

УДК 615.327:616.33-002.44

## ВЛИЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГАСТРОПАТИИ

<sup>1</sup> НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина, г. Москва<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва<sup>3</sup> Алтайский государственный медицинский университет, г. БарнаулОнищенко Г.Г.<sup>2</sup>, Рахманин Ю.А.<sup>1</sup>, Салдан И.П.<sup>3</sup>

*Исследование проводилось на двух группах самцов крыс сток Вистар: контрольной (моделирование язвенной болезни желудка) и подопытной (моделирование язвенной болезни желудка + профилактическое семидневное применение в качестве питья в свободном доступе минеральной воды). Крыс подвергали эвтаназии, желудки извлекали и производили оценку эффективности гастропротекторного действия путем макро- и микроскопического исследования.*

*Результаты исследования показали, что у животных, которые получали минеральную воду, по сравнению с контролем заболевания в 3,3 раза уменьшилось количество эрозий слизистой оболочки желудка и Индекс Паулса, в 2,5 раза уменьшилась плотность воспалительного инфильтрата и в 1,3 раза увеличилась толщина слизистой оболочки желудка.*

*Таким образом, семидневное употребление минеральной воды в качестве питья в свободном доступе сопровождается значительным облегчением протекания экспериментальной «индометациновой» язвы у крыс.*

**Ключевые слова:** минеральная вода, экспериментальная гастропатия, профилактика.

*The study was carried out in two groups of male Wistar rats: control (modeling of peptic ulcer disease) and experimental (modeling gastric ulcer + prophylactic seven-day use as a drink in free access to mineral water). The rats were euthanized, the stomachs extracted and the effectiveness of the gastroprotective action by macro and microscopic examination was evaluated.*

*The results of the study showed that in animals that received mineral water, as compared to the control of the disease, the amount of erosions of the gastric mucosa and the Pauls Index decreased by 3.3 times, the density of the inflammatory infiltrate decreased by 2.5 times and in 1.3 the thickness of the mucous membrane of the stomach increased.*

*Thus, the seven-day use of mineral water as a drink in free access is accompanied by a significant simplification of the experimental «indomethacin» ulcer in rats.*

**Key words:** mineral water, experimental gastropathy, prophylaxis.

Гастриты и язвенная болезнь желудка продолжают оставаться одними из наиболее распространенных патологий желудочно-кишечного тракта [1]. Современная медицина значительно продвинулась в своих возможностях в лечении и профилактике гастропатий. Существует целый ряд эффективных лекарственных препаратов с доказанной антиульцерогенной активностью. Их применение в соответствии с общепризнанными схемами назначения позволяет добиваться серьезных успехов в терапии гастритов и язвы желудка [2].

В то же время очевидно, что высокую актуальность в области немедикаментозного сопровождения таких больных имеют вопросы гигиены питания и питья. Научно-обоснованное использование специальных режимов питья может способствовать отсрочиванию рецидивов гастропатий и общему повышению качества жизни больных. В этом контексте пристальное внимание врачей-гигиенистов продолжают привлекать минеральные и лечебно-столовые воды [3]. Изучение их антиульце-

рогенных свойств может внести существенный вклад в развитие медицинской профилактики и реабилитологии больных с язвенной болезнью желудка и гастритами.

Алтайский край в силу своего уникального природного многообразия биоресурсов обладает многочисленными источниками минеральных вод, которые могут потенциально использоваться в гастроэнтерологии. Нас заинтересовало изучение влияния минеральной воды, добываемой из скважин в Алтайском крае, на течение экспериментальной гастропатии у животных, что и явилось целью настоящего исследования.

### Материал и методы

Исследование проводилось на 20 самцах крыс сток Вистар возрастом 2-3 месяца и массой 250-280 г, разделенных поровну на две группы: контрольную (моделирование язвенной болезни желудка) и подопытную (моделирование язвенной болезни желудка + профилактическое семидневное применение в качестве питья в сво-

бодном доступе минеральной воды, добываемой на территории Алтайского края (далее – минеральная вода)). Животных содержали в стандартных условиях. Исследования выполняли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

В качестве язвообразующего фактора использовали нестероидный противовоспалительный препарат индометацин. Модель индометацинового повреждения желудка крыс воспроизводили путем однократного внутрижелудочного введения индометацина в дозе 60 мг/кг в 1 мл физиологического раствора. Животным контрольной группы до введения индометацина в течение 7 дней внутрижелудочно вводили 1 мл дистиллированной воды. Животные подопытной группы в аналогичных условиях в течение 7 дней получали в свободном доступе в виде питья минеральную воду. Через 6 часов после введения язвообразующего фактора крыс подвергали эвтаназии, желудки извлекали, промывали в дистиллированной воде, материал фиксировали в растворе 10% нейтрального формалина и производили оценку эффективности гастропротекторного действия путем макро- и микроскопического исследования.

Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Гистохимическое выявление нейтральных мукополисахаридов осуществляли с помощью ШИК-реакции, кислые мукополисахариды выявляли при помощи окраски альциановым синим (рН-2,5). Плотность воспалительного инфильтрата подсчитывали в 1 мм<sup>2</sup> при помощи окулярной сетки Автандилова Г.Г. Морфометрические измерения слизистой оболочки желудка (СОЖ) осуществляли при помощи морфометрической программы Image Tool 3.0. Индекс Паулса высчитывали путем перемножения среднего числа деструкций в желудке на одно животное на процент поражений в группе и деления на 100%.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 6.0. Результаты представлены в виде среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего ( $\pm m$ ). Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при значении коэффициента достоверности  $p < 0,05$  [4].

### Результаты и обсуждение

Результаты проведенного морфологического исследования показали, что у животных контрольной группы в слизистой оболочке желудка (СОЖ) наблюдались явления выраженного эрозивного гастрита. При макроскопическом

исследовании поверхность СОЖ выглядела бугристой с отчетливо различимыми деструктивными изменениями в виде пылевидных кровоизлияний, поверхностных эрозий, точечных и полосовидных язв и явления гиперемии. Деструктивные изменения выявлены у всех 10 экспериментальных животных контрольной группы. Количество язв и эрозий в желудке варьировало в диапазоне от 8 до 17, в среднем составляя  $13,0 \pm 1,6$ . Индекс Паулса равнялся 13.

По результатам микроскопического исследования установлено, что СОЖ выглядела атрофичной, железистый и покровно-ямочный эпителий находился в состоянии дистрофии. Толщина СОЖ составила  $285,9 \pm 10,3$  мкм. При гистохимическом исследовании по методу ШИК столбчатый эпителий поверхностных отделов СОЖ давал слабую реакцию на нейтральные мукополисахариды. При этом кислые мукополисахариды были слабо выражены в клетках глубоких отделах желудочных ямок. Некротические изменения в язвенных дефектах достигали мышечного слоя. Дно язв было представлено фибрином и гнойно-некротическими массами (рисунок 1). Плотность воспалительного инфильтрата в подслизистом слое составила  $4704,0 \pm 313,3$  клетки в 1 мм<sup>2</sup>. Воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами, плазматическими клетками и большим количеством нейтрофилов.

На этом фоне у животных, которые получали минеральную воду, макроскопически СОЖ на большинстве участков выглядела ровной и гладкой, на некоторых участках определяются слабо выраженные деструктивные изменения в виде пылевидных кровоизлияний и мелких точечных эрозий. Такие деструктивные изменения выявлены у всех 10 животных подопытной группы. Количество эрозий составило от 2 до 8, в среднем –  $4,0 \pm 0,9$ , что было в 3,3 раза меньше, чем в контроле заболевания ( $p < 0,001$ ). Индекс Паулса аналогичным образом снижился относительно контрольной группы и составил 4 ( $p < 0,001$ ).

При микроскопическом исследовании в СОЖ крыс подопытной группы определялись признаки незначительной атрофии (рисунок 2). Толщина СОЖ увеличилась относительно контроля заболевания в 1,3 раза и составила  $358,9 \pm 10,8$  мкм ( $p < 0,01$ ). При гистохимическом исследовании по методу ШИК столбчатый эпителий поверхностных отделов СОЖ давал очаговую выраженную реакцию на нейтральные мукополисахариды. Кислые мукополисахариды умеренно определялись в клетках глубоких отделов желудочных ямок. В подслизистом слое наблюдались явления слабо выраженного воспаления. Плотность воспалительного инфильтрата подслизистого слоя у животных подопытной группы была в 2,5 раза меньше, чем в контроле заболевания, составляя  $1872,0 \pm 225,7$  мм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

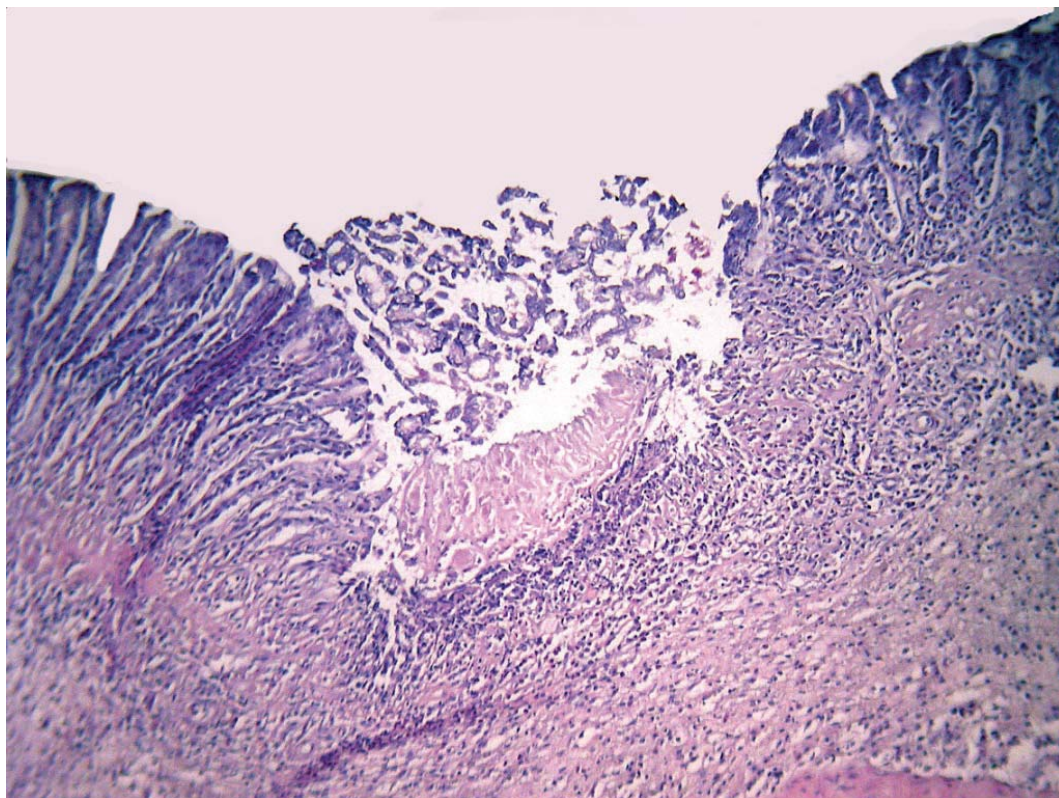


Рисунок 1 – Поверхностная эрозия в СОЖ крысы при воздействии индометацина. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 100.

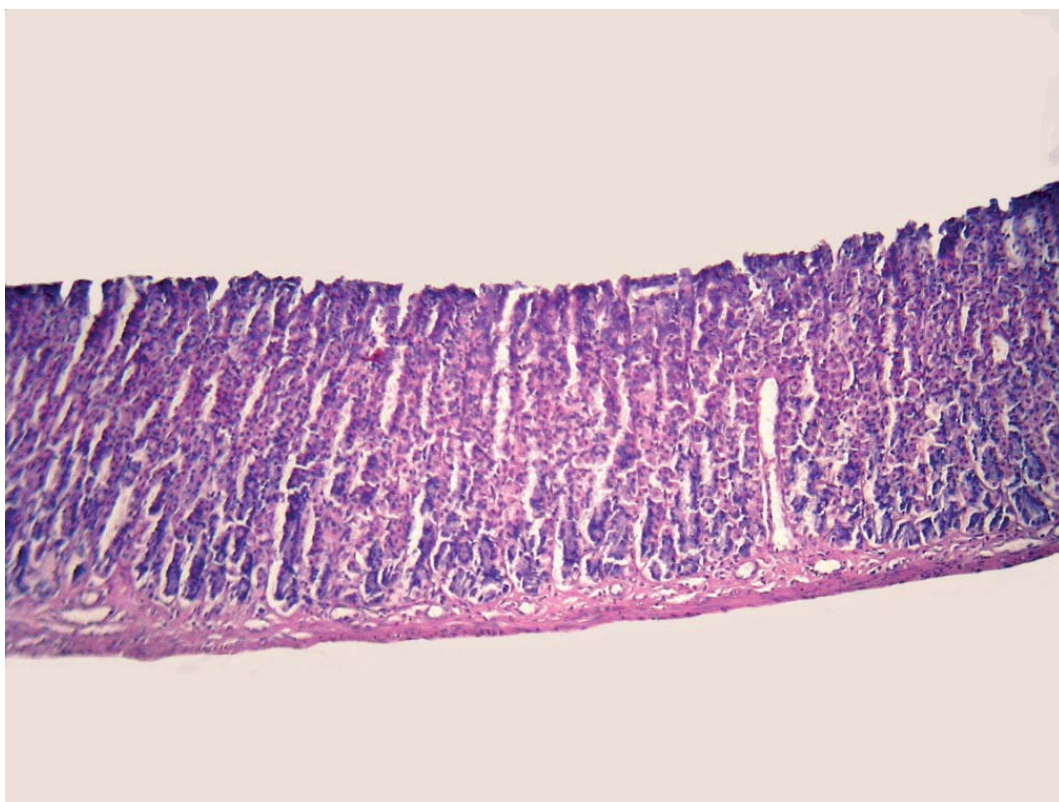


Рисунок 2 - Признаки атрофии и отсутствие эрозий при применении минеральной воды. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x 100.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено выраженное гастропротекторное действие, оказываемое минеральной

водой при ее потреблении в качестве питья в свободном доступе при экспериментальной «индометациновой» язве. Об этом свидетель-

ствовало значительное снижение числа и агрессивности эрозий СОЖ, уменьшение плотности воспалительного инфильтрата и увеличение толщины СОЖ крыс по сравнению с контролем заболевания.

Как известно, индометацин – это нестероидное противовоспалительное средство, в основе механизма фармакологической активности которого лежит способность ингибировать циклооксигеназу и нарушать синтез простагландинов, в том числе – так называемых гастропротекторных простагландинов, которые регулируют синтез защитной слизи в желудке. Под его влиянием в желудке ослабляется синтез защитной слизи, что ведет к повреждению СОЖ соляной кислотой, вырабатываемой в желудке, и таким образом развивается язвенное поражение желудка [5]. По данным производителя, вода является хлоридно-сульфатной кальциево-магниевно-натриевой с минерализацией 4,5 – 6,5 г/л. Особо отмечается высокое содержание катионов  $Mg^{2+}$ . Не исключено, что хотя бы отчасти этим и можно объяснить высокую гастропротекторную активность воды, выявленную в наших экспериментах. Хорошо известно, что ионы магния в желудке нейтрализуют соляную кислоту, ослабляя тем самым ее агрессивное влияние на СОЖ. Добавим, что схожие результаты, касающиеся антиязвенного действия солей магния, были получены и другими исследователями [6].

### Заключение

Семидневное употребление минеральной воды в качестве питья в свободном доступе сопровождается значительным облегчением протекания экспериментальной «индометациновой» язвы у крыс, о чем свидетельствовало значительное снижение числа и агрессивности эрозий СОЖ, уменьшение плотности воспалительного инфильтрата и увеличение толщины СОЖ.

### Список литературы

1. Graham D.Y. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18):5191-204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191.
2. Oshima T., Miwa H. Potent Potassium-competitive Acid Blockers: A New Era for the Treatment of Acid-related Diseases. *J Neurogas-*

*troenterol Motil*. 2018; 24(3):334-344. doi: 10.5056/jnm18029.

3. Razumov A.N., Surkov N.V., Frolkov V.K., Ziniakov N.T. Therapeutic and preventive effects of sulfate-chloride-sodium mineral water in experimental peptic ulcer. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2009;(3):22-5.

4. Хафазиянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. *Казань: Медицина*; 2006.

5. Усманова Ш.Э., Якубов А.В. Взаимоотношения некоторых агрессивно-протективных факторов в слизистой желудка при индометацин-индуцированной гастропатии и пути ее коррекции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(S2):120.

6. Adewoye E.O., Salami A.T. Anti-ulcerogenic mechanism of magnesium in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Niger J Physiol Sci*. 2013;28(2):193-9.

### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку:

Салдан Игорь Петрович, д.м.н., ректор, заведующий кафедрой гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566800.

E-mail: rector@agmu.ru

### Информация об авторах

Онищенко Геннадий Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой экологии человека и гигиены окружающей среды Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Тел.: (499) 248-05-53.

E-mail: rektorat@sechenov.ru

Рахманин Юрий Анатольевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор научно-исследовательского института экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина, г. Москва.

119121, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.1.

Тел.: (495) 5406171.

E-mail: info@sysin.ru