

**ВЛИЯНИЕ КОРТЕКСИНА НА СТЕПЕНЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ЖЕЛУДКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Н.А. Муфазалова, Л.Ф. Муфазалова, Д.Р. Дивирова, Э.Р. Асфандияров, А.И. Киреева

Башкирский государственный медицинский университет

(ректор – чл.-кор., проф. Павлов В.Н.),

г. Уфа, Республика Башкортостан

Резюме. Изучено влияние кортексина в дозах 1 мг/кг (в течение 10 дней) и 2 мг/кг (1-кратно), и его комбинация с омепразолом на степень деструкции слизистой оболочки желудка (СОЖ), вызванной введением фенилбутазона. Установлено, что кортексин в дозе 1 мг/кг оказывает защитное влияние на СОЖ: количество животных с язвами снижается на 40%, общее количество язвенных дефектов - в 1,7 раза, количество язв на 1 крысу – в 2 раза. Большее гастропротективное действие оказывает кортексин в дозе 2 мг/кг: общее количество деструкций СОЖ снизилось в 7,3 раза, количество язв на 1 крысу - в 7 раз. При сочетанном применении с омепразолом большая эффективность выявлена в комбинации с кортексином в дозе 2 мг/кг.

Ключевые слова: экспериментальная язва желудка, фенилбутазон, кортексин, омепразол

**ЭКСПЕРИМЕНТ УЧУРУНДА КОРТЕКСИНДИН АШКАЗАН БЫЛЖЫРЫНА КЕЛТИРГЕН
ЗЫЯНДУУЛУГУНУН ДАРАЖАСЫ**

Н.А. Муфазалова, Л.Ф. Муфазалова, Д.Р. Дивирова, Э.Р. Асфандияров, А.И. Киреева

Башкыр мамлекеттик медициналык университети

(ректор – кор.-м., проф. Павлов В.Н.),

Уфа ш., Башкортостан Республикасы

Корутунду. Фенилбутазонду куюунун натыйжасында кортексиндин 1 мг/кг (10 күн ичинде) жана 2 мг/кг (бир жолу) өлчөмүндө жана омепразол менен чогуу кабыл алууда ашказан былжырынын (АБ) бузулушуна тийгизген таасири. Кортексиндин 1 мг/кг өлчөмүндө ашказан былжырын коргоочу таасирин берери аныкталган: ашказан жарасы бар жаныбарлардын саны 40%, ашказан жарасы барлардын жалпы саны 1,7 эсеге, 1 келемишке ашказан жарасынын саны-2 эсеге кыскарды. 2 мг/кг өлчөмүндөгү кортексин көбүрөөк гастрокоргоочулук таасир берет: АБ бузулушунун жалпы саны 7,3 эсеге, 1 келемишке ашказан жарасынын саны 7 эсеге кыскарган. 2 мг/кг өлчөмүндөгү кортексинди омепразол менен бирге кабыл алганда эффективдүүлүгү жогорулаган.

Негизги сөздөр: эксперименталдык ашказан оорусу, фенилбутазон, кортексин, омепразол

**INFLUENCE OF CORTEXIN ON THE DEGREE OF GASTRIC MUCOSAL DAMAGE
IN EXPERIMENT**

N.A. Mufasalova, L.F. Mufasalova, D.R. Divirova, E.R. Asfandiyarov, A.I. Kireeva

Bashkir State Medical University

(the rector – corresponding member, prof. Pavlov V.N.)

Ufa, Republic of Bashkortostan

Abstract. The impact of cortexin in doses of 1 mg/kg (for 10 days) and 2 mg/kg (single use) on the degree of gastric mucosal (GM) damage caused by the introduction of phenylbutazone was studied. It was found that cortexin in a dose of 1 mg/kg had a protective effect of GM and had decreased the number of animals with ulcers by 40%, the total amount of ulcer destruction by 1,7 times and the number of ulcers per 1 rat by 2 times. High gastroprotective action was detected with cortexin in dose of 2 mg/kg: the total amount of ulcer destruction of GM decreased by 7,3 times, the number of ulcers per 1 rat by 7 times. The greatest efficacy was found in the combined application of omeprazole with cortexin in a dose of 2 mg / kg.

Key words: experimental gastric ulcer, phenylbutazone, cortexin, omeprazole

Введение. Язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) встречается у 5-10% населения [4]. Одна из основных групп лекарственных препаратов (ЛП) для лечения ЯБЖ-ингибиторы протонной помпы

(ИПП), родоначальником которой является омепразол [1]. В последние годы появились сведения о таких побочных эффектах ИПП, как повышение риска развития нейродегенеративных

заболеваний, в т.ч. болезни Альцгеймера, иммуносупрессии, что обуславливает развитие ряда онкологических и инфекционных заболеваний [9, 10].

Это обосновывает поиск ЛП с противоязвенной активностью и обладающих минимальным спектром побочных эффектов. Учитывая значимую роль центральной нервной системы в развитии эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также данные об иммуномодулирующей активности отечественного нейротропного препарата «Кортексин» [2, 6], представляло оценить эффективность использования кортексина и его комбинации с омепразолом для уменьшения повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ).

В связи с этим **целью** исследования явилось изучение влияния кортексина на состояние СОЖ при ее эрозивно-язвенном повреждении. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Изучить влияние кортексина в дозах 1 мг/кг (в течение 10 дней) и 2 мг/кг (1-кратно) на степень деструкции СОЖ при введении фенилбутазона.
2. Оценить гастропротективную эффективность сочетанного применения омепразола и кортексина (в дозах 1 мг/кг – в течение 10 дней и 2 мг/кг – 1-кратно) на модели фенилбутазоновой язвы.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на 90 неинбредных крысах-самцах массой 200-220 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария с естественным световым режимом, на стандартной диете лабораторных животных (ГОСТР 50258-92), с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях, а также правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP).

Животные были разделены на 6 групп: 1 группа – Фенилбутазон (ФБ); 2 группа – Фенилбутазон + Омепразол (ФБ + Омез); 3 группа - Фенилбутазон + Кортексин 1 мг/кг (ФБ + Корт 1); 4 группа - Фенилбутазон + Омепразол + Кортексин 1 мг/кг (ФБ + Омез + Корт 1); 5 группа - Фенилбутазон + Кортексин 2 мг/кг (ФБ + Корт 2); 6 группа - Фенилбутазон + Омепразол + Кортексин 2 мг/кг (ФБ + Омез + Корт 2).

Фенилбутазон (ФБ) вводили внутривентриально однократно в дозе 200 мг/кг (стандартная модель для изучения противоязвенной активности препаратов) [5], омепразол (Омез) – вводили перорально в дозе 20 мг/кг за 30 минут до введения ФБ [8], кортексин – вводили в мышцу в двух дозах: в дозе 1 мг/кг (Корт 1) в течение 10 дней до введения ФБ [7], в дозе 2 мг/кг (Корт 2) – однократно за 1 час до введения ФБ.

Через сутки после введения ФБ извлекали желудки и определяли: структуру и площадь деструкций СОЖ в группе, общее количество дефектов (ОКД) СОЖ в группе и в пересчете на одну крысу, среднюю площадь язвенных дефектов (ЯД) СОЖ в группе (Ся ср), процент животных с язвами (Жя, %) [3]. Язвенный дефект оценивали по Миронову А.Н. [5]. Вычисляли язвенный индекс (ЯИ) и противоязвенную активность (ПЯА) [3]. Статистическую обработку проводили с использованием стандартного пакета MS Excel 2010.

Результаты исследования

При изолированном введении ФБ у всех (100 %) животных наблюдалось формирование язвенных дефектов СОЖ (рис.1). В структуре язвенного поражения СОЖ количество точечных дефектов составило 54,3%, полосовидных – 22,9%, крупных – 22,9% (рис. 2). На одну крысу приходилось 6,67 язвенного дефекта СОЖ, а средняя площадь язв составила 1,21 мм² (рис. 3).

Применение стандартного препарата сравнения омепразола существенно ослабляло повреждающее воздействие ФБ. Так, количество животных с язвами снизилось в 4 раза (рис. 1), количество точечных дефектов СОЖ уменьшилось в 14,5 раз, полосовидных – 6,1 раза, крупных – почти в 9 раз (рис. 2). Введение омепразола уменьшило ОКД СОЖ в 8,8 раз, количество язв на 1 крысу – в 10 раз, а Ся ср - до 0,29 мм² – в 4,2 раза (рис. 3).

Курсовое (в течение 10 дней) введение кортексина в дозе 1 мг/кг оказывало защитный эффект на СОЖ при воздействии ФБ, уменьшив количество животных с язвами на 40% (рис. 1). При этом общее количество деструкций СОЖ сократилось в 1,7 раза, количество крупных дефектов СОЖ – в 7,4 раза, а количество язв на 1 крысу – почти в 2 раза (рис. 2).

Эффективность сочетанного применения омепразола и кортексина (1 мг/кг) была сопоставима с изолированным применением омепразола. Показано, что количество животных с язвами составило 33,3% (рис. 1). При этом точечных и крупных дефектов СОЖ обнаружено не было, а все выявленные дефекты СОЖ относились к полосовидным

(рис. 2). Общее количество ЯД СОЖ в группе, как и количество язв на 1 крысу, снизилось в 10 раз, а площадь язвенных дефектов СОЖ уменьшилась

в 1,7 раза. Следует отметить, что полное отсутствие крупных дефектов СОЖ у крыс в группе «ФБ + Омес + Корт 1» свидетельствует о снижении тяжести язвенного поражения (рис. 2).

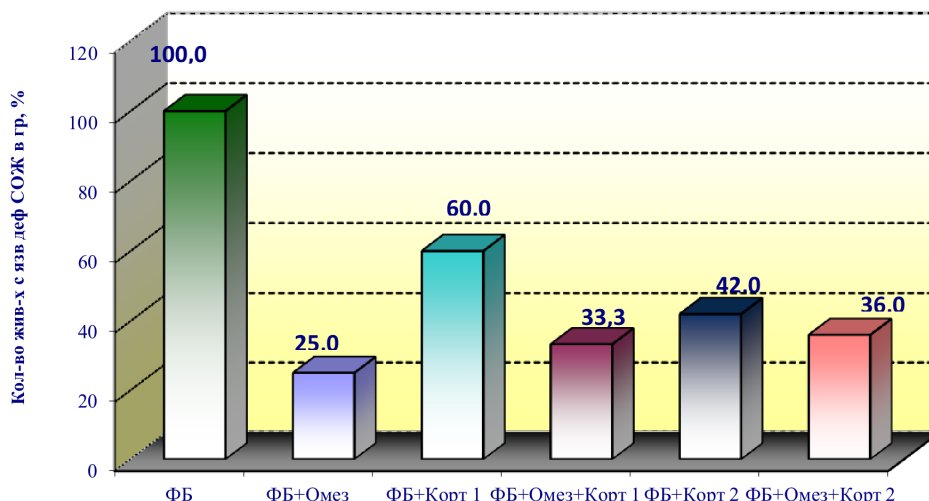


Рис. 1. Количество животных в группе, имеющих дефект СОЖ.

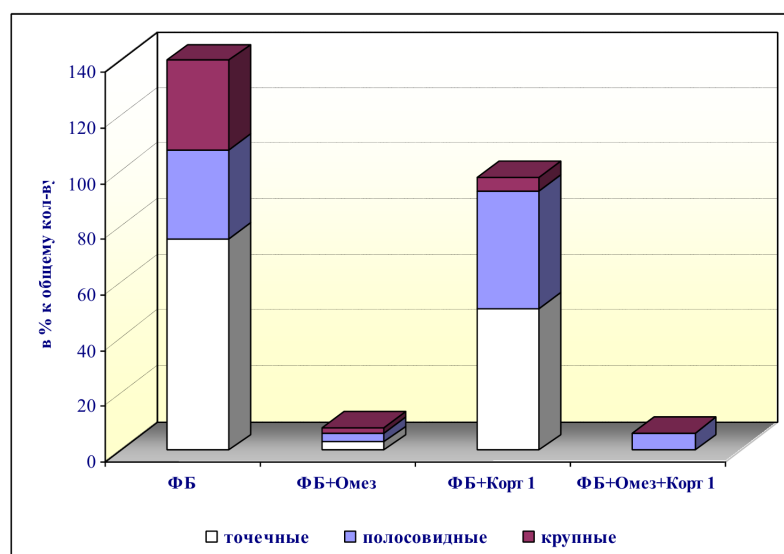


Рис. 2. Структура язвенных дефектов слизистой оболочки желудка у животных с фенилбутазоновыми язвами при применении омепразола и кортексина в дозе 1 мг/кг.

Однократное введение кортексина (2 мг/кг) оказало значительный защитный эффект. Так, количество животных с язвами уменьшилось в 2,4 раза (рис. 1). При этом общее количество повреждений СОЖ в группе уменьшилось более чем в 7,3 раз, а количество язв на 1 крысу – более чем в 7 раз. При этом средняя площадь язв снизилась

в 2 раза (рис. 3). Следует отметить, что доля крупных дефектов СОЖ уменьшилась более, чем в 2 раза (рис. 4). Противоязвенная активность омепразола составила 93,97%, а кортексина в дозе 2 мг/кг – 79,34%.

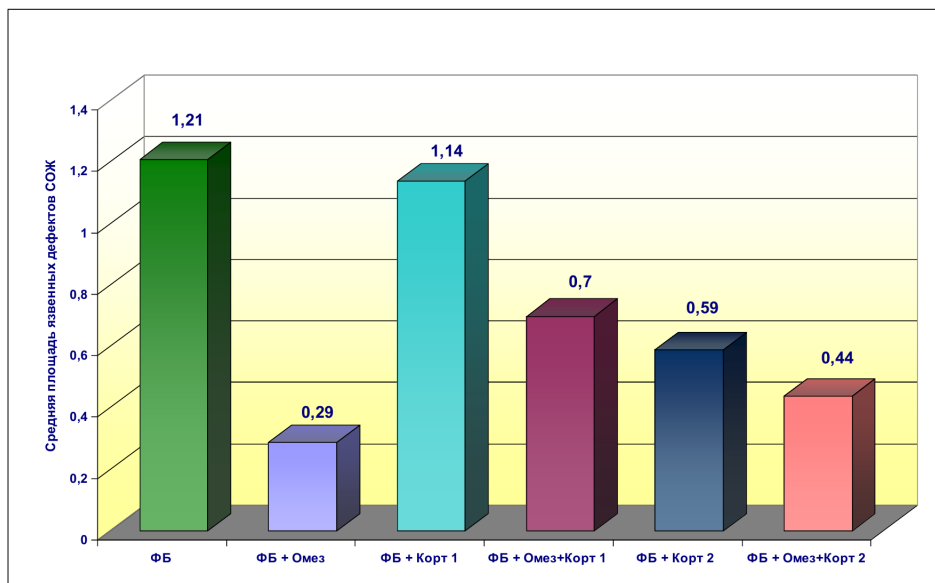


Рис. 3. Средняя площадь язвенных дефектов слизистой оболочки желудка у животных с фенилбутазоновыми язвами при применении омепразола и кортексина в дозах 1 мг/кг и 2 мг/кг.

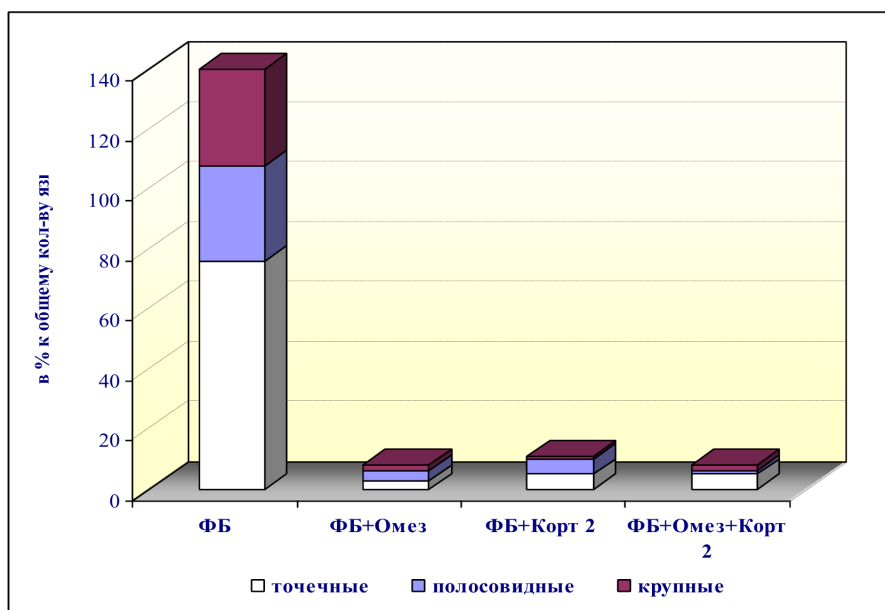


Рис. 4. Влияние кортексина в дозе 2 мг/кг и омепразола на структуру язвенных дефектов слизистой оболочки желудка у животных с фенилбутазоновыми язвами.

Комбинированное использование омепразола и кортексина в дозе 2 мг/кг обеспечило выраженный гастропротективный эффект: дефект СОЖ наблюдался у 36 % животных (рис. 1). При этом общее количество язв в группе уменьшилось более чем в 9 раз, на 1 крысу – почти в 5 раз, а средняя площадь язв – почти в 3 раза (рис. 3).

При этом в структуре язвенного поражения преобладали точечные дефекты СОЖ (62,5%), что в 1,6 раза больше, чем при изолированном использовании омепразола (рис. 4). Однако число полосовидных язв снизилось в 3 раза (по сравнению с

группой «ФБ + Омес»), что может свидетельствовать о большем протективном эффекте сочетанного применения препаратов (рис. 4).

При использовании комбинации «ФБ + Омес + Корт 2» средняя площадь язв уменьшилась в 2,75 раза, а при применении комбинации «ФБ + Омес + Корт 1» - в 1,73 раза (рис. 3).

Заключение. Таким образом, применение кортексина (1 мг/кг, в течение 10 дней и 2 мг/кг однократно) оказывало гастропротективное действие на модели фенилбутазоновой язвы, более выраженное при однократном введении кортексина (2

мг/кг). Комбинированное применение кортексина и омепразола выявило большую эффективность комбинации «ФБ + Оmez + Корт 2». Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований для определения гастрозащитной активности кортексина на других моделях повреждения СОЖ и механизмов, ее опосредующих.

Литература

1. Бельмер С.В. Медикаментозная коррекция кислотозависимых состояний // Доктор.Ру. – 2004. – №6. – С. 6-9.
2. Гомазков О.А. Кортексин: молекулярные механизмы и мишени нейропротективной активности // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т.115, №8. – С. 99-104.
3. Зиновьев Е.В. Экспериментальная оценка эффективности терапии острых эрозивно-язвенных поражений желудка при обширных глубоких ожогах / Е.В. Зиновьев, О.Н. Эргашев, Ю.М. Виноградов // Фундаментальные исследования. – 2014. – №4. – С. 514-518.
4. Камышишникова Л.А. Особенности диагностики и эпидемиологии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у стационарных больных / Л.А. Камышишникова, Власюк А.Ю., Власюк В.Ю. // Научный результат. Серия «Медицина и фармация». – 2014. – №1. – С. 31-36.
5. Кияйкина О.М. Исследование антиульцерогенного действия деанола ацеглума в условиях индуцирования язвенного поражения желудочно-кишечного тракта индометацином и бутадионом: (экспериментальное исследование): автореф. дис. канд.мед.наук. – Старая Купава (Моск.обл.), 2009. – 20 с.
6. Муфазалова Н.А. Влияние кортексина на защитную активность фагоцитов в условиях овариэктомии / Муфазалова Н.А., Марон А.Д., Муфазалова Л.Ф., Меньшикова И.А. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №4; URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26454> (дата обращения: 19.09.2017).
7. Оганова Г.М. Влияние кортексина на выживаемость крыс при адреналиновой тахикардии / Г.М. Оганова, К.Х. Саркисян, М.Н. Ивашев [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2012. – №12. – С. 46-46.
8. Aydinli B. The role of sildenafil citrate in the protection of gastric mucosa from nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage / B. Aydinli, M.I. Yildirgan, G. Öztürk // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. - 2007.- №13(4). - P. 268-273.
9. Capodicasa E. Omeprazole induces apoptosis in normal human polymorphonuclear leucocytes / E. Capodicasa, P. Cornacchione, B. Natalini [et al.] // International journal of immunopathology and pharmacology. – 2008. – Vol. 21, №1. – P. 73-85.
10. Gomm W. Association of Proton Pump Inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis / W. Gomm, K. von Holt, F. Thomé [et al.] // JAMA Neurology. – 2016. – Vol. 73, №4. – P. 410-416. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791.