

УДК 576:615.8:616-091:616-092

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ СВОЙСТВ НЕКОТОРЫХ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД РЕСПУБЛИКИ КАЛМЫКИЯ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО УЛЬЦЕРОГЕНЕЗА У КРЫС

Бадмаева Саглар Евгеньевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей биологии и физиологии, Калмыцкий государственный университет им. Б. Б. Городовикова, Российская Федерация, Республика Калмыкия, 358000, г. Элиста, ул. Пушкина, 11, badmaevase80@gmail.com

Аленикова Дарья Владимировна, магистрант кафедры общей биологии и физиологии, Калмыцкий государственный университет им. Б. Б. Городовикова, Российская Федерация, Республика Калмыкия, 358000, г. Элиста, ул. Пушкина, 11, dasha.alenikova@gmail.com

Эдляева Гиляна Менкеновна, магистрант кафедры общей биологии и физиологии, Калмыцкий государственный университет им. Б. Б. Городовикова, Российская Федерация, Республика Калмыкия, 358000, г. Элиста, ул. Пушкина, 11, edlyaeva1997@gmail.com

На территории Республики Калмыкия имеются значительные запасы природных лечебных минеральных вод, которые практически не освоены в бальнеологическом плане. Особое внимание привлекают минеральные воды месторождения Хар-Булук и Кислый, которые активно используются местным населением для лечения заболеваний широкого профиля, в том числе воспалительных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Однако до последнего времени не проводились комплексные научные исследования, обосновывающие перспективность медико-биологического освоения данных минеральных вод. В наших исследованиях с использованием трёх экспериментальных моделей язвообразования – стрессорной, перевязки пилоруса и этаноловой – были изучены протекторные противоязвенные свойства минеральных вод месторождений Хар-Булук и Кислый. Было показано, что минеральные воды этих двух источников в значительной степени повышают устойчивость слизистой оболочки желудка к воздействию различных ulcerогенных факторов, предотвращая развитие желудочных язв.

Ключевые слова: минеральные воды Калмыкии, этаноловые язвы, стрессорные язвы, слизистая оболочка желудка, перевязка пилоруса, периферические и центральные механизмы ulcerогенеза

COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIULCER PROPERTIES OF SOME MINERAL WATERS OF THE REPUBLIC OF KALMYKIA IN MODELING EXPERIMENTAL ULCEROGENESIS IN RATS

Badmaeva Saglar Evgenevna, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of General Biology and Physiology, Kalmyk State University named after B. B. Gorodovikov, 11 Pushkina St., Elista, 358000, Republic of Kalmykia, Russian Federation, badmaevase80@gmail.com

Alenikova Darya Vladimirovna, master's student, Department of General Biology and Physiology, Kalmyk State University named after B. B. Gorodovikov, 11 Pushkina St., Elista, 358000, Republic of Kalmykia, Russian Federation, dasha.alenikova@gmail.com

Edlyaeva Gilyana Menkenovna, master's student, Department of General Biology and Physiology, Kalmyk State University named after B. B. Gorodovikov, 11 Pushkina St., Elista, 358000, Republic of Kalmykia, Russian Federation, edlyaeva1997@gmail.com

On the territory of the Republic of Kalmykia there are significant reserves of natural curative mineral waters, which are practically not used balneologically. Special attention is attracted by the mineral waters of the Har-Buluk and Kislyj deposits, which are actively used by the local population for the treatment of different diseases of a wide profile, including inflammatory diseases of the gastrointestinal tract. However, until recently, no comprehensive scientific research that substantiates the prospects of medical and biological development of these mineral waters has been carried out. In our studies, using three experimental models of ulceration - stress, ligation of the pylorus and ethanol, the protective antiulcer properties of the two mineral water deposits, Har-Buluk and Kislyj, were studied. It was shown that the mineral waters of these two deposits significantly increase the resistance of the gastric mucosa to the influence of various ulcerogenic factors, preventing the development of gastric ulcers.

Keywords: mineral waters of Kalmykia, ethanol ulcers, stress ulcers, gastric mucosa, pylorus ligation, peripheral and central mechanisms of ulcerogenesis

Введение

Несмотря на многочисленность исследований, посвящённых проблемам стресса и вызванных им патологий, в мире наблюдается перманентно растущий уровень заболеваний, напрямую или косвенно опосредуемых стрессом.

Нарушения адекватной реакции на стрессогенные условия могут служить причиной целого ряда функциональных расстройств центральной нервной системы (ЦНС). Постстрессорные изменения в работе ЦНС, в свою очередь, сопровождаются нарушением работы центральных регуляторных механизмов, приводя к развитию целого ряда патологий на периферическом уровне: гипертонии, ишемической болезни сердца, в том числе язве желудка.

Развитие язвы желудка также связано с нарушением гомеостаза между защитными и агрессивными факторами слизистой оболочки желудка. Во многом причина этого дисбаланса связана с инфекцией *Helicobacter*

pylori, длительным приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов и алиментарными факторами.

Терапия язвенной болезни комплексная, включает различные фармакологические группы лекарственных средств, зачастую сопровождается развитием побочных эффектов, которые могут усугубить состояние больного. Высокая частота побочных реакций вызвана во многом лекарственными взаимодействиями и микробной резистентностью на фоне антибиотикотерапии при эрадикации хеликобактерной инфекции [9]. Однако, несмотря на доминирование синтетических лекарств в лечении большинства заболеваний человека, включая язву желудка, всё большее внимание в терапии воспалительных заболеваний органов ЖКТ уделяется лечебным природным бальнеологическим факторам, прежде всего минеральным водам. При высокой доказанной лечебной эффективности и правильном назначении они не обладают побочными эффектами и способствуют быстрому переводу заболевания в стадию стойкой ремиссии [2–4].

На территории Республики Калмыкия имеются значительные запасы лечебных минеральных вод, которые практически не освоены в бальнеологическом плане, но активно используются местным населением для коррекции многих воспалительных патологий. В связи с этим целью данной работы было научное обоснование лечебной эффективности некоторых минеральных вод Республики Калмыкия в отношении язвенной болезни желудка при моделировании экспериментального ulcerogenezа у крыс [1].

Материалы и методы исследования

Эксперименты были проведены на белых беспородных крысах – самцах и самках (средний вес – 200–275 г). Животные были выращены в виварии Калмыцкого госуниверситета, содержались в помещении с контролируемой температурой (24–26 °С) и 12-часовым циклом освещения. Эксперименты выполняли в соответствии с этическими принципами гуманизации экспериментов на животных, сформулированными Европейским научным фондом (2000 г.). Перед экспериментами крыс акклиматизировали в лаборатории в течение семи дней. Впоследствии все животные были случайным образом разделены на контрольную и две опытные группы («Опыт 1» и «Опыт 2»). Первые в качестве питья в течение семи дней перед индукцией язв получали обычную водопроводную воду, опытные животные – соответствующие растворы минеральных вод общей минерализацией 0,9 г/л («Опыт 1» – харбулукская минеральная вода, «Опыт 2» – минеральная вода источника Кислый).

За 24 ч до вызова язв животных лишали пищи, а в случае этанолового язвообразования – ещё и питья. Этаноловые повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) вызывали внутрижелудочным введением 96° этанола в дозе 1 мл / 200 г. Через час после введения этанола измеряли площадь повреждений СОЖ.

Стрессорные язвы индуцировали 30-минутным неизбегаемым плаванием в воде при температуре 21 °С. Оценку состояния СОЖ проводили через 1 ч после окончания предъявления стрессорного агента.

В следующем опыте язвы вызывали наложением лигатуры на пилорический отдел желудка у наркотизированных животных. Оценку состояния СОЖ проводили через 4 ч после наложения лигатуры.

Все желудки крыс разрезали от привратника до кардии вдоль малой кривизны, промывали физиологическим раствором, разворачивали, чтобы полностью обнажить язву. Площадь язвы желудка (в мм²) измерялась с помощью бинокулярной лупы с окулярмикрометром.

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с помощью LSD-теста пакета прикладных программ STATISTICA 13.0 (модифицированный t-критерий Стьюдента; StatSoft, Россия) для нормально распределённых данных. Данные по каждому показателю представляли в виде среднего значения ± стандартная ошибка средней. Различия считали значимыми при $P < 0,05$.

Результаты исследования

Этаноловые повреждения СОЖ, вызываемые введением 96° этанола, имеют вид обширных геморрагических кровоизлияний, которые располагаются преимущественно на гребнях слизистой. Такие поражения характеризуются обширным отёком подслизистой оболочки, кровоизлиянием, десквамацией эпителиальных клеток и инфильтрацией воспалительных клеток в зоне повреждения.

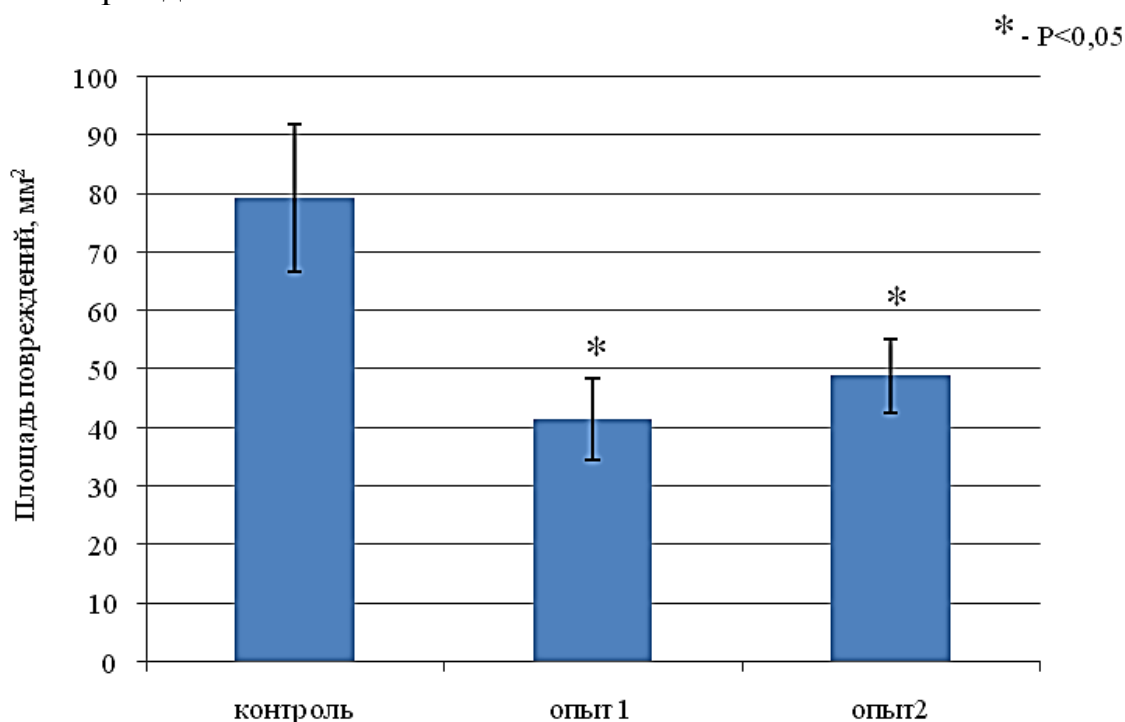


Рис. 1. Влияние минеральных вод месторождения Хар-Будук (опыт 1) и Кислый (опыт 2) на интенсивность этанолового ульцерогенеза у крыс

Площадь этаноловых повреждений СОЖ в контроле составила $79,23 \pm 12,6 \text{ мм}^2$ ($n = 30$). У животных, получавших растворы минеральных вод источников Хар-Булук и Кислый, степень повреждения СОЖ оказалась достоверно ($P < 0,05$) меньшей, чем в контроле, – $41,6 \pm 6,9 \text{ мм}^2$ ($n = 23$) и $48,94 \pm 6,3 \text{ мм}^2$ ($n = 17$) соответственно.

Согласно литературным данным, интрагастральное введение 96° этилового спирта уже через 1 мин. вызывает ультраструктурные повреждения капилляров СОЖ, приводящие практически к полной остановке кровотока в поврежденной зоне [8]. Ишемизированная область становится уязвимой к повреждающему действию желудочного сока, секретируемого из соседних, хорошо снабжаемых кровью областей желудка, что в дальнейшем приводит к формированию язвенных поражений в этой области. Кроме этого, этанол значительно снижает количество пристеночной бикарбонатной слизи в желудке, которая, как известно, является одним из компонентов защиты слизистой оболочки желудка от агрессивных факторов [5; 6].

Стрессорные язвы, возникающие через 1 ч после 30-минутного плавания животного в изолированной клетке ($t_{\text{воды}} = 21 \text{ }^\circ\text{C}$), имеют вид точечных кровоизлияний, которые в литературе рассматриваются как стрессорные язвы.

При исследовании протекторного действия растворов минеральных вод месторождений Хар-Булук и Кислый животных экспериментальных групп перед воздействием стресса поили минеральной водой в течение 7 дней.

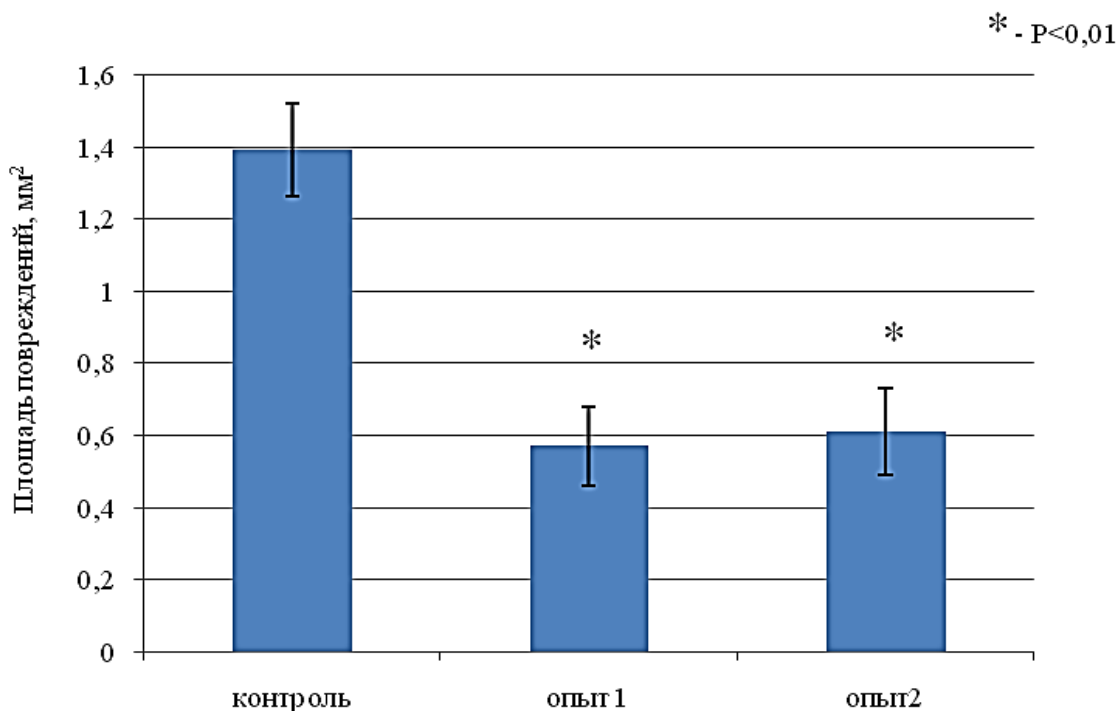


Рис. 2. Влияние минеральных вод месторождения Хар-Булук («Опыт 1») и Кислый («Опыт 2») на интенсивность стрессорного ульцерогенеза у крыс

Природа развития повреждений на данной модели язвообразования преимущественно центрального генеза. Стрессорное воздействие (неизбегаемое плавание) вызывает активацию стресс-системы: её гипоталамо-

гипофизарно-адреналовой и симпато-адреналовой ветвей. Это приводит к спазму кровеносных капилляров в связи с высокими концентрациями адреналина и норадреналина в крови, что вызывает нарушение адекватного кровотока в СОЖ, способствуя сначала развитию гипоксии, а затем и ишемии тканей. Морфологически это выражается в анемично бледной окраске слизистой, которая сохраняется через 1 ч после окончания воздействия стрессорного фактора. Восстановление желудочной секреции после окончания экспозиции стрессорного фактора происходит значительно быстрее: ишемизированная невосстановленная слизистая подвергается кислотно-пепсиновой агрессии, что способствует развитию стрессорных язв [10].

С другой стороны, при стрессорном воздействии нарушается свободно-радикальный гомеостаз в органах и тканях, что приводит, с одной стороны, к накоплению в них продуктов перекисного окисления липидов: супероксидов, перекиси водорода, гидроксильных и липидных пероксильных радикалов, с другой – к снижению уровня антиоксидантных ферментов защиты клетки – каталазы, глутатиона, супероксиддисмутазы и церулоплазмينا [3; 7].

Анализируя возможные механизмы реализации противоязвенных эффектов минеральных вод «Хар-Булук» и «Кислый» на стрессорной модели язвообразования, заслуживает внимание способность этих вод предотвращать активацию тучных клеток, вызванную сильным стрессорным воздействием и синактеном – аналогом АКТГ1-24 [1]. Это предположение подтверждается и другими сведениями из литературы о том, что стабилизаторы тучных клеток обладают выраженным антиульцерогенным действием и предотвращают увеличение проницаемости кровеносных сосудов, которое может быть связано с уменьшением секреции тучными клетками гистамина и других провоспалительных и вазоактивных факторов [1].

Средняя площадь стрессорных повреждений у животных контрольной группы составила $1,39 \pm 0,13 \text{ мм}^2$ ($n = 27$), у животных группы «Опыт 1», получавших в качестве питья харбулукскую минеральную воду, $- 0,57 \pm 0,11 \text{ мм}^2$ ($n=17$); у животных группы «Опыт 2», получавших минеральную воду источника Кислый, $- 0,61 \pm 0,12 \text{ мм}^2$ ($n = 15$), что почти в два раза меньше по сравнению с контролем. Протекторный противоязвенный эффект исследуемых минеральных вод на стрессорной модели язвообразования составил 58,9 и 56,1 % соответственно. Таким образом, изучение влияния минеральных вод на устойчивость СОЖ к стрессорному воздействию показало, что исследуемые воды обладают протекторной противоязвенной активностью на данной модели язвообразования.

Ранее нами было показано, что минеральная вода месторождения Хар-Булук оказывает влияние на свободнорадикальный гомеостаз при моделировании ацетатного ульцерогенеза у крыс. Она достоверно снижала интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ), что выразилось в значимом снижении концентрации малонового диальдегида в крови и печени животных в случае аскорбатзависимого ПОЛ. Кроме того, минеральная вода способствовала повышению активности антиоксидантных ферментов в крови

животных – повышалась концентрация эритроцитарной каталазы и церулоплазмина.

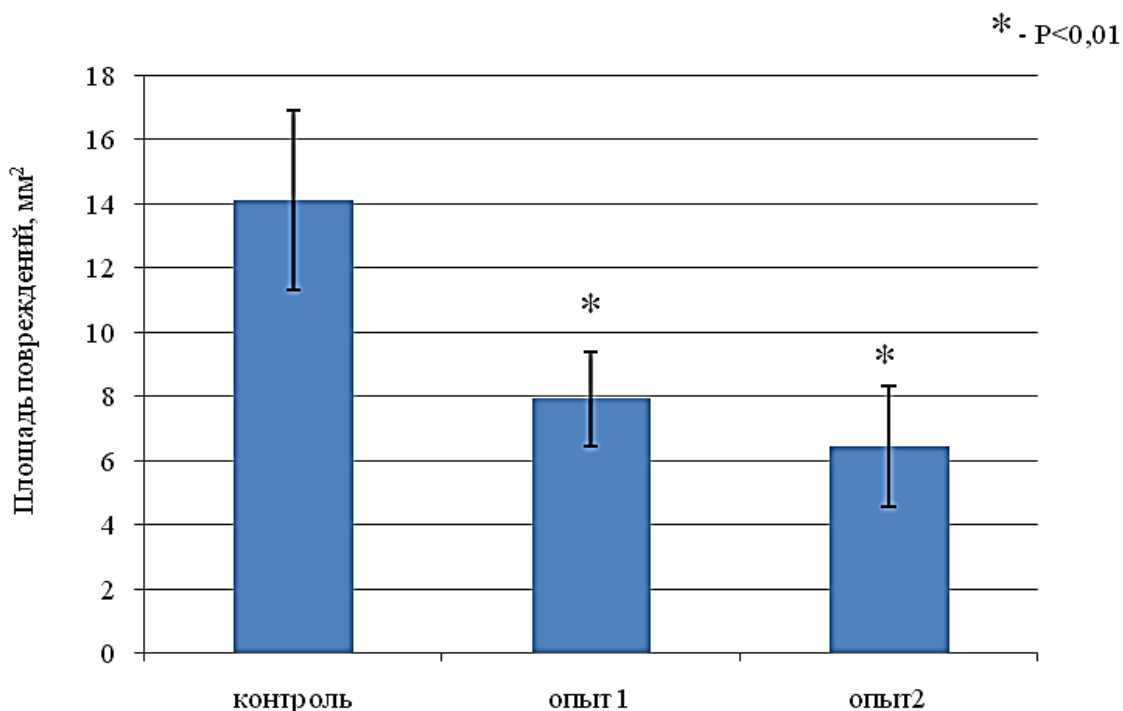


Рис. 3. Влияние минеральных вод месторождения Хар-Бурук («Опыт 1») и Кислый («Опыт 2») на интенсивность ulcerогенеза у крыс при перевязке пилоруса

Возможно, что реализация протекторного эффекта минеральной воды Хар-Бурук на данной модели язвообразования осуществляется через данный механизм. Однако не исключается и прямое действие компонентов минеральной воды на структуры ЦНС, участвующих в реализации стресс-ответа. Так, ранее в работах Н. Н. Абушиновой была показана возможность коррекции поведения животных, изменённого стрессом, некоторыми бальнеологическими факторами (рапа и пелоиды оз. Большое Яшалтинское) в тестах открытого поля и приподнятого крестообразного лабиринта.

Несколько иные механизмы язвообразования задействованы при моделировании экспериментального ulcerогенеза, вызванного перевязкой пилорического отдела желудка (пилоруса).

В результате проведённого исследования нами были получены следующие результаты. Средняя площадь повреждений СОЖ при перевязке пилоруса у животных контрольной группы составила $14,08 \pm 2,8 \text{ мм}^2$ ($n = 20$), у животных групп «Опыт 1» и «Опыт 2», которые в течение семи дней перед вызовом язв получали соответствующие растворы лечебных минеральных вод, – $7,92 \pm 1,47$ ($n = 20$) и $6,43 \pm 1,89 \text{ мм}^2$ ($n = 20$) соответственно. Величина противоязвенного эффекта для минеральной воды источника Кислый составила 54,5 %, для источника Хар-Бурук – 43,8 %.

Механизм развития повреждений при перевязке пилоруса связан, прежде всего, с перерастяжением стенок желудка и нарушением эвакуации из него кислого химуса. Растяжение стенок желудка через парасимпатические

пути активации приводит к повышению секреции гастрина в антральном отделе желудка, который по принципу прямой положительной связи усиливает агрессивную кислотно-пепсиновую секрецию. В результате чего на поверхности слизистой возникают эрозии, во многом схожие с теми, которые возникают при введении в желудок 96° этанола. Кроме того, следует учитывать тот факт, что индукция язв производится под лёгким наркозом, что также способствует развитию повреждений СОЖ, являясь дополнительным стрессорным фактором.

Список литературы

1. Абушинова, Н. Н. Медико-биологическое обоснование эффективности курортных факторов грязевого месторождения «Озеро Большое Яшалтинское» Республики Калмыкия / Н. Н. Абушинова. – Элиста : Джангар, 2007. – 192 с.
2. Бадмаева, С. Е. Активность антиоксидантных систем и интенсивность процессов перекисидации у животных на фоне бальнеотерапии / С. Е. Бадмаева, Д. Л. Теплый // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 58–66.
3. Bajgai, J. Balneotherapeutic effects of high mineral spring water on the atopic dermatitis-like inflammation in hairless mice via immunomodulation and redox balance / J. Bajgai et al. // BMC complementary and alternative medicine. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 1–9.
4. Costantino, M. Sulphate mineral waters: A medical resource in several disorders / M. Costantino et al. // Journal of Traditional and Complementary Medicine. – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. 320–326.
5. Gong, G. Gastroprotective effect of cirsilineol against hydrochloric acid/ethanol-induced gastric ulcer in rats / G. Gong et al. // The Korean Journal of Physiology & Pharmacology. – 2021. – Vol. 25, № 5. – P. 403–411.
6. Li, Q. Activity of Brucea javanica oil emulsion against gastric ulcers in rodents / Q. Li et al. // Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 279–288.
7. Lu, S. Gastroprotective effects of Kangfuxin against water-immersion and restraint stress-induced gastric ulcer in rats: roles of antioxidation, anti-inflammation, and pro-survival / S. Lu et al. // Pharmaceutical Biology. – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 770–777.
8. Mousa, A. M. Antiulcerogenic effect of Cuphea ignea extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats / A. M. Mousa et al. // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1–13.
9. Tarnawski, A. S. The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications / A. S. Tarnawski, A. Ahluwalia // Cells. – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1964.
10. Wu W. Y., Silicon-containing water intake confers antioxidant effect, gastrointestinal protection, and gut microbiota modulation in the rodents / W. Y. Wu et al. // PloS one. – 2021. – Vol. 16, b. 3. – P. e0248508.

References

1. Abushinova, N. N. Mediko-biologicheskoe obosnovanie effektivnosti kurortnykh faktorov gryazevego mestorozhdeniya "Ozero Bolshoe Yashaltinskoe" Respubliki Kalmykiya [Medical and biological substantiation of the effectiveness of the resort factors of the mud deposit "Lake Bolshoye Yashaltinskoe"]. Elista, Dzhangar Publ. House, 2007, 192 p.
2. Badmaeva, S. E., Teply D. L. Aktivnost antioksidantnykh sistem i intensivnost protsessov peroksidatsii u zhivotnykh na fone balneoterapii [The activity of antioxidant systems and the intensity of peroxidation processes in animals against the background of balneotherapy]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2019, vol. 14, no. 3, pp. 58–66.

3. Bajgai, J. et al. Balneotherapeutic effects of high mineral spring water on the atopic dermatitis-like inflammation in hairless mice via immunomodulation and redox balance. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 1–9.

4. Costantino, M. et al. Sulphate mineral waters: A medical resource in several disorders. *Journal of traditional and complementary medicine*, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 320–326.

5. Gong, G. et al. Gastroprotective effect of cirsilineol against hydrochloric acid/ethanol-induced gastric ulcer in rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 2021, vol. 25, no. 5, pp. 403–411.

6. Li, Q. et al. Activity of Brucea javanica oil emulsion against gastric ulcers in rodents. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, vol. 13, no. 3, pp. 279–288.

7. Lu, S. et al. Gastroprotective effects of Kangfuxin against water-immersion and restraint stress-induced gastric ulcer in rats: roles of antioxidation, anti-inflammation, and pro-survival. *Pharmaceutical Biology*, 2019, vol. 57, no. 1, pp. 770–777.

8. Mousa, A. M. et al. Antiulcerogenic effect of Cuphea ignea extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 1–13.

9. Tarnawski, A. S., Ahluwalia A. The Critical Role of Growth Factors in Gastric Ulcer Healing: The Cellular and Molecular Mechanisms and Potential Clinical Implications / A. S. Tarnawski. *Cells*, 2021, vol. 10, no. 8, p. 1964.

10. Wu, W. Y. et al. Silicon-containing water intake confers antioxidant effect, gastrointestinal protection, and gut microbiota modulation in the rodents. *PloS one*, 2021, vol. 16, b. 3, p. e0248508.