

## **ФАРМАКОКОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ СТРЕССОВОМ УЛЬЦЕРОГЕНЕЗЕ**

Изучено состояние слизистой оболочки и липидный спектр тканевых структур тонкого кишечника при действии стрессового ulcerогенного фактора на фоне введения димефосфона.

В настоящее время многие исследователи признают роль свободно-радикального окисления липидов в патогенезе различных заболеваний. На фоне действия стрессового ulcerогенного фактора происходит стимуляция активности симпатoadреналовой системы, развивается гипоксия тканей, в результате активируется липолиз с избыточной мобилизацией жирных кислот. Увеличение количества свободных жирных кислот активизирует, в свою очередь, их свободно-радикальное окисление.

Одним из наиболее важных патогенетических механизмов, связанных с процессами свободно-радикального окисления, является способность образующихся свободных радикалов вступать в реакцию с фосфолипидами клеточных мембран. В результате наступают структурные изменения мембран, происходит обеднение фосфолипидами, нарушение проницаемости, потеря эластических свойств вплоть до разрыва мембран [1].

По данным литературы, традиционная противоязвенная терапия не приводит к нормализации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. В последние годы возникло новое направление в лечении эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны препаратами с антиоксидантной направленностью – природными и синтетическими антиоксидантами, т.к. именно это звено патогенетических механизмов является точкой приложения их действия [2, 3].

### **1. Материалы и методы исследования**

В основу работы положены экспериментальные исследования на 40 половозрелых белых крысах обоего пола средней массой 200–250 г. На экспериментальных животных при моделировании «стрессовой» язвы исследовали процесс ulcerогенеза, а также изменения липидного гомеостаза тканевых структур тонкого кишечника.

Моделирование язвенных дефектов производили по способу С. В. Аничкова и И. С. Заводской (1965). Крыс не кормили в течение 24 ч, затем фиксировали на доске в положении лежа на спине при пониженной температуре окружающей среды до 12 ч, вводили в передние лапы игольчатые электроды и в течение 3 ч раздражали импульсами электрического тока от стимулятора ППМ-1 при напряжении 5–10 В, частоте 50 Гц, продолжительностью импульса 50 мс.

Через 12 ч животных выводили из опыта путем передозировки эфирного наркоза. Производили лапаротомию и биопсию тонкого кишечника. При вскрытии оценивали состояние слизистой оболочки, определяли характер ее повреждений, которые подразделяли на точечные кровоизлияния, эрозии и язвы. Дифференциальную диагностику изменений со стороны слизистой

оболочки тонкой кишки осуществляли при помощи бинокулярной лупы с 6-кратным увеличением, а также путем микроскопических исследований: микропрепараты подвергались окраске гематоксилин-эозином. Для каждого вида повреждений слизистой оболочки рассчитывали «язвенный индекс» Паулса. В опытной группе животных для исследования влияния на показатели ulcerogenesis и активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) включили препарат, обладающий антиоксидантным действием, – 15 % раствор димефосфона из расчета 50 мг/кг массы тела внутримышечно.

В работе применялись следующие методы исследования:

– экстракция липидов из тканей методом хроматографического анализа (тонкослойная хроматография) (Дж. А. Хиггинс, 1990; V. E. Vaskovsky et al., 1975);

– количественное определение липидов. Молекулярный анализ проводили на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software).

## 2. Основные результаты исследования

При анализе слизистой оболочки тонкой кишки отмечено, что деструктивные изменения наблюдались у всех животных опытной группы (таблица 1).

Таблица 1  
Характер повреждений слизистой оболочки тонкой кишки при применении димефосфона на модели стрессового ulcerogenesis

| Показатели                                                         | Виды деструкций        | Контрольная группа |     | Опытная группа    |     |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|-----|-------------------|-----|
|                                                                    |                        | <i>n</i>           | %   | <i>n</i>          | %   |
| Количество животных в группе ( <i>n</i> ); пораженные животные (%) | Точечные кровоизлияния | 20                 | 100 | 20                | 100 |
|                                                                    | Эрозии                 | 20                 | 100 | 20                | 100 |
|                                                                    | Язвы                   | 20                 | 100 | 20                | 100 |
| Среднее число деструкций на одно животное, $M \pm m$               | Точечные кровоизлияния | $21,1 \pm 1,12$    |     | $14,4 \pm 0,51^*$ |     |
|                                                                    |                        | 100 %              |     | 68,25 %           |     |
|                                                                    | Эрозии                 | $16,1 \pm 0,72$    |     | $6,8 \pm 0,31^*$  |     |
|                                                                    |                        | 100 %              |     | 42,23 %           |     |
|                                                                    | Язвы                   | $11,0 \pm 0,55$    |     | $4,3 \pm 0,44^*$  |     |
|                                                                    |                        | 100 %              |     | 39,09 %           |     |
| Индекс Паулса                                                      | Точечные кровоизлияния | 21,1               |     | 14,4              |     |
|                                                                    | Эрозии                 | 16,1               |     | 6,8*              |     |
|                                                                    | Язвы                   | 11,0               |     | 4,3*              |     |

**Примечание.** \* – динамика показателей, достоверно отличающихся от контроля ( $p < 0,05$ ).

По отношению к контрольной группе обнаружено уменьшение количества точечных кровоизлияний на 31,75 % ( $p < 0,05$ ). Однако индекс Паулса при этом не изменялся. Выявлено снижение по отношению к контролю числа эрозий на 57,77 % ( $p < 0,05$ ). Индекс Паулса для эрозий снизился в 2,4 раза и

составил 6,8. Количество язвенных дефектов в опытной группе по сравнению с контролем уменьшилось на 60,91 % ( $p < 0,05$ ). Индекс Паулса при этом снизился в 2,6 раза и равнялся 4,3. Полученные данные свидетельствуют о наличии протективных свойств у димефосфона, обусловленных антистрессорным эффектом.

По данным Е. М. Крепса [4], адаптация организма в ответ на стрессовое воздействие во многом осуществляется благодаря перестройкам в мембранах клеток, прежде всего в их липидном бислое. Поэтому по степени выраженности качественных и количественных изменений липидов клеточных мембран можно судить о характере адаптационного ответа организма и эффективности проводимой терапии.

Липидный спектр тканевых структур тонкой кишки при моделировании стрессового ulcerogenez на фоне использования димефосфона был подвержен изменениям достоверным изменениям. Так, в ткани указанного органа по сравнению с контрольной группой наблюдалось уменьшение уровня моноацилглицеролов на 50,0 % ( $p < 0,05$ ), холестерина – на 19,15 % ( $p < 0,05$ ), свободных жирных кислот – на 55,02 % ( $p < 0,05$ ), суммарных фосфолипидов – на 7,90 % ( $p < 0,05$ ) (таблица 2). Происходило выраженное увеличение содержания нейтральных липидов – триацилглицеролов и эфиров холестерина на 243,02 и 90,68 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень диацилглицеролов нормализовался (рис. 1).

Таблица 2

Липидный спектр тканевых структур тонкой кишки при моделировании стрессового ulcerogenez на фоне использования димефосфона ( $M \pm m$ ), %

| Показатель               | Норма            | Контрольная группа | Опытная группа                      |
|--------------------------|------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Суммарные фосфолипиды    | 28,73 $\pm$ 0,37 | 25,43 $\pm$ 0,43*  | <b>23,42 <math>\pm</math> 0,61*</b> |
| Моноацилглицеролы        | 1,15 $\pm$ 0,03  | 3,27 $\pm$ 0,07*   | <b>1,49 <math>\pm</math> 0,09*</b>  |
| Холестерол               | 35,21 $\pm$ 0,74 | 26,32 $\pm$ 0,78*  | <b>21,28 <math>\pm</math> 0,88*</b> |
| Эфиры холестерина        | 18,43 $\pm$ 0,74 | 12,77 $\pm$ 0,35*  | <b>24,35 <math>\pm</math> 0,83*</b> |
| Диацилглицерол           | 3,04 $\pm$ 0,10  | 6,48 $\pm$ 0,31*   | <b>3,42 <math>\pm</math> 0,44</b>   |
| Свободные жирные кислоты | 7,75 $\pm$ 0,28  | 21,21 $\pm$ 0,75*  | <b>9,54 <math>\pm</math> 0,83*</b>  |
| Триацилглицеролы         | 5,37 $\pm$ 0,22  | 4,44 $\pm$ 0,23*   | <b>15,23 <math>\pm</math> 0,38*</b> |

**Примечание.** \* – достоверность изменений по отношению к норме при  $p < 0,05$ ; жирный шрифт – достоверность изменений по отношению к контролю при  $p < 0,05$ .

Изменения фосфолипидного спектра ткани тонкой кишки имели следующий характер: по сравнению с контрольной группой происходило значительное уменьшение уровня лизофосфолипидов на 50,97 % ( $p < 0,05$ ) (таблица 3). Значительно увеличилось содержание массивных фосфолипидов – фосфатидилинозита, фосфатидилсерина и фосфатидилхолина на 235,77; 75,76; 13,62 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень сфингомиелина и фосфатидилэтаноламина не отличался от нормы (рис. 2).

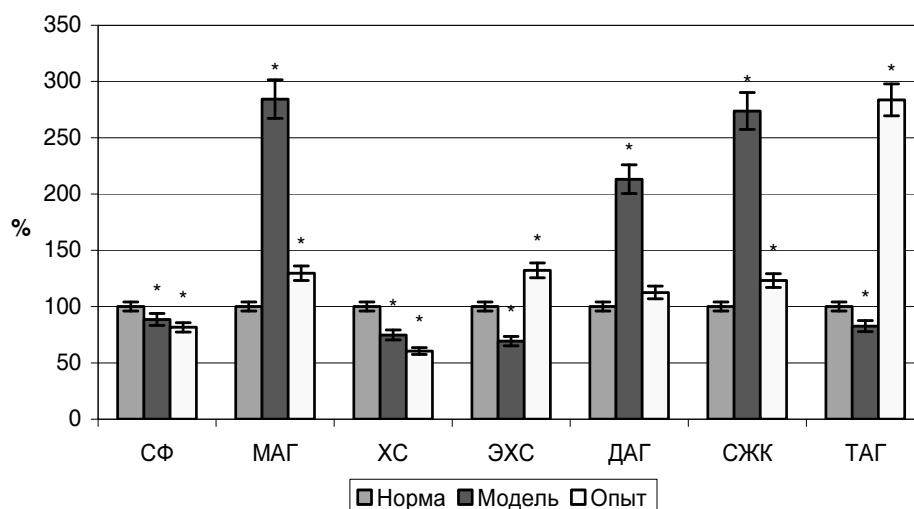


Рис. 1 Качественные и количественные изменения состава липидов ткани тонкой кишки при применении димефосфона на модели стрессового ulcerогенеза. Нормальные значения показателей приняты за 100 %. Звездочкой отмечены данные, изменение которых достоверно по отношению к норме

Таблица 3

Фосфолипидный спектр тканевых структур тонкой кишки при моделировании стрессового ulcerогенеза на фоне использования димефосфона ( $M \pm m$ ), %

| Показатель           | Норма            | Контрольная группа | Опытная группа                       |
|----------------------|------------------|--------------------|--------------------------------------|
| Сфингомиелин         | $20,42 \pm 0,36$ | $18,42 \pm 0,32^*$ | <b><math>20,53 \pm 0,53</math></b>   |
| Лизофосфолипиды      | $8,74 \pm 0,34$  | $20,17 \pm 0,46^*$ | <b><math>10,28 \pm 0,38^*</math></b> |
| Фосфатидилхолин      | $51,02 \pm 1,75$ | $39,73 \pm 1,78^*$ | <b><math>45,14 \pm 1,48^*</math></b> |
| Фосфатидилсерин      | $6,15 \pm 0,16$  | $5,28 \pm 0,21^*$  | <b><math>9,28 \pm 0,38^*</math></b>  |
| Фосфатидилинозит     | $3,22 \pm 0,12$  | $1,23 \pm 0,07^*$  | <b><math>4,13 \pm 0,16^*</math></b>  |
| Фосфатидилэтаноламин | $10,36 \pm 0,26$ | $15,07 \pm 0,32^*$ | <b><math>10,09 \pm 0,48</math></b>   |

**Примечание.** \* – достоверность изменений по отношению к норме при  $p < 0,05$ ; жирный шрифт – достоверность изменений по отношению к контролю при  $p < 0,05$ .

Использование димефосфона достоверно приводит к нивелированию липидных перестроек. Этот препарат, обладая антиоксидантным действием, купирует мембранодеструктивные процессы и тем самым ограничивает разрушение мембранных структур, способствующее массивному образованию язвенных дефектов. На фоне его действия увеличивается содержание суммарных фосфолипидов и фосфатидилхолина, уменьшается уровень свободных жирных кислот и лизоформ фосфолипидов, что свидетельствует о наличии у димефосфона мембранопротекторного эффекта.

Таким образом, точное представление о патофизиологических механизмах повреждения клеток тканей и органов, подвергнутых стрессу, в основе которых лежат нарушения в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, имеющих место при ulcerогенезе, диктуют необ-

ходимость включения антиоксидантов в комплексную терапию язвенно-деструктивных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

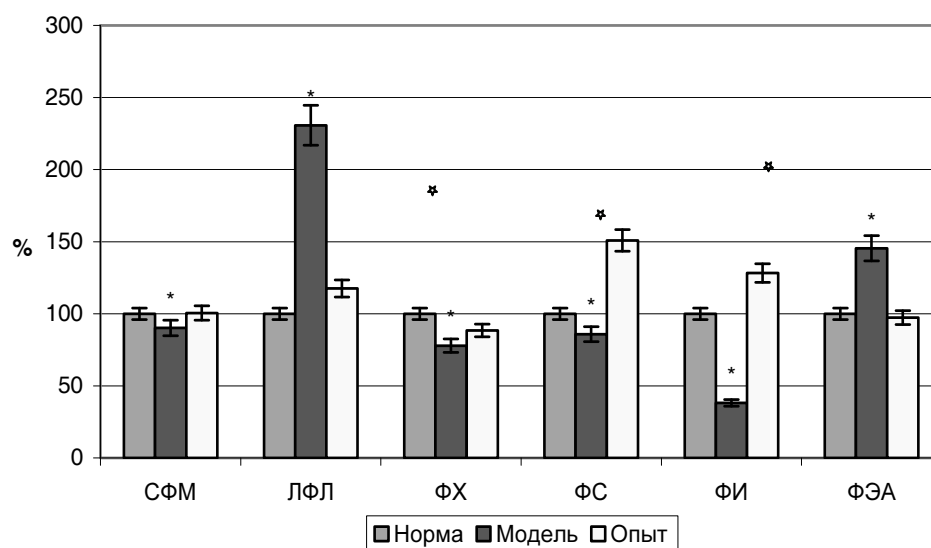


Рис. 2 Качественные и количественные изменения состава фосфолипидов ткани тонкой кишки при применении димефосфона на модели стрессового ulcerогенеза. Нормальные значения показателей приняты за 100 %. Звездочкой отмечены данные, изменение которых достоверно по отношению к норме

### Выводы

1. При действии стрессового ulcerогенного фактора в слизистой оболочке тонкой кишки развиваются язвенно-деструктивные поражения на фоне существенной модификации липидного спектра.

2. Использование димефосфона на модели стрессового ulcerогенеза приводит к уменьшению выраженности поражений слизистой оболочки тонкого кишечника.

3. Положительное влияние препарата по предупреждению язвообразования сопровождается восстановлением липидного метаболизма изученных тканевых структур.

### Список литературы

1. Неверов, И. В. Место антиоксидантов в комплексной терапии пожилых больных ИБС [Электронный ресурс] / И. В. Неверов. – Режим доступа: <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t9/n18/767.htm>
2. Яковлев, А. А. Клинические аспекты фармакотерапии и презентация нового в гастроэнтерологии / А. А. Яковлев, Н. А. Лукаш // Проблемы гиполактазии. – Смоленск, 1992. – С. 218–220.
3. Воронина, Т. А. Нейропсихотропные эффекты антиоксидантов и перспективные области их клинического применения / Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, К. Н. Дюмаев // Тез. докл. конгр. «Человек и лекарство». – М., 1997. – С. 252.
4. Крепс, Е. М. Липиды клеточных мембран / Е. М. Крепс. – Л., 1981. – С. 44–72.