

ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ДЕАНОЛА АЦЕГЛУМАТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГАСТРОПАТИИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Д. С. Блинов, Е. Д. Гогина, Т. С. Крупнова, В. П. Балашов, Е. В. Блинова,
В. Н. Садовников, А. Б. Лебедев, О. И. Никитина¹

В опытах на мышах со стрептозотоциновым сахарным диабетом и стресс-индуцированным эрозивно-язвенным поражением слизистой оболочки желудка установлена профилактическая гастропротекторная активность деанола ацеглумата при его курсовом введении внутрь в дозе 250 мг/кг в сутки в течение 4 дней, сопровождающаяся активацией перистальтики кишечника и повышением кровотока в стенке желудка.

Ключевые слова: стрессовая гастропатия, деанола ацеглумат, моторика кишечника, кровенаполнение стенки желудка, сахарный диабет

ВВЕДЕНИЕ

Стрессы различной природы являются наиболее частой причиной реактивных изменений органов желудочно-кишечного тракта. Наиболее чувствительной структурой при этом является слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка составляют важнейшую проблему современной гастроэнтерологии [1]. Одним из этиологических факторов развития этой патологии являются хронические стрессорные воздействия различной природы, осложняющие также течение сахарного диабета 1-го типа [2, 3, 5, 7]. Несмотря на высокую эффективность имеющихся в распоряжении клиницистов лекарственных средств, поиск новых гастропротекторов сохраняет актуальность. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение возможностей профилактики стрессового язвообразования в желудке животных с инсулинзависимым сахарным диабетом посредством применения цитопротектора деанола ацеглумата.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали жидкую лекарственную форму деанола ацеглумата (ОАО “ВНЦ БАВ”, Россия) во флаконах по 100 мл, 500 мг/мл. В качестве препарата сравнения использовали блокатор гистаминовых H₂-рецепторов фамотидин (Квамател, “Gedeon Richter”), во флаконах по 20 мг. Работа выполнена на 48 белых мышах, распределенных на 6 экспериментальных групп по 8 особей в каждой. Животные 1-ой группы составили интактный контроль. С целью формирования сахарного диабета мышам 2–6-й групп

внутрибрюшинно однократно вводили стрептозотин в дозе 15 мг/кг. Имобилизационный стресс формировали на 14-е сутки после введения стрептозотина, когда содержание глюкозы крови у животных повышалось по сравнению с интактным контролем в среднем на $76 \pm 5\%$. Животным 2-ой группы моделировали стресс-опосредованную гастропатию, иммобилизуя мышей в положении лежа на спине по 3 ч трое суток. Мыши 3-ей группы на фоне стресса однократно (в первый день опыта) получали фамотидин внутрибрюшинно, 0,125 мг/кг. Животные 4–6-ой групп в качестве терапии получали деанола ацеглумат внутрь в три приема в дозе 250 мг/кг в сутки в течение всего периода иммобилизации. Животным 5-й группы и группы контроля за 1 ч до выведения из опыта вводили внутрь 0,3 мл контрастной массы (10 % суспензия активированного угля в 1 % крахмальном клейстере).

На 4-е сутки после начала опыта животных забивали декапитацией под эфирным наркозом. При вскрытии макроскопически оценивали состояние слизистой желудка (количество язвенных дефектов, число эрозий, наличие признаков кровотечения) по методу В. А. Виноградова [6]. Рассчитывали такие показатели как тяжесть поражения (ТП), частота поражения (ЧП), язвенный индекс (ЯИ), множественные поражения (МП). У животных 5-ой группы и контрольных животных проводили измерение (в см) абсолютной длины кишечника и пути, пройденного контрастной массой по нему. В качестве интегрального показателя, характеризующего силу перистальтики желудочно-кишечного тракта, использовали процент длины кишечника, пройденный контрастной массой по отношению к абсолютной длине последнего. Для изучения уровня кровотока в стенке желудка у животных 6-й группы использовали гемоглобинцианидный метод обнаруже-

¹ Медицинский институт Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева, 430005, Саранск, ул. Большевикская, 68.

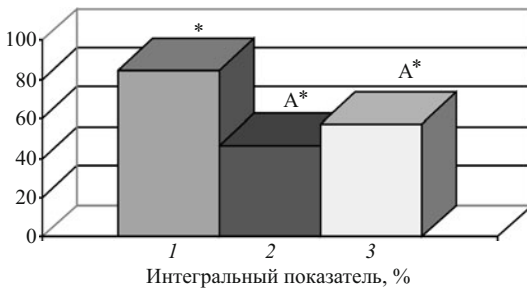


Рис. 1. Влияние деанола ацеглукмата на двигательную активность органов ЖКТ мышей со стрептозотоциновым сахарным диабетом, подвергнутых иммобилизации.

Здесь и на рис. 2 различия достоверны: * — при сравнении с интактными животными ($p < 0,05$); A — при сравнении с животными стресс-контроля ($p < 0,05$).

1 — интактные мыши; 2 — стресс-контроль; 3 — деанола ацеглукмат; 250 мг/кг/сут.

ния гемоглобина в биологических жидкостях методом [8] в модификации В. Г. Малышева. В работе использовали стандартный набор реактивов “Ольвекс-диагностикум” (Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили методом t-критерия Стьюдента для независимых выборок [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных с сахарным диабетом группы стресс-контроля макроскопически наблюдали умеренные эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка (таблица). Фамотидин оказал заметное протекторное действие в условиях стресс-опосредованной экспериментальной гастропатии и стрептозотоцинового сахарного диабета (таблица). В частности, тяжесть поражения, на фоне терапии фамотидином была снижена в два раза и, хотя разница относительно контрольного значения не достигла уровня статистической значимости, данный эффект подтверждает гастропротекторную активность препарата сравнения.

Язвенный индекс был также существенно меньшим, чем в группе контрольных животных. Значительной редукции подверглись показатели среднего числа язв и эрозий. На фоне терапии они составили 0 и

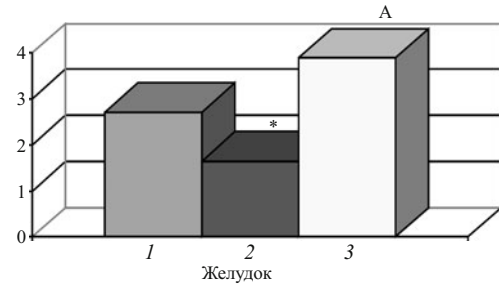


Рис. 2. Влияние деанола ацеглукмата на содержание гемоглобина (в мг/г сырой ткани) в стенке желудка мышей с сахарным диабетом, подвергавшихся иммобилизации.

Обозначения те же, что на рис. 1.

$1,13 \pm 0,4$ соответственно. У животных, получавших фамотидин, летальность отсутствовала. Показатели “множественность поражения” и “частота поражения” также были сведены к нулю.

Деанола ацеглукмат при курсовом введении (4-ая группа) в условиях моделируемой экспериментальной патологии заметно превосходил по протекторным свойствам фамотидин (таблица). На фоне терапии цитопротектором у животных не развивались язвенные поражения стенки желудка. Более того, ни у одного животного, включенного в эксперимент, при макроскопическом анализе поверхности слизистой желудка, мы не обнаружили эрозивных повреждений ни в фундальном, ни в других отделах органа. В связи с этим все расчетные показатели, используемые в работе, оказались равны 0.

Эрозивно-язвенный процесс, развивающийся у белых мышей с сахарным диабетом на фоне субхронического иммобилизационного стресса, сопровождается снижением перистальтической активности желудочно-кишечного тракта (рис. 1). Деанола ацеглукмат при курсовом введении внутрь в дозе 250 мг/кг/сут (группа 5) стимулирует моторную активность желудочно-кишечного тракта.

Процесс деструкции слизистой оболочки желудка, развивающийся у белых мышей со стрептозотоциновым сахарным диабетом на фоне иммобилизационного стресса продолжительностью трое суток, сопрово-

Характеристика интенсивности повреждения слизистой оболочки желудка при стресс-опосредованных гастропатиях и фармакотерапии у мышей с сахарным диабетом

Показатель	Стресс-контроль (группа 2)	Фамотидин, 0,125 мг/кг (группа 3)	Деанола ацеглукмат, 250 мг/кг/сут (группа 4)
Тяжесть поражения	$1,25 \pm 0,25^a$	$0,625 \pm 0,18$	0*
Частота поражения	0,125	0	0
Множественные поражения	0,625	0	0
Язвенный индекс	2,0	0,625	0
Среднее число язв	$0,625 \pm 0,625$	0	0
Среднее число эрозий	$2,625 \pm 0,532^a$	$1,13 \pm 0,40^*$	0*
Летальность	2 (25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Примечание. Отличия достоверны: ^a — от соответствующих показателей у интактных животных при $p < 0,05$; * — от соответствующих показателей у животных с сахарным диабетом группы стресс-контроля при $p < 0,05$.

ждается нарушениями микроциркуляции, о чем свидетельствует снижение концентрации гемоглобина в ткани желудка (рис. 2). Деанола ацеглумат корректирует дефицит кровотока в поврежденном желудке.

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлены выраженные протекторные свойства деанола ацеглумата на модели стресс-опосредованной эрозивно-язвенной гастропатии у грызунов со стрептозотоциновым сахарным диабетом. В целом по эффективности деанола ацеглумат не уступает блокатору гистаминовых H_2 -рецепторов фамотидину. Развитие гепатопротекторного эффекта сопровождается предотвращением редукции кровенаполнения стенки желудка, что можно рассматривать как элемент механизма противоязвенного действия препарата. В то же время установлено, что под действием курсового введения деанола ацеглумата существенно активизируется перистальтическая функция желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных.

ВЫВОДЫ

1. Деанола ацеглумат при курсовом введении внутрь в дозе 250 мг/кг/сут предотвращает формирование эрозивно-язвенной гастропатии, ассоциирован-

ной с воздействием на животных со стрептозотоциновым диабетом иммобилизационного стресса.

2. У животных с сахарным диабетом и субхроническим иммобилизационным стрессом цитопротектор деанола ацеглумат препятствует угнетению перистальтической активности желудочно-кишечного тракта и редукции микроциркуляции в стенке желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Д. С. Блинов, Ю. А. Тазина, Т. С. Крупнова и др., *Мед. альманах*, **1**(10), 134 – 135 (2010).
2. В. А. Виноградов, *Пат. физиол.*, **1**, 3 – 7 (1983).
3. Б. Р. Гельфанд, В. А. Гурьянов, О. А. Мамонтова и др., *Cop-silium medicum*, **2**(5), 7 – 14 (2007).
4. Л. Закс, *Статистическое оценивание*, Статистика, Москва (1978).
5. И. В. Маев, Л. Л. Орлов, Ю. В. Нефёдова, *Клин. мед.*, **6**, 57 – 61 (1997).
6. В. Г. Малышев, *Способ определения объема крови в биологической ткани*, Патент № (51)5 GO1N33 / 50 (1994).
7. М. Н. Маслова, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **11**(91), 1320 – 1328 (2005).
8. D. J. Cook, L. G. With, R. J. Cook, et al., *Am. J. Med.*, **91**, 519 – 527 (1991).

Поступила 27.10.11

HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF DEANOL ACEGLUMATE ON EXPERIMENTAL STRESS-INDUCED GASTROPATHY AND DIABETES MELLITUS

D. S. Blinov, E. D. Gogina, T. S. Krupnova, V. P. Balashov, E. V. Blinova, V. N. Sadovnikov, A. B. Lebedev, and O. I. Nikitina

Mordvinian State University, ul. Bol'shevistskaya 68, Saransk, Mordvinia, 430000, Russia

Experiments on mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus and stress-induced erosive ulcerous damage of the mucous membrane of stomach showed evidence of the preventive activity of deanol aceglumate in the course of peroral introduction at a dose of 250 mg/kg per 24 h during 4 days. This effect is accompanied by activation of the peristalsis of bowels and by an increase in the blood flow in the wall of stomach.

Key words: Stress-induced gastropathy, deanol aceglumate, peristalsis, blood flow in the wall of stomach, diabetes mellitus