

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА КОРНЯ *CICHORIUM INTYBUS L.* НА СЕКРЕТОРНУЮ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛУДКА ЖИВОТНЫХ В НОРМЕ И ПРИ ЯЗВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

С.Г.Крылова, З.К.Вымятина*, Е.П.Зуева*,
Е.Н.Амосова, Т.Г.Разина, В.И.Литвиненко

ФГБУ НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д.Гольдберга СО РАМН, Томск, РФ; *ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, РФ

На модели экспериментального язвообразования по Н.Shay у крыс показано гастропротективное действие экстракта корня цикория, обусловленное его антисекреторным эффектом и усилением защитной барьерной функции слизистого слоя желудка. Выявлено регулирующее влияние фитокомплекса на сезонные особенности секреторной и защитной функции желудка собак с наложением фистулы по Басову.

Ключевые слова: цикорий, гастропротективное действие, секреторная активность

Лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки по-прежнему остается одной из ключевых проблем современной гастроэнтерологии [12,13]. Несмотря на использование достаточно активных профилактических мер и постоянно совершенствующихся методов лечения, даже при комплексном применении высокоэффективных противоязвенных средств возникновение рецидивов наблюдается в 30-82% случаев, осложненные формы язвенной болезни — в 26-42% случаев, а у 15-25% больных существует проблема резистентности гастродуоденальных язв к самому современному терапевтическому воздействию. Кроме того, почти у трети больных прием традиционных препаратов сопровождается проявлением того или иного побочного действия [3,12]. Очевидно, что антихеликобактерная терапия не решила в полной мере вопроса профилактического и противорецидивного лечения данного заболевания [12,13]. На этом фоне остаются актуальными лекарственная коррекция язвенной болезни через подавление агрессивных факторов ulcerogenesis и повышение защитных свойств гастродуоденальной слизистой оболочки. Все вышесказанное определяет возможность применения лекарственных растений и фитокомп-

лексов в качестве дополняющих современную фармакотерапию средств [2,4,11].

Перспективным средством для лечения заболеваний ЖКТ различной этиологии может стать экстракт корня цикория сухой (*Cichorium intybus L.*; ЭКЦ), полученный по оригинальной технологии, эффективность которого продемонстрирована ранее на различных модельных системах экспериментальной гастроэнтерологии. Показано выраженное антиульцерогенное, противовоспалительное, обезболивающее действие нового фитокомплекса [4-6]. В современной медицине простые галеновые и неогаленовые биологически активные добавки из различных частей цикория обыкновенного широко применяются в качестве желчегонного, ранозаживляющего, противовоспалительного средства, стимулятора желудочной секреции. Трава и корни цикория являются официальным сырьем в ряде стран Западной Европы, имеются многокомпонентные фармакопейные препараты, содержащие отдельные части растения ("Гастровитол", ЛИВ 52, "Урогран"). Однако отечественные препараты на его основе в России не зарегистрированы.

Оригинальный ЭКЦ содержит горькое вещество интибин (0.1-0.2%), 4.5-9.5% фруктозы, 10-20% левулозы, 4.7-6.5% пентозанов, около 20% инулина, 5 макро- и 23 микроэлемента, 9 фенольных соединений, идентифицированных с

Адрес для корреспонденции: krylova5935@gmail.com. Крылова С.Г.

4 гидроксикоричными кислотами (кофейной, феруловой, неоохлорогеновой и хлорогеновой), 3 кумаринами (умбеллифероном, скополетином, эскулетином), 2 флавоноидами (лютеолином и апигенином) [4].

Целью исследования являлось изучение влияния ЭКЦ на секреторную и защитную функцию желудка животных в норме и при язвенной патологии, особенностей сезонной вариативности его фармакологического действия.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 44 белых аутбредных крысах-самках линии CD, 10 аутбредных собаках-самцах. Крысы получены из лаборатории экспериментального биомоделирования НИИ Фирм им. Е.Д.Гольдберга СО РАМН (сертификат здоровья лабораторных животных № 24-03). Собаки находились в стандартных условиях вивария НИИ биологии и биофизики при Национальном исследовательском Томском государственном университете. Содержание животных и дизайн экспериментов были одобрены этическим комитетом НИИ Фирм им. Е.Д.Гольдберга СО РАМН и соответствовали правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986); Приказу Минздрава РФ № 708н от 23.08.2010 г.

Технология получения, основные параметры, регламентирующие качество препарата, методики анализа и нормативно-техническая документация на экстракт ЭКЦ разработаны в Ярославской государственной медицинской академии Минздрава РФ [4]. Определение секреторной функции желудка у собак с наложением фистулы по Басову осуществляли через 2 нед после курсового приема (14 сут) ЭКЦ (12.5 мг/кг), который вводили через фистулу после промывания желудка. После 12-часового голодания и промывания желудка теплой водой животным вводили карбахолин ("Sigma") в дозе 6 мг/кг подкожно для стимуляции сокоотделения. Пробы желудочного сока (ЖС) собирали в течение 2.5 ч с 30-минутными интервалами. Содержимое проб подвергали биохимическому анализу: определяли темп секреции ионов H^+ , протеолитическую активность сока по методу Ансона—Мирского в модификации А.М.Уголева, содержание эндогенного аммиака по методу Конвея—Байрона и углеводных компонентов слизи методом Дише—Шеттлза [4,7].

На модели язвообразования по H.Shay ЭКЦ применяли профилактическим курсом в дозах 25 и 50 мг/кг, фамотидин (антагонист гистаминовых H_2 -рецепторов 3-го поколения) — в эффективной

терапевтической дозе 5 мг/кг, рассчитанной по [9], однократно ежедневно в объеме 0.5 мл дистиллированной воды на 1 крысу в течение 7 сут, причем последнее введение тестируемых средств выполняли за 1 ч до ulcerогенного воздействия. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество растворителя в аналогичном режиме. Для моделирования ulcerогенеза у крыс проводили лапаротомию по белой линии живота под эфирным наркозом, накладывали лигатуру на область привратника, ткани ушивали послойно [4]. Животных выводили из эксперимента ингаляцией CO_2 через 4 ч после проведения операции, желудки извлекали, вскрывали по малой кривизне, промывали холодным физиологическим раствором и макроскопически (под лупой с подсветкой) определяли вид (точечные, крупные и полосовидные), число и площадь повреждений. Подсчитывали среднее количество язв в группе, процент животных с язвами. Индекс Паулса определяли как интегральный показатель количества повреждений по формуле:

$$\text{Среднее количество язв} \times \% \text{ животных с язвами} / 100\%.$$

Противоязвенную активность препаратов определяли как отношение индекса Паулса в контрольной группе к индексу Паулса в опытной группе. Исследуемое средство считали активным, если противоязвенная активность составляла ≥ 2 [4]. Желудочное содержимое количественно переносили в мерные пробирки, предварительно накрывая зажим на пищевод, центрифугировали в течение 10 мин при 1500 об/мин, определяли объем желудочного секрета, супернатант переносили в чистые пробирки и в каждой пробе измеряли pH при помощи электронного ионометра. Секреторную функцию желудка оценивали по методу [7].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных методов вариационной статистики. Межгрупповые различия оценивали при помощи непараметрического U критерия Манна—Уитни. Различия определяли при уровне достоверности 0.05 [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В слизистой желудка прооперированных крыс моделировали ulcerогенную ситуацию, обусловленную преобладанием "агрессивных" (повышение секреции и кислотности ЖС) и ослаблением "защитных" (пептическое переваривание слизистой желудка, глубокое нарушение энергетического метаболизма, синтеза нуклеиновых кислот и белка) факторов [4]. Применение ЭКЦ (25 и 50 мг/кг)

приводило к снижению образования или подавлению генеза деструкций в слизистой оболочке желудка крыс, в результате чего достоверно уменьшалось среднее количество язв в 3.1 и 2.9 раза соответственно по сравнению с аналогичным значением у нелеченых животных (табл. 1). Интегральный показатель антиульцерогенной активности фамотидина (2.02) оказался сопоставимым с таковыми значениями ЭКЦ.

Назначение ЭКЦ в дозе 25 мг/кг не вызывало изменений объема желудочного секрета, тогда как при использовании дозы 50 мг/кг отмечалось снижение напряжения секреции на 44.5% ($p<0.05$), сходное с действием фамотидина (табл. 2).

Достоверное увеличение значений pH при введении ЭКЦ в обеих дозах и фамотидина позволяет говорить о значительном снижении кислотности ЖС крыс с язвенной патологией. В пользу ингибирующего действия ЭКЦ на кислотно-пептический фактор свидетельствует снижение концентрации H^+ ЖС (на 68.7 и 92.1% соответственно), достоверное уменьшение дебит/час ионов водорода (табл. 2). Таким образом, результаты биохимического анализа составляющих ЖС крыс с язвой желудка комплексного генеза позволяют сделать заключение об антисекреторном действии ЭКЦ, сравнимом с активностью фамотидина.

Исследование функциональной активности желудка собак в контрольных опытах в летний и зимний периоды позволило выявить следующие

различия: объем ЖС зимой на 49.5% превышал таковой летом, при этом концентрация H^+ , напротив, была существенно выше летом (на 206%). Защитные свойства ЖС также значительно различались: секреция слизи в летний период была снижена более чем в 3 раза по сравнению с зимним, при этом соотношение слизи и сока было существенно ниже летом. Защитные свойства слизи, о которых судили по концентрации фукозы, повышались в зимний период (табл. 3).

Таким образом, можно говорить о выраженных отличиях баланса агрессивных и защитных свойств ЖС в изучаемые периоды: летом "агрессивные" составляющие ЖС животных контрольной группы значительно преобладают над "защитными" (табл. 3).

При исследовании влияния курсового введения ЭКЦ (12.5 мг/кг) на секреторную активность желудка здоровых собак обнаружены значительные сезонные различия в его действии (табл. 3). В летний период курсовое применение ЭКЦ приводило к существенному увеличению объема ЖС ($p<0.05$), тогда как концентрация H^+ и протеолитическая активность имели лишь тенденцию к понижению. В зимний период при неизменном объеме ЖС отмечалось достоверное увеличение концентрации H^+ (на 65.9%) и протеолитической активности (на 95%). Следует отметить, что кислотность ЖС, которая повышалась при использовании ЭКЦ, тем не менее оставалась значительно

Таблица 1. Влияние ЭКЦ и фамотидина на развитие язвенных дефектов в слизистой оболочке желудка аутбредных крыс-самок CD на модели язвообразования ($M\pm m$)

Группа	n	Среднее количество язв			Число язв на крысу	Противо-язвенная активность
		крупные	полосовидные	точечные		
Контроль	10	2.60±0.31	1.40±0.62	6.90±1.99	10.90±1.73	
ЭКЦ, 25 мг/кг	12	1.33±0.41	0	2.17±0.49**	3.50±0.43**	3.11
ЭКЦ, 50 мг/кг	12	1.92±0.47	0.67±0.43	1.17±0.49**	3.76±0.69*	2.90
Фамотидин, 5 мг/кг	10	1.40±0.43	0	4.00±1.11*	5.40±1.24**	2.02

Примечание. Здесь и в табл. 2: * $p<0.05$, ** $p<0.01$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Влияние ЭКЦ и фамотидина на желудочную секрецию аутбредных крыс-самок CD с лигированным привратником ($M\pm m$)

Группа	n	Объем ЖС, мл/ч	pH ЖС	Концентрация H^+ ЖС, ммоль/л	Дебит/час H^+ свободной соляной кислоты, ммоль/л/ч
Контроль	10	0.81±0.13	1.98±0.22	17.62±5.56	$(2.38\pm0.72)\times 10^{-2}$
ЭКЦ, 25 мг/кг	12	0.81±0.08	2.58±0.21*	5.51±2.43*	$(4.46\pm1.52)\times 10^{-3**}$
ЭКЦ, 50 мг/кг	12	0.45±0.09**	3.41±0.37*	1.40±1.09**	$(6.30\pm0.66)\times 10^{-4**}$
Фамотидин, 5 мг/кг	10	0.40±0.03**	3.26±0.11**	2.41±1.39**	$(9.64\pm0.79)\times 10^{-4**}$

Таблица 3. Показатели секреторной активности желудка аутбредных собак после курсового приема ЭКЦ в летний и зимний период года ($M \pm m$)

Показатель	Летний период		Зимний период	
	контроль	ЭКЦ	контроль	ЭКЦ
Объем ЖС, мл/кг	4.34±0.37	6.11±1.10*	6.49±0.70*	7.54±0.73
Концентрация Н ⁺ , мкмоль/кг	917.3±194.0	832.0±327.7	299.1±49.4*	496.2±107.8*
Пепсин, мкмоль/кг	309.0±28.6	247.7±115.5	362.4±215.7	706.7±275.6*
Объем слизи, мл/кг	0.15±0.01	0.21±0.03	0.49±0.05*	0.73±0.03*
Соотношение объема слизи и объема сока	0.035	0.034	0.075	0.097
Концентрация фукозы, мкмоль/кг	2.95±0.47	2.53±0.32	3.26±0.32*	3.94±0.35

Примечание. $p < 0.05$ по сравнению *с соответствующим контролем, *с контролем в летний период.

ниже, чем соответствующие показатели контроля в летний период.

Защитные свойства желудка собак с фистулой по Басову под влиянием ЭКЦ повышались: продукция слизи в летний период увеличилась на 40%, в зимний — на 49% ($p < 0.05$) по сравнению с соответствующими контролями (табл. 3). Отмечалась тенденция к увеличению концентрации фукозы и соотношения объема слизи и объема ЖС в зимний период у собак, которым вводили ЭКЦ, что также может свидетельствовать о повышении цитопротективных свойств слизи. При использовании ЭКЦ в качестве противоязвенного средства необходимо учитывать сезонные особенности его влияния на функциональную активность желудка.

К факторам, обуславливающим сезонные колебания функционального характера, необходимо отнести эндогенные влияния, связанные с периодичностью в деятельности эндокринного аппарата [10]. Эндокринная система ЖКТ и гипоталамо-гипофизарная ось тесно взаимосвязаны и могут участвовать в регуляции одних и тех же функций. Такая связь обусловлена общими свойствами гормонов и распространением гипоталамических пептидов в тканях ЖКТ [1, 10]. Лекарственные средства через систему нейротрансмиттеров могут существенно влиять на секрецию гормонов гипофиза. Собственные данные и данные литературы свидетельствуют о том, что основные биологически активные вещества корня цикория (флавоноиды, инулин) именно через систему нейротрансмиттеров способны вмешиваться в эндокринные и паракринные физиологические механизмы регуляции секреторной активности ЖКТ [4, 11].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о модулирующем и цитопротектив-

ном эффектах ЭКЦ на секреторную активность желудка собак в норме, при этом выявлена значительная сезонная вариабельность его фармакологического действия. Совокупность полученных данных позволяет утверждать, что выраженное противоязвенное действие ЭКЦ, выявленное на модели лигирования привратника по методу Н.Шай, обусловлено его антисекреторным и цитопротективным эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонян В.В. // Астрахан. мед. журн. 2008. Т. 3, № 4. С. 41-48.
2. Вайс Р.Ф., Финтельманн Ф. Фитотерапия. М., 2004.
3. Зуева Е.П., Рейхарт Д.В., Крылова С.Г. и др. Лекарственные растения в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Томск, 2003.
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. М., 2003.
5. Крылова С.Г., Рейхарт Д.В., Зуева Е.П. и др. // Бюл. exper. биол. 2001. Прил. 3. С. 27-30.
6. Крылова С.Г., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. // Бюл. exper. биол. 2003. Прил. 2. С. 5-12.
7. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М., 1987.
8. Орлов А.И. Эконометрика. Ростов н/Д, 2009.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М., 2012.
10. Смелышева А.Н., Кузнецов Л.П. // Биоритмы пищеварительной системы и гомеостаз. Томск, 1994. С. 230-233.
11. Спиридонов А.В., Абсаямова Л.Р., Гималетдинова И.А. // Вестн. соврем. клин. мед. 2012. Т. 5, № 1. С. 24-26.
12. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство. М., 2012.
13. Яццкий Н.А., Седов В.М., Морозов В.П. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. М., 2002.

Получено 20.05.14