



## ВЛИЯНИЕ ПРИРОДНОГО ГЕРОПРОТЕКТОРА НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА КРЫС

**А.П. РЫЖАК<sup>1</sup>**  
**Б.И. КУЗНИК<sup>2</sup>**  
**Л.П. МАЛЕЖИК<sup>2</sup>**  
**Т.А. АКСЕНОВА<sup>2</sup>**  
**Г.А. РЫЖАК<sup>1</sup>**  
**Р.В. ЛЮТОВ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский институт  
биорегуляции и геронтологии  
СЗО РАМН

<sup>2</sup>Читинская государственная  
медицинская академия

e-mail: galina@gerontology.ru

Репаративные процессы в слизистой оболочке желудка при старении значительно замедляются. В экспериментальной модели преждевременного старения вследствие острого иммобилизационного стресса у крыс показано, что природный геропротектор на основе экстракта из слизистой оболочки желудка телят способствует уменьшению сроков эпителизации эрозивных поверхностей, усилению иммунного ответа на воспалительную реакцию, нормализации морфофункционального состояния слизистой оболочки желудка, а также обладает гастропротекторным действием, снижая количество эрозий, образующихся при стрессе.

Ключевые слова: природный геропротектор, слизистая оболочка желудка, эпителизация эрозий, стресс.

**Введение.** Одной из важных проблем геронтологии и гериатрии является все более широкое распространение заболеваний желудочно-кишечного тракта у людей старших возрастных групп. По данным ряда авторов, язвенной болезнью желудка страдает от 6% до 10% населения экономически развитых стран [6]. Наиболее часто болезнь поражает людей трудоспособного возраста [1, 10, 11], однако недостаточная эффективность применяемых методов лечения способствует хронизации процесса и, как следствие, широкому распространению заболеваний желудочно-кишечного тракта среди людей старших возрастных групп [7, 12]. Течение заболеваний у пациентов пожилого и старческого возраста имеет особенности, связанные с нарушением репаративных процессов в слизистой оболочке желудка, которые следует учитывать при выборе методов комплексного лечения [9].

Новое направление медицины – пептидная биорегуляция – завоевала прочные позиции в лечении пациентов с возрастной патологией [8]. Доказаны геропротекторные и репаративные свойства многих пептидных биорегуляторов [4, 5]. Однако гастроэнтерологическим проблемам до последнего времени было уделено недостаточно внимания. В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии разработана технология выделения низкомолекулярных пептидов (с молекулярной массой до 1000 Да) из слизистой оболочки желудка.

**Целью** настоящего исследования было изучение репаративных свойств пептидного биорегулятора, созданного на основе экстракта из слизистой оболочки желудка животных, в экспериментальной модели преждевременного старения, вызванного острым иммобилизационным стрессом у крыс.

**Материалы и методы исследования.** Пептидный биорегулятор (ПБ) получен методом экстракции из слизистой оболочки желудка телят или свиней и представляет собой комплекс низкомолекулярных пептидных фракций с молекулярной массой до 1000 Да.

Исследование проведено на 137 белых беспородных крысах с массой тела 150-200 г. С целью создания эрозивного процесса в слизистой оболочке желудка у крыс использовали острый иммобилизационный стресс (ОИС) по методу О.Н. Забродина и соавторов [3]. Животные методом рандомизации были разделены на 3 группы: 1-я группа – контроль: животным после создания ОИС внутримышечно однократно в течение 5 суток вводили стерильный 0,9% физиологический раствор NaCl в объеме 0,5 мл; 2-я группа – животным после создания ОИС внутримышечно по той же схеме вводили пептидный биорегулятор слизистой оболочки желудка в дозе 0,15 мг/кг в 0,5 мл стерильного 0,9% физиологического раствора NaCl; 3-я группа – с целью изучения протекторного действия пептидного биорегулятора животным вводили препарат внутримышечно в течение 3 дней до начала эксперимента и затем во время ОИС через каждые 6 ч в дозе 0,15 мг/кг в 0,5 мл стерильного 0,9% физиологического раствора NaCl. Материал для исследования от животных 1-й и 2-й групп отбирали на 2, 9 и 21-е сутки от начала эксперимента, от животных 3-й группы – непосредственно после окончания ОИС (через 24 ч от начала эксперимента).



Для морфологического исследования желудок вскрывали по малой кривизне, промывали физиологическим раствором при температуре 37°C и фиксировали на чашке Петри, дно которой было заполнено застывшим парафином. Ткань расправляли и рассматривали слизистую оболочку желудка с помощью лупы  $\times 3$ , регистрируя изменения.

Для микроскопического исследования материал фиксировали в жидкости Карнуа, 10% нейтральном растворе формалина, заливали в парафин и готовили на микротоме срезы толщиной 6-8 мкм. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, азури II-эозином по Лилли, по Ван-Гизону. Углеводный компонент определяли ШИК-реакцией по Мак-Манусу в прописи Лилли, ДНК – по методу Фельгена. Для электронного выявления тучных клеток использовали окраску бисмарк-брауном по Шубичу, для определения плазматических клеток – пиронином-метиленовым зеленым по методу Браше. Микроморфометрию проводили методом точечного света с помощью окулярной стереометрической сетки Г.Г. Автандилова.

Результаты исследования обрабатывали статистическими методами, общепринятыми для анализа данных медико-биологических исследований [2].

**Результаты исследования.** Гистологические исследования показали, что у крыс после острого иммобилизационного стресса в слизистой оболочке желудка развиваются эрозивные поражения. При этом деструктивный процесс захватывает только слизистую оболочку, не проникая в подслизистый и мышечный слои, что свидетельствует об отсутствии язвообразования. Гиперемия и отек охватывают весь слой слизистой оболочки до мышечной пластинки, наблюдается стаз эритроцитов и формирование микротромбов, что свидетельствует о развитии ДВС-синдрома.

При исследовании скорости эпителизации эрозивных поверхностей установлено, что количество эрозий на слизистой оболочке желудка крыс 1-й и 2-й групп через 2 суток после начала эксперимента достоверно не различалось и составляло  $4,1 \pm 0,7$  и  $3,7 \pm 0,9$ , соответственно (табл. 1). Однако на сроке наблюдения через 9 суток после начала эксперимента количество эрозий у животных подопытной группы, получавших пептидный биорегулятор, было в 1,9 раза меньше, чем в контроле, а на 21-е сутки у всех животных подопытной группы наблюдалась полная эпителизация эрозивных поверхностей слизистой оболочки желудка.

У крыс 3-й группы, получавших пептидный биорегулятор слизистой оболочки желудка до начала иммобилизации и затем каждые 6 часов во время иммобилизации животных, эрозивные поражения на слизистой оболочке желудка сразу после окончания иммобилизации отмечались в 62,1% случаев, тогда как в контроле – в 86,6% случаев (табл. 2). При этом количество эрозий на 1 животное в подопытной группе было в 2,5 раза меньше, чем в контроле –  $1,5 \pm 0,9$  и  $3,8 \pm 1,6$ , соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таблица 1

**Влияние пептидного биорегулятора слизистой оболочки желудка на скорость эпителизации у крыс после острого иммобилизационного стресса**

Группа животных	Количество эрозий на 1 животное		
	2-е сутки	9-е сутки	21-е сутки
1 – Контрольная ОИС + физ. раствор	$4,1 \pm 0,7$	$4,6 \pm 0,6$	$2,5 \pm 0,9^*$
2 – Подопытная ОИС + ПБ	$3,7 \pm 0,9$	$2,4 \pm 0,8^{*\wedge}$	0

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем на 2-е сутки;

$\wedge p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе.

Таблица 2

**Протекторное действие пептидного биорегулятора слизистой оболочки желудка на состояние слизистой оболочки желудка у крыс после острого иммобилизационного стресса**

Группа животных	Количество животных с эрозиями, %	Количество эрозий на 1 животное
1 – Контрольная ОИС + физ.раствор	86,6	$3,8 \pm 1,6$
3 – Подопытная ПБ + ОИС + ПБ	62,1	$1,5 \pm 0,9^*$

\*  $p < 0,05$  по сравнению с показателем в контрольной группе.

При морфологическом исследовании отмечено, что полифункциональный эпителий фундальных желез желудка существенно не изменен в разные сроки после стресса. Однако у крыс, получавших пептидный биорегулятор, на 21-е сутки возрастает количество слизьпродуцирующих клеток – до  $29,7 \pm 0,1\%$  (в контроле –  $24,6 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует об усилении факторов защиты. Количество стромальных элементов слизистой оболочки желудка увеличивается у крыс обе-



их групп на 2-е сутки после стресса. В дальнейшем этот показатель нормализуется у животных подопытной группы, получавших пептидный биорегулятор, к 9-м суткам, в то время как в контрольной группе остается повышенным до 21-х суток.

Важно отметить также, что у животных в состоянии стресса, получавших пептидный биорегулятор, стимулировался иммунный ответ, поскольку наблюдалось усиление образования лимфоидных узелков, число лимфоидных фолликулов на 9-е сутки возросло до  $2,1 \pm 0,4$  (при норме 0-1). Количество тучных и плазматических клеток было максимально увеличено на 2-е сутки после начала иммобилизации у крыс 2-й и 3-й групп, получавших пептидный биорегулятор, к 21-м суткам их количество нормализовалось у животных обеих групп, хотя у крыс контрольной группы оно еще продолжало оставаться увеличенным.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о репаративном и протекторном действии пептидного биорегулятора, созданного на основе экстракта из слизистой оболочки желудка телят, на морфофункциональное состояние слизистой оболочки животных в экспериментальной модели преждевременного старения, вызванного острым иммобилизационным стрессом. Это выражалось в ускорении эпителизации эрозивных поверхностей, уменьшении количества эрозий в случае предварительного введения препарата, снижении сроков нормализации морфологической структуры слизистой оболочки желудка, поврежденной вследствие стрессорного воздействия, а также в усилении иммунной реакции клеток слизистой оболочки желудка на воспалительный процесс. Эти данные позволяют рассматривать пептидный биорегулятор слизистой оболочки желудка в качестве перспективного геропротектора, предназначенного для нормализации функции желудочно-кишечного тракта у лиц пожилого и старческого возраста.

#### Литература

1. Гребенев, А.Л. Язвенная болезнь / А.Л. Гребенев, А.П. Шептулин. – М., 1995. – 192 с.
2. Григорьев, С.Г. Многомерные методы статистического анализа категоризированных данных медицинских исследований / С.Г. Григорьев. – СПб. : ВМА, 2002. – 103 с.
3. Забродин, О.Н. Роль адренергических механизмов в развитии и заживлении экспериментальных нейрогенных повреждений слизистой желудка (фармакологический анализ) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.Н. Забродин. – Л., 1982. – 42 с.
4. Кузник, Б.И. Цитомедины / Б.И. Кузник, В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон. – СПб. : Наука, 1998. – 310 с.
5. Кузник, Б.И. Цитомедины и их роль в регуляции физиологических функций / Б.И. Кузник, В.Г. Морозов, В.Х. Хавинсон // Успехи современной биологии. – 1995. – Т. 115, вып. 3. – С. 353-367.
6. Логинов, А.С. Современные проблемы клинической гастроэнтерологии / А.С. Логинов // Терапевтический архив. – 1991. – Т. 63, № 2. – С. 4-9.
7. Рысс, Е.С. Эрозии желудка, эрозивный гастрит, их формы и подходы к лечению / Е.С. Рысс, Ю.И. Фишзон-Рысс // Клиническая медицина. – 1995. – № 4. – С. 31-34.
8. Хавинсон, В.Х. Пептидные биорегуляторы и старение / В.Х. Хавинсон, В.Н. Анисимов. – СПб. : Наука, 2003. – 223 с.
9. Циммерман, Я.С. Гастродуоденальные эрозии: этиология, патогенез, диагностика, клиника, классификация, лечение / Я.С. Циммерман, В.Е. Ведерников // Клиническая медицина. – 1999. – № 3. – С. 9-15.
10. Graham, D.Y. Peptic ulcer complication / D.Y. Graham // Amer.J.Med. – 1994. – Suppl. 1. – P. 56-58.
11. Kula, Z. Chronic gastritis and ulcer disease in young men / Z. Kula, W. Kozłowski, J. Rudzinsky // Pssegl.lek. – 1996. – Vol. 53, № 10. – P. 722-755.
12. Livingston, E.H. Blood flow, contractions and ischemia-reperfusion a possible pathogenetic mechanism to ulcer / E.H. Livingston, J. Gastroent // Hepatol. – 1994. – Vol. 6. – P. 652-653.

## NATURAL PEPTIDE GEROPROTECTOR INFLUENCE ON REPARATIVE PROCESS IN MUCOUS COAT OF STOMACH

**A.P. RYZHAK<sup>1</sup>**  
**B.I. KUZNIK<sup>2</sup>**  
**L.P. MALEZHNIK<sup>2</sup>**  
**T.A. AKSENOVA<sup>2</sup>**  
**G.A. RYZHAK<sup>1</sup>**  
**R.V. LYUTOV<sup>1</sup>**

<sup>1)</sup> *St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,*

<sup>2)</sup> *Chita State Medical Academy*

*e-mail: galina@gerontology.ru*

The reparative processes in mucous coat of stomach significantly slow down during aging. In the experimental model of premature aging caused by acute immobilizing stress in rats it was shown that natural geroprotector based on veal's mucous coat of stomach forwards decrease of the erosive surfaces epithelization period, reinforcement of the immune response to inflammation, normalization of morpho-functional condition of mucous coat of stomach. It also has a geroprotecting effect decreasing the number of erosions formed as a result of stress.

Key words: natural geroprotector, mucous coat of stomach, erosion epithelization, stress.