

# ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## ВЛИЯНИЕ ГИПОКСЕНА НА СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННЫЙ УЛЬЦЕРОГЕНЕЗ

В. Е. Новиков, С. О. Лосенкова, А. С. Новиков<sup>1</sup>

В экспериментах на крысах показано, что иммобилизационный стресс индуцирует повреждение слизистой оболочки желудка. Профилактическое введение гипоксена в дозе 50 мг/кг в течение 5 дней уменьшает количество и общую площадь эрозивных повреждений слизистой желудка, снижает активность перекисного окисления липидов, уменьшает инволюцию тимуса. Такое действие препарата можно расценивать как гастропротекторное.

**Ключевые слова:** гипоксен, иммобилизационный стресс, гастропротекторное действие

### ВВЕДЕНИЕ

Стресс составляет важную часть повседневной жизни человека, повышая устойчивость к постоянно меняющимся факторам окружающей среды. Однако сверхсильный или слишком продолжительный хронический стресс становится потенциально опасным для психического и физического здоровья. В стрессорную реакцию организма почти всегда вовлекаются органы пищеварения [1, 7]. Стрессовые язвы пищеварительного тракта известны более 150 лет [2]. Одним из важных патогенетических механизмов эрозивного поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) является окислительный стресс, проявляющийся в ускорении процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижении антиоксидантной системы крови. Поэтому проблема повышения резистентности организма к стрессу и связанные с ней аспекты профилактики патологических последствий с помощью антиоксидантов и антигипоксантов весьма актуальны [3, 7].

Целью исследования явилось изучение влияния отечественного препарата с антиоксидантным и антигипоксантным действием гипоксена на развитие стресс-индуцированной ulcerации СОЖ.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 180 – 220 г. Животные были разделены на 4 группы (по 8 – 10 животных в каждой группе): И — интактная группа; К — контрольная группа, подвергавшаяся воздействию стресса; ГП — группа животных, получавшая гипоксен профилактически в течение 5 дней перед воздействием стресса; ГО — группа животных, получавшая гипоксен однократно непосредственно перед воздействием стресса. Гипоксен (натриевая соль поли-(2,5-дигидроксибензил)-4-тиосульфокислоты) производства ЗАО “Корпорация Олифен” (Москва) вводили крысам в виде водного раствора внутривентрикулярно с помощью специального зонда в дозе 50 мг/кг. Животных подвергали классической мо-

дели стресса — 18-часовой иммобилизации в положении на спине [4]. Предварительно крысы голодали в течение 24 ч без ограничения потребления воды. По истечении 18 ч животных взвешивали, фиксируя степень снижения массы тела по сравнению с исходным уровнем, и декапитировали. Все болезненные манипуляции выполняли под эфирным наркозом.

Желудок разрезали по малой кривизне и промывали изотоническим раствором натрия хлорида. На СОЖ с помощью увеличительного стекла регистрировали количество эрозий и геморрагий в расчете на одно животное, общую площадь поражения. Для проведения гистологического исследования срезов желудков фрагменты биоптатов фиксировали в 10 % растворе нейтрализованного формалина и подвергали стандартной гистологической проводке с последующим изготовлением парафиновых блоков толщиной 5 – 7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также по ван Гизону. С отобранных препаратов снимали негативы и готовили фотоотпечатки. Для микрофото съемки использовали пленку “FUJICOLOR SUPERIA”.

Коэффициенты массы надпочечников, селезенки и тимуса вычисляли по формуле: коэффициент массы =  $m_{\text{органа}}/m_{\text{тела}} \times 1000$ . В сыворотке крови определяли активность процессов ПОЛ хемилюминесцентным методом с подсчетом величины светосуммы. Регистрацию хемилюминесценции проводили на приборе ХЛ-3603 программой “CL 3603”.

Результаты исследования обрабатывали статистически с помощью пакетов StatGraphics v 5.0 и Maple. Гипотезы о средних значениях проверяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

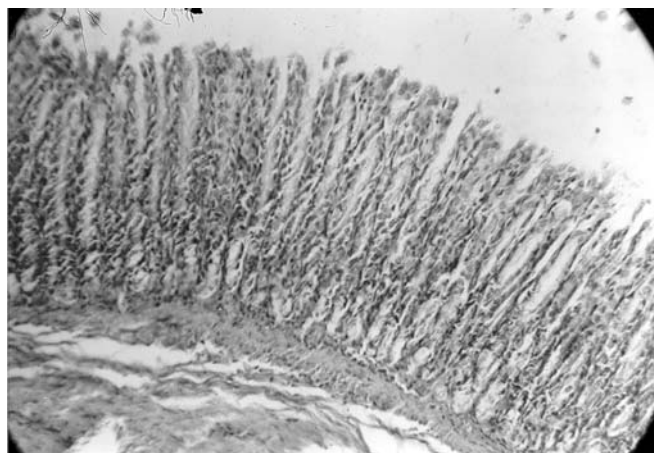
Масса тела животных контрольной группы после воздействия иммобилизации снижалась до 93,2% от исходного уровня. Введение гипоксена не влияло на изменение массы тела подопытных животных.

Острый иммобилизационный стресс у животных контрольной группы в 100% случаев сопровождается выраженными эрозивными и множественными (точечными и сливными) геморрагическими поражениями СОЖ. На этом фоне гипоксен оказывает защитное действие (см. табл. 1). Под влиянием 5-дневного профилактического введения препарата в дозе 50 мг/кг/сут (группа ГП) наблюдалось уменьшение не только количества острых эрозий и геморрагий в 6,7 раза ( $p < 0,05$ ), но и общей площади поражения на

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии (зав. — проф. В. Е. Новиков) Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28.



**Рис. 1.** Срез желудка контрольной группы животных  $\times 180$ .  
Описание в тексте.



**Рис. 2.** Срез желудка опытных животных, получавших профилактически гипоксен (группа ГП).  $\times 180$ .  
Описание в тексте.

98,7% по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). При однократном введении гипоксена в дозе 50 мг/кг/сут (группа ГО) количество острых эрозий и геморрагий в расчете на одного животного снижалось в 1,75 раза ( $p > 0,05$ ), а общая площадь поражения в 5,3 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. При этом определяли статистически достоверные различия между группами ГП и ГО ( $p < 0,05$ ).

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что наибольший гастропротекторный эффект оказывает профилактический курсовой прием гипоксена в дозе 50 мг/кг в сутки.

При гистологическом исследовании гастробиоптатов контрольной группы животных было подтверждено наличие острых эрозий и геморрагий (рис. 1). Поверхностный слой СОЖ очагово некротизирован и в участках некроза видны массы бурого пигмента. Наблюдается отек собственной пластинки слизистой, стазы в капиллярах, скудная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами. Сохраняются только глубокие отделы желез со слабыми признаками регенерации эпителия. В подслизистый слой эрозии не проникают. Результаты наших морфо-гистологических исследований СОЖ после воздействия стресса согласуются с данными литературы [5].

Иная гистологическая картина была отмечена в опытных группах животных при применении гипоксена до воздействия стресса. Так, в серии срезов желуд-

ков животных группы ГО наблюдалось слущивание поверхностного эпителия СОЖ, встречались отдельные участки некроза поверхностного слоя слизистой без проникновения в глубокие слои. В группе ГП отмечены лишь единичные мелкоочаговые участки повреждения СОЖ. Значимых различий с интактной слизистой выявлено не было (рис. 2).

Результаты изучения коэффициентов массы надпочечников, тимуса и селезенки при иммобилизационном стрессе и профилактическом введении гипоксена представлены в табл. 2. Из таблицы видно, что в контрольной группе животных на фоне стрессорного воздействия увеличивается коэффициент массы надпочечников в 1,37 раза по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ). В группе ГП степень гипертрофии надпочечников на 7,8% меньше по отношению к контролю, а в группе ГО — аналогична контролю.

Степень инволюции тимуса в результате стрессорного воздействия у контрольных животных составила 56,5%. Коэффициент массы тимуса контрольной группы был в 2,3 раза меньше интактной ( $p < 0,05$ ). Применение гипоксена в двух опытных группах способствовало уменьшению выраженности инволюционных изменений тимуса. Так, в группе ГП коэффициент массы тимуса менее чем в интактной на 36%, но более чем в контрольной на 47% ( $p < 0,05$ ). В группе ГО наблюдали снижение коэффициента массы тимуса на 41,8% к интактной ( $p < 0,05$ ), и увеличение на 33,9% по отношению к контрольной группе ( $p > 0,05$ ).

Острый иммобилизационный стресс вызывал уменьшение коэффициента массы селезенки контрольной группы в 2,2 раза, что на 54,5% менее значения интактной группы ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий между средними значениями коэффициента массы селезенки контрольной группы и опытными группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Сравнительный анализ изменений коэффициентов массы органов показал, что при стрессе увеличивается

**Таблица 1.** Влияние гипоксена на эрозивное поражение слизистой оболочки желудка при стрессе ( $M \pm m$ )

| Группа   | Количество эрозий на 1 животное, шт. | Общая площадь поражения, см <sup>2</sup> |
|----------|--------------------------------------|--|
| Контроль | 6,714 $\pm$ 2,371                    | 0,149 $\pm$ 0,102                        |
| ГП       | 1,0 $\pm$ 0,925*                     | 0,002 $\pm$ 0,002*                       |
| ГО       | 3,833 $\pm$ 2,431                    | 0,028 $\pm$ 0,011*                       |

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3: \* —  $p < 0,05$  по отношению к контролю.

Таблица 2. Влияние иммобилизационного стресса и гипоксена на коэффициенты массы надпочечников, тимуса и селезенки ( $M \pm m$ )

| Группа    | Надпочечники      |              | Тимус             |              | Селезенка         |              |
|-----------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
|           | Коэффициент массы | % к интактн. | Коэффициент массы | % к интактн. | Коэффициент массы | % к интактн. |
| Интактные | 0,075 ± 0,004     | 100          | 1,343 ± 0,459     | 100          | 3,968 ± 0,666     | 100          |
| Контроль  | 0,103 ± 0,012*    | 137,8        | 0,585 ± 0,252*    | 43,5         | 1,806 ± 0,431*    | 45,5         |
| ГП        | 0,095 ± 0,011*    | 127,0        | 0,859 ± 0,182*    | 63,9         | 1,939 ± 0,618*    | 48,8         |
| ГО        | 0,102 ± 0,012*    | 136,4        | 0,783 ± 0,223*    | 58,2         | 1,927 ± 0,530*    | 48,5         |

Таблица 3. Активность ПОЛ крови при иммобилизационном стрессе и профилактическом введении гипоксена ( $M \pm m$ )

| Группа    | Показатель светосуммы | % к интактным животным |
|-----------|-----------------------|------------------------|
| Интактная | 30983,3 ± 24395,8     | 100                    |
| Контроль  | 81912,6 ± 16241,3*    | 264,3                  |
| ГП        | 53816,2 ± 3370,6      | 173,7                  |
| ГО        | 71501,4 ± 5152,0*     | 230,8                  |

масса надпочечников и снижается масса тимуса и селезенки. Профилактическое курсовое введение гипоксена уменьшает выраженность этих изменений со стороны надпочечников и тимуса. Однократное применение препарата мало отражается на указанных показателях.

Как известно, при стрессорном воздействии на организм активируются процессы перекисидации [6]. В наших опытах острый иммобилизационный стресс у животных контрольной группы сопровождался увеличением флюоресцирующих продуктов перекисидного окисления липидов в 2,6 раза по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об усилении свободнорадикального окисления липидов (табл. 3). На фоне применения гипоксена в группе ГП показатель светосуммы снизился в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), а в группе ГО в 1,1 раза по сравнению с контролем ( $p > 0,05$ ). Статистически определяются достоверные различия между группами ГП и ГО ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, острый иммобилизационный стресс у животных вызывает повреждение СОЖ с развитием эрозий и геморагий, изменение коэффициентов массы надпочечников, тимуса и селезенки, активирует ПОЛ. Применение гипоксена с профилактической целью в дозе 50 мг/кг в сутки внутривентриально в

течение 5 дней достоверно снижает количество дефектов, общую площадь эрозивного повреждения СОЖ, инволюцию тимуса и активность ПОЛ по показателю светосуммы хемилюминесценции сыворотки крови животного по сравнению с контролем. Однократный прием препарата в дозе 50 мг/кг в сутки перед иммобилизацией достоверно снижает только общую площадь поражения СОЖ.

## ВЫВОДЫ

1. Иммобилизация крыс в течение 18 ч приводит к стресс-индуцированному повреждению слизистой оболочки желудка (СОЖ) с развитием эрозий и геморагий.

2. Профилактическое введение гипоксена в дозе 50 мг/кг оказывает гастропротекторное действие при стресс-индуцированном поражении СОЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Аскарьянц, Х. Х. Архаров, *Тезисы 2-го съезда Рос. учн. общ. фармакологов*, М. (2003), с. 48.
2. Е. В. Ефимов, Г. А. Блувштейн, С. А. Степанов, *Современные аспекты патогенеза, перспективы диагностики и лечения в гастроэнтерологии*, Смоленск (2002), сс. 23 – 26.
3. Л. Е. Зиганшина, А. Ф. Султанова, В. Н. Хазиахметова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2, 49 – 52 (2002).
4. Е. Л. Карпова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Смоленск (2002).
5. Г. П. Кулькова, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Саранск (2004).
6. С. В. Оковитый, А. В. Смирнов, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 3, 76 – 80 (2001).
7. А. К. Сухомлин, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, С-Пб. (1998).

Поступила 29.03.04

## THE EFFECT OF HYPOXEN ON THE STRESS-INDUCED ULCEROGENESIS IN RATS

V. E. Novikov, S. O. Losenkova, and A. S. Novikov

Pharmacology Department, 2 Neurology and Neurosurgery Department, Smolensk State Medical Academy, ul. Krupskoi 28, Perm, 214019 Russia

Immobilization stress induced ulcerous damage in the stomach mucosa of test rats. Prophylactic treatment with hypoxen in a daily dose of 50 mg/kg over a 5-day period decreased the number of ulcers and the total area of erosive injury in the mucous membrane, decreased the lipid peroxidation rate, and reduced the involution of thymus gland. This drug action can be classified as gastroprotective.