

На правах рукописи

Муханова Лариса Хэшэгтуевна



**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО
СРЕДСТВА "ВЕНТРОФИТ" ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ЖЕЛУДКА**

14 00 25 – фармакология, клиническая фармакология

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**



Улан-Удэ-2007

Работа выполнена в Институте общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской Академии наук

Научный руководитель:

доктор биологических наук

Ажунова Татьяна Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Маланов Ким Жапович

кандидат медицинских наук

Занабадарова Зоя Михайловна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Защита состоится 26 октября 2007 г в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета К 003 028 01 при Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН по адресу 670047, г Улан – Удэ, ул Сахьяновой,6

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке Бурятского научного центра СО РАН

Автореферат разослан 26 сентября 2007 г

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат биологических наук



В Б Хобракова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Язвенная болезнь является хроническим, рецидивирующим заболеванием с образованием в период обострения язв в желудке и/или двенадцатиперстной кишке, которая по распространенности, тяжести течения, осложнениям и смертности занимает одно из ведущих мест среди заболеваний желудочно-кишечного тракта (Циммерман, 2000; Чернин, 2000, Freston, 2000)

На сегодняшний день язвенная болезнь составляет около 36% всех патологий желудочно-кишечного тракта. Наибольшая частота ее встречаемости отмечается в высокоразвитых странах. В России она регистрируется почти у 10% взрослого населения, а от последствий ее неадекватного лечения умирают около 6000 человек в год.

Рынок лекарственных препаратов с доказанной противоязвенной активностью на сегодняшний день превышает 500 наименований, при этом проблема эффективной терапии далека от своего разрешения (Рысс, Звартау, 1998). Значительный прогресс в определении адекватных лекарственных режимов лечения указанной болезни пока не привел к существенному снижению частоты язвенных осложнений (Аруин и др., 1999, Калинин, 2000). Методы первичной и вторичной профилактики недостаточно эффективны и требуется дальнейшее совершенствование противорецидивного лечения. В связи с этим, оправданным являются изучение и включение фитосредств в комплексную терапию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

В настоящее время арсенал лекарственных растительных средств, применяемых в медицине при лечении различных заболеваний, насчитывает около 40%, при этом наблюдается тенденция к их росту. Фитотерапия больных с расстройствами органов пищеварения может обеспечивать высокий лечебный эффект благодаря поливалентности действия, безвредности при рациональном ее использовании, возможности длительного приема лекарственных форм из растений и является наиболее адекватным методом противорецидивного лечения хронических заболеваний (Ажунова, 2004, Кожевников и соавт., 2004). Преимущество их также определяется мягкостью действия, низкой токсичностью, направленностью на коррекцию внутриклеточных метаболических процессов (Лекарственные, 1990, Соколов, Замотаев, 1990).

В Отделе биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН получено противоязвенное средство, условно названное «Вентрофит». Полученное средство представляет собой сумму сухих фитоэкстрактов из девяти видов лекарственных растений.

- Боярышник кроваво-красный (*Crataegus sanguinea* Pall.) – плоды - 15

- Девясил высокий (*Inula helenium* L.) – корни – 5
- Календула лекарственная (*Calendula officinalis* L.) – соцветия – 25
- Облепиха крушиновидная (*Hippophae rhamnoides* L.) – плоды – 5
- Солодка уральская (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) – корни – 10
- Шиповник (*Rosa* sp.) – плоды – 20
- Подорожник большой (*Plantago major* L.) – листья – 10
- Сушеница топяная (*Gnaphalium uliginosum* L.) – трава – 5
- Кориандр посевной (*Coriandrum sativum* L.) – плоды – 5

Цель исследования - определить фармакотерапевтическую эффективность растительного лекарственного средства «Вентрофит» при экспериментальных повреждениях желудка

Для достижения указанной цели необходимо было решить следующие основные задачи

- определить спектр фармакологических свойств «Вентрофита», обеспечивающих его антиязвенное действие,
- оценить фармакотерапевтическую эффективность «Вентрофита» при экспериментальных повреждениях желудка,
- выявить особенности механизма противоязвенного действия «Вентрофита» при повреждениях желудка

Научная новизна. Определены фармакологические свойства комплексного растительного средства «Вентрофит». Установлено, что фармакотерапевтическая эффективность «Вентрофита» обусловлена наличием выраженного противовоспалительного, иммуномодулирующего, антибактериального действия, в его способности стимулировать процессы репаративной регенерации слизистой оболочки желудка, а также повышать секреторную и стимулировать моторно-эвакуаторную функцию желудка. Установлено, что «Вентрофит» обладает выраженной фармакотерапевтической эффективностью при повреждениях желудка и способствует нормализации морфофункционального состояния желудка. Показано, что одним из ведущих молекулярно-клеточных механизмов гастропротекторного действия «Вентрофита» является ингибирование процессов перекисного окисления липидов и повышение активности ферментов антиоксидантной защиты.

Практическое значение. По материалам исследований получен патент на изобретение «Способ получения средства, обладающего антиязвенной активностью» № 2302253 от 27 09 2005 г. Материалы по проведенным экспериментальным исследованиям фармакологических свойств и фармакотерапевтической эффективности «Вентрофита» включены в заключительный отчет Отдела биологически активных веществ Института общей и экспериментальной биологии СО РАН по проекту № 21 1 3 «Регуляция свободнорадикальных процессов при повреждениях органов пи-

щеварения с использованием биологически активных веществ из арсенала традиционной медицины»

Основные положения, выносимые на защиту:

1 «Вентрофит» обладает противовоспалительным, антибактериальным, мембраностабилизирующим, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием

2 Курсовое введение «Вентрофита» сопровождается выраженным фармакотерапевтическим эффектом при повреждении желудка индометацином, при экспериментальном «рефлюкс»-гастрите, при стрессиндуцированном повреждении желудка и при язве по Okabe

3 Одним из основных механизмов гастропротекторного действия «Вентрофита» является его способность ингибировать процессы свободнорадикального окисления липидов и повышать активность ферментов антиоксидантной защиты организма, обусловленные высоким содержанием веществ фенольной природы.

Апробация материалов диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на

- научно-практической конференции «Развитие традиционной медицины в России» (Улан-Удэ, 2004),

- научно-практической конференции «Актуальные вопросы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии» (Иркутск-Аршан, 2005),

- международной научной конференции «Монос-15» (Улан-Батор (Монголия), 2005);

- ежегодных научных сессиях Восточно-Сибирского технологического университета по секции: Химия и биологически активные природные вещества (Улан-Удэ, 2004-2006),

- научно-практической конференции, посвященной 75-летию со дня рождения доктора медицинских наук Базарона Э.Г. (Улан-Удэ, 2006)

Публикации результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 7 в периодических изданиях, рекомендованных ВАК МО и науки РФ

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав экспериментальных исследований, обсуждения, заключения, выводов и указателя литературы, содержащего 267 отечественных и 82 - зарубежных авторов. Материал изложен на 140 страницах компьютерного текста, включая 28 таблиц и 15 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальная работа выполнена на 850 крысах обоего пола линии Wistar массой 180 - 200 г, 50 мышах (линии СВА х С57В1/6) обоего пола массой 20-22 г Животные находились в стандартных условиях вивария Института общей и экспериментальной биологии СО РАН на обычном рационе Эксперименты осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР №755 от 12 08 77 г.) В качестве объектов исследования были также использованы следующие модельные системы: суспензия донорских эритроцитов и желточных липопротеидов (ЖЛП)

Острую токсичность комплексного растительного средства «Вентрофит» определяли в соответствии с существующими требованиями (Руководство , 2005) Класс токсичности определяли по классификации К К Сидорова (1978)

Иммобилизационный стресс вызывали путем фиксации животных в положении на спине в течение 24 часов «Вентрофит» вводили внутривентрикулярно в форме водного раствора в дозе 50 мг/кг в течение 7 дней (1 раз в сутки) до иммобилизации крыс Индометациновое повреждение слизистой оболочки желудка вызывали путем внутривентрикулярного однократного введения индометацина в дозе 25 мг/кг «Вентрофит» в дозе 50 мг/кг вводили в течение 5 дней (1 раз в сутки) до введения ulcerогенного агента Экспериментальный «рефлюкс»-гастрит вызывали путем 28 - дневного внутривентрикулярного введения медицинской желчи крысам (10 мл/кг) 1 раз в сутки. Испытуемое средство вводили крысам перорально в дозе 50 мг/кг спустя 6 часов после введения желчи, ежедневно, 1 раз в сутки на протяжении всего эксперимента Исследования проводили через 14 и 28 суток от начала эксперимента При воспроизведении язвенного повреждения желудка по методу Okabe крысам на серозную оболочку желудка наносили 0,5 мл ледяной уксусной кислоты «Вентрофит» вводили внутривентрикулярно в дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки в течение 42 дней В качестве препарата сравнения использовали плантаглоцид в дозе 300 мг/кг Животным контрольной группы вводили дистиллированную воду в аналогичном режиме в соответствующем объеме.

Кислотность желудочного сока определяли по методу Михаэлиса, содержание пепсина в желудочном соке определяли по методу В М Туголукова, содержание гастромукополисахаридов по методу J Piper (Меньшиков и соавт, 1987) Для оценки состояния слизистой оболочки желудка определяли характер и количество деструкций по схеме, предложенной Г В.Оболенцевой и Я И Хаджаем (1974), подсчитывали язвенный индекс Паулса Для оценки состояния процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности антиоксидантной защиты (АОЗ) в гомогенатах

тах желудка определяли содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови (Osakava, Matshushita, 1980) и в гомогенате желудка (Стальная, Гаришвили, 1977), диеновых конъюгатов (ДК) (Гаврилов и соавт., 1983) Определение уровня Fe^{2+} - индуцированной хемиллюминесценции (ХЛ) проводили по общепринятому методу (Сергеев и соавт., 1991) Для оценки влияния «Вентрофита» на состояние антиоксидантной системы организма исследовали активность каталазы (Королук и соавт., 1988) и супероксиддисмутазы в эритроцитах крови (СОД) (Чевари и соавт., 1985). Активность глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) оценивали по методам Г Г Гарифуллина и соавт (1998). Мембраностабилизирующую активность «Вентрофита» оценивали по степени гемолиза эритроцитов (Ковалев и соавт., 1986) Для оценки противовоспалительного действия «Вентрофита» определяли его влияние на выраженность экссудации при остром асептическом воспалении (Стрельников, 1960), на образование фиброзно-грануляционной ткани по методу Ф.Тринус и соавт (1975), на альтерацию тканей по методу И А Ойвин, С Л.Шетель (1961) Иммуномодулирующее действие «Вентрофита» изучали по его влиянию на состояние клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунитета (Методические , 1992) Для определения влияния «Вентрофита» на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оценивали двигательную активность желудка и скорость эвакуации содержимого кишечника у животных Для патоморфологических исследований желудка животных фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина (Микроскопическая техника .., 2001) Депарафинированные гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином (Киселева и соавт., 1983).

Полученные данные статистически обработаны с использованием U - критерия Уилкоксона-Манна-Уитни (Сергиенко, Бондарева, 2001) Различия считали достоверным при вероятности 95 % ($P \leq 0,05$)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как следует из данных, приведенных в таблицах 1-4, профилактическое введение «Вентрофита» в дозе 50 мг/кг на фоне 24-часовой иммобилизации, оказывает выраженное антистрессорное действие Так, в группах крыс, получавших «Вентрофит», наблюдается уменьшение массы надпочечников на 28 %, увеличение относительной массы иммунокомпетентных органов тимуса - на 20 % и селезенки – на 35 % по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы (табл 1)

Наряду с этим, превентивное введение испытуемого средства оказывает выраженное гастропротекторное действие, задерживая развитие глубоких деструкций слизистой оболочки желудка белых крыс (табл 2) Так, число эрозий при введении «Вентрофита» встречается лишь в 50 % случаев

при 100 % поражении в контроле и 75 % - в группе, получавших препарат сравнения. При этом, у крыс, получавших «Вентрофит», не наблюдается образования полосовидных язв, тогда как у животных контрольной группы данное повреждение встречается в 80 % случаев

Таблица 1

Влияние «Вентрофита» на выраженность дегенеративных изменений тимуса, надпочечников и селезенки белых крыс при стресс-индуцированном состоянии

Группы животных	Масса, мг/100г		
	тимуса	надпочечников	селезенки
Контрольная (стресс+H ₂ O)	104,4±8,40	31,3±1,06	294,3±21,04
Опытная I (стресс + «Вентрофит»)	125,5±9,8*	22,5±1,03*	396,0±13,65*
Опытная II (стресс + плантаглюцид)	121,7±10,2	26,9±1,15*	372,5±15,23*

Примечание * - здесь и далее различия достоверны по сравнению с показателями у животных контрольной группы при $P \leq 0,05$

Таблица 2

Влияние «Вентрофита» на выраженность стресс-индуцированного повреждения слизистой оболочки желудка белых крыс

Показатели		Группы животных		
		Контрольная (стресс + H ₂ O)	Опытная I (стресс + «Вентрофит»)	Опытная II (стресс + плантаглюцид)
1	2	3	4	5
Точечные кровоизли	% поражения животных	100	50	50
	Среднее число деструкций на 1 животное	2,0	1,0	1,0
	Индекс Паулса	2,0±0,06	1,0±0,09*	1,0±0,06*

1	2	3	4	5
Эрозии	% поражения животных	100	50	75
	Среднее число деструкций на 1 животное	1,0±0,09	1,0±0,04	1,0±0,03
	Индекс Паулса	1,0	0,5	0,75
Полос язвы	% поражения животных	80	0	25
	Среднее число деструкций на 1 животное	1,6±0,83	0	1,5±0,76
	Индекс Паулса	1,3	0	0,4

Таблица 3

Влияние «Вентрофита» на выраженность лейкоцитарной инфильтрации при стресс-индуцированном повреждении слизистой оболочки желудка у белых крыс

Группы животных	Содержание палочкоядерных лейкоцитов в поле зрения слизистой оболочки желудка
Контрольная (стресс + H ₂ O)	7,6±0,67
Опытная I (стресс + «Вентрофит»)	4,9±0,32*
Опытная II (стресс + плантаглюцид)	5,7±0,12*

Патоморфологические исследования показали, что у животных опытной группы на фоне курсового введения «Вентрофита» наблюдаются менее выраженные структурные изменения слизистой оболочки желудка по

сравнению с показателями у животных в контрольной группе Так, на фоне дистрофических и некробиотических изменений покровно-ямочного эпителия значительно реже выявляются эрозии, носящие поверхностный характер Воспалительные изменения в стенке желудка крыс первой опытной группы менее выражены, чем в контрольной, в клеточном составе также доминируют полиморфно-ядерные лейкоциты, которые равномерно пронизывают слизистую оболочку желудка Количественный анализ показал, что содержание полиморфно-ядерных лейкоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки желудка и в подслизистом слое у крыс, получавших исследуемое средство и плантаглоид, на 36 и 25 % соответственно ниже такового у животных контрольной группы (табл 3)

Таблица 4

Влияние «Вентрофита» на количество и степень дегрануляции тканевых базофилов при стресс-индуцированном повреждении желудка белых крыс

Группы животных	Тканевые базофилы		
	Общее количество	Количество дегранулированных	% дегрануляции
Контрольная (стресс + H ₂ O)	74,3±6,91	38,3±3,06	51,5
Опытная I (стресс + «Вентрофит»)	31,0±2,13*	11,0±1,79*	35,5
Опытная II (стресс + плантаглоид)	37,6±2,17*	13,6±1,14*	36,1

Введение «Вентрофита» и препарата сравнения крысам уменьшают количество тканевых базофилов на 58 и 45 % и снижают процент их дегрануляции на 35,5 % по сравнению с показателями у животных контрольной группы (табл 4). Как показано в таблице 5, профилактическое введение животным «Вентрофита» в дозе 50 мг/кг ингибирует перекисное окисление липидов, о чем свидетельствует снижение концентрации МДА на 33 % по сравнению с данными у животных контрольной группы, что обусловлено способностью исследуемого средства повышать активность ферментов антиоксидантной защиты организма Так, у животных получавших «Вентрофит», на фоне иммобилизационного стресса наблюдается увеличение содержания восстановленного глутатиона в крови на 35 %, повышение активности каталазы и супероксиддисмутазы соответственно

на 27 и 35 % по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы

Таблица 5

Влияние «Вентрофита» на показатели ПОЛ и состояние антиоксидантной системы белых крыс при стресс-индуцированном повреждении желудка

Показатели	Группы животных		
	Контрольная (стресс + H ₂ O)	Опытная I (стресс + «Вентрофит»)	Опытная II (стресс + плантагло- цид)
МДА в сыворотке кро- ви, нмоль/мл	14,9±0,38	10,0±0,95*	12,3±0,23*
Каталаза в сыворотке крови, мкат/л	1,1±0,07	1,4±0,02*	1,2±0,09
СОД в плазме крови, мкмоль/мл	4,7±0,52	11,0±0,82*	7,5±0,43*
Восстановленный глута- тион в крови, мкмоль/мл	218,8±19,03	295,6±18,55*	234,2±15,41

При изучении влияния «Вентрофита» на морфофункциональное состояние желудка белых крыс при остром индометациновом повреждении установлено, что превентивное курсовое введение «Вентрофита» в дозе 50 мг/кг оказывает выраженное гастропротективное и неспецифическое защитное действие (табл. 6). Точечные кровоизлияния отмечаются у 78 % животных, среднее их число и индекс Паулса в 2 и 2,7 раза меньше, чем у животных контрольной группы. Эрозии выявляются в 2-х случаях из 9 (22,2 %), полосовидные язвы у крыс опытной группы - у 3-х из 9 животных (30%). Индекс Паулса для полосовидных язв у крыс этой группы снижается в 17 раз по сравнению с показателями в контроле. Как следует из данных, приведенных в таблице 7, однократное введение токсической дозы индометацина сопровождается индукцией процессов перекисного окисления липидов со снижением мощности системы антиоксидантной защиты организма. Установлено, что введение «Вентрофита» на фоне индометацинового повреждения желудка оказывает выраженное антиоксидантное действие, о чем свидетельствует уменьшение концентрации МДА в сыворотке крови крыс опытной группы в среднем на 36 %, повышение активности СОД и каталазы крови соответственно более чем в 2 и 1,5 раза по сравнению с аналогичными показателями у крыс контрольной группы. Наряду с этим, на фоне введения испытуемого средства у крыс опытной группы отмечается

повышение концентрации восстановленного глутатиона на 37 % по сравнению с контролем

Таблица 6

Влияние «Вентрофита» на выраженность повреждений слизистой оболочки желудка белых крыс при остром индометациновом повреждении

Показатели		Группы животных		
		Контрольная (индометацин + H ₂ O)	Опытная I (индометацин+ «Вентрофит»)	Опытная II (индометацин+ плантаглюцид)
Точечные кровоизлияния	% поражения животных	100	78	100
	Среднее число деструкций на 1 животное	10,7±0,25	4,9±0,33*	5,8±0,19*
	Индекс Паулса	10,7	3,8	5,8
Эрозии	% поражения животных	60,0	22,2	41,5
	Среднее число деструкций на 1 животное	4,5±0,08	0,22±0,04*	1,25±0,03*
	Индекс Паулса	2,7	0,05	0,52
Полосовидные язвы	% поражения животных	80,0	30	50
	Среднее число деструкций на 1 животное	4,7±0,02	0,67±0,24*	2,15±0,11*
	Индекс Паулса	3,7	0,20	1,07

Таблица 7

Влияние «Вентрофита» на концентрацию малонового диальдегида и активность антиоксидантной системы при остром повреждении желудка белых крыс индометацином

Показатели	Группы животных		
	Контрольная (индометацин) (n=8)	Опытная I (индометацин +«Вентрофит») (n=9)	Опытная II (индометацин + плантаглюцид) (n=9)
МДА в сыворотке крови, мкмоль/мл	8,73±0,35	5,58±0,20*	6,34±0,19*
Каталаза в сыворотке крови, мкат/л	7,00±0,52	10,99±0,15*	9,31±0,27*
СОД в плазме крови, мкмоль/мл	4,7±0,52	11,0±0,82*	9,3±0,56*
Восстановленный глутатион в крови, мкмоль/мл	248,8±11,03	340,6±18,55*	295±12,11*

При исследовании влияния «Вентрофита» на течение экспериментального «рефлюкс»-гастрита установлено, что при курсовом введении «Вентрофита» сохраняется кислото- и ферментообразующая функции желудка и повышается валовая продукция мукополисахаридов. При оценке механизма гастрозащитного действия «Вентрофита» было установлено, что в основе его фармакотерапевтической эффективности лежит ингибирование свободнорадикального окисления липидов (снижение в крови и тканях желудка диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) и повышение активности ферментов антиоксидантной защиты (активность каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы). На фоне ингибирования процессов свободнорадикального окисления липидов и повышения активности ферментов-антиоксидантов в менее выраженной степени проявляется повреждение слизистой оболочки желудка, которое сопровождается снижением язвенного индекса Паулса в отношении эрозий и полосовидных язв (табл. 8).

Таблица 8

Влияние «Вентрофита» на функциональное состояние желудка и состояние антиоксидантной защиты при экспериментальном «рефлюкс»-гастрите у белых крыс (14 суток)

Показатели	Группы животных			
	Интактная	Контроль- ная («реф- люкс»- гастрит)	Опытная 1 («рефлюкс»- гастрит +Вентрофит)	Опытная 2 («рефлюкс»- гастрит + плантагло- цид)
Свободная HCl, TE	50,51± 5,20	20,63± 2,80	33,60± 1,45*	23,54± 1,10
Дебит-час HCl, мкг/100 г/ч	86,65± 9,11	38,06± 4,70	64,67± 2,45*	56,70± 5,33*
Дебит-час пепсина, мг/ч	21,23± 2,60	6,25± 0,52	12,33± 0,20*	13,50± 1,41*
Дебит-час мукополисахаридов, мкг/ч	301,0± 1,4	221,4± 21,5	357,0± 36,2*	340,3± 32,4*
Индекс Паулса для точечных кровоизлияний	-	12,5	6,0	17,0
Индекс Паулса для эрозий	-	1,5	0,2	1,12
Индекс Паулса для полосовидных язв	-	0,31	0	0
Каталаза в гомогенате желудка, IU/г	48,63± 0,40	31,31± 0,33	43,20± 1,00*	33,12± 0,54
МДА в гомогенате желудка, мМ/г	0,009± 0,0001	0,034± 0,004	0,016± 0,002*	0,023± 0,002*
ДК в сыворотке крови, ед ОП	1,50± 0,12	3,55± 0,13	2,00± 0,11*	2,89± 0,14
Глутатионредукта- за, мкМ/мин мг	13,88± 0,56	8,00± 0,71	12,68± 1,11*	11,13± 1,00*
Глутатионперокси- даза, мкМ/мин мг	1,07± 0,10	0,56± 0,03	1,12± 0,12*	0,81± 0,05*
Каталаза в сыво- ротке крови, мкМ/мл мин	0,41± 0,03	0,19± 0,01	0,30± 0,02*	0,20± 0,01
СОД в эритроцитах, ед ОП	21,1± 1,15	15,13± 1,10	20,13± 1,44*	19,11± 1,01*

Таблица 9

Влияние «Вентрофита» на функциональное состояние желудка и показатели ПОЛ и АОА при хронической язве по Окабе у белых крыс (21 сутки)

Показатели	Группы животных			
	Интактная	Контрольная (язва по Окабе)	Опытная группа 1 (язва по Окабе+ «Вентрофит»)	Опытная группа 2 (язва по Окабе +плантагл юцид)
1	2	3	4	5
Темп желудочной секреции, мл/100 г/час	0,50± 0,03	0,36± 0,004	0,54± 0,02*	0,45± 0,04
Дебит-час НС1, ТЕ	86,6± 7,1	21,0± 2,4	49,2± 2,9*	19,0± 2,2
Дебит-час пепсина, мг	21,2± 2,6	3,6± 0,3	16,7±1,5*	4,8±0,4*
Дебит-час мукополисахаридов, мкг	301,0±31,4	171,5± 9,8	263,5± 7,9*	186,7± 16,5
Каталаза в гомогенате желудка, IU/г	48,6± 0,4	18,3± 0,2	27,8± 2,1*	26,1± 1,9*
МДА в гомогенате желудка, mM/г	0,009± 0,0001	0,4164± 0,0008	0,02494± 0,0002*	0,204± 0,0003*
Заживление язвенных дефектов в группах животных, %	-	25	50	35

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
Средние размеры язвенных дефектов, мм ²	-	86,2± 8,5	8,16± 0,4*	42,6± 3,3*

Как следует из таблицы 9, темп желудочной секреции у крыс, получавших «Вентрофит», превышает аналогичный показатель в контроле в 1,5 раза, дебит-час соляной кислоты повышается более, чем в 2 раза, дебит-час пепсина – в 3,7 раза по сравнению с показателями в контроле. Повышение продукции желудочного сока у крыс, которым вводили «Вентрофит», происходит за счет увеличения секретирующей поверхности слизистой оболочки желудка, что, в свою очередь, предполагает уменьшение язвенного дефекта вследствие ускорения репаративной регенерации, то есть с сохранением функционально активной поверхности слизистой оболочки и ферментообразующей функции желудка. Также «Вентрофит» усиливает муцинообразующую функцию слизистой оболочки желудка, предохраняя тем самым ее от действия ulcerогенных агентов. «Вентрофит» эффективно снижает содержание МДА в гомогенате желудка у крыс с ацетатной язвой (в 2 раза) и повышает активность каталазы – одного из ферментов антиоксидантной защиты организма, обеспечивающей более раннее заживление язвенных дефектов.

При изучении антиоксидантной активности «Вентрофита» установлено, что указанное средство обеспечивает выраженное ингибирование процессов ПОЛ (табл 10)

Таблица 10

Влияние «Вентрофита» на показатели Fe^{2+} - индуцированной хемилюминесценции суспензии липосом

Условия опыта	Концентрация, мг/мл	Показатели	
		I_{6v} , мм	δ , усл ед
Контроль		5,60± 0,35	0,72± 0,006
«Вентрофит»	0,05	4,41± 0,16*	
	0,10	3,90± 0,15*	0,47± 0,02*
	0,20	3,42± 0,13*	-

Оценивали влияние «Вентрофита» на состояние антиоксидантной защиты с использованием биотест-системы на основе использования ферментов антиоксидантной защиты организма глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), каталазы (КАТ) (табл 11)

Таблица 11

Влияние «Вентрофита» на скорость ферментативных реакций *in vitro*

Скорость ферментативной реакции, мкМ/мин мг	Контроль	«Вентрофит», мкг/мл			
		5,0	10,0	50,0	100,0
ГР	14,8± 0,8	13,3± 0,1	20,9± 0,7*	19,1± 0,5*	12,4± 1,0
ГП	1,6± 0,1	2,3± 0,2*	2,4± 0,1*	2,9± 0,2*	1,2± 0,03
КАТ	11,5± 0,5	9,7± 0,6	19,8± 0,8	19,3± 0,8	10,1± 0,4

Использование ферментативных тест-систем *in vitro* показало, что «Вентрофит» в исследованных концентрациях обладает широкой биологической активностью, стимулируя активность указанных ферментов антиоксидантной защиты

Таблица 12

Влияние «Вентрофита» на перекисный и осмотический гемолиз эритроцитов

Условия опыта	Доза, мг/мл	Перекисный гемолиз, %	Осмотический гемолиз, %
Контроль (гемолиз)	-	0,86± 0,02	0,84± 0,04
«Вентрофит»	50	0,45± 0,02*	0,81± 0,09
	150	0,25± 0,01*	0,55± 0,01*
	300	0,68± 0,03*	0,64± 0,06*

Установлена мембраностабилизирующая активность «Вентрофита» (табл 12) о чем свидетельствует уменьшение степени перекисного и осмотического гемолиза эритроцитов более чем в 3 раза по сравнению с контролем

В результате проведенных исследований выявлена иммуномодулирующая активность «Вентрофита» его курсовое введение на фоне азатиоприновой иммуносупрессии стимулирует клеточное, гуморальное и макрофагальное звенья иммунного ответа организма. Влияние «Вентрофита» на состояние клеточного звена иммунного ответа оценивали в реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) (Петров и соавт., 1987), гуморального звена – по количеству антителообразующих клеток, определяемых методом локального гемолиза (Gunningham, 1965) и макрофагального звена – по количеству перитонеальных макрофагов мышей в отношении *Staphylococcus aureus in vitro* (Фрейдлин, 1976).

Установлено, что введение «Вентрофита» восстанавливает индекс реакции ГЗТ (ИР ГЗТ) в условиях азатиоприновой иммуносупрессии (азатиоприн снижал ИР ГЗТ на 36 %) (табл. 13). При назначении «Вентрофита» на фоне иммуносупрессии стимулировалась клеточно-опосредованная реакция ГЗТ (ИР ГЗТ возрастал в 1,7 раза по сравнению с контролем).

Таблица 13

Влияние «Вентрофита» на выраженность реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ)

Группы животных	ИР ГЗТ
Интактная	22,10± 1,80
Контрольная (азатиоприн)	14,22± 1,27
Опытная 1 (азатиоприн+ «Вентрофит»)	24,75± 2,35*

Таблица 14

Влияние «Вентрофита» на процессы антителообразования

Группы животных	Количество АОК	
	на селезенку	на 106 спленоцитов
Интактная	70773± 3061	440± 33
Контрольная (азатиоприн)	33075± 2831	271± 18
Опытная (азатиоприн+ «Вентрофит»)	79136± 6797*	492± 48*

При оценке влияния «Вентрофита» на состояние гуморального звена иммунного ответа установлено, что испытуемое средство снижало выраженность азатиоприновой иммуносупрессии, проявляющееся в увеличении абсолютного и относительного количества АОК в 2,4 и 1,8 раза соответственно по сравнению с данными в контроле (табл. 14).

Таблица 15

Влияние «Вентрофита» на функциональную активность перитонеальных макрофагов

Группы животных	Показатели фагоцитоза	
	активность	интенсивность
Интактная	80,33± 3,08	7,90± 0,43
Контрольная (азатиоприн)	48,75± 4,39	4,10± 0,17
Опытная (азатиоприн+ «Вентрофит»)	75,20± 1,92*	6,60± 0,22*

Как следует из таблицы 15, введение «Вентрофита» на фоне азатиоприна стимулировало функциональную активность макрофагов, что выразилось в повышении активности и интенсивности фагоцитоза в 1,5 и 1,6 раза соответственно по сравнению с показателями в контроле

Таким образом, фармакотерапевтическая эффективность растительного средства «Вентрофит» обеспечивается за счет снижения интенсивности процессов перекисидации липидов, повышения активности ферментов антиоксидантной защиты и нормализации функционального состояния желудка при повреждениях ulcerогенными агентами

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе установлена выраженная фармакотерапевтическая эффективность растительного средства «Вентрофит» при экспериментальных повреждениях желудка

При курсовом назначении указанного фитосредства при экспериментальных повреждениях желудка выявлено значительное ускорение восстановительных процессов в стенке желудка белых крыс с острыми язвами, вызванными стрессом, токсической дозой индометацина, а также с хронической ацетатной язвой и желчным «рефлюкс»-гастритом у животных. В частности, в меньшей степени выражены гиперемия, отечность, сглаженность рельефа СОЖ, а также практически не образуются эрозии и полосовидные язвы. При экспериментальном «рефлюкс»-гастрите установлено, что назначение «Вентрофита» обуславливает меньшую степень повреждения слизистой оболочки желудка и более интенсивное восстановление ее структуры. На фоне фармакотерапии «Вентрофитом» хронической ацетатной язвы желудка по Okabe установлено значительное уменьшение размеров язвенных дефектов в стенке желудка, стимуляция кислото- и ферментообразующей функции органа.

В механизме действия «Вентрофита», в первую очередь, проявляется его тормозящее влияние на процессы свободнорадикального окисления

липидов, ингибирование токсико-дистрофических процессов, стимуляция трофики слизистой оболочки и предотвращение лизиса клеточных мембран. «Вентрофит», повышая устойчивость защитного барьера слизистой оболочки желудка, тормозит процессы альтерации, эксудации и стимулирует регенерацию язвенных дефектов в стенке желудка

Обнаруженное гастропротекторное действие «Вентрофита» можно объяснить наличием в нем комплекса биологически активных веществ (флавоноиды, дубильные вещества, стероиды, полисахариды, органические кислоты, ферменты, эфирные масла, витамины, микро- и макроэлементы и др.) Так, известно, что дубильные вещества оказывают вяжущее, бактерицидное, кровоостанавливающее, противовоспалительное действие (Исламбеков и соавт., 1990), полисахариды обуславливают противовоспалительное, ранозаживляющее, обволакивающее действие; эфирные масла обеспечивают противовоспалительное, антисептическое, ранозаживляющее действие (Кисленко и соавт., 1995), органические кислоты, витамины, микроэлементы регулируют обменные процессы, ускоряют репарацию поврежденных тканей и стимулируют трофоπλαстические процессы (Гусакова и соавт., 1979, Денисенко и соавт., 1979) Биологическая роль полифенольных соединений сводится к участию их в тканевом дыхании, усилению неспецифической сопротивляемости организма, тонизирующему действию, стимуляции регенерации и пролиферации клеток (Березовская, 1970, Евсеенко, 1968, Колла, Билич, 1978, Убашеев, 1975) Кроме того, следует отметить их желчегонное (Николаев, 1992), противовоспалительное, спазмолитическое и капилляроукрепляющее действие (Машковский, 1988)

ВЫВОДЫ

1 Комплексное растительное средство «Вентрофит» является малотоксичным средством, обладает выраженным антиоксидантным, мембраностабилизирующим, противовоспалительным, прокинетическим, антибактериальным и иммуномодулирующим действиями

2. Растительное средство «Вентрофит» оказывает выраженное гастропротективное действие при острых повреждениях желудка индометацином, при его стресс-индуцированном повреждении, а также при «рефлюкс»-гастрите и хронической ацетатной язве желудка по Okabe у белых крыс, сохраняя функциональную состоятельность секреторного аппарата слизистой оболочки желудка, стимулируя образование защитного слоя желудочной слизи, а также благодаря стимуляции репаративных процессов

3 В основе гастропротективного действия «Вентрофита» при повреждениях желудка лежит его способность угнетать процессы липопе-

роксидации клеточных мембран, увеличивать активность антиоксидантной системы

Список опубликованных работ по теме диссертации

- 1 Лубсандоржиева П Б, Унагаева А А., Муханова Л.Х., Шантанова Л Н, Ажунова Т А Создание антиязвенного сбора и содержание в нем биологически активных веществ. //Развитие традиционной медицины в России: Мат научно-практич конф. - Улан-Удэ – 2004 – С. 71-72.
- 2 Ажунова Т А, Лубсандоржиева П Б., Хобракова В Б, Муханова Л.Х, Унагаева А А Антиульцерогенное действие многокомпонентного растительного средства «Вентрофит» //Тез. докл международной научной конференции «Монос-15» Дорно Орнийн Анагаах ухааны хосолмол тогтолцоо – Улан-Батор (Монголия) – 2005 – С 89-90.
3. Лубсандоржиева П Б, Ажунова Т.А, Шантанова Л Н., Николаев С М, Унагаева А А, Муханова Л Х Антиоксидантная активность антиязвенного сбора и суммарного экстракта «Вентрофит» //там же – С 68-69
- 4 Лубсандоржиева П Б, Ажунова Т А, Шантанова Л Н, Николаев С М, Муханова Л Х, Унагаева А А. Вклад каротиноидов в антиоксидантную активность антиязвенного сбора «Вентрофит» in vitro //Сиб мед журнал – 2005 - №8. – С 55-57
- 5 Лубсандоржиева П Б, Ажунова Т А, Шантанова Л.Н, Николаев С М, Муханова Л Х, Унагаева А А Методика стандартизации антиязвенного сбора //Сиб мед журнал – 2005 - №2 – С 64-67
- 6 Лубсандоржиева П.Б, Ажунова Т А, Муханова Л Х Антиоксидантная активность водных извлечений антиязвенного сбора in vitro //Сиб мед журнал – 2005 - №4 - С 45-50.
7. Муханова Л Х, Хобракова В Б Влияние противоязвенного экстракта на функциональную активность макрофагов //Сборник научных трудов ВСГТУ Серия Химия и биологическая эффективность природных соединений – Улан-Удэ, 2006 – С 62-65.
- 8 Николаев С М, Лубсандоржиева П Б., Ажунова Т А, Шантанова Л Н., Муханова Л Х, Унагаева А А Лекарственный сбор, обладающий антиязвенной активностью. Патент № 2281114 Заявка № 2004134046/15 Заявл 11.11.04 г Опубл 10.08.06 г. Бюл № 22
- 9 Унагаева А А, Муханова Л Х, Разуваева Я Г, Лоншакова К С Морфометрическая оценка гастропротективного действия растительного средства «Вентрофит» на модели аспиринового гастрита //Вестник БГУ – 2006 - Серия Медицина – Вып 6 - С 189-193

10 Ажунова Т А , Лубсандоржиева П Б , Шантанова Л Н , Николаев С М , Муханова Л Х , Унагаева А А Противоязвенная активность растительного средства «Вентрофит» //Растительные ресурсы – 2007 – Т 43 – Вып 2 – С. 69-75

11 Лубсандоржиева П.Б , Ажунова Т А., Николаева С М , Шантанова Л Н , Петров Е В., Чехирова Г В , Николаева И Г , Танхаева Л М., Оленников Д Н , Нагаслаева О В , Унагаева А А , Муханова Л Х Способ получения средства, обладающего антиязвенной активностью Патент РФ № 2302253. Заявка № 2005130125/033756. Заявл 27 09 05 г Оpubл. 10 07 07 г Бюл № 19

Подписано в печать 25 09 2007 г. Формат 60x84 1/16
Бумага офсетная Объем 1 3 печ л Тираж 100 Заказ № 54

Отпечатано в типографии Изд-ва БНЦ СО РАН
670047 г Улан-Удэ, ул Сахьяновой, 6