



RS Global
Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland
ARTICLE TITLE	ANTISTRESS ACTION OF PYRIDOXINE UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS
AUTHOR(S)	Лядова Т.І., Кратенко Г.С., Вовк К.В., Власенко О.О., Шерстюк Л.Л., Резніченко О.Г., Беляєва Л.В.
ARTICLE INFO	Лядова Т.І., Кратенко Г.С., Вовк К.В., Власенко О.О., Шерстюк Л.Л., Резніченко О.Г., Беляєва Л.В. (2023) Antistress Action of Pyridoxine Under Experimental Conditions. <i>World Science</i> . 1(79). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032023/7956
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032023/7956
RECEIVED	05 February 2023
ACCEPTED	21 March 2023
PUBLISHED	24 March 2023
LICENSE	 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License .

© The author(s) 2023. This publication is an open access article.

ANTISTRESS ACTION OF PYRIDOXINE UNDER EXPERIMENTAL CONDITIONS

Лядова Т.І.

д.мед.н., Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Кратенко Г.С.

к.мед.н., Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Вовк К.В.

к.мед.н., Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Власенко О.О.

к.мед.н., Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Шерстюк Л.Л.

к.мед.н., Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Резніченко О.Г.

к.мед.н., Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Беляєва Л.В.

к.біол.н., Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30032023/7956

ARTICLE INFO

Received: 05 February 2023

Accepted: 21 March 2023

Published: 24 March 2023

KEYWORDS

Anti-stress Effect, Pyridoxine, Tryptophan.

ABSTRACT

Stress reaction in general the meaning of this term includes the entire set of standard, stereotypical, genetic fixed processes that take place at the cellular, tissue and system levels. Research on animals is of great importance in studying the problems of mental pathological conditions. Special attention in such studies, attention is paid to the behavior of animals that are on the border between normality and pathology. After all, understanding that how sick animals behave, on which are affected by stress, weighs a lot to understand how people behave in similar situations. The aim of the work is to investigate the anti-stress effect of pyridoxine and its effect on tryptophan metabolism in the central nervous system under conditions of experimental emotional stress. Pyridoxine, which is a coenzyme of many enzyme systems of tryptophan exchange, when administered under EC conditions, leads to a statistically significant, compared to the control, decrease in the level of tryptophan in all the studied structures of the brain: cortex, stem, cerebellum, and hypothalamus. At the same time, the level of serotonin in all structures reliably increases to control values, and in the cortex it even exceeds them

Therefore, taking into consideration patho-mechanisms and pathology data, using differential pathogenetic methods of surgical invasion and computer monitoring of post-operative period we managed to decrease mortality in severecerebro-cranial traumas to 29-30% comparing to pre computer periods 36-38 % and comparing to data of other clinics 35-45%.

Citation: Лядова Т.І., Кратенко Г.С., Вовк К.В., Власенко О.О., Шерстюк Л.Л., Резніченко О.Г., Беляєва Л.В. (2023) Antistress Action of Pyridoxine Under Experimental Conditions. *World Science*. 1(79). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30032023/7956

Copyright: © 2023 Лядова Т.І., Кратенко Г.С., Вовк К.В., Власенко О.О., Шерстюк Л.Л., Резніченко О.Г., Беляєва Л.В.. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Актуальність.

Стрес-реакція у широкому значенні даного терміну включає весь набір щодо стандартних, стереотипних, генетично закріплених процесів, які відбуваються на клітинному, тканинному та системному рівнях. Серед величезної кількості факторів, здатних викликати стрес реакцію організму, особливе значення мають стимули та ситуації, що провокують емоційний стрес. Виділяють категорію стресів, діючих психогенно, що викликають емоційно-психічні реакції, які є джерелом подальших стрес-реакцій. Одним із перспективних шляхів експериментального дослідження цього питання є моделювання емоційного стресу (ЕС) різними способами. У новітніх нейроетіологічних дослідженнях використовують різні тести, засновані на вивченні поведінки тварини. Найбільш зручними є такі тести, як «відкрите поле», «підведений хрестоподібний лабіринт» і «діряве поле» (ніркова камера) [1].

Численні психоемоційні навантаження, які супроводжують життя сучасної людини, призводять до розвитку ЕС - «фактору ризику» виникнення багатьох захворювань, зокрема, неврозів, депресій та ін.

Пошук ефективних стрес протекторів серед природних сполук залишається одним з важливих завдань сучасної фармакології. Зокрема, однією з ланок стреслімітуючої системи мозку є метаболіт триптофану серотонін, для синтезу якого потрібен вітамін В6 у вигляді коферменту піридоксаль – 5 – фосфат. Це може стати теоретичним підґрунтям застосування піридоксину як речовини, яка шляхом впливу на синтез та розпад метаболітів триптофану може знижувати негативні наслідки емоційного стресу [2].

Ферменти кінуренінового, серотонінового та триптамінового шляхів обміну триптофану, метаболізму катехоламінів та ГАМК у якості коферменту містять піридоксальфосфат. Гіповітаміноз вітаміну В6 у щурів викликає епілептичні напади, дефіцит піридоксину спостерігається у хворих на невроз [3,4]. У щурів, які перебувають на дієті зі зниженою концентрацією вітаміну В6, після ін'єкції триптофану значно підвищується рівень кінуреніну та 3 – оксикінуреніну в плазмі та нирковій тканині. В печінці, нирках та плазмі вітамін В6 – дефіцитних щурів відбувається накопичування кінуренової та ксантуренової кислот [5]. З іншого боку, введення щурам піридоксину підвищує у 1,5 – 2 рази вміст серотоніну в головному мозку та знижує на 20 – 30% концентрацію його рецепторів. Є припущення, що цей ефект зумовлений участю піридоксальфосфату в біосинтезі серотоніну [6,7]. Взагалі, вплив вітаміну В6 на обмін триптофану складається, напевно, з активації синтезу серотоніну шляхом ініціювання 5 – окситриптофандекарбоксилази та попередження накопичування продуктів кінуренінового шляху, зокрема – епілептогенних, та в подальшому стимулюванні перетворення їх в антиконвульсанти та, перш за все – у нікотинамід. Саме цей механізм дії вітаміну В6 може бути покладено до основи теоретичного обґрунтування застосування його у якості стрес протектора. Стосовно клінічних досліджень, за даними літературних джерел рівень піридоксину корелює з симптомами депресії у хворих, вітамін В6 виявляє виразний ефект при лікуванні астенічного синдрому [8-10].

Ціль роботи – дослідити антистресову дію піридоксину та його вплив на метаболізм триптофану в ЦНС за умов експериментального ЕС.

Матеріал та методи дослідження.

Матеріал, який досліджувався, складався з 56 статевозрілих щурів лінії «Вістар» обох статей, масою 180 – 250 грамів. Моделлю ЕС був «конфлікт аферентних подразнень», стресовий вплив відбувався по 2 години на протязі 2-х днів. Дослідження виконувались одразу після емоційно – стресового впливу.

Функціональний стан ЦНС оцінювали за даними визначення сумаційно – порогового показника (СПП) та емоційно – поведінкових реакцій у «відкритому полі». Як показники стресового напруження гіпоталамо – гіпофізарно – надниркової системи нами були досліджені коефіцієнти маси тимусу, селезінки, наднирників, індекс Паулса, який відображає виразність трофічних порушень слизової шлунку, вміст вітаміну С в наднирниках, рівень 11 – ОКС у наднирниках та плазмі крові, рівень серотоніну в головному мозку - флюорометричним методом. Вміст триптофану і кінуреніну в різних структурах головного мозку вивчались за методом високоефективної рідинної хроматографії (Costa Carlo).

Засоби вводились у вигляді розчину перорально за 2 години до стресу. Експерименти проводились згідно положенню «Європейська конвенція про захист хребтових тварин, які досліджуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 1985)», «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які були затвержені П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Фармакологічним об'єктом дослідження був піридоксин (Київський вітамінний завод). Препарат вводився у вигляді розчину перорально у дозі 100 мг/кг за 2 години до ЕС. Результати дослідження оброблялися за допомогою варіаційної статистики за критеріями Т. Стьюдента при ($p \leq 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення.

Експериментальний ЕС змінює функціональний стан ЦНС у вигляді порушень, які свідчать про збудження за даними СПП, декотрих емоційних реакцій (зокрема, уринації), а також про пригнічення пошукової реакції, горизонтальної активності, кількості вставань. Решта емоційних реакцій – вмивання та дефекація, мають тенденцію до послаблення (табл. 1).

Вертикальна активність (кількість вставань) та дослідницька активність зберігаються на рівні змін, які викликані ЕС, статистично достовірно відрізняючись від таких, що одержані в контролі.

Застосування за цих умов піридоксину призводять до нормалізації СПП та таких емоційних реакцій, як уринація та дефекація. Ці показники є достовірними порівняно з ЕС та не відрізняються від контрольних цифр. Горизонтальна активність за кількістю перетинних квадратів та кількість вмивань мають тенденцію до нормалізації.

Таблиця 1. Вплив піридоксину на стан ЦНС у щурів за умов ЕС.

Умови досліджу	Кількість тв-н, п	СПП	Емоційно – поведінкові реакції у «Відкритому полі»					
			кільк. перетинних квадратів	кільк. вставань	кільк. досл-ень	кільк. вми-нь	кільк. уринацій	кільк. деф-цій
Контроль	6	6,1±0,3	51,3±3,0	7,0±0,5	3,0±0,3	2,0±0,3	0,6±0,2	2,9±0,1
ЕС	6	4,2±0,2 ⁽¹⁾	31,4±3,3 ⁽¹⁾	5,0±0,5 ⁽¹⁾	1,0±0,2 ⁽¹⁾	1,6±0,2	1,1±0,1 ⁽¹⁾	0,6±0,1 ⁽¹⁾
Піридоксин +ЕС	6	6,3±0,7 ⁽²⁾	41,5±5,7	3,3±0,9 ⁽¹⁾	1,2±0,3 ⁽¹⁾	2,2±0,7	0,7±0,2 ⁽²⁾	1,7±0,2 ^(1,2)

Примітка: ¹ - статистично достовірно порівняно з контролем; ² – статистично достовірно порівняно зі стресом.

Моделювання ЕС виявляє функціональну напругу гіпоталамо – гіпофізарно – надниркової системи (ГНС) у вигляді статистично достовірного підвищення 11 – ОКС у наднирниках та плазмі крові, зниження вітаміну С в наднирниках, що свідчить про його

інтенсивне витрачання на синтез кортикостероїдів, зниження маси тимусу та селезінки, гіпертрофію наднирників. Також спостерігається підвищення індексу Паулса, що свідчить про наявність трофічних уражень слизової шлунку.

При застосуванні піридоксину за умов ЕС коефіцієнти маси тимусу та наднирників відновлюються. Значно знижується індекс Паулса порівняно з ЕС, підвищується до норми вміст вітаміну С у наднирниках. Застосування піридоксину призводить до оптимізації вмісту 11 – ОКС у наднирниках, яка має характер тенденції, разом з тим, рівень 11 – ОКС у плазмі крові значно знижується, навіть нижче контрольних цифр, і таке зниження є статично достовірним (табл. 2).

ЕС достовірно знижує рівень триптофану та його метаболитів у більшості структур головного мозку (кора, гіпоталамус, стовбур, мозочок). У дослідях з введенням піридоксину за умов ЕС одержані дані, які свідчать про певні особливості обміну триптофану (табл. 3).

Таблиця 2. Вплив піридоксину на функціональні показники ГГНС у щурів за умов ЕС.

Показники	Контроль	ЕС	Піридоксин + ЕС
Коефіцієнти маси, %			
Тимус	0,089±0,005	0,063±0,008 ⁽¹⁾	0,086±0,01 ⁽²⁾
Наднирники	0,004±0,0004	0,006±0,0006 ⁽¹⁾	0,004±0,0003 ⁽²⁾
Селезінка	0,35±0,16	0,27±0,02	0,32±0,06
Вміст віт. С у наднирниках, мкМ/Г _{тканини}	13,0±0,13	7,2±0,32 ⁽¹⁾	12,4±0,42 ⁽²⁾
Індекс Паулса, бали	0	0,65 ⁽¹⁾	0,06
Вміст 11– ОКС у наднирниках, нМ/ Г _{тканини}	26,0±2,6	56,9±3,5 ⁽¹⁾	39,1±3,7
Вміст 11– ОКС у плазмі крові, нМ/мл	0,3±0,04	0,44±0,04	0,16±0,03 ^(1,2)

Примітки: ¹ – статично достовірно порівняно з контролем; ² – статистично достовірно порівняно зі стресом.

Піридоксин, який є коензимом багатьох ферментних систем обміну триптофану, при введенні за умов ЕС, призводить до статистично достовірного, порівняно з контролем, зниженню рівня триптофану в усіх досліджених структурах головного мозку: корі, стовбурі, мозочку та гіпоталамусі. Рівень серотоніну при цьому в усіх структурах достовірно підвищується до контрольних значень, а в корі навіть перевищує їх. Вміст кінуреніну при ЕС за умов введення піридоксину статистично достовірно знижується в корі та стовбурі. Разом з тим, у мозочку кінуренін залишається на контрольному рівні, а в гіпоталамусі дещо підвищується порівняно з ЕС, але не до контрольних значень.

Таблиця 3 . Вплив піридоксину на вміст триптофану, серотоніну та кінуреніну в різних структурах головного мозку щурів при ЕС.

Умови досліджу	Кількість тварин	Триптофан, нМ/г			
		Кора	Гіпоталамус	Стовбур	Кора
Контроль	6	2,10±2,4	31,3±3,4	11,3±1,5	15,1±1,4
ЕС	6	19,2±3,7	3,6±0,4 ⁽¹⁾	5,6±0,5 ⁽¹⁾	7,8±0,6 ⁽¹⁾
Піридоксин+ЕС	6	4,0±0,5	6,7±0,7 ⁽¹⁾	8,2±0,1 ⁽¹⁾	5,9±0,8 ⁽¹⁾
Серотонін, нМ/г					
Контроль	6	2,8±0,3	13,4±3,9	3,8±0,6	2,4±0,4
ЕС	6	3,1±0,5	5,4±1,1 ⁽¹⁾	2,9±0,5	1,5±0,2 ⁽¹⁾
Піридоксин+ЕС	6	4,3±0,6 ^(1,2)	11,2±0,9 ⁽²⁾	4,2±0,6 ⁽²⁾	4,8±0,6 ⁽²⁾
Кінуренін, нМ/г					
Контроль	6	1,25±0,3	1,63±0,18	1,15±0,14	0,48±0,05
ЕС	6	0,48±0,05 ⁽¹⁾	0,29±0,05 ⁽¹⁾	0,38±0,05 ⁽¹⁾	0,38±0,02
Піридоксин+ЕС		0,29±0,05 ⁽¹⁾	0,86±0,09 ^(1,2)	0,53±0,09 ⁽¹⁾	0,48±0,05

Примітки: ¹ – статично достовірно порівняно з контролем; ² – статистично достовірно порівняно зі стресом.

Таким чином, препарат піридоксин (100 мг/кг) досить виразно запобігає стресовим порушенням з боку ЦНС, метаболічних та інтегральних показників ГГНС. Разом з тим, спостерігаються специфічні зміни в метаболізмі триптофану. Підсилення витрат триптофану з одночасним підвищенням вмісту серотоніну, можливо, відбувається за рахунок активації 5-гідрокситриптофандекарбоксилази піридоксином, який у вигляді піридоксаль – 5 – фосфату як кофермент активує ключовий ензим синтезу серотоніну. Участь піридоксину як коферменту більшості ензимів кінуренінового шляху метаболізму триптофана, можливо, призводить до підсилення обміну кінуреніну. Підсумком цього процесу є утворення сполук, які мають нейротропну активність. Рівень самого кінуреніну, за умов застосування піридоксину, знижується. Стрес протекторна дія піридоксину може бути також пов'язана із впливом на інші ферментні системи.

Висновки.

1. Введення піридоксину (100мг/кг) одноразово у шлунок за 2 години до ЕС попереджає виникнення стресових змін функціонального стану ЦНС, знижує стресову напругу ГГНС, що виявляється оптимізацією інтегральних та гормонально – метаболічних показників стресу.
2. Піридоксин за умов ЕС впливає на метаболізм триптофану в різних структурах головного мозку, що виявляється зниженням рівню серотоніну в усіх вивчених структурах, зниженням вмісту кінуреніну в корі та стовбурі, збереженням у мозочку та підвищенням у гіпоталамусі, що обумовлює його нейропротекторну дію.

3. Стрес захисна дія піридоксину є полікомпонентною та, можливо, зумовлена підсиленням синтезу серотоніну за рахунок активації ключового ферменту в ЦНС, а також загальною активуючою дією на ензимні системи організму.

Стресовий стан організму, загалом, відповідає дисбалансу між зовнішніми умовами та здатністю організму адекватно реагувати на них. Систематична незадоволеність результатами соціальної діяльності, стримування емоційних проявів, обумовлене соціальними нормами поведінки, нерідко призводять до того, що сучасна людина часто відчуває відсутність душевного спокою, емоційної рівноваги, поряд із поступовою втратою ефективності в роботі та виникненням хронічних захворювань. Аналіз стресових станів одна із актуальних напрямів дослідження несприятливих функціональних станів сучасної людини. Оцінка та посилення адаптаційних можливостей організму розглядається як один із важливих критеріїв здоров'я. Чим вище адаптаційні можливості організму, тим менший ризик хвороби, оскільки надійніший захист від хвороби. Перспективними напрямками цієї теми є дослідження впливу піридоксину на стан неспецифічного імунітету під дією емоційного стресу в умовах експерименту.

REFERENCES

1. Г.О. Фролова (2009) Оцінка зміни поведінкових характеристик білих щурів в умовах тесту «Діряве поле» під дією емоційного стресу різного генезу. *Досягнення біології та медицини*. № 1(13). С. 36-39.
2. Fila M, Chojnacki C, Chojnacki J, Blasiak J. (2021) Nutrients to Improve Mitochondrial Function to Reduce Brain Energy Deficit and Oxidative Stress in Migraine. *Nutrients*. Dec 10;13(12):4433. doi: 10.3390/nu13124433.
3. Baltrusch S. (2021) The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *Biomed Res Int*. - Jul 13;2021:9968228. doi: 10.1155/2021/9968228.
4. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, Mazur A, Dye L, Hellhammer J, Pickering G (2018) Dubray Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. - Dec 18;13(12):e0208454. doi: 10.1371/journal.pone.0208454.
5. Pope S, Artuch R, Heales S, Rahman S.J (2019) Cerebral folate deficiency: Analytical tests and differential diagnosis. *Inherit Metab Dis*. - Jul;42(4):655-672. doi: 10.1002/jimd.12092.
6. Wei Y, Lu M, Mei M, Wang H, Han Z, Chen M, Yao H, Song N, Ding X, Ding J, Xiao M, Hu G.Nat (2020) Pyridoxine induces glutathione synthesis via PKM2-mediated Nrf2 transactivation and confers neuroprotection. *Commun*. - Feb 18;11(1):941. doi: 10.1038/s41467-020-14788-x.
7. Parra M, Stahl S, Hellmann H.Cells (2018) Vitamin B₆ and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. - Jul 22;7(7):84. doi: 10.3390/cells7070084.
8. Peraza AV, Guzmán DC, Brizuela NO, Herrera MO, Olguín HJ, Silva ML, Tapia BJ, Mejía GB (2018) Riboflavin and pyridoxine restore dopamine levels and reduce oxidative stress in brain of rats. *BMC Neurosci*. - Nov 9;19(1):71. doi: 10.1186/s12868-018-0474-4.
9. Jung HY, Kim W, Hahn KR, Kang MS, Kim TH, Kwon HJ, Nam SM, Chung JY, Choi JH, Yoon YS, Kim DW, Yoo DY, Hwang IK (2020) Pyridoxine Deficiency Exacerbates Neuronal Damage after Ischemia by Increasing Oxidative Stress and Reduces Proliferating Cells and Neuroblasts in the Gerbil Hippocampus. *Int J Mol Sci*. - Aug 4;21(15):5551. doi: 10.3390/ijms21155551.
10. Bansal Y, Singh R, Saroj P, Sodhi RK, Kuhad A. (2018) Naringenin protects against oxido-inflammatory aberrations and altered tryptophan metabolism in olfactory bulbectomized-mice model of depression. *Toxicol Appl Pharmacol*. - Sep 15;355:257-268. doi: 10.1016/j.taap.2018.07.010.