

# ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ ПРИ ПОРАЖЕНИЯХ ЖЕЛУДКА, ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭМОЦИОНАЛЬНЫМ СТРЕССОМ, ИНДОМЕТАЦИНОМ И ПЕСТИЦИДАМИ



*Э.И. ХАСИНА,*

*кандидат биологических наук, доцент,*

*А.С. КРИВОНОГОВА,*

*аспирант,*

*Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН*

**Ключевые слова:** *эмоциональный стресс, индометацин, пестицид 2,4-Д, желудок, альгинат натрия*

Гастропатии занимают лидирующее место в структуре гастроэнтерологических заболеваний домашних и сельскохозяйственных животных [1, 7]. Эта патология имеет полиэтиологический характер: ведущими ульцерогенными факторами, способствующими развитию или прогрессированию заболеваний желудка, являются эмоциональный стресс, лекарственное побочное действие, контаминация ксенобиотиками, инфицированность животных различными микроорганизмами и другие [11, 12].

В последнее время внимание фармакологов, практических врачей и ветеринаров привлечено к классу природных веществ – полисахаридов в

силу широкого спектра фармакологических эффектов [6, 8]. Установлены их иммуностимулирующее, гипогликемическое, антиоксидантное, антимикробное, антикоагулянтное, гепатопротективное, противораковое действие. Такие полисахариды, как пектины, хитозаны, каррагинаны, альгинаты эффективны в качестве энтеросорбентов при интоксикации человека и животных тяжелыми металлами, радионуклидами, токсинами биологической природы.

**Цель исследования** – экспериментальное изучение защитного действия альгината натрия при поражении желудка различной этиологии.

**Методы исследования.** Экспе-

690041, г. Владивосток,  
ул. Пальчевского, д. 17;  
тел.: 8 (4232) 310905;  
e-mail: inmarbio@mail.primorye.ru

римент проведен на крысах-самцах Вистар массой 180-200 г. Животные содержались в стандартизованных условиях вивария. Каждая экспериментальная группа содержала по восемь животных.

Эмоциональный стресс («стресс») вызывали водной иммерсией в ограничивающих движение плексовых клетках.

НПВП-гастропатию моделировали внутрижелудочным введением индометацина («Балканфарма», Болгария) в виде водной суспензии в дозе 40 мг/кг. За 24 часа до нейрогенного и индометацинового воздействия крыс лишали пищи при свободном доступе к воде и содержали в метаболичес-

***Emotional stress,  
indomethacin, pesticide 2,4-D,  
stomach, sodium alginate***

ких клетках с сетчатым полом во избежание поедания опилок и копрофагии. Пестицидное поражение желудка создавали внутрижелудочным введением гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д) в течение семи дней натошак в дозе 90 мг/кг (водный концентрат, содержащий 500 г/л 2,4-Д, 4-й класс опасности, фирма "БАСФ-А1"). Альгинат натрия (ООО НПФ "Востокфарм") вводили животным натошак, внутрижелудочно, в виде 2% водного раствора в дозе 100 мг/кг за час до нейрогенного, индометацинового и 2,4-Д воздействия. В качестве препарата сравнения по указанной схеме использовали ранитидин (Хемофарм, Сербия) в дозе 30 мг/кг. Животные группы «контроль» получали вместо альгината и ранитидина физиологический раствор. Содержание и эквивалентности крыс соответствовали рекомендациям Европейской конвенции по защите позвоночных животных, применяемых для экспериментальных и других научных целей (86/609 ЕЕС) и Указу Минздрава СССР от 12.08.1974г. № 755 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Устанавливали число животных с поражением слизистой оболочки желудка (СОЖ), степень изъязвления (количество деструктивных изменений на одно животное) и индекс Паулса (ИП) – интегральный показатель масштабов деструкции в желудке, определяемый по формуле:  $ИП = (\text{степень изъязвления} \times \text{процент животных с поражениями}) / 100$  [14]. Кроме того, подсчитывали в миллиметрах суммарную протяженность деструкций (точечных геморрагий, эрозий, полосовидных поражений СОЖ). Гастропротективную активность рассчитывали как отношение ИП в контрольной группе к ИП групп крыс, принимавших препарат. Ткань желудка для биохимического анализа хранили в жидком азоте. В наиболее пораженных участках желудка определяли содержание аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), гликогена, лактата общепринятыми в экспериментальной фармакологии биохимическими методами. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы "Statistica, v.6.0", значимость различий оценивали, используя t-критерий Стьюдента. Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего.

**Результаты исследования.** Сочетание неестественного для крыс вертикального положения и ограничения свободного передвижения в водной среде вызывало эмоциональную напряженность и как следствие в СОЖ появлялось множество точечных и линейных (2-4 мм) геморрагических поражений нейрогенного происхождения. Одновременно с этим в ткани

желудка выявлены метаболические нарушения: дефицит АТФ, гликогена и значительное повышение содержания лактата. Как известно, дефицит энергетических ресурсов предшествует появлению структурных повреждений в ткани желудка (табл.1).

На фоне альгината число структурных поражений и их протяженность в СОЖ крыс, подвергшихся жесткой водной иммерсии, было на 52 и 42% меньше, чем у иммобилизованных животных без препарата. Индекс Паулса был в 2,1 раза меньше показателя у стрессированных крыс. Гастропротективная активность составляла 2 ед. (принято считать, что препарат активен при показателе выше 2 единиц). Судя по состоянию метаболизма в ткани желудка, альгинат в значительной степени повышал его резистентность к эмоциональному стрессу. Содержание АТФ и гликогена отличалось от контроля только на 18 и 23%, в то время как в группе «стресс» – на 36 и 37% соответственно. Одновременно с этим альгинат уменьшал содержание лактата в ткани желудка – его уровень приближался к контрольному показанию – 102%, у стрессированных крыс – 33% (табл.1).

Индометацин через 5 часов воздействия, когда, как известно, наиболее всего проявляется максимальное поражение СОЖ, вызывал у животных альтерации и изменения изучаемых биохимических показателей в ткани желудка подобно эмоци-

ональному стрессу (табл. 2).

Защитный эффект альгината достаточно убедительно проявился и на этой модели гастропатии. Хотя структурные поражения СОЖ наблюдались у 100% животных, степень поражения была достоверно ниже, чем у крыс, получавших только индометацин (на 60%), одновременно с этим на 43% снижалась их общая протяженность. Индекс Паулса на фоне альгината был вдвое меньше, чем в его отсутствие. Под влиянием препарата содержание метаболитов энергообеспечения в ткани желудка подвергалось изменениям в меньшей степени: отличие от значений контроля составляло для АТФ, гликогена и лактата 30, 17 и 18%, в группе «индометацин» – 50, 42 и 30% соответственно (табл. 2).

При пероральном поступлении в организм крыс пестицида 2,4-Д наблюдалось поражение СОЖ в виде небольших петехий, по количеству и общей протяженности их было значительно меньше, чем при воздействии эмоционального стресса или индометацина. В ткани желудка также отмечался дефицит энергосубстратов АТФ и гликогена. Одновременно с этим на фоне 2,4-Д отмечалось достоверное повышение лактата – явно выраженный ацидоз (табл. 3).

Применение альгината повышало резистентность СОЖ к повреждающему действию 2,4-Д: число альтераций, их общая протяженность на 51 и 46% было ниже, чем в группе крыс,

Таблица 1  
Гастропротективное действие альгината натрия в условиях эмоционального стресса

Показатель	Группа животных			
	1. Контроль	2. Стресс	3. Стресс + альгинат	4. Стресс + ранитидин
Число животных с поражением СОЖ, %		100	100	100
Степень поражения, шт.		11,2 ± 1,06	5,4 ± 0,67**	4,5 ± 0,87**
Общая протяженность поражений, мм		21,5 ± 2,70	12,4 ± 1,16**	10,5 ± 1,34**
Индекс Паулса		11,2	5,4	4,5
Гастропротективная активность			2,07	2,49
АТФ, мкмоль/г	1,93 ± 0,06	1,24 ± 0,07*	1,58 ± 0,82**	1,58 ± 0,08**
Гликоген, мкмоль/г	19,8 ± 1,21	12,4 ± 0,83*	15,3 ± 0,82**	17,9 ± 0,79**
Лактат, мкмоль/г	0,88 ± 0,07	1,17 ± 0,07*	1,01 ± 0,04	0,92 ± 0,07**

Примечание. Здесь и далее: \* - P < 0.05 при сравнении групп 1 – 2, \*\* - P < 0.05 при сравнении 2 – 3 и 4.

Таблица 2  
Протективное действие альгината натрия при поражении желудка индометацином

Показатели	Группа животных			
	1. Контроль	2. Индометацин	3. Индометацин + альгинат	4. Индометацин + ранитидин
Число животных с поражением СОЖ, %		100	100	100
Степень поражения, шт.		17,6 ± 1,79	7,1 ± 1,11*	7,0 ± 1,16**
Общая протяженность поражений, мм		30,6 ± 2,71	16,1 ± 2,09*	11,1 ± 2,06**
Индекс Паулса		17,6	7,1	7,0
Гастропротективная активность			2,49	2,51
АТФ, мкмоль г	2,04 ± 0,08	1,02 ± 0,08*	1,43 ± 0,08**	1,64 ± 0,10**
Гликоген, мкмоль г	22,0 ± 1,70	12,7 ± 1,24*	18,3 ± 0,84**	16,1 ± 1,03
Лактат, мкмоль г	0,93 ± 0,07	1,21 ± 0,06*	1,10 ± 0,05	0,98 ± 0,06**

получавших пестицид. Соответственно индекс Паулса в группе «2,4-Д + альгинат» превосходил показание чисто пестицидной группы в 2,4 раза. Энергетический резерв в ткани желудка при потреблении альгината сохранялся на более высоком уровне: содержание АТФ и гликогена отличалось от уровня контроля на 11 и 7% (в группе «2,4-Д» – 24 и 24% соответственно). В то же время в ткани желудка менее выражен гликолиз: содержание лактата было выше только на 10% по сравнению с таковым у животных, не получавших препарат – на 30% (табл.3).

Детали защитного действия при поражении желудка оффициального препарата сравнения ранитидина не рассматривается, поскольку это общеизвестно из ветеринарной фармакологии [4]. Как показано в табл. 1-3, гастропротективная активность альгината незначительно ниже, чем у ранитидина.

Представленные в статье дан-

ные весьма убедительно свидетельствуют о гастропротективном действии альгината. Он не предотвращал полностью развитие деструктивных повреждений и нарушение трофики желудка, но снижал риск развития глубокой патологии.

Работ, свидетельствующих о влиянии альгинатов на энергетический статус ткани желудка животных и человека, являющегося ведущим в обеспечении полноценного функционирования органа, нет. Известно их гемостатическое действие и способность защищать мембраны слизеобразующих клеток в условиях повышенной кислотности [9]. Профилактическое введение альгината кальция существенно ослабляло поражение желудка индометацином и жесткой иммобилизацией-подвешиванием [2]. На волонтерах и собаках показано, что введение индометацина в сочетании с альгинатом вызывает меньшее поражение желудка, чем он сам [15]. Более 35 лет препа-

раты на основе альгинатов используются в гастроэнтерологии при лечении изжоги и кислотного рефлюкса, диспепсий разного генеза, гастроэзофагеальном, дуодено-гастральном и ларингофарингеальном рефлюксе [5, 10, 13]. В частности, коммерческий препарат Gaviscon (одна таблетка содержит 200 мг альгината, 80 мг гидроксида алюминия, 70 мг бикарбоната натрия, 20 мг трисиликата магния) эффективен, когда применяется сам и в сочетании с антисекреторными агентами, например, циметидином, при симптомах кислотного рефлюкса у пациентов, здоровых волонтеров, подростков, детей и беременных. Механизм защитного действия альгинатов связан с их быстрой способностью в кислой среде желудка образовывать в течение секунд (in vitro) и минут (in vivo) вязкий гель, который действует как муко- и цитопротектор [3].

**Заключение.** Альгинат натрия повышает резистентность желудка к действию ulcerогенных факторов различной природы: эмоционального стресса, нестероидного противовоспалительного препарата индометацина и пестицида 2,4-Д, значительно ослабляя вызываемые ими деструктивные и метаболические нарушения. Одним из механизмов гастропротективного действия альгината натрия при ульцерации желудка является его энергостабилизирующий эффект. Представленные данные позволяют рекомендовать альгинат натрия в превентивных и лечебных целях в ветеринарии при заболеваниях желудка в сочетании с базисной терапией.

Таблица 3

Влияние альгината натрия на гастропатию крыс, вызванную пестицидом 2,4-Д

Показатель	Группа животных			
	1.Контроль	2. 2,4-Д	3. 2,4-Д + альгинат	4. 2,4-Д + ранитидин
Число животных с поражением СОЖ, %		87,5	75	87,5
Степень поражения, шт.		9,6 ± 1,84	4,7 ± 1,14*	3,7 ± 0,72**
Общая протяженность поражений, мм		13,2 ± 2,28	7,2 ± 1,65	6,4 ± 1,21**
Индекс Паулса		8,4	3,5	3,2
Гастропротективная активность			2,40	2,62
АТФ, мкмоль г	1,89 ± 0,08	1,44 ± 0,09*	1,68 ± 0,07	1,74 ± 0,07**
Гликоген, мкмоль г	19,4 ± 1,24	14,7 ± 1,04*	18,1 ± 0,73**	18,9 ± 0,65**
Лактат, мкмоль г	0,81 ± 0,07	1,05 ± 0,06*	0,89 ± 0,04**	0,87 ± 0,05**

### Литература

1. Кондрахин И., Левченко В. Диагностика и терапия внутренних болезней животных. М. : Аквариум-Пресс, 2005. 830 с.
2. Крылова С. Г., Хотимченко Ю. С., Зуева Е. П. и др. Гастрозащитное действие некрахмальных полисахаридов природного происхождения // Бюл. эксперим. биологии и фармакологии. Т. 142. № 10. С. 437-440.
3. Мандель К. Г., Дегги Б. П., Броди Д. А., Джейкоби Г. И. Альгинат-рафтовые составы в лечении изжоги и кислотного рефлюкса: обзор литературы // Эксперим. клин. гастроэнтерология. 2008. № 4. С. 64-77.
4. Субботин В. М., Александров И. Д. Ветеринарная фармакология. М. : Колос, 2004. 720 с.
5. Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Обоснование и перспективы применения гевискона – нового для России альгинатсодержащего лекарства в лечении кислотозависимых болезней пищеварительной системы // Эксперим. клин. гастроэнтерология. 2007. № 4. С. 41-46.
6. Хотимченко Ю. С., Ермак И. М., Бедняк А. Е. и др. Фармакология некрахмальных полисахаридов // Вест.ДВО РАН. 2005. № 1. С. 72-82.
7. Blickslager A. T., Jones S. L., Grondahl M.-L. et al. Pathophysiology of gastrointestinal tract / Veterinary pathophysiology. Iowa: Blackwell Publishing, 2004. P. 111-142.
8. Food polysaccharides and their applications / Eds. A. M. Stephen, G. O. Phillips, P. A. Williams. New York: CRC Press, 2006. 733 p.
9. Gyven K.C., Gyvener B., Gyler E. Pharmacological activities of marine algae / Introduction to Applied Phycology. Hague: SPV Academic Publishing, 1990. P. 67-92.
10. Hammer H. F. Reflux-associated laryngitis and laryngopharyngeal reflux: a gastroenterologist's point of view // Dig. Dis. 2009. Vol. 27, № 1. P. 14-17.
11. Lee P. Toxicology NSAIDs // Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Chichester : John Wiley, 2009. P. 475-482.
12. McClure S. R., Carithers D. S., Gross S. J. Gastric ulcer development in horses in a stimulated show or training environment // J. Am. Vet. Assoc. 2005. Vol. 227, №5. P.775-777.
13. Nagaoka V., Shibata H., Kimura-Takagi I. et al. Anti-ulcer effect and biological activities of polysaccharides from marine algae // Biofactos. 2000. Vol. 12, № 1 – 4. – P. 267-274.
14. Pauls F. N., Wick A. M., McKay E. M. An assay method for anti-ulcer substances // Gastroenterology. №. 8. P. 774-782.
15. Shiraishi S., Imai T., Iwaoka D., Otagiri M. Improvement of absorption rate of indomethacin and reduction of stomach irritation by alginate dispersions // J. Pharm. Pharmacol. 1991. Vol. 43, № 9. P. 615-620.