

ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ГАСТРОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА МЕКСИДОЛА И ГИПОКСЕНА

В. Е. Новиков, Н. О. Крюкова, А. С. Новиков¹

В эксперименте на крысах моделировали поражение слизистой оболочки желудка с помощью ацетилсалициловой кислоты (АСК-индуцированная гастропатия). На основании морфо-гистологической оценки состояния желудка установлено, что лечебно-профилактическое введение мексидола и гипоксена в дозе 50 мг/кг нивелирует ulcerогенное действие АСК. Выявленные гастропротекторные свойства препаратов, вероятно, обусловлены их антиоксидантной и антигипоксантной активностью.

Ключевые слова: мексидол, гипоксен, АСК-индуцированная гастропатия, гастропротекторное действие

ВВЕДЕНИЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее часто применяемым лекарственным средствам в лечебной практике. Их применение нередко сопряжено с риском развития серьезных осложнений. Наиболее распространенной и опасной нежелательной реакцией является НПВП-гастропатия [1, 7].

Одним из возможных механизмов НПВП-индуцированного ulcerогенеза может быть активация свободнорадикальных реакций, когда продукты свободнорадикального окисления участвуют в разрушении мукополисахаридов и поражении слизистой оболочки желудка (СОЖ) [2]. Как известно, предупреждают образование продуктов перекисного окисления липидов препараты с антиоксидантной и антигипоксантной активностью. Ранее нами установлена гастропротекторная активность гипоксена на модели стресс-индуцированного ulcerогенеза [4].

Целью настоящего исследования явилось изучение гастропротекторных свойств мексидола и гипоксена, отечественных препаратов с доказанной антиоксидантной и антигипоксантной активностью, при НПВП-индуцированной гастропатии у крыс. Изучение гастропротекторных свойств мексидола и гипоксена на экспериментальной модели ulcerогенеза позволит расширить знания в области патогенеза, а также профилактики и фармакотерапии эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта при использовании НПВП.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на белых беспородных крысах массой 150–220 г. Контрольным животным НПВП-

индуцированную гастропатию моделировали путем энтерального введения ацетилсалициловой кислоты (АСК) 1 раз в день в течение 3 дней в дозе 150 мг/кг. Двум опытным группам животных предварительно энтерально вводили соответственно мексидол или гипоксен в дозе 50 мг/кг 1 раз в день в течение 5 дней, в последующие 3 дня вводили исследуемое лекарственное вещество + АСК. Дозы лекарственных веществ взяты из расчета средней терапевтической дозы в пересчете на животных.

После моделирования АСК-индуцированной гастропатии животных декапитировали под легким эфирным наркозом. Вскрывали желудок, проводили морфометрическую оценку состояния СОЖ (количество и площадь язвенных дефектов, наличие признаков кровотечения).

Индекс Паулса (ИП), или индекс изъязвления определяли по формуле:

$$\text{ИП} = A \cdot B/100,$$

где А — среднее количество язв на 1 животное; В — количество животных с язвами в группе (в %). Противоязвенную активность (ПА) препаратов определяли как отношение ИП контрольной группы к опытной. Препарат считали активным, если противоязвенная активность в терапевтической дозе была равна 2 и более [6].

Для приготовления гистологических микропрепаратов желудка экспериментальных животных фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, после чего подвергали стандартной гистологической проводке с заливкой в парафин и изготовлением срезов толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При визуальном обследовании желудков контрольной группы животных с АСК-индуцированной гастропатией было отмечено, что в слизистой оболочке силь-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. В. Е. Новиков), кафедра патологической анатомии (зав. — проф. А. Е. Доросевич) ГОУ ВПО “Смоленская государственная медицинская академия МЗиСР”, Смоленск, 214019, ул. Крупской, 28.

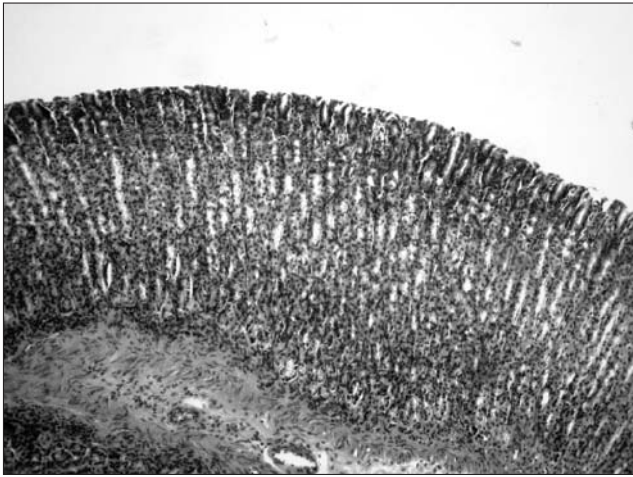


Рис. 1. Слизистая оболочка желудка intactных животных. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 30$.

ная гиперемия, складки утолщены, имеются кровоизлияния, эрозии и язвы. Кроме того, в 33 % случаев были обнаружены признаки внутрижелудочного кровотечения. В опытных группах СОЖ была слабо гиперемирована, складки не утолщены, единичные точечные кровоизлияния.

Как видно из данных таблицы, оба исследуемых лекарственных вещества оказывают положительное влияние на состояние СОЖ на фоне введения АСК. Так, у животных, получавших мексидол, наблюдалось выраженное уменьшение (в 12,5 раз) количества дефектов СОЖ по сравнению с контрольной группой, ИП составил 0,69, ПА в этой группе составила — 15. Немного уступал мексидолу в отношении противоязвенной активности гипоксен: ИП составил 1,17, а ПА — 8,8.

При гистологическом исследовании тканей желудка у intactных животных железистая часть СОЖ представлена частыми трубчатыми железами с выстилкой из кубических клеток, тесно прилежащими друг к другу (рис. 1). Валики невысокие, покрыты призматическим эпителием со светлой цитоплазмой. В собственной пластинке практически отсутствует инфильтрация полиморфноядерными гранулоцитами, плазматическими клетками и лимфоцитами, что четко указывает на отсутствие воспалительного процесса. Подслизи-

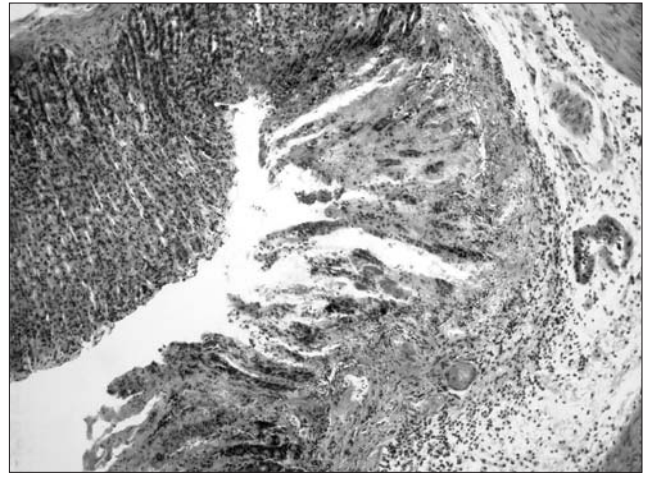


Рис. 2. Слизистая оболочка желудка животных после воздействия АСК. Острая полная эрозия СОЖ. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 60$.

стый слой представлен рыхлой соединительной тканью с небольшим количеством тонкостенных сосудов.

В контрольной группе (АСК) выявлены наиболее значительные изменения СОЖ. Эпителий большинства валиков десквамирован и сохраняется преимущественно в ямках. Капилляры валиков и межжелудочной стромы резко расширены, переполнены эритроцитами с четкой оболочкой, местами формирующими агрегаты по типу “монетных столбиков”. Местами — явления диапедеза (эритроциты лежат вне сосудов, непосредственно в рыхлой отечной соединительной ткани собственной пластинки). Имеются мелкие очаги деструкции слизистой с некрозами как поверхностного, так и глубокого слоя — до мышечной пластинки слизистой. При этом по периферии некротических очагов имеется большое количество лизированных эритроцитов, небольшое количество нейтрофильных гранулоцитов — как в собственной пластинке, так и в подслизистом слое, прежде всего по границе концевых отделов желез и мышечной пластинки (рис. 2). Таким образом, наряду с повреждением покровно-ямочного эпителия под влиянием АСК возникают острые эрозии с разрушением всей толщи слизистой на фоне выраженных расстройств кровообращения — явлений стаза, диапедезных кровоизлияний.

Влияние мексидола и гипоксена на развитие АСК-индуцированной гастропатии у крыс

Группа животных (n = 7)	Площадь язвенных дефектов, мм ² (M ± m)	Количество животных с язвенными дефектами, %	Среднее количество язвенных дефектов на 1 крысу (M ± m)	Индекс Паулса	Противоязвенная активность
Контроль	11,71 ± 2,17	100	10,33 ± 0,82	10,33	—
АСК + мексидол, 50 мг/кг	0,54 ± 0,29*	83	0,83 ± 0,41 *	0,69	15,0
АСК + гипоксен, 50 мг/кг	1,58 ± 0,38*	100	1,17 ± 0,41 *	1,17	8,8

Примечание. * — $p < 0,001$ относительно контрольной группы животных.

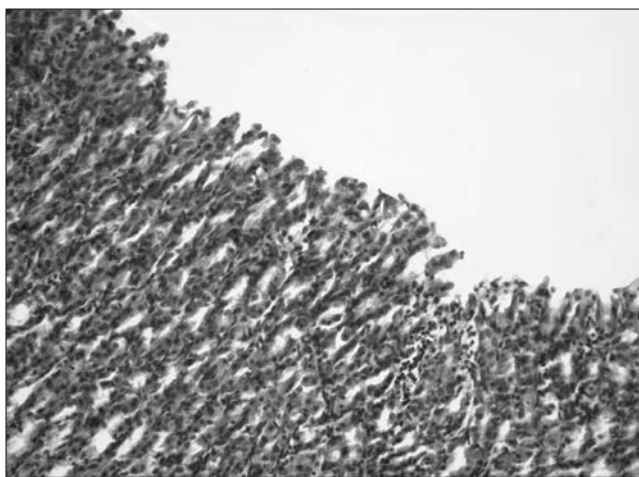


Рис. 3. Слизистая оболочка желудка животных после воздействия АСК на фоне применения мексидола. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 120$.

В группах опытных животных, где АСК применяли на фоне введения лекарственных веществ, СОЖ отличалась минимальными изменениями. На фоне практически неизменной слизистой имелись отдельные участки с полнокровными капиллярами собственной пластинки, преимущественно в поверхностных отделах, практически не отмечалась десквамация покровно-ямочного эпителия.

При применении мексидола и АСК в слизистой желудка десквамация эпителия поверхности валиков резко выражена (рис. 3). Железы — практически интактны, в концевых отделах — набухшие эпителиоциты со слабо базофильной цитоплазмой, крупными гиперхромными ядрами. В подслизистом слое — явления отека, скудная гранулоцитарная и лимфоплазматическая инфильтрация (рис. 4).

На фоне применения гипоксена повреждающее действие АСК на СОЖ также нивелировалось. Слизистая практически не отличается от интактной, за исключением незначительного лейкоцитарного инфильтрата по границе слизистой и подслизистого слоев с распространением на мышечную пластинку слизистой (рис. 5).

Таким образом, применение кислоты ацетилсалициловой приводит к острому повреждению слизистой оболочки железистой части желудка. Типично возникновение отека, стаза, диапедезных кровоизлияний, отмечается появление нейтрофильных гранулоцитов в собственной пластинке слизистой. На фоне распространенной десквамации покровно-ямочного эпителия появляются очаги глубокой деструкции с разрушением слизистой на всю глубину. Лечение-профилактическое применение мексидола и гипоксена значительно уменьшает выраженность АСК-индуцированных расстройств кровообращения (кровоизлияний, стаза) в слизистой, что сопровождается минимальным повреждением покровно-ямочного эпителия.

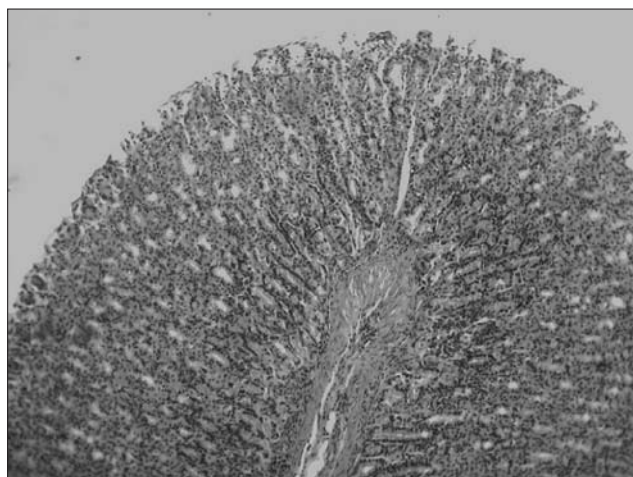


Рис. 4. Слизистая оболочка желудка животных после воздействия АСК на фоне применения мексидола. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 30$.

Можно предполагать, что протекторное действие мексидола и гипоксена при НПВП-индуцированной гастропатии обусловлено их выраженной антиоксидантной и антигипоксантной активностью [3, 4]. Мексидол проявляет антиоксидантные свойства основания (производное 3-оксипиридина) и антигипоксическую активность сукцината, повышает активность супероксиддисмутазы и других антиоксидантных ферментов. Его антиоксидантные свойства объясняются двумя основными способностями производных 3-оксипиридина: взаимодействием с ионами двухвалентного железа (катализатор свободнорадикальных реакций) за счёт окисления ионов железа Fe^{2+} в Fe^{3+} ; взаимодействием с водорастворимыми радикалами и, возможно, с супероксидным анионом [3].

Гипоксен является синтетическим полихиноном, способен выступать акцептором или донатором протонов и электронов. В условиях гипоксии повышает эф-

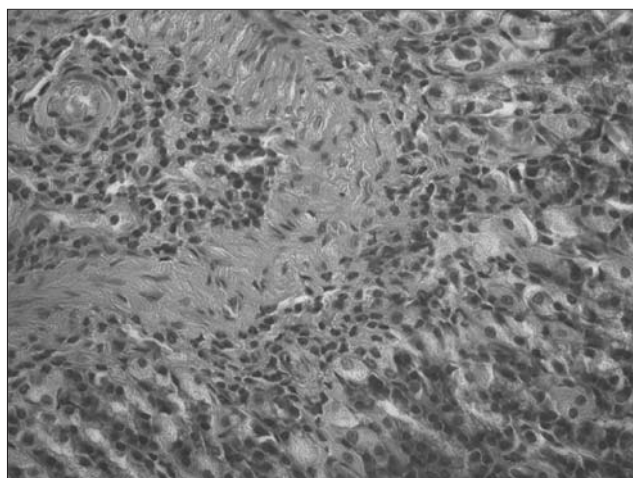


Рис. 5. Слизистая оболочка желудка животных после воздействия АСК на фоне применения гипоксена. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 120$.

фективность тканевого дыхания, а в постгипоксическом периоде за счет шунтирующего механизма в митохондриальной цепи переноса электронов способствует быстрому окислению восстановленных субстратов. Присутствие в структуре фенольных соединений серо-, азотсодержащих фрагментов придает им дополнительную антиоксидантную активность [5].

Таким образом, проведенный морфо-гистологический анализ показал, что антиоксиданты/антигипоксанты мексидол и гипоксен при лечебно-профилактическом введении защищают слизистую оболочку желудка от повреждения АСК. Гастропротекторное действие препаратов выражается в уменьшении количества эрозий и геморрагий, общей площади и глубины повреждения слизистой, снижении выраженности гистологических изменений в слизистой оболочке желудка.

ВЫВОДЫ

1. Мексидол и гипоксен (50 мг/кг) при лечебно-профилактическом введении нивелируют проявление

ацетилсалициловой кислоты (АСК-индуцированной гастропатии).

2. Гастропротекторные свойства препаратов, вероятно, обусловлены их антиоксидантной и антигипоксантной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, *Рус. мед. ж.*, **15**, 1073 – 1078 (2006).
2. В. Е. Новиков, Н. О. Крюкова, А. В. Крикова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **71**(5), 69 – 72 (2008).
3. В. Е. Новиков, О. С. Левченкова, *Фармакология гипоксии*, Изд-во СГМА, Смоленск (2007).
4. В. Е. Новиков, С. О. Лосенкова, А. С. Новиков, *Экспер. и клин. фармакол.*, **68**(3), 23 – 25 (2005).
5. С. В. Оковитый, А. В. Смирнов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(3), 76 – 80 (2001).
6. К. А. Пупыкина, Н. Ж. Басченко, Н. С. Макара, *Фармация*, **3**, 37 – 38 (2006).
7. D. Y. Graham, A. R. Opekun, and F. F. Wilingham, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **3**, 55 – 59 (2005).

Поступила 12.05.09

GASTROPROTECTIVE PROPERTIES OF MEXIDOL AND HYPOXEN

V. E. Novikov, N. O. Kryukova, and A. S. Novikov

Pharmacology Department, Smolensk State Medical Academy, ul. Krupskoi 28, 214019, Russia

Experimental damage in the stomach mucosa of test rats was modeled by acetylsalicylic acid (aspirin-induced ulcerogenesis). The number of ulcers and the total area of erosive injury in the mucous membrane were studied. Prophylactic treatment with mexidol and hypoxen in a daily dose of 50 mg/kg reduces the aspirin-induced damage of stomach mucosa. The gastroprotective properties of drugs are probably related to their antioxidant and antihypoxant effects.

Key words: Mexidol, hypoxen, aspirin-induced ulcerogenesis, gastroprotective effect