

УДК 547.458.5+582.272:613.26+615.32

М.Ю. Хотимченко, Т.Г. Разина, Н.В. Шилова,  
Е.Н. Амосова, С.Г. Крылова, К.А. Лопатина,  
Ю.С. Хотимченко, Е.П. Зуева

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА, ВЫЗВАННОМ ИНДОМЕТАЦИНОМ, У КРЫС

Владивостокский государственный медицинский университет,  
НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск),  
Институт биологии моря ДВО РАН (г. Владивосток)

*Ключевые слова:* альгинат кальция, индометацин, экспериментальная язва желудка.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются препаратами выбора, назначаемыми для лечения ревматизма и ряда других заболеваний, благодаря их противовоспалительным и анальгетическим свойствам. Однако при применении НПВС повышается риск осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения и перфорация стенки желудка [8]. Эпидемиологические данные свидетельствуют в пользу того, что длительное применение НПВС повышает частоту желудочных осложнений в 3–10 раз [7]. Эндоскопические исследования выявляют пептические язвы у 20–30% больных, регулярно принимающих эти препараты [3]. Установлено также, что НПВС не только обостряют предсуществующий язвенный процесс, но и способствуют формированию новых дефектов слизистой оболочки желудка [6].

Побочные эффекты НПВС обусловлены их прямым токсическим воздействием на слизистую оболочку и ослаблением роли простагландинзависимой защитной системы. Наличие кислоты в полости желудка способствует более глубокому поражению его стенки желудка [4].

Для ослабления нежелательных эффектов НПВС используют блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, синтетические аналоги простагландина  $E_2$  и антацидные средства [2]. Однако показано, что блокатор  $H_2$ -рецепторов ранитидин и препарат местного действия сукралфат не предотвращают формирования язвы желудка при длительном применении НПВС [14]. Другие блокаторы  $H_2$ -рецепторов и ингибиторы протонной помпы, предупреждающие формирование язвенных дефектов в двенадцатиперстной кишке, малоэффективны в профилактике нестероидных язв желудка [2, 14]. Использование аналогов простагландина  $E_2$ , например мизопростол, ограничено их побочными эффектами, такими как диарея и абдоминальные спазмы [10]. Все это заставляет вести поиск новых средств, предназначенных для профилактики желудочно-кишечных осложнений, вызванных НПВС.

Ряд экспериментальных работ и клинических наблюдений свидетельствует об эффективности некрахмальных полисахаридов в лечении язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 5]. На основании этих данных мы предположили, что эти вещества могут предупреждать образование дефектов слизистой оболочки желудка на фоне лечения НПВС. Цель настоящей работы состояла в оценке профилактического действия альгината кальция при экспериментальном поражении желудка у крыс, вызванном индометацином.

Образцы альгината кальция получали из коммерческого альгината натрия (тип HV, Kelco, США). 200 г альгината натрия суспензировали в 1000 мл 70% этилового спирта и при интенсивном перемешивании добавляли 100 мл 70% этилового спирта, в котором предварительно растворяли 8 г  $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ . Образовавшийся альгинат кальция отделяли с помощью стеклянного фильтра, промывали 50 мл 70% этилового спирта и высушивали при 60°C. Содержание урновых кислот определяли гидроксидифениловым методом и выражали в процентах. Содержание кальция в полисахариде определяли атомно-абсорбционным методом. Характеристическую вязкость исходного альгината натрия определяли в смеси 0,05М хлористого натрия и 0,005М оксалата натрия при 25°C и pH 6 с помощью вискозиметра Уббелода и по уравнению Марка–Хауинка вычисляли молекулярную массу (табл. 1).

Эксперименты выполнены на беспородных крысах обоего пола массой 250–300 г разводки лаборатории экспериментального биомоделирования НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН. Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

Альгинат кальция в виде суспензии вводили профилактическим курсом в дозе 25 мг/кг массы 10 крысам и 50 мг/кг массы 11 крысам внутрижелудочно в течение 8 дней. Контрольным животным (11 крыс) давали равный объем физиологического раствора. Модель повреждения слизистой оболочки желудка воспроизводили на 9-й день путем однократного внутрижелудочного введения всем крысам индометацина в дозе 60 мг/кг в 1 мл физиологического раствора. Через 6 часов эвтаназию животных осуществляли передозировкой эфирного наркоза. Выделенные желудки

**Таблица 1**  
Физико-химические свойства альгината кальция

| Параметр                    | Значение        |
|-----------------------------|-----------------|
| Содержание урновых кислот   | 77,3%           |
| Содержание кальция          | 7,25%           |
| Характеристическая вязкость | 1 270 мл/г      |
| Молекулярная масса          | 403 000 дальтон |
| Растворимость в воде        | Не растворим    |

Таблица 2

Влияние альгината кальция на образование очагов деструкции слизистой оболочки желудка, вызванных индометацином

| Группа животных            | Число очагов деструкции, абс. |                      |                      |                       | Длина всех очагов, мм |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                            | мелкоточечных                 | крупноточечных       | полосовидных         | общее                 |                       |
| Контроль                   | 16,0±2,4                      | 11,4±1,7             | 7,1±1,2              | 34,5±3,2              | 59,9±7,0              |
| Альгинат кальция, 25 мг/кг | 12,5±2,2                      | 5,2±1,4 <sup>1</sup> | 4,6±1,1 <sup>1</sup> | 22,3±3,7 <sup>1</sup> | 33,8±3,4 <sup>1</sup> |
| Альгинат кальция, 50 мг/кг | 14,5±1,9                      | 8,6±1,4              | 6,2±1,5              | 29,2±3,3              | 43,2±4,2 <sup>1</sup> |

<sup>1</sup> Разница с контролем статистически достоверна (p<0,05).

рассекали вдоль большой кривизны и промывали физиологическим раствором. На внутренней поверхности органа обнаруживали очаги деструкции, которые дифференцировали на мелкоточечные (0,5–1 мм диаметром), крупноточечные (1–2 мм в диаметре) и полосовидные (2–10 мм длиной и 0,5–1 мм шириной). О степени повреждения слизистой оболочки судили по числу мелкоточечных, крупноточечных и полосовидных деструкций и длине всех деструкций в пересчете на одно животное.

Все результаты биохимических исследований представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ( $M \pm SEM$ ). Статистическая обработка данных была произведена методом ANOVA и последующего теста Tukey's при помощи программного обеспечения SPSS 11.0 для Windows.

У всех животных, выведенных из опыта, были обнаружены очаги деструкции слизистой оболочки желудка. В группе крыс, получавших альгинат кальция в дозе 25 мг/кг, после введения индометацина количество крупноточечных дефектов было на 54,4%, а полосовидных дефектов – на 35,2% меньше, чем в контрольной группе. Несмотря на то, что число мелкоточечных дефектов достоверно не отличалось от контроля, общее число всех деструкций было достоверно меньшим. Суммарная длина всех деструкций в этой же группе была на 43,6% меньше таковой в контрольной группе. В группе крыс, получавших альгинат кальция в дозе 50 мг/кг, после введения индометацина показатели числа дефектов слизистой достоверно не отличались от контрольных значений, но длина всех деструкций в пересчет на одно животное была достоверно меньше (табл. 2).

Хорошо известно, что образование язв и эрозий в слизистой желудка сопровождается снижением синтеза простагландинов. Индометацин и другие НПВС ингибируют активность циклооксигеназы и снижают уровень тромбоксана  $A_2$ , простагландинов  $I_2$  и  $E_2$  и повышают уровень лейкотриенов в слизистой оболочке, ухудшая тем самым васкуляризацию стенки желудка [9]. Обнаружено также, что индометацин и другие НПВС инициируют апоптоз париетальных клеток, стимулируют секрецию соляной кислоты и высвобождение гистамина [12]. Рекомендованные для уменьшения побочных эффектов НПВС аналоги простагландинов, ингибиторы протонной помпы и антагонисты рецепто-

ров гистамина сами обладают нежелательными эффектами, что является стимулом для поиска новых препаратов, предназначенных для профилактики ulcerогенных эффектов НПВС.

Альгиновая кислота и ее натриевая и кальциевая соли, получаемые главным образом из бурых морских водорослей, являются ионными полисахаридами, используемыми в пищевой промышленности благодаря желирующим, стабилизирующим и загустительным свойствам. В ряде стран зарегистрированы патенты на альгиновую кислоту и ее производные и на применение альгинатов в качестве противоязвенных средств [1]. Альгинаты обладают мощным защитным эффектом в отношении широкого круга повреждающих стенку желудка факторов вследствие восстановления слизистого барьера и снижения секреции соляной кислоты и пепсиногена [13].

В настоящей работе показано, что альгинат кальция обладает способностью предотвращать образование язвенных дефектов в стенке желудка, индуцированных индометацином. Точный механизм этого эффекта пока не ясен. Вместе с тем известно, что перекисадия липидов, вызванная кислородными радикалами, играет важную роль в патогенезе индометацинового повреждения слизистой оболочки [15]. Ранее нами было показано, что альгинат кальция оказывает лечебный и профилактический эффекты на модели тетрахлорметанового поражения печени у крыс и эти эффекты сопровождаются снижением уровня малонового альдегида и диеновых конъюгатов в печени и сыворотке крови [8]. Поэтому можно предположить, что обнаруженный гастропротективный эффект альгината кальция, по крайней мере, частично может быть обусловлен подавлением перекисного окисления липидов.

Однако лекарственных препаратов на основе альгинатов пока нет, но имеются зарегистрированные биологически активные добавки (например, детоксал), содержащие в качестве действующего компонента альгинат кальция. Важным преимуществом некрахмальных полисахаридов является отсутствие у них побочных эффектов, что позволяет рекомендовать препараты на их основе для клинических исследований в качестве средств профилактики язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных, длительно принимающих нестероидные противовоспалительные средства.

## Литература

1. Хотимченко Ю.С., Ковалев В.В., Савченко О.В., Зиганишина О.А. // Биология моря. — 2001. — Т. 27, № 3. — С. 151–162.
2. Chan F.K., Graham D.Y. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 19. — P. 1051–1061.
3. Del Valle J., Chey W.D., Scheiman J.M. // *Textbook of Gastroenterology*; 4th ed. / eds. T. Yamada, D.H. Alpers, N. Kaplowitz. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. — P. 1321–1376.
4. Elliott S.L., Ferris R.J., Giraud A.S. et al. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 432–434.
5. Ferrucci F., Zucca E., Croci C. et al. // *Vet. Res.* — 2003. — Vol. 152. — P. 679–681.
6. Garcia Rodrigues L.A., Hernandez-Diaz S. // *Am. J. Epidemiol.* — 2004. — Vol. 159. — P. 23–31.
7. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepanski L. et al. // *New Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 727–734.
8. Khotimchenko Y.S., Khotimchenko M.Y. // *Marine Drugs*. — 2004. — Vol. 2. — P. 108–122.
9. Levine L. // *Prostaglandins Leukot // Essent. Fatty Acids*. — 2001. — Vol. 65. — P. 31–35.
10. Lim C.H., Heatley R.V. // *Postgrad. Med. J.* — 2005. — Vol. 81. — P. 252–254.
11. Reeves J.J., Stables R. // *Br. J. Pharmacol.* — 1985. — Vol. 86. — P. 677–684.
12. Rifat-uz-Zaman, Akhtar M.S., Khan M.S. // *Intl. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 2. — P. 166–170.
13. Trommer H., Neubert R.H. // *Int J. Pharm.* — 2005. — Vol. 298. — P. 153–163.
14. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 719–726.
15. Yoshikawa T., Naito Y., Nakamura S., Kaneko T. // *Arzneim-Forsch / Drug Res.* — 1993. — Vol. 43. — P. 1327–1330.

Поступила в редакцию 09.07.2006.

#### PROPHYLACTIC EFFECT OF CALCIUM ALGINATE IN CASE OF INDOMETHACIN-INDUCED INJURIES OF MUCOUS COAT OF RAT'S STOMACH

M.Yu. Khotimchenko, T.G. Razina, N.V. Shilova, E.N. Amosova, S.G. Krylova, K.A. Lopatina, Yu.S. Khotimchenko, E.P. Zueva  
Vladivostok State Medical University, SBRAMS (Tomsk Research Center) Research Institute of Pharmacology (Tomsk), FEBRAS Institute of Marine Biology (Vladivostok)

**Summary** — The authors have used the model of indomethacin-induced injuries of rat's stomach to assess gastroprotective action of calcium alginate, and revealed that preliminary intra-gastric introduction of calcium alginate hampers the formation of destructive injuries of mucous coat of stomach. The authors believe their findings allow to consider calcium alginate as drug intended to prevent ulcer-related injury caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs.

*Pacific Medical Journal*, 2007, No. 4, p. 42–44.

УДК 611.136.46/5:615.849.19:546.172.6]-092

А.Е. Коцюба, Е.П. Беспалова, В.М. Черток

### ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА РЕАКТИВНОСТЬ СОСУДОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЛАЗЕРОМ

Владивостокский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** микроциркуляция, биомикроскопия, лазерное излучение, блокада NO-синтазы.

Как известно, низкоинтенсивное лазерное облучение (ЛО) способствует улучшению микроциркуляции в зоне воздействия, что напрямую связано с ускорением кровотока и дилатацией сосудов микроциркуляторного русла [1, 5, 7]. И хотя молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия ЛО обсуждаются в литературе лишь на уровне гипотез, предварительные результаты, полученные в последние годы, свидетельствуют о включении в этот процесс оксида азота [2, 4, 7]. Именно ему отводится функция эффективного звена в реализации положительных реакций, наблюдаемых в клинической практике при лазерном воздействии. Вместе с тем в литературе активно обсуждается вопрос о том, что широкий спектр фотофизических и фотохимических изменений в организме, вызываемый ЛО, не может обеспечиваться продукцией одного вещества, а является результатом действия

или взаимодействия различных «сигнальных» веществ [3, 9, 14]. Целью нашей работы явилось выяснение возможной роли оксида азота в реакции различных сосудов микроциркуляторного русла на ЛО.

Исследование выполнено на 68 белых беспородных крысах массой 250–270 г, которых наркотизировали путем внутримышечного введения раствора нембутала (5 мг на 100 г массы животного). Наркотизированных крыс помещали на термостатированный столик микроскопа и методом биомикроскопии изучали сосуды артериолярного и веноулярного звеньев микроциркуляторного русла брыжейки тонкой кишки в норме (контроль) и при различных воздействиях. У животных 1-й группы микрососуды исследовали при непрерывном облучении гелиево-неоновым лазером (ЛГН-108) с длиной волны 0,63 мкм и выходной мощностью 2 мВт. Кроме того, микрососуды изучали после введения крысам (2-я группа) в бедренную вену блокатора NO-синтазы L-NAME (2 мг/кг), а 3-й группе крыс через 5 мин после использования блокатора вводили еще L-аргинин (100 мг/кг). Животным 4-й группы ЛО проводили после предварительного введения в бедренную вену L-NAME, 5-й — лазерное воздействие осуществляли после предварительного введения L-NAME и L-аргинина. Контролем послужили данные биомикроскопии микроциркуляторного русла крыс до проведения описанных физических и химических воздействий.

В брыжейке тонкой кишки у каждой группы животных поминутно (в течение 10 мин) измеряли