

ИССЛЕДОВАНИЕ ГАСТРОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИКОПИНА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ГАСТРИТА, ИНДУЦИРОВАННОГО ГИДРОКОРТИЗОНОМ

И. А. Крылов¹, О. В. Буюклинская¹, Д. Б. Утешев², М. Я. Шашкина³

Ликопин в дозе 0,2 мг/кг/сут оказывает гастропротективное действие на модели гидрокортизон-индуцированного гастрита у крыс. При изменении режима дозирования (значительном снижении или увеличении дозы) гастропротективная активность ликопина уменьшается.

Ключевые слова: ликопин, слизистая оболочка желудка, степень лейкоцитарной инфильтрации

ВВЕДЕНИЕ

В свете современных представлений о патогенезе воспалительных и деструктивных изменений слизистой оболочки желудка (СОЖ) целесообразность сочетанного применения средств, стимулирующих репаративные процессы и иммунокорректоров очевидна [3, 5]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что указанные свойства сочетают синтетический бета-каротин [4] и ряд каротинсодержащих препаратов (каскатол [2], бетаск, бета-кламин [1, 2]). К группе углеводородных каротиноидов, помимо альфа- и бета-каротина, биологическая роль и функции которых хорошо изучены, относится и ликопин. Учитывая сходную химическую структуру бета-каротина и ликопина, можно предположить наличие у этих веществ аналогичных свойств. Целью настоящего исследования явилось морфологическое обоснование гастропротективной активности ликопина.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 100 белых беспородных крысах-самцах массой 125 – 175 г. Ликопин добавляли животным в пищу в течение 20 дней. В течение 4 дней после приема ликопина животным внутривентриально вводили 2,5% суспензию гидрокортизона ацетата в дозе 60 мг/кг. На этот же срок крысы были лишены пищи; доступ к воде оставался свободным. Животные были разделены на 5 групп: I — контроль, интактные животные; II — контроль, животные, получавшие гидрокортизон; III — крысы, получавшие ликопин в дозе 0,2 мг/кг/сут; IV — животные, получавшие ликопин в дозе 0,004 мг/кг/сут; V — крысы, получавшие ликопин в дозе 0,3 мг/кг/сут. Дозы титровали, ориентируясь на рекомендуемый средний уровень содержания ликопина в пищевом рационе (2,5 мг/сут). Животных умерщвляли диэтиловым эфиром с последующей декапитацией. Извлекали желудки, вскрывали их по большой кривизне и промывали изотоническим раствором хлорида натрия. Оценивали макроскопическое и микроскопическое состояние слизистой оболочки желудка с помощью обзорных гистологических методов с окраской гематоксилином и эозином, азур-эозином. Морфологический анализ проводили при больших увеличениях (200, 400, 600) микроскопа Nicon (Япония) с бинокулярной насадкой. Для более точной оценки патоморфологических изме-

нений СОЖ применяли метод количественной гистологической морфологии (с использованием окулярной планиметрической сетки Мырзы). Количество полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) подсчитывали в трех смежных квадратах окулярной планиметрической сетки по 20 полям зрения в собственной пластинке слизистой и по 30 полям зрения в мышечной пластинке слизистой и подслизистой основы в каждом гистологическом препарате. Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При макроскопической оценке препаратов установлено, что в контрольной интактной (I) группе животных слизистая оболочка нежно розового цвета, блестящая, сочная, количество слизи незначительно, складчатость умеренно выражена, петехиальных кровоизлияний и видимых деструкций не обнаружено.

При исследовании желудков II группы (контрольная группа крыс, получавших гидрокортизон) СОЖ гиперемирована, складчатость снижена за счет отека.

При визуальном осмотре препаратов III группы животных (крысы, получавшие ликопин в дозе 0,2 мг/кг/сут) патологических изменений не выявлено: макроскопическая картина соответствовала таковой у интактных животных.

В IV и V группах животных макроскопические характеристики СОЖ приближались к таковым в контрольной группе животных, получавших гидрокортизон: активная гиперемия, отечная слизистая оболочка, единичные мелкоточечные кровоизлияния.

При патогистологическом исследовании препаратов животных, получавших гидрокортизон (II группа), в 90% случаев выявлена полиморфно-клеточная инфильтрация с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов собственной пластинки слизистой оболочки и подлежащих слоев. Инфильтративные изменения в 90% случаев носили фокальный характер с преимущественной локализацией в мышечной пластинке слизистой оболочки. Гранулоциты обнаруживались в кровеносных сосудах, паравазально, имел место лейкопедез. Степень инфильтративных изменений была резко выраженной в 60% случаев. Указанные изменения соответствуют патологическим, наблюдаемым при острым гастрите.

В рассматриваемой группе частой находкой был отек фовеолярной зоны слизистой оболочки и подслизистой основы в результате повышения капиллярной

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, 161051, пр. Троицкий, 51.

² Российский государственный медицинский университет, Москва, 119437, ул. Островитянова, 1.

³ Онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Москва, 115478, Каширское шос., 24.

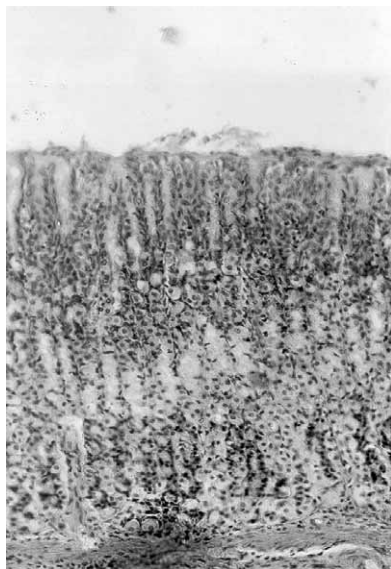


Рис. 1. Десквамация покровно-ямочного эпителия у животных контрольной группы, получавших гидрокортизон. Гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 50.

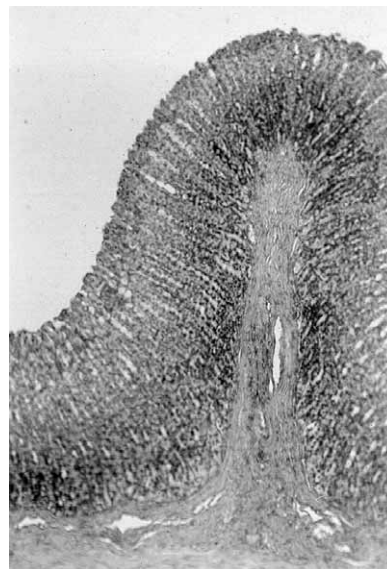


Рис. 2. Неизменная слизистая оболочка желудка у животных, получавших ликопин в дозе 0,2 мг/кг/сут. Гематоксилин-эозин. Ок. 10, об. 40.

проницаемости. Железистый аппарат изменен по типу “ослизнения” желез: при практически неизменной структуре желез обнаруживались признаки их “мукоидизации”. Последние выражались в более глубоком распространении добавочных клеток, что следует рассматривать как явления дистрофии.

В анализируемой группе препаратов — покровно-ямочный эпителий также с признаками дистрофии (уплощение, вакуолизация, базофилия), отмечалось его сдувание (рис. 1). Апикальные мембраны клеток поверхностного эпителия являются одним из защитных барьеров СОЖ, морфологической основой которого является комплексная мембранная система. При наличии дистрофических изменений покровно-ямочного эпителия происходит нарушение оптимальной работы метаболических систем эпителиальных клеток в частности и комплексной мембранной системы СОЖ в целом. Таким образом, выявленные изменения СОЖ относятся к патологическим, их можно обозначить как предязвенное состояние.

Во всех препаратах контрольной (интактной) группы не выявлено воспалительной инфильтрации, отека слизистой оболочки и подслизистой основы. Ганглии межмышечного нервного сплетения сохранены, микроциркуляторное русло без патологических отклонений. Покровный и железистый эпителий дистрофически не изменены. Высота валиков средняя. На поверхности покровного эпителия в большинстве случаев имелось умеренное количество слизи, не содержащей свободных клеточных элементов. Таким образом, описанные морфологические характеристики соответствуют физиологическому состоянию слизистой оболочки, что свидетельствует о хорошей резистентности СОЖ в данной группе животных.

При анализе гистологической картины СОЖ в III группе (животные, получавшие ликопин в дозе

0,2 мг/кг/сут) обращает на себя внимание визуальная схожесть с препаратами СОЖ I группы (интактные животные). В препаратах отсутствовали такие патологические отклонения как отек слизистой оболочки, подслизистой основы и ганглиев межмышечного нервного сплетения (рис. 2). Ангиоархитектоника СОЖ не нарушена, поджелудочная и подэпителиальная сосудистые сети, а также базальное венозное сплетение без особенностей, признаков застоя кровотока нет. Однако во всех препаратах рассматриваемой группы имелась инфильтрация СОЖ клеточными элементами. Инфильтративные изменения носили диффузный характер, в клеточном составе доминировали полиморфно-ядерные лейкоциты, равномерно пронизывающие слизистую оболочку. Степень инфильтративных изменений в 60% была незначительной. Оценивая в целом гистологическую картину препаратов данной группы, можно заключить, что, несмотря на наличие инфильтративных изменений СОЖ, их можно рассматривать в рамках так называемой “физиологической” инфильтрации, так как секреторный процесс в органе сопряжен с этим явлением.

При патогистологическом сопоставлении препаратов IV и V групп животных выявляется аналогичность морфофункциональных изменений. Инфильтративные изменения охватывали как собственную пластинку слизистой оболочки, так и глубже лежащие слои. Характер инфильтрации очагово-диффузный. Среди свободных клеточных элементов доминировали гранулоциты. Обнаруживались единичные интерэпителиальные лейкоциты. Степень инфильтративных изменений преимущественно умеренная и выраженная. Отмечена особенность гистологической структуры вен базального венозного сплетения — местами наличие множественных выпячиваний стенки сосуда в его просвет в виде “подушек”, что значительно уменьшает удель-

ную объемную поверхность сосудистого русла. Применение ликопина в дозах 0,004 и 0,3 мг/кг/сут не предохраняло СОЖ от структурной перестройки железистого аппарата слизистой оболочки в виде увеличения доли обкладочных клеток. Железистый и покровно-ямочный эпителий в рассматриваемых группах препаратов с признаками дистрофии приближается по форме к кубическому, границы клеток нечеткие, смазанные, отмечаются явления вакуолизации. Таким образом, гистологические характеристики и морфофункциональные сопоставления приближают картину СОЖ IV и V групп к таковой во II группе животных (контрольная группа крыс, получавших гидрокортизон). Речь идет о дезадаптации слизистой оболочки в виде снижения ее резистентности, что подтверждается описанными патоморфологическими характеристиками. Это свидетельствует об отсутствии гастропротективной активности ликопина при курсовом его применении в дозах, превышающих уровень рекомендуемого суточного потребления.

Способность ликопина защищать СОЖ от повреждения, вызванного гидрокортизоном, подтверждена методом окулярной планиметрии (таблица). Содержание ПЯЛ в собственной пластинке СОЖ и подслизистой основе в препаратах контрольной группы животных, получавших только гидрокортизон (II группа), составило $8,7 \pm 1,2$. Этот же показатель в препаратах контрольной интактной группы крыс равнялся $3,1 \pm 0,2$. В группе животных, получавших ликопин в дозе 0,2 мг/кг/сут (III группа крыс) показатель составил $3,5 \pm 0,5$. При использовании ликопина в дозе 0,3 мг/кг/сут (V группа) и 0,004 мг/кг/сут (IV группа) рассматриваемый показатель составил $4,3 \pm 0,7$ и $7,6 \pm 0,2$ соответственно.

Подводя итог морфологического исследования препаратов, можно выделить следующие особенности. Использование ликопина в дозе 0,2 мг/кг/сут оказывает гастропротективный эффект на модели острого гастрита, индуцированного гидрокортизоном. Это действие ликопина, по-видимому, обусловлено рядом его биологических свойств, которые ассоциированы с уникальностью химического строения вещества. Несмотря на то, что ликопин относится к каротиноидам, не обладающим активностью провитамина А, ему присущи выраженные антиоксидантные свойства [6]. Эффекты местного (нивелирование процессов свободнорадикального окисления липидов, вызванного фокальным или диффузным скоплением лейкоцитов в

Влияние ликопина на выраженность лейкоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка у крыс на модели гидрокортизон-индуцированного гастрита

Условия опыта	Абсолютное число полиморфноядерных лейкоцитов
1. Контроль, интактные животные	$3,1 \pm 0,2$
2. Контроль, гидрокортизон	$8,7 \pm 1,2$
3. Ликопин 0,2 мг/кг/сут, гидрокортизон	$3,5 \pm 0,5$
4. Ликопин 0,004 мг/кг/сут, гидрокортизон	$7,6 \pm 0,2$
5. Ликопин 0,3 мг/кг/сут, гидрокортизон	$4,3 \pm 0,7$

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

СОЖ) и общего (иммуномодулирующая активность) характера обеспечивают морфологическую стабильность и перевес в сторону факторов защиты слизистой желудка и, как результат, гастропротективный эффект ликопина. Описанные процессы представляют тонкие физиологические механизмы, поэтому целесообразно использование дозы ликопина, приближающейся к рекомендованному среднему уровню потребления рассматриваемого каротиноида.

ВЫВОД

Ликопин в дозе 0,2 мг/кг/сут оказывает гастропротективный эффект на модели гидрокортизон-индуцированного гастрита. При изменении режима дозирования (использование в дозах 0,004 и 0,3 мг/кг/сут) такой эффект не обнаружен.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. В. Буюклинская, Г. И. Зимица, Е. М. Гернет, И. А. Крылов, *Экол. чел.*, № 1, 14 – 16 (2000).
2. О. В. Буюклинская, И. А. Крылов, А. А. Попов и др., *Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство"*, Москва (2000), с. 479.
3. И. И. Гончарик, *Болезни желудка и кишечника*, Минск (1994).
4. И. А. Крылов, *Бюллетень Архангельской медакадемии*, Архангельск (2000), сс. 42 – 43.
5. В. Д. Пасечников, Е. А. Машенцева, Н. В. Журбина и др., *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.*, **8**(3), 41 – 46 (1998).
6. G. L. Klebanov, A. V. Kapitanov, Y. I. Teselkin, et al., *Membr. Cell. Biol.*, **12**, 287 – 300 (1998).

Поступила 15.01.2001

STUDY OF THE GASTROPROTECTOR ACTIVITY OF LYCOPINE IN RATS WITH AN ACUTE GASTRITIS MODEL INDUCED BY HYDROCORTISONE

I. A. Krylov¹, O. V. Buyuklinskaya¹, D. B. Uteshev², and M. Ya. Shashkina³

¹ Pharmacology Department, Northern State Medical University, Troitskii pr. 51, Archangelsk 163051 Russia;

² Pharmacology Department, State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117437 Russia

³ Blokhin Oncological Research Center, Kashirskoe Shosse 24, Moscow, 115478 Russia

Lycopine in a daily dose of 0.2 mg/kg produced a gastroprotector effect on the model of hydrocortisone-induced gastritis in rats. A change in the dosage (toward significant increase or decrease) significantly reduces the gastroprotector effect.