



НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА В КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Лычкова А. Э., Пузиков А. М.

Московский клинический научно-практический центр ДЗМ

NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THE CORRECTION OF EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS

Lychkova A. E., Puzikov A. M.

Лычкова Алла Эдуардовна, д.м.н., зав. Лабораторией клинической физиологии МКНЦ

Пузиков Александр Михайлович, сотрудник Лаборатории клинической физиологии МКНЦ

Lychkova Alla E., MD, Head, Laboratory of Clinical Physiology MKNTS

Puzikov Alexander, member of the Laboratory of Clinical Physiology MKNTS

Лычкова

Алла Эдуардовна

Lychkova Alla E.

E-mail:

lychkova@mail.ru

Резюме

Исследовали влияние нестероидных противовоспалительных средств на электромоторную активность гладких мышц подвздошной, слепой и восходящего отдела толстой кишки крысы при моделировании язвенного колита. Показано, что блокаторы ЦОГ-2 нормализуют электромоторную активность илео-асцендо комплекса, снижают круглоклеточную инфильтрацию слизисто-подслизистого слоя и восстанавливают тканевой кровоток.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства, язвенный колит, электромиограмма

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 107 (7):59–63

Summary

Non-steroidal anti-inflammatory drugs influence the electromyogram of smooth muscle of ileum, the cecum and the ascending portion of the colon in rats during ulcerative colitis was investigated. It was shown that COX-2 inhibitors normalized the electromotor activity of ileo-ascendo complex, lowered infiltration of round cells in mucous-submucosal tissue and blood flow.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, ulcerative colitis, electromyogram

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 107 (7):59–63

Клинические исследования убедительно доказывают, что нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) могут предотвратить многочисленные виды рака, в частности рака прямой кишки [1, 2, 3]. Нестероидные противовоспалительные средства (целебрекс, кетанов, кетонал) являются селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [4, 5]. ЦОГ-1 и ЦОГ-2 индуцируются в ответ на воспалительный процесс, что приводит к синтезу и накоплению воспалительных простаноидов (в частности, ПГЕ 2). Возникающие воспаление, отек и болевой синдром характеризуют избыточное нахождение в ткани ЦОГ-2. Простагландины усиливают ощущение боли, инициируя воспаление ткани в месте ее повреждения. Нестероидные противовоспалительные

препараты наряду с противовоспалительным действием оказывают и обезболивающий эффект [6,7]. Целебрекс не ингибирует ЦОГ-1, следовательно, не влияет на простаноиды, синтезируемые за счет активации ЦОГ-1, и, благодаря этому, не препятствует развитию процессов, связанных с действием ЦОГ-1 в тканях (язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, перфорации, обструкции). Влияние НПВС, ингибирующих ЦОГ-2, на течение экспериментального язвенного колита недостаточно исследовано.

Цель настоящего исследования — установить возможное протективное действие кетонала, кетанова и целебрекса при экспериментальном язвенном колите.

Материал и методы исследования

Эксперименты проводились на 24 крысах весом 200–250 г. Экспериментальный язвенный колит создавали путем введения 45–50 % спиртового раствора пикрилсульфоновой кислоты в просвет слепой кишки. В течение 10 дней 6 крысам вводили кетонал 0,5 мг/кг внутримышечно, 6 животным — кетанов 0,4 мг/кг внутримышечно и 12 животным целебрекс в дозе 1,5 мг/кг — 6 животным и 2,5 мг/кг внутримышечно — 6 крысам. Контрольную группу составили 6 экспериментальных животных, которым проводили инъекцию физиологического раствора. На 11-й день эксперимента в щадящих условиях проводили лапаротомию и регистрировали электромиограмму (ЭМГ) подвздошной и слепой кишки и восходящего отдела толстой кишки с помощью серебряных электродов с площадью контактной поверхности 1,5–2,0 мм². Регистрировали

частоту и амплитуду медленных волн, частоту (количество на 1 медленную волну) и амплитуду спайков.

Морфологическое исследование слепой кишки проводили на 11-й день эксперимента. Ткань фиксировали по стандартной методике и окрашивали гематоксилином и эозином.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ Statistica-6. Все количественные данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm m$. Для обработки полученных данных применялся критерий Стьюдента (t) с последующим определением уровня достоверности различий (p) и критерия χ^2 . Различия между средними значениями считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование влияния кетонала на развитие язвенного колита

Подвздошная кишка. Фоновая частота медленноволновой ЭМГ составляла $10,0 \pm 0,9$ в мин, амплитуда $0,1 \pm 0,012$ мВ. Частота спайков составила $1,0 \pm 0,2$, амплитуда $0,01 \pm 0,003$ мВ.

Слепая кишка. Фоновая ЭМГ гладких мышц слепой кишки представлена частотными и амплитудными характеристиками. Частота

медленных волн ЭМГ составила $7,3 \pm 0,6$ в мин, амплитуда — $0,1 \pm 0,017$ мВ. Частота спайков составила $1,0 \pm 0,18$, амплитуда $0,01 \pm 0,0013$ мВ.

Восходящий отдел толстой кишки. Фоновая частота медленных волн ЭМГ кишки составляла $6,3 \pm 0,48$ в мин, амплитуда — $0,12 \pm 0,015$ мВ. Частота спайков составила $0,8 \pm 0,06$, амплитуда $0,01 \pm 0,0016$ мВ.

Моделирование язвенного колита

Подвздошная кишка. Частота медленноволновой ЭМГ в условиях развития язвенного колита составила $8,0 \pm 0,7$ в мин (снижение на 20 %, $p < 0,05$), амплитуда составила $0,08 \pm 0,007$ мВ (снижение на 20 %, $p < 0,05$). Частота спайков составила $0,65 \pm 0,08$ (снижение на 35 %, $p < 0,05$), при стабильной амплитуде спайков.

Слепая кишка. Частота медленноволновой ЭМГ в условиях развития язвенного колита составила $4,1 \pm 0,3$ в мин (снижение на 43,8 %, $p < 0,05$), амплитуда составила $0,07 \pm 0,002$ мВ (снижение на 30 %, $p < 0,05$). Частота спайков составила $0,85 \pm 0,01$

(снижение на 15 %, $p < 0,05$), при стабильной амплитуде спайков.

Восходящий отдел толстой кишки. Частота медленных волн ЭМГ в условиях развития язвенного колита снизилась до $4,6 \pm 0,35$ в мин (снижение на 28,5 %, $p < 0,05$), амплитуда снизилась вдвое, составив $0,06 \pm 0,002$ мВ ($p < 0,05$). Частота спайков составила $0,4 \pm 0,02$ (снижение на 50 %, $p < 0,05$), при стабильной амплитуде спайков. Моделирование язвенного колита снижает моторную функцию всех исследованных отделов кишечника.

Влияние кетонала на развитие ЯК

Подвздошная кишка. Введение кетонала восстанавливает частоту медленноволновой ЭМГ до $9,8 \pm 0,75$ в мин (увеличение на 22,5 %, $p < 0,05$), при снижении

амплитуды $0,05 \pm 0,008$ мВ (снижение на 37,5 %, $p < 0,05$). При этом частота спайков увеличивается до $2,5 \pm 0,18$ (3,8 раза, $p < 0,05$) при стабильной амплитуде.

Слепая кишка. Введение кетонала увеличивает частоту медленноволновой ЭМГ слепой кишки до $8,6 \pm 0,7$ в мин (109 %, $p < 0,05$), при увеличении амплитуды до $0,1 \pm 0,04$ мВ (30 %, $p < 0,05$). Частота спайков увеличилась до $0,9 \pm 0,09$ (123,5 %, $p < 0,05$), амплитуда — до $0,04 \pm 0,0016$ мВ (4-х кратное увеличение).

Восходящий отдел толстой кишки. Введение кетонала сопровождается увеличением

частоты медленных волн ЭМГ до $7,4 \pm 0,6$ в мин (увеличение на 60,6 %, $p < 0,05$), амплитуда — до $0,08 \pm 0,004$ мВ (увеличение на 33,4 %, $p < 0,05$). Частота спайков увеличилась до $0,5 \pm 0,04$, (25 %, $p < 0,05$) при стабильной амплитуде. 10-дневное введение кетонала нормализует моторную функцию исследуемых отделов кишки при язвенном колите.

Исследование влияния кетанова на развитие язвенного колита

Подвздошная кишка. Фоновая частота медленноволновой ЭМГ составляла $10,5 \pm 0,9$ в мин, амплитуда $0,07 \pm 0,005$ мВ. Частота спайков составила $0,8 \pm 0,06$, амплитуда $0,01 \pm 0,003$ мВ.

Слепая кишка. Частота медленных волн ЭМГ составила $7,0 \pm 0,6$ в мин, амплитуда — $0,1 \pm 0,014$ мВ.

Частота спайков составила $1,0 \pm 0,09$ в мин, амплитуда $0,01 \pm 0,0025$ мВ.

Восходящий отдел толстой кишки. Фоновая частота медленных волн ЭМГ кишки составляла $7,0 \pm 0,57$ в мин, амплитуда — $0,1 \pm 0,03$ мВ. Частота спайков составила $0,8 \pm 0,04$, амплитуда $0,01 \pm 0,002$ мВ.

Моделирование язвенного колита

Подвздошная кишка. Частота медленноволновой ЭМГ в условиях развития язвенного колита составила $5,8 \pm 0,42$ в мин (снижение на 43,9 %, $p < 0,05$), амплитуда составила $0,08 \pm 0,004$ мВ (повышение на 14 %, $p < 0,05$). Частота спайков составила $0,65 \pm 0,05$ (снижение на 18,8 %, $p < 0,05$), при стабильной амплитуде.

Слепая кишка. Частота медленноволновой ЭМГ в условиях развития язвенного колита составила $4,4 \pm 0,4$ в мин (снижение на 37 %, $p < 0,05$), при стабильной амплитуде. Частота спайков составила

$0,9 \pm 0,08$ (снижение на 11,1 %, $p < 0,05$), при стабильной амплитуде.

Восходящий отдел толстой кишки. Частота медленных волн ЭМГ в условиях развития язвенного колита снизилась до $4,3 \pm 0,4$ в мин (снижение на 38,5 %, $p < 0,05$), амплитуда снизилась до $0,08 \pm 0,0035$ мВ (20 %, $p < 0,05$). Частота спайков составила $0,6 \pm 0,03$ (снижение на 25 %, $p < 0,05$), при стабильной амплитуде спайков. Моделирование язвенного колита сопровождается снижением моторной функции всех исследованных отделов кишечника.

Влияние кетанова на развитие ЯК

Подвздошная кишка. Введение кетанова восстанавливает частоту медленноволновой ЭМГ до $8,0 \pm 0,5$ в мин (увеличение на 36,9 %, $p < 0,05$), при увеличении амплитуды до $0,18 \pm 0,04$ мВ (увеличение на 105 %, $p < 0,05$). При этом частота спайков увеличивается до $0,8 \pm 0,03$ (на 23,1 %, $p < 0,05$) при увеличении амплитуды до $0,02 \pm 0,005$ (вдвое, $p < 0,05$).

Слепая кишка. Введение кетанова восстанавливает частоту медленноволновой ЭМГ слепой кишки до $6,0 \pm 0,44$ в мин (36,6 %, $p < 0,05$), при увеличении амплитуды до $0,12 \pm 0,08$ мВ (увеличение на 20 %, $p < 0,05$).

$p < 0,05$). Частота спайков остается стабильной при увеличении амплитуды в 3 раза.

Восходящий отдел толстой кишки. Введение кетанова сопровождается увеличением частоты медленных волн ЭМГ до $5,5 \pm 0,52$ в мин (увеличение на 27,9 %, $p < 0,05$), при стабильной амплитуде. Частота спайков увеличилась до $1,0 \pm 0,032$ (66,7 %, $p < 0,05$) при увеличении амплитуды спайков втрое. Таким образом, кетанов восстанавливает моторную функцию подвздошной, слепой и восходящего отдела толстой кишки, прежде всего, за счет увеличения возбудимости гладкомышечных клеток.

Исследование влияния целебрекса на развитие язвенного колита

Подвздошная кишка. Фоновая частота медленноволновой ЭМГ составляла $10,2 \pm 0,9$ в мин, амплитуда $0,1 \pm 0,02$ мВ. Частота спайков составила $0,9 \pm 0,07$, амплитуда $0,01 \pm 0,0013$ мВ.

Слепая кишка. Частота медленных волн ЭМГ составила $7,2 \pm 0,5$ в мин, амплитуда — $0,1 \pm 0,02$ мВ.

Частота спайков составила $1,0 \pm 0,1$ в мин, амплитуда $0,01 \pm 0,0012$ мВ.

Восходящий отдел толстой кишки. Фоновая частота медленных волн ЭМГ двенадцатиперстной кишки составляла $6,8 \pm 0,5$ в мин, амплитуда — $0,1 \pm 0,01$ мВ. Частота спайков составила $0,8 \pm 0,05$, амплитуда $0,01 \pm 0,003$ мВ.

Моделирование язвенного колита

Подвздошная кишка. Частота медленноволновой ЭМГ в условиях развития язвенного колита составила $5,0 \pm 0,42$ в мин (снижение на 50,9 %, $p < 0,05$), амплитуда составила $0,05 \pm 0,001$ мВ (повышение на 50 %, $p < 0,05$). Частота спайков составила $2,0 \pm 0,11$ (повышение на 122 %, $p < 0,05$), при увеличении амплитуды спайков вдвое.

Слепая кишка. Частота медленноволновой ЭМГ в условиях развития язвенного колита составила $4,8 \pm 0,3$ в мин (снижение на 33,4 %, $p < 0,05$), при увеличении амплитуды втрое. Частота спайков

составила $1,5 \pm 0,18$ (повышение на 50 %, $p < 0,05$), при увеличении амплитуды спайков вдвое.

Восходящий отдел толстой кишки. Частота медленных волн в условиях развития язвенного колита снизилась до $4,3 \pm 0,3$ в мин (снижение на 36,7 %, $p < 0,05$), при стабильной амплитуде. Частота спайков составила $0,5 \pm 0,03$ (снижение на 37,5 %, $p < 0,05$), при стабильной амплитуде спайков. Моделирование язвенного колита сопровождается снижением моторной функции всех исследованных отделов кишечника.

Влияние целебрекса в дозе 1,5 мг/кг

Подвздошная кишка. Целебрекс восстанавливает частоту медленноволновой ЭМГ до $7,0 \pm 0,45$ в мин (увеличение на 40 %, $p < 0,05$), при увеличении амплитуды до $0,11 \pm 0,03$ мВ (увеличение на 120 %, $p < 0,05$). При этом частота спайков увеличивается до $3,0 \pm 0,08$ (на 50 %, $p < 0,05$) при увеличении амплитуды до $0,03 \pm 0,004$ (увеличение на 50 %, $p < 0,05$).

Слепая кишка. Введение целебрекса восстанавливает частоту медленноволновой ЭМГ слепой кишки до $6,0 \pm 0,8$ в мин (20 %, $p < 0,05$), при увеличении амплитуды до $0,07 \pm 0,03$ мВ

Влияние целебрекса в дозе 2,5 мг/кг

Подвздошная кишка. Введение целебрекса восстанавливает частоту медленноволновой ЭМГ до $8,0 \pm 0,5$ в мин (увеличение на 60 %, $p < 0,05$), при увеличении амплитуды до $0,14 \pm 0,02$ мВ (увеличение на 180 %, $p < 0,05$). При этом частота спайков увеличивается до $3,0 \pm 0,07$ (на 50 %, $p < 0,05$) при увеличении амплитуды до $0,03 \pm 0,005$ (увеличение на 50 %, $p < 0,05$).

Слепая кишка. Введение целебрекса восстанавливает частоту медленноволновой ЭМГ слепой кишки до $6,6 \pm 0,9$ в мин (37,5 %, $p < 0,05$), при увеличении амплитуды до $0,1 \pm 0,02$ мВ (увеличение в 3,3 раза). Частота спайков увеличивается до $4,0 \pm 0,14$ (на 166,6 %, $p < 0,05$) при увеличении амплитуды до $0,03 \pm 0,0012$ (увеличение на 50 %, $p < 0,05$).

Восходящий отдел толстой кишки. Введение целебрекса сопровождается увеличением частоты медленных волн ЭМГ до $8,0 \pm 0,5$ в мин (увеличение на

(увеличение на 134 %, $p < 0,05$). Частота спайков увеличивается до $2,0 \pm 0,11$ (на 25 %, $p < 0,05$) при стабильной амплитуде.

Восходящий отдел толстой кишки. Введение целебрекса сопровождается увеличением частоты медленных волн ЭМГ до $6,0 \pm 0,38$ в мин (увеличение на 39 %, $p < 0,05$), при стабильной амплитуде. Частота спайков увеличилась до $1,0 \pm 0,01$ (100 %, $p < 0,05$) при увеличении амплитуды спайков втрое. 10-дневное введение целебрекса в низкой дозе увеличивает моторную функцию исследуемых отделов кишки при ЯК.

86 %, $p < 0,05$), при увеличении амплитуды до $0,14 \pm 0,02$ мВ (увеличение на 40 %, $p < 0,05$). Частота спайков увеличилась до $5,0 \pm 0,14$ (в 9 раз) при увеличении амплитуды до $0,02 \pm 0,003$ (увеличение на 50 %, $p < 0,05$).

Целебрекс в малой дозе восстанавливает электромоторную активность кишки за счет увеличения спайковой ЭМГ. Увеличение дозы целебрекса в значительной степени восстанавливает как медленноволновую, так и спайковую ЭМГ, то есть в целом моторную функцию кишки.

Таким образом, введение нестероидных противовоспалительных препаратов, тормозящих синтез простагландинов, приводит к увеличению, прежде всего, спайковой активности подвздошной, слепой и восходящего отдела толстой кишки, причем, увеличение амплитудно-частотных характеристик ЭМГ исследуемых отделов кишки на фоне действия целебрекса носит дозозависимый характер.

Морфологическое исследование

На 11-й день развития ЯК в слизистой оболочке слепой кишки крыс выявляется обширная зона хронического воспаления. Слизистая оболочка слепой кишки неравномерно отечна. В поверхностном эпителии видны участки десквамации и деструкции эпителиальных клеток. В субэпителиальной области отмечается инфильтрация лимфоцитами, фибробластами, лейкоцитами и плазматическими клетками. Обнаруживается картина крипт-абсцессов. Обнаружены также тучные клетки, находящиеся, преимущественно, в состоянии дегрануляции. Межклеточный матрикс неравномерно уплотнен. Выявляются зоны отека, имеющие разную протяженность. Кровеносные сосуды изменены. Вены резко расширены, многие из них кровенаполнены, наряду с эритроцитами в просвете сосудов можно видеть лимфоциты и полиморфноядерные лейкоциты. В некоторых расширенных венах образуются пристеночные микротромбы. Обращают на себя внимание некоторые вены, не содержащие форменных элементов с резким изменением стенки. В их просвете располагаются фрагменты десквамированного эндотелия. Базальная мембрана фрагментирована и разрушена на небольшом или значительном протяжении, что приводит к полной деструкции стенки. Кровеносные сосуды капиллярного типа содержат эритроциты.

Введение НПВС (кетанова) приводит к стиханию воспалительного процесса. Отмечается восстановление целостности эпителиального

слоя и колоноцитов. Сосуды подслизистого слоя обычного строения и диаметра. Круглоклеточная инфильтрация слизистого и подслизистого слоя минимальна. Количество бокаловидных клеток не увеличено. Тучные клетки без признаков дегрануляции. Дистрофия эпителия и лейкоцитарная инфильтрация отмечаются в отдельных полях зрения. Крипт-абсцессы не определяются (рис. 1)¹.

Таким образом, введение нестероидных противовоспалительных препаратов, тормозящих синтез простагландинов, приводит к увеличению спайков ЭМГ гладкомышечных клеток подвздошной, слепой и восходящего отдела толстой кишки и в целом восстановлению моторной функции исследуемого участка кишки. Введение кетанала практически полностью восстанавливает все параметры ЭМГ подвздошной кишки, способствует незначительному увеличению ЭМГ слепой кишки выше фонового уровня и оказывает разнонаправленное влияние на медленноволновую и спайковую активность восходящего отдела толстой кишки. Кетанов восстанавливает сниженную моторную функцию подвздошной кишки, в значительной мере нормализует ЭМГ слепой кишки и восходящего отдела толстой кишки. Целебрекс дозозависимо способствует восстановлению медленноволновой и спайковой ЭМГ подвздошной и слепой кишки и моторной функции восходящего отдела толстой кишки при ЯК.

1 На цветной вклейке в журнал.

Введение НПВС приводит к нормализации моторной функции исследуемых участков тонкой и толстой кишки и морфологически подтвержденному снижению воспалительного процесса. Колопротективное действие кетанова осуществляется за счет снижения воспалительной инфильтрации слизистого и подслизистого слоя и исчезновения крипт-абсцессов, восстановления кровоснабжения области поражения.

Кетанов и высокие дозы целебрекса изменяют хроно-инотропные взаимоотношения в гладких

мышцах исследуемых отделов тонкой и толстой кишки. Протективное действие кетанова при язвенном колите может быть связано не только с блокадой ЦОГ-2 и снижением выработки провоспалительных простагландинов, но и с другими механизмами действия препарата, например, с его активностью в отношении гистаминергической и серотонинергической систем, о чем можно судить по состоянию тучных клеток и по нормализации кровоснабжения области язвенного колита.

Литература

1. *Парфенов А. И.* Энтерология. 2-е изд. М., Мед инф аг-во, 2009.— 886 с.
2. *Parfiniewicz B., Pendzich J., Gruchlik A. et al.* Impact of celecoxib on soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble e-cadherin concentrations in human colon cancer cell line cultures exposed to phytic acid and TNF-alpha. *Acta Pol Pharm.* 2012 Nov-Dec;69 (6):1283–90.
3. *Deng Y., Su Q., Mo J. et al.* Celecoxib downregulates CD133 expression through inhibition of the Wnt signaling pathway in colon cancer cells. *Cancer Invest.* 2013 Feb;31 (2):97–102.
4. *Muller N., Schwarz M. J., Dehning S. et al.* The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry.* 2006 Jul;11 (7):680–4.
5. *Muller N., Riedel M., Schwarz M. J.* Psychotropic effects of COX-2 inhibitors — a possible new approach for the treatment of psychiatric disorders. *Pharmacopsychiatry.* 2004 Nov;37 (6):266–9.
6. *Karadas B., Kaya T., Gulturk S. et al.* Additive interaction of intraperitoneal dexmedetomidine and topical nimesulide, celecoxib, and DFU for antinociception. *Eur J Pharmacol.* 2007 Feb 5;556 (1–3):62–8.
7. *Devillier P.* Pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and ENT pathology. *Presse Med.* 2001 Dec 22–29;30 (39–40 Pt 2):70–9.

К статье

Нестероидные противовоспалительные средства в коррекции экспериментального язвенного колита
(стр. 59–63).

Рисунок 1.

Экспериментальный
язвенный колит у крысы
в условиях введения кетано-
ва. Окраска гематоксилином
и эозином.
Ув. × 250.

