

УДК 616.33-02:615.2-085.322:547.458.88

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕКТИНА ИЗ АМАРАНТА БАГРЯНОГО ПРИ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Э.И. Хасина¹, Л.И. Моисеенко²

¹ Горнотаежная станция им. В.Л. Комарова Дальневосточного отделения Российской академии наук (692533, Приморский край, Уссурийский район, с. Горнотаежное, ул. Солнечная, 26), ² Межведомственный научно-образовательный центр «Растительные ресурсы» (Горнотаежная станция им. В.Л. Комарова ДВО РАН – Владивостокский государственный университет экономики и сервиса, 690014, Владивосток, ул. Гоголя, 41)

Ключевые слова: пектин, гастропатия, индометацин, мелоксикам.

Изучали протективное действие пектина из амаранта багряного (*Amaranthus cruentus* L., сем. *Amaranthaceae*) при поражении желудка крыс линии Вистар нестероидными противовоспалительными препаратами – индометацином и мелоксикамом. Пероральное введение пектина в дозе 100 мг/кг предотвращало развитие поражения желудка. Показан гастропротективный эффект, который проявлялся в минимизации числа и размеров деструктивных участков в слизистой оболочке желудка, а также в уменьшении дефицита аденозинтрифосфата и гликогена, снижении избытка лактата, нормализации энергобаланса в ткани желудка. Учитывая гастропротективное действие, пектин из амаранта можно рекомендовать для лечения заболеваний желудка в сочетании с основной терапией.

В последнее десятилетие значительно повысился интерес фармакологов, практических врачей и фармацевтов к такому классу природных биологически активных веществ, как пектиновые полисахариды (пектины), широко представленные в высших растениях [10]. На сегодняшний день пектины имеют легальный статус и включены в качестве пищевой добавки в свод международных стандартов по пищевым продуктам Codex Alimentarius ФАО/ВОЗ.

Пектины проявляют антимикробное, противоопухолевое, бактерицидное, противовоспалительное, гипогликемическое, гиполипидемическое действие, эффективны в качестве иммуностимуляторов, пребиотиков, хелаторов тяжелых металлов и радионуклидов, активно используются в создании комплексных препаратов для адресной доставки лекарственных веществ, модулируют функционирование желудочно-кишечного тракта [11, 15]. Эффективность пектинов показана при гастропатиях, вызванных лекарственными средствами, эмоциональным стрессом, ксенобиотиками и различными микроорганизмами [2, 14].

Цель исследования – анализ эффективности пектина из амаранта багряного при гастропатии, вызванной нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и его влияния на энергометаболизм в ткани желудка.

Материал и методы. Эксперимент проведен на крысах-самцах Вистар (питомник «Столбовая» РАМН РФ) массой 180–200 г. Животные содержались в стандартизованных условиях вивария, получали комбикорм (ООО «Лабораторкорм», Россия) и воду без ограничения. Каждая экспериментальная груп-

па содержала по 8 животных. НПВП-гастропатию моделировали внутрижелудочным введением индометацина (40 мг/кг, «Балканфарма», Болгария) или мелоксикама (30 мг/кг, Boehringer Ingelheim, Германия) в виде водной суспензии. За 24 часа до введения НПВП крыс лишали пищи при свободном доступе к воде и содержали в метаболических клетках с сетчатым полом во избежание поедания опилок и копрофагии.

Пектин, полученный из амаранта багряного (*Amaranthus cruentus* L.), в моносахаридном составе на 60 % представлен галактуроновой кислотой, имеет молекулярную массу 25 кД и степень этерификации – 65 %. Препараты животные получали натошак, однократно, внутрижелудочно, в виде 2 % водного раствора в дозе 100 мг/кг в течение 6 суток, на 7-й день – за час до введения НПВП. В качестве препарата сравнения использовали омепразол (30 мг/кг, ОАО «Синтез», Россия) по аналогичной схеме. Животные контрольной группы (норма) получали вместо пектина, омепразола и НПВП эквивалентное количество физиологического раствора.

Содержание и метод выведения животных из опыта соответствовали рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, применяемых для экспериментальных и других научных целей (86/609 ЕЕС) и указу Минздрава СССР от 12.08.1974 г. № 755 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Декапитацию осуществляли под эфирным наркозом через 5 часов после внутрижелудочного введения индометацина или мелоксикама. Желудок вскрывали по большой кривизне, оценивали состояние его слизистой оболочки, степень деструктивного поражения (количество кровоизлияний и эрозий на одно животное) и индекс Паулса (ИП) – интегральный показатель масштабов деструкции в желудке, определяемый по формуле [9]:

$$\text{ИП} = \text{степень деструкции} \times \text{кол-во крыс с поражениями (\%)} / 100.$$

Кроме того, подсчитывали суммарную протяженность деструкций (точечных геморрагий, эрозий, полосовидных поражений). Гастропротективную активность вычисляли как отношение ИП в группе крыс, принимавших только НПВП, к ИП групп, получавших НПВП на фоне пектина. Ткань желудка для биохимического анализа хранили в жидком азоте. В участках желудка с наиболее пораженной слизистой оболочкой

Хасина Элеонора Израилевна – канд. биол. наук, ст.н.с. лаборатории лекарственных растений ГС ДВО РАН; e-mail: eleonorakhas@mail.ru

определяли содержание интегральных показателей энергообеспечения – аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), гликогена, лактата – общепринятыми в экспериментальной фармакологии биохимическими методами.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики, значимость различий между контрольной и экспериментальными группами оценивали, используя t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования. В слизистой оболочке желудка (СОЖ) крыс, получавших индометацин, через 5 часов появлялись зоны гиперемии и множество точечных и линейных поверхностных эрозивно-геморрагических поражений, в основном в антральном отделе. ИП был высок – 19,6 ед., что свидетельствовало о значительном масштабе структурных изменений в СОЖ. Вместе с тем в ткани желудка выявлены метаболические нарушения: дефицит АТФ и гликогена, избыток лактата. В группе «индометацин» уровень АТФ и гликогена был ниже контрольного показателя на 49 и 42 % соответственно, количество лактата превышало контроль на 25 %, то есть в СОЖ происходил сдвиг энергетического обмена на анаэробный путь (табл. 1). Известно, что дефицит энергетических ресурсов в тканях предшествует появлению в них структурных повреждений.

На фоне приема амарантового пектина число структурных поражений и их протяженность в СОЖ крыс было на 54 и 42 % меньше, чем у животных группы «индометацин». ИП оказался в 2,1 раза ниже, чем у крыс, получавших индометацин. Гастропротективная активность пектина составляла 2,2 ед. (принято считать, что препарат активен при показателе выше 2 ед.). На фоне приема пектина энергетическая недостаточность в ткани желудка проявлялась в меньшей степени: содержание АТФ и гликогена отличалось от контроля только на 28 и 17 %, в то время как в группе «индометацин» – на 49 и 42 % соответственно. Одновременно с этим пектин препятствовал развитию ацидоза:

уровень лактата приблизился к показателям нормы, у нелеченых крыс был выше контроля на 25 %.

Лечебное действие омепразола (референтного препарата) в настоящей работе не рассматривается, тем не менее следует отметить, что его гастропротективный эффект и ИП превосходили таковые для амарантового пектина в 4 раза.

Мелоксикам (мовалис) – популярный селективный НПВП, вызывающий минимум осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, в отличие от неселективного препарата – индометацина. В нашем эксперименте интенсивность поражений СОЖ на фоне мелоксикама тоже оказалась слабее, чем у индометацина: его ИП был ниже в 2,8 раза. Повреждения СОЖ выглядели как точечные петехии, ИП составлял 7 ед. Мелоксикам вызывал в ткани желудка заметные метаболические изменения: содержание АТФ, гликогена и лактата отличались от интактного контроля на 26, 24 и 22 % соответственно (табл. 2).

Пектин повышал устойчивость СОЖ к действию мелоксикама: число альтераций и их общая протяженность были ниже на 52 и 58 %, чем в группе крыс, получавших только мелоксикам. ИП различался между леченой и нелеченой группами в 2,8 раза в пользу пектина. Энергетический резерв в ткани желудка при потреблении пектина сохранялся на более высоком уровне: содержание АТФ и гликогена отличалось от уровня контроля на 8 и 11 % (в группе «мелоксикам» – 26 и 24 % соответственно).

На фоне приема омепразола ткань желудка в меньшей степени вовлекалась в патологический процесс. Степень изъязвления была в 4 раза меньше, чем в группе «мелоксикам». Одновременно с этим омепразол был эффективнее амарантового пектина в предупреждении деструктивных поражений и угнетения регенераторных процессов в СОЖ мелоксикамом, его гастропротективная активность была в 2 раза выше, чем у пектина. Омепразол и амарантовый пектин в одинаковой степени стабилизировали энергетическое обеспечение СОЖ.

Таблица 1

Влияние пектина из амаранта на гастропатию, вызванную индометацином ($M \pm m$)

Параметр	Группа животных			
	контроль	индометацин	индометацин + пектин	индометацин + омепразол
Частота поражения СОЖ, %	–	100,0	100,0	75,0
Степень изъязвления, шт.	–	19,60±1,79	9,10±1,10 ²	3,00±1,05 ²
Протяженность поражений, мм	–	34,60±2,71	20,10±1,95 ²	4,10±1,19 ²
Индекс Паулса, ед.	–	19,6	9,1	2,2
Гастропротективная активность, ед.	–	–	2,2	8,9
АТФ, мкмоль/г	2,38±0,11	1,22±0,09 ¹	1,71±0,10 ²	1,97±0,12 ²
Гликоген, мкмоль/г	20,00±1,54	11,60±1,13 ¹	16,70±0,76 ²	19,20±1,26 ²
Лактат, мкмоль/г	1,07±0,07	1,30±0,03 ¹	1,06±0,06 ²	1,01±0,04 ²

¹ Разница с контролем статистически значима.

² Разница с группой «индометацин» статистически значима.

Таблица 2

Влияние пектина из амаранта на гастропатию, вызванную мелоксикамом ($M \pm t$)

Параметр	Группа животных			
	контроль	мелоксикам	мелоксикам + пектин	мелоксикам + омепразол
Частота поражения СОЖ, %	–	100,0	75,0	62,5
Степень изъязвления, шт.	–	7,00±0,84	3,40±1,14 ²	1,70±0,56 ²
Протяженность поражений, мм	–	10,10±1,14	4,20±1,03 ²	1,90±0,58 ²
Индекс Паулса, ед.	–	7,0	2,5	1,1
Гастропротективная активность, ед.	–	–	2,8	6,4
АТФ, мкмоль/г	1,95±0,07	1,45±0,06 ¹	1,79±0,05 ²	1,84±0,05 ²
Гликоген, мкмоль/г	20,40±1,24	15,6±0,90 ¹	18,30±0,61 ²	19,2±0,59 ²
Лактат, мкмоль/г	1,06±0,15	1,28±0,12 ¹	1,02±0,13 ²	0,99±0,12 ²

¹ Разница с контролем статистически значима.² Разница с группой «мелоксикам» статистически значима.

Обсуждение полученных данных. Негативное действие индометацина и мелоксикама проявилось образованием в glandularной зоне желудка очагов гиперемии, множественных точечных и полосовидных эрозий. Вместе с тем следует отметить, что селективный НПВП мелоксикам оказался менее «агрессивен», чем индометацин. Известно, что при длительном приеме риск гастропатии более высок у неселективных НПВП [1].

Амарантовый пектин полностью не предотвращал деструктивные поражения и нарушение трофики СОЖ, вызванных НПВП, но снижал риск развития глубокой патологии: степень поражения желудка была достоверно ниже у животных, получавших препарат, чем в группах «индометацин» и «мелоксикам». Гастропротективная активность пектина была выше на фоне менее агрессивного мелоксикама, но в обоих модельных вариантах значительно уступала омепразолу (официальному противоязвенному препарату). Наряду с этим в ткани желудка на фоне приема пектина и омепразола дефицит энергосубстратов был ниже, чем в группах крыс, получавших оба НПВП без коррекции.

Сведений о влиянии пектинов на энергометаболизм ткани желудка животных и человека, обеспечивающий его полноценное функционирование, практически нет. Вместе с тем ранее показано энергостабилизирующее действие таких пектиновых полисахаридов, как лемнан из ряски малой (*Lemna minor* L.) [5] и зостеран из морской травы зостеры (*Zostera marina* L.) [6], в условиях иммобилизационного стресса и интоксикации гербицидом 2,4-Д. Способность пектинов сохранять оптимальный уровень энергетического обеспечения метаболических процессов в СОЖ имеет косвенное подтверждение на примере пектиновых полисахаридов женьшеня настоящего (*Panax ginseng* C.A. Meyer) [13], дудника китайского (*Angelica sinensis* Oliv.) [4], володушки серповидной (*Bupleurum falcatum* L.) [12], черной смородины (*Ribes nigrum* L.) [8] и многих других. При поражении желудка различными агентами (иммобилизация, НПВП, *Helicobacter pylori*, гастроэзофагеальный рефлюкс) пектины стимулировали процесс репарации СОЖ, снижали объем желудочного сока,

избыток в нем соляной кислоты и пепсина, повышали секрецию слизи и бикарбонатных ионов, ингибировали свободнорадикальное перекисное окисление липидов. Работ о влиянии пектинов непосредственно на простагландины СОЖ, регулирующих местные защитные механизмы, к сожалению, нет. В ряде клинических наблюдений показана эффективность пектинов при эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта [3, 7]. Анализ данных о гастропротективном эффекте пектинов свидетельствует, что он неспецифичен и механизм его действия, по-видимому, многокомпонентен.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что амарантовый пектин снижает риск неблагоприятного воздействия НПВП на желудок животных, значительно снижая интенсивность деструктивных поражений и метаболических нарушений его стенки. Одним из механизмов гастропротективного действия пектина при ulcerации желудка НПВП является энергостабилизирующий эффект. Представленные данные позволяют рекомендовать пектин из амаранта багряного в качестве противоязвенного средства в сочетании с НПВП для превентивных и лечебных целей в базисной терапии.

Литература

1. Каратеев А.Е. Критерии оценки безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов // Клиническая фармакология и терапия. 2011. Т. 20, № 1. С. 74–80.
2. Лазарева Е.Б., Меньшиков Д.Д. Опыт и перспективы использования пектинов в лечебной практике // Антибиотики и химиотерапия. 1999. Т. 44, № 2. С. 37–40.
3. Мирошниченко В.А., Янсонс Т.Ю., Полушин О.Г. и др. Дифференцированный подход к выбору тактики лечения гастродуоденальной патологии с применением биологически активных веществ из морских гидробионтов // Новые биомедицинские технологии к использованию биологически активных добавок / под ред. Е.М. Иванова. 1998. С. 146–150.
4. Cho C.H., Mei Q.B., Shang P. et al. Study of the gastrointestinal protective effects of polysaccharides from *Angelica sinensis* in rats // Planta Med. Vol. 66, No. 4. P. 348–351.
5. Khasina E.I., Sgrebneva M.N., Ovodova R.G. et al. Gastroprotective effect of lemnian, a pectic polysaccharide from *Lemna minor* L. // Recent Progress in medicinal plants. 2008. Vol. 20, Pt. 2. P. 181–188.

6. Khasina E.I., Tiupeliev P.A., Sgrebneva M.N. Gastroprotective effect of zosterin, a pectin from seagrass *Zostera marina* L. // Orient. Pharmacy Experim. Med. 2004. Vol. 4. No. 4. P. 253–260.
7. Khotimchenko Yu.S. Polysorbavit: properties and using of pectin preparations. Seoul: Korea Health Policy news, 2003. 91 p.
8. Lengsfeld C., Deters A., Faller G., Hensel A. High molecular weight polysaccharides from black currant seeds inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa // Planta Med. 2004. Vol. 70, No. 7. P. 620–623.
9. Pauls F.N., Wick A.M., McKay E.M. An assay method for anti-ulcer substances // Gastroenterology. 1947. No. 8. P. 774–782.
10. Paulsen B.S., Barsett H. Bioactive pectic polysaccharides // Adv. Polym. Sci. 2005. Vol. 186. P. 69–101.
11. Pectins and pectinases / eds. H.A. Shols, R.G.F. Visser, A.G.J. Voragen. Wageningen: Wageningen Academic Publishers, 2009. Pt. 5. Health aspects of pectins. P. 293–325.
12. Sun X.B., Matsumoto T., Yamada H. Effect of a polysaccharides fraction from the root of *Bupleurum falcatum* L. on experimental gastric ulcer models in rats and mice // J. Pharm. Pharmacol. 1991. Vol. 43, No. 10. P. 699–704.
13. Sun X.B., Matsumoto T., Yamada H. Anti-ulcer activity and mode of action of the polysaccharide fraction from the leaves of *Panax ginseng* // Planta Med. 1992. Vol. 58. P. 432–435.
14. Wang Q., Pagan J., Shi J. Pectin from fruits // Functional foods: biochemical and processing aspects / eds. J.X. Shi, G. Mazza. Boca Raton: CRC Press, 2002. P. 263–310.
15. Yarnell E. Plant chemistry in veterinary medicine: medicinal constituents and their mechanism of action // Veterinary herbal medicine / eds. S.G. Wynn, B. Fougere. St.-Louis: Mosby, 2007. P. 159–183.

Поступила в редакцию 18.12.2012.

PROTECTIVE ACTION OF AMARANTH PECTIN IN GASTROPATHY INDUCED NONSTEROIDAL ANTI-FLAMMATORY DRUGS

E.I. Khasina¹, L.I. Moiseenko²

¹ V.L. Komarov Gornotayozhnaya Station FEB RAS (26 Solnechnaya St. Gornotayozhnoye settl. Ussuriysk 692533 Russian Federation),

² Interdepartmental Research Education Centre "Plant Resources" (V.L. Komarov Gornotayozhnaya Station FEB RAS – Vladivostok State University of Economics and Service, 41 Gogolya St. Vladivostok 690014 Russian Federation)

Summary – The protective effect of amaranth pectin from *Amaranthus cruentus* L. (fam. *Amaranthaceae*) against damage of the stomach induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) indomethacin and meloxicam in male Wistar rats was studied. Oral administration of amaranth pectin (100 mg/kg) prevented gastric injury formation. The data obtained demonstrated that amaranth pectin enhances resistance of the stomach tissue to NSAIDs. It was shown to possess a gastroprotective effect, which is accompanied by diminution of the number and sizes of destructive regions in the gastric mucosa during the ulcer affection, as well as reduction of ATP and glycogen deficit, decrease of lactate excess, and normalization of the energy balance in the gastric tissue. According to its antiulcer effect, amaranth pectin may be recommended for application in prevention and treatment of stomach diseases together with the basic therapy.

Key words: pectin, gastropathy, indomethacin, meloxicam.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 2, p. 18–21.

УДК 616.831-005.1-021.6-085.2:547

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ МТ-279 И МЕКСИДОЛА НА ТЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Л.И. Маринич¹, Г.И. Степанюк¹, Н.Г. Черноиван¹, А.Ю. Воскобойник²

¹ Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Украина, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56),

² Запорожский государственный медицинский университет (Украина, 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26)

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, биоэнергетические процессы, нейропротекторы.

В эксперименте на 49 крысах моделью острого нарушения мозгового кровообращения проанализировано изменение биоэнергетических процессов под влиянием соединения МТ-279 (10 мг/кг внутривенно) и мексидола (100 мг/кг внутривенно). Установлено, что курсовое (14 дней) введение указанных веществ нормализует биоэнергетические процессы путем восстановления аэробного гликолиза, предупреждает развитие метаболического ацидоза, снижая уровень лактата и повышая уровень глюкозы в ишемизированном полушарии. Отмеченные эффекты, по мнению авторов, являются одним из механизмов защитного действия на ишемизированный мозг изучаемых веществ.

В структуре заболеваемости ишемический инсульт занимает первое место среди всех видов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), зачастую приводя к стойкому нарушению трудоспособности. Гипоксия, возникающая вследствие снижения перфузии тканей мозга, представляется сложным фазовым процессом, в основе которого лежат последовательные изменения свойств митохондриального ферментного

комплекса. Стадии гипоксии находятся в тесном соотношении с содержанием в нейронах аденозинтрифосфата (АТФ) и ведущими энергозависимыми процессами. В то же время значительное увеличение концентрации аденозинмонофосфата (АМФ) приводит к активации протеинкиназной системы, что служит дополнительным механизмом гибели клеточных мембран [1]. Первоочередной задачей церебропротекции при ОНМК является устранение процессов энергетического дисбаланса, развитие которого является ключевым звеном в патогенезе данного патологического состояния [2].

Несмотря на появление на фармакологическом рынке новых нейропротекторов проблема создания качественного препарата с минимальным количеством побочных эффектов здесь остается открытой [11]. Арсенал современных нейропротекторов представлен несколькими десятками лекарственных средств (пирacetam, мексидол, церебролизин, кортексин и др.), которые могут влиять на разные звенья патогенеза ишемического повреждения головного мозга. Практически всем им присущи побочные эффекты, которые