-й день) выполняли фоновую регистрацию электрической активности тонкой кишки. В фоновых записях регистрировался ММК, частота генерации которого составляла 5 (4;5) в час, период — 804 (712;869) с. Параметры ММК не отличались от нормы (рисунок 6, 7А).



Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с фоном.

Рисунок 6 – Параметры ММК у крыс опытной группы на разных стадиях ПД после 3-х кратного введения ГАМК



Примечание: А – фоновая запись, Б – 1-я стадия, В – 2-я стадия, Г – 3-я стадия.  
 Расположение электродов в тонкой кишке – 10, 15, 20 см дистальнее связки  
 Трейтца.

Рисунок 7 – ЭМГ тонкой кишки на разных стадиях ПД после 3-х кратного введения  
 ГАМК у крыс опытной группы

На 1-й стадии ПД в опытной группе, по сравнению с фоновыми значениями 0-дня, наблюдалось сохранение генерации ММК, однако частота его генерации снижалась до 3 (3;4) в час ( $p < 0,05$ ), а продолжительность периода ММК увеличивалась до 1025 (853;1212) с ( $p < 0,05$ ). Все фазы комплекса сохранялись, при этом процент представленности фазы II был выше фона ( $p < 0,05$ ) за счёт уменьшения фаз покоя ( $p < 0,05$ ) и регулярной активности ( $p < 0,05$ ) (рисунок 6, 7Б).

На 2-й стадии ПД в опытной группе, по сравнению с фоновыми значениями 0-дня, наблюдался ММК, однако частота его генерации оставалась сниженной и составляла 3 (3;4) в час ( $p < 0,05$ ). Длительность периода ММК возвращалась к фоновым значениям. Продолжительность фаз покоя и нерегулярной активности

соответствовала 1-й стадии, тогда как фаза регулярной активности достигала фоновых значений ( $p > 0,05$ ) (рисунок 6, 7В).

На 3-й стадии ПД частота генерации ММК также оставалась сниженной — 3 (2;3) в час ( $p < 0,05$ ), а соотношение фаз комплекса было сходно с 1-й стадией (рисунок 6, 7Г).

Таким образом, введение ГАМК на разных стадиях ПД сохраняло ритм периодической электрической активности тонкой кишки с уменьшением циклов ММК до трёх в час. Такое модулирующее действие ГАМК на межпищеварительную периодическую электрическую активность при стрессе, вызванным длительной ПД, объясняется двунаправленным действием ГАМК, реализующимся через холинергические и нитрергические пути.

У крыс опытной группы оценивали влияние введения ГАМК на состояние нормальных эубионтов слепой кишки на разных стадиях длительной ПД (таблица 5).

На 1-й стадии ПД численность *Bifidobacterium spp.* была статистически значимо выше на 2 порядка по сравнению с контрольной группой и не отличалась от интактных значений. Численность *Lactobacillus spp.* статистически значимо не различалась между контрольной, опытной и интактной группами. На 2-й и 3-й стадиях ПД численность обоих видов бактерий в слепой кишке опытной группы не отличалась от интактной группы (таблица 2).

Таблица 5 – Влияние ГАМК на содержание нормальных эубионтов в слепой кишке на разных стадиях ПД

Вид микроорганизма	<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Bifidobacterium spp.</i>
Опытная группа		
1 стадия ПД n=6	$10^5 (10^5; 10^5)$	$10^6 (10^5; 10^6)$ #
2 стадия ПД n=6	$10^5 (10^4; 10^5)$	$10^5 (10^5; 10^6)$
3 стадия ПД n=6	$10^5 (10^4; 10^5)$	$10^5 (10^4; 10^5)$
Примечание: КОЕ/мл; Me (25;75) %.		
# – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.		

Таким образом, введение ГАМК на разных стадиях ПД способствовало нормализации численности лакто- и бифидобактерий в слепой кишке. Полученные данные согласуются с публикациями о корректирующем влиянии ГАМК на микробиоту кишечника при гипокинетическом стрессе [Шекоян и др., 2022].

Влияние ГАМК на основные параметры метаболизма у крыс опытной группы было незначительным.

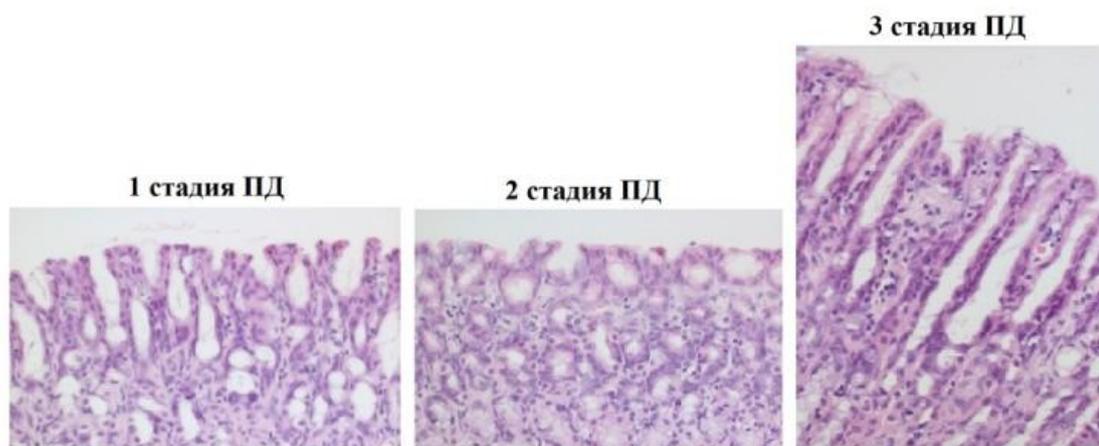
На протяжении всей ПД у крыс опытной группы наблюдалось прогрессирующее снижение массы тела: к концу 1-й стадии — 10 (9;11)%, 2-й стадии — 16 (15;16)%, 3-й стадии — 27 (27;29)% от исходной массы ( $p < 0,05$ ). Различий в потере массы тела между опытной и контрольной группами не выявлено.

Оценка органов-маркеров стресса показала, что на всех стадиях ПД относительные массы надпочечников и тимуса в опытной группе не отличались от контрольной группы. При этом наблюдалась тенденция к снижению реакции надпочечников в опытной группе. На 3-й стадии ПД в опытной группе выявлено отсутствие реакции тимуса: относительная масса тимуса статистически значимо не отличалась от интактной ( $p > 0,05$ , таблица 6), тогда как в контрольной группе она была ниже интактных значений ( $p < 0,05$ , таблица 4).

Таблица 6 – Влияние ГАМК на изменения относительных масс органов крыс на разных стадиях длительной ПД

Орган	Надпочечники	Тимус
Опытная группа		
1 стадия ПД n=6	21 (18;27)*	79 (69;84)
2 стадия ПД n=6	20 (18;22)*	70 (65;78)
3 стадия ПД n=6	27 (22;31)*	68 (46;87)
Примечание: мг/100г; Me (25;75) %.		
* – $p < 0,05$ по сравнению с интактной группой.		

Гистологическая оценка слизистой оболочки желудка показала, что на 1-й и 2-й стадиях ПД слизистая оставалась без изменений и соответствовала интактной. На 3-й стадии выявлялись незначительные очаговые признаки полнокровия сосудов (рисунок 8). Эти данные могут быть объяснены гастропротекторным действием ГАМК, вероятно реализующимся через оксид азота. Известно, что оксид азота препятствует образованию эрозий слизистой оболочки желудка при стрессе, являясь мощным вазодилататором и ограничивая выброс катехоламинов, что предотвращает нарушение микроциркуляции в слизистой желудка и тем самым уменьшает ее стресс-зависимое повреждение [Манухина, 2000; Золотарев и др., 2019; Филаретова, 2019].



Примечание: Окраска гематоксилином эозином, увеличение  $\times 400$ .  
 Рисунок 8 – Гистологическая картина слизистой оболочки желудка крыс опытной группы при стрессе, вызванном длительной ПД

Таким образом, введение ГАМК на разных стадиях ПД оказывало стресс-протективный эффект, проявившийся в тенденции к снижению реакции надпочечников, отсутствию реакции тимуса и сохранении целостности слизистой оболочки желудка.

## ВЫВОДЫ

1. Введение ГАМК здоровым животным приводит к стимуляции нерегулярной и подавлению регулярной электрической активности тонкой кишки. Модулирующее влияние ГАМК на межпищеварительную периодическую электрическую активность тонкой кишки связано с воздействием на холинергические и нитрергические пути.
2. При стрессе, вызванном длительной пищевой депривацией, выявлены стадии адаптационной перестройки ритма периодической электрической активности тонкой кишки. На 1 стадии (1 – 3 сутки) периодичность циклов сохраняется, однако циклы становятся более редкими (до трех в час), что сопровождается уменьшением продолжительности регулярной активности. На 2 стадии (4 – 6 сутки) исчезает ММК тонкой кишки, регистрируется нерегулярная и регулярная активность. На 3 стадии (7 – 9 сутки) пищевой депривации преимущественно наблюдается нерегулярная активность с периодами покоя; исчезает электрическая регулярная активность тонкой кишки.
3. На разных стадиях пищевой депривации выявлено снижение биохимических показателей крови, отражающих состояние белкового, углеводного и жирового обмена. Установлен последовательный и усиливающийся (от 1 к 3 стадии) ответ со стороны органов-маркеров стресса, что проявляется гипертрофией надпочечников, инволюцией тимуса и развитием эрозивного повреждения слизистой оболочки

желудка, связанного с нарушением кровоснабжения. Выявлено изменение качественного и количественного состава микробиоты слепой кишки, в том числе снижение численности лакто- и бифидобактерий на 2 порядка.

4. При введении ГАМК на разных стадиях пищевой депривации показатели белкового, углеводного и жирового обмена остаются сниженными. Введение ГАМК приводит к сохранению ритма периодической электрической активности тонкой кишки с уменьшением циклов ММК до трех в час. Обнаружено стресс-протективное действие ГАМК, выражающееся в тенденции к снижению реакции со стороны надпочечников, отсутствию реакции со стороны тимуса и слизистой оболочки желудка. Выявлено нормализующее действие ГАМК на численность лакто- и бифидобактерий в слепой кишке.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Применение ГАМК как прокинетического и модулирующего средства целесообразно использовать для коррекции гипо- и гипермоторных нарушений тонкой кишки.
2. Введение ГАМК возможно применять для нормализации микробиоты кишечника при различных дисбиотических состояниях.
3. Введение ГАМК следует использовать в качестве гастропротекторного средства для защиты слизистой оболочки желудка от развития стрессорных эрозивных повреждений.

## Список работ, опубликованных по материалам диссертации

### Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Влияние ГАМК на микробиоту кишечника при метаболическом стрессе / Ю. В. Гурман, Н. С. Тропская, Т. В. Черненкокая, Т. С. Попова // Биомедицина. – 2022. – Т. 18, №. 3. – С. 10-13.
2. Gastroprotective effect of GABA in metabolic stress / N. S. Tropuskaya, Yu. V. Gurman, T. S. Popova, A.A. Kanibolotsky // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2024. – Vol.177, № 3. – P. 301-306.
3. Tropuskaya N. S. The involvement of GABA in the modulation of the rhythm of electrical activity in the small intestine during food deprivation / N. S. Tropuskaya, Yu. V. Gurman // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2024. – Vol.177, № 6. – P. 699-704.
4. Гурман, Ю. В. Метаболическая адаптация при длительной пищевой депривации / Ю. В. Гурман, Н. С. Тропская, Е. В. Клычникова // Биомедицина. – 2024. – Т. 20, №. 3Е. – С. 38-41.

### Статья в рецензируемом журнале:

1. Гурман, Ю. В. Изучение роли холинергических механизмов в эффектах ГАМК на электрическую активность тонкой кишки / Ю. В. Гурман, Н. С. Тропская, Т. С. Попова // Биомедицина. – 2021. – Т. 17, №. 3Е. – С. 147-150.

### Тезисы докладов научных конференций:

1. Гурман, Ю. В. Влияние  $\gamma$ -аминомасляной кислоты на электрическую активность тонкой кишки / Ю. В. Гурман, Н. С. Тропская, Т. С. Попова // Интегративная физиология: Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием, посвящённой 95-летию Института физиологии им. И.П. Павлова РАН. Санкт-Петербург. 9-11 декабря. – 2020. – С. 189.
2. Tropuskaya, N. GABA modulates jejunal myoelectric activity by nitreergic pathways: Experimental study / N. Tropuskaya, Y. Gurman, T. Popova // Abstract Supplement for NeuroGASTRO-2021 Congress. Virtual. 2–4 September. Neurogastroenterology and motility. – 2021. – Vol.33, Special Issue S2. – P. 20. Abstract Code: NGS15481-91.
3. Гурман, Ю.В. Адаптационная перестройка ритмов электрической активности тонкой кишки при пищевой депривации / Ю.В. Гурман, Н.С. Тропская, Т.С. Попова // III Объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. Сочи-Дагомыс, 3-8 октября – 2021. – С. 115.
4. Гурман, Ю.В. Периодическая моторная активность тонкой кишки при пищевой депривации / Н.С. Тропская, Ю.В. Гурман, Т.С. Попова // Интегративная физиология: Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 8-10 декабря. – 2021. С. 21.
5. Гурман, Ю.В. Механизмы влияния ГАМК на электрическую активность тонкой кишки / Ю.В. Гурман, Н.С. Тропская, Т.С. Попова // Интегративная физиология:

Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 8-10 декабря. – 2021. – С. 22.

6. Гурман, Ю.В. Влияние  $\gamma$ -аминомасляной кислоты на функциональное состояние кишечника при метаболическом стрессе / Ю. В. Гурман, Н. С. Тропская, Т. В. Черненькая, Т. С. Попова // Интегративная физиология: Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 7-9 декабря. – 2022. С. 25.
7. Гурман, Ю.В. Экспериментальное обоснование применения гамма-аминомасляной кислоты как нового средства для коррекции нарушений моторной функции тонкой кишки / Ю. В. Гурман // Актуальные вопросы неотложной медицины. Материалы 6-й научно-практической конференции молодых специалистов медицинских организаций Департамента Здравоохранения г. Москвы. Москва. 28 апреля. – 2023. С. 80-81.
8. Тропская, Н.С. Изменения основных лабораторных показателей на разных стадиях метаболического стресса в эксперименте/ Н. С. Тропская, Ю. В. Гурман, Е.В. Клычникова, Т. С. Попова // Материалы двадцать девятой объединенной российской гастроэнтерологической недели. Москва. 26-28 сентября. – Москва, 2023. – С. 43.
9. Гурман, Ю.В. Влияние ГАМК на морфофункциональное состояние желудка при стрессе / Ю.В. Гурман, Н.С. Тропская, Т.С. Попова, А.А. Каниболоцкий // Интегративная физиология: Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 6-8 декабря. – 2023. – С. 32.