

У.Н. Капышева, Ш.К. Бахтиярова, Б.И. Жаксымов
РГП «Институт физиологии человека и животных» КН МОН РК
лаб. экологической физиологии, Алматы

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Приведены литературные данные о практически используемых в доклинической практике экспериментальных моделях заболеваний желудочно-кишечного тракта. Разработан оптимальный вариант формирования энтероколита в эксперименте, достоверно отражающий условия развития воспалительных явлений в органах пищеварения человека при необоснованном и частом употреблении нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: экспериментальное моделирование, болезни пищеварительной системы, ацетилсалициловая кислота.

Введение. В настоящее время одной из самых значимых проблем современной гастроэнтерологии являются воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся гастриты, энтероколиты, язвенные колиты, гепатиты. Постоянный рост заболеваемости, инвалидизация населения, а также большая распространенность подавляющего числа случаев среди трудоспособного населения в возрасте 20–40 лет, делает данную группу заболеваний социально значимой [1]. Очень часто данные заболевания принимают хроническое течение и поражают любую часть гастроинтестинального тракта в сопровождении многочисленных нарушений физиологической функции ЖКТ [2]. Установлено, что в запущенных случаях, воспаление отделов кишечника приводит к тяжелым осложнениям, наблюдается развитие резистентности к традиционной терапии, деструкция интрамурального нервного аппарата кишки, изменения условно-патогенной микрофлоры, нарушения функций иммунной системы кишечника, следствием которых является ранняя инвалидизация и необходимость применения новых терапевтических подходов [3].

Несмотря на широкую известность желудочно-кишечных заболеваний, до сих пор не определены этиология и патогенез многих воспалительных процессов в кишечнике, что затрудняет своевременную диагностику и соответствующее лечение даже при наличии широкого спектра применяемых лекарственных средств [4]. Процесс лечения в таких случаях должен учитывать эффект воздействия используемых препаратов на течение всего комплекса хронических заболеваний органов пищеварения, что обуславливает трудности в выборе методов лечения и профилактики [5].

В связи с этим, экспериментальное моделирование заболеваний желудочно-кишечного тракта, максимально приближенных по происхождению и механизму развития соответствующего заболевания у человека, является актуальной проблемой современной медицины и эффективно используется для разработки новых терапевтических подходов, в частности, для апробации новых лекарственных или биологически активных средств с выраженным профилактическим или лечебным эффектом [6].

Результаты исследования и обсуждение. Разработка экспериментальных методов в гастроэнтерологии необходима при апробировании новых лекарственных форм, направленных на восстановление нормальной гистоструктуры слизистой оболочки кишечника. Ранее, при моделировании болезней органов пищеварения, у животных под общим наркозом в подпеченочной области перевязывали общий желчный проток. Через 20 дней после этого определяли степень атрофии кишечника по толщине слизистой подвздошной и толстой кишки [7,8].

К современным методам моделирования болезней органов пищеварения относят такие способы, как воздействие на геном животных антигеном гемоцианином с целью утраты иммунной толерантности к аутологичной (собственной) кишечной микрофлоре, в результате чего через 7–14 дней развивается энтероколит [9]. Большую актуальность имеет способ химического индуцирования энтероколита с использованием декстрана сульфата натрия ректально, растворенного в 50% спирта этилового, или введение 1 мл 4 % или 10 % уксусной кислоты ректально [7-12]. Многие авторы предпочитают применять химически индуцированные модели с учетом их низкой стоимости и быстрых результатов в экспериментальном моделировании болезней ЖКТ. Во всех случаях отмечается потеря веса, кровавая диарея, в морфологии тканей - укорочение ободочной кишки, изъязвление слизистой оболочки, уменьшение числа бокаловидных клеток, крипт и их глубины, инфильтрация лимфоцитами, плазмócитами и гистócитами [12]. Однако, при использовании этих моделей, отмечается широкий разброс результатов эксперимента и высокая летальность [13].

Среди множества методов привлекает внимание доступность и приближенность к патогенезу болезней ЖКТ у человека способ моделирования гастродуоденита, ассоциированного с гиперлипидемией в эксперименте. Гастродуоденит моделировали при сочетании атерогенной диеты, с повышенным содержанием жиров, включая холестерин, с интрагастральным введением аспирина и индометацина, растворенных в 10% медицинский желчи, взятой в объеме 1% от массы тела животного, на протяжении 8-10 дней [14]. Было показано, что использование двух нестероидных препаратов – аспирина и индометацина, обладающих синергичным действием, уменьшает сроки воспроизведения экспериментальной модели с 12-15 дней до 8-10 дней. Вызываемые этим комплексом патоморфологические изменения были сопоставимы с изменениями у людей, страдающих хроническим гастритом [14].

Данная методика основана на данных о том, что длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) ведет к недостатку простагландинов в крови и тканях, развитию побочных эффектов - нарушается барьерная функция желудка, наблюдается уменьшение секреции слизи, со стороны ЖКТ отмечаются боли в животе, тошнота, рвота, изжога, явные (рвота с кровью, дегтеобразный стул) или скрытые признаки желудочно-кишечного кровотечения, которые могут приводить к железодефицитной анемии, эрозивно-язвенным поражениям (в том числе и с перфорацией) желудочно-кишечного тракта, повышение активности печеночных ферментов [7,15,16].

Проанализировав литературные данные о применении экспериментальных моделей болезней органов пищеварения, мы пришли к выводу, что применение НПВП в качестве патогенетического фактора развития нарушений пищеварительной системы наиболее соответствует причинам заболеваний ЖКТ у человека, провоцируемых неконтролируемым приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, как например, широко применяемого аспирина.

Ацетилсалициловая кислота принадлежит к группе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и обладает обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием, что обусловлено ингибированием энзимов циклооксигеназ, участвующих в синтезе простагландинов, непосредственных участников воспалительного процесса. В клинической практике аспирин, так же как и ибупрофен, часто рекомендуют применять при лихорадочных состояниях, для обезболивания, снижения воспалительных явлений, при риске инфарктов и тромбообразования, для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обычная доза для человека – не более 3г в сутки или 42,8 мг /кг [17], при этом противопоказаниями являются склонность к кровотечениям, нарушения работы печени и почек, заболевания органов пищеварения.

Учитывая специфику действия данных препаратов класса НПВП и условия эксперимента описанной выше методики, нами была разработана модификация данного способа для формирования экспериментальной модели энтероколита. В качестве раздражающего фактора применяли аспирин на протяжении 16 дней. Известно, что энтероколит – патология, для которой характерно воспаление как тонкого, так и толстого кишечника, обусловленного интоксикацией организма инфекционного и

неинфекционного происхождения. Основные симптомы – боли, тошнота, рвота, расстройства стула, вздутие живота, метеоризм, то есть все признаки интоксикации. При остром энтероколите обычно отмечается воспаление слизистой оболочки кишечника и, часто, поражение желудочной стенки - гастроэнтероколит. Воспаление слизистой оболочки ЖКТ сопровождается обильной потерей жидкости и электролитов.

Для выявления сроков формирования энтероколитных явлений были поставлены эксперименты на лабораторных крысах линии Вистар. Животных перевели на однообразный сухой корм без обогащения его витаминами и питательными веществами, воду давали без ограничений. Такое питание создавало условия для развития воспалительных явлений в желудке и кишечнике. На фоне такого питания на протяжении 16 дней ежедневно перорально вводили раствор аспирина 0,5 мл в дозе 44 мг/кг массы тела, что соответствует максимальной суточной норме приема для человека.

Полученные результаты биохимических исследований -АЛТ, АСТ и ЩФ в плазме крови и в смывах с эритроцитов крови крыс, а также неоднородный характер морфологических изменений указывали на развитие воспалительных процессов в структуре разных отделов кишечника, характерных для энтероколита. Так, результаты биохимических исследований показали, что после длительного приема аспирина в плазме крови отмечается увеличение на 30% АЛаТ, ЩФ и на 220% АСаТ, на мембранах эритроцитов отмечалось снижение всех ферментов на 30% в среднем, по сравнению с контрольными данными. При некротическом или механическом повреждении клеток кишечника и печени ферменты АЛаТ и АСаТ очень резко увеличивают активность и их содержание в плазме крови возрастает, но снижается на мембранах. Воспалительный процесс в органах пищеварения подтверждается гистологическими изменениями отдельных участков слизистой оболочки желудка (А) и кишечника (Б) крыс, где выявлены характерные очаги воспаления и отечности после 16 -дневного приема аспирина. Также отмечены единичные микроэрозии. Покровный эпителий и эпителий желез в этих участках отличался паренхиматозной дистрофией (рисунок 1).

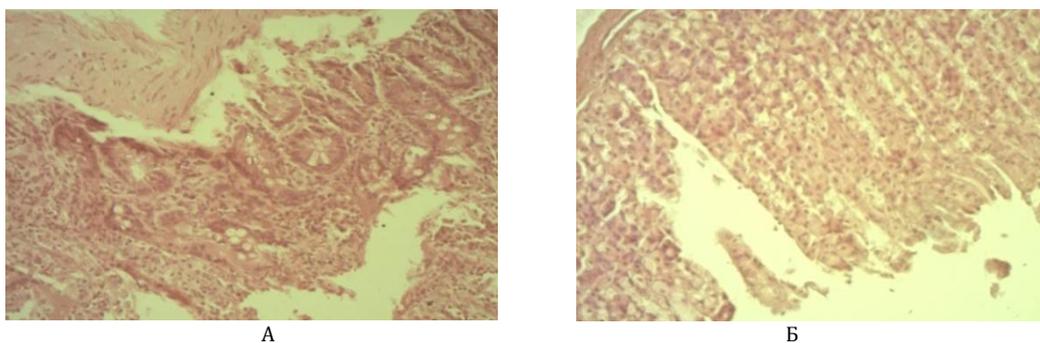


Рисунок 1 – Воспаление и дистрофия слизистой оболочки желудка (А) и кишечника (Б) после 16-дневного приема ацетилсалициловой кислоты

Выводы. Разработанная модификация способа получения энтероколита значительно упрощена в техническом исполнении и достоверно отражает условия развития воспалительных явлений в органах пищеварения при необоснованном и частом применении нестероидных противовоспалительных препаратов. Работа выполнена в рамках исполнения гранта №АР 05131542.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Совалкин В.И., Бикбавова Г.Р., Третьякова Т.В., Полторака С.В., Сушкова Е.В., Власенко А.А. Биологическая терапия воспалительных заболеваний кишечника // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №3. – С. 83-87.
- 2 Рахимова О.Ю., Юрков М.Ю., Митрофанова И.П., Пайзуллаева З.К. Воспалительные заболевания кишечника // Руководство по гастроэнтерологии. – М.: 2010. – С. 379-408.
- 3 Циммерман Я.С. Классификация основных гастроэнтерологических заболеваний и синдромов. – 3-е изд. – Пермь: ПГМА, 2012. – 57 с.
- 4 Халиф И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение. – М.: Миклош, 2008. – 129 с.
- 5 Kurppa K., Collin P., Viljamaa M., Haimila K., Saavalainen P., Partanen J., Laurila K., Huhtala H., Paasikivi K., Mäki M., Kaukinen K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study // Gastroenterology. - 2009. - №136. - P. 816-823.
- 6 Федуллова Э.Н. Язвенный колит и болезнь Крона у детей: новые подходы к лечению // Медицинский альманах. – 2008. – №5. – С. 160-169.
- 7 Пикенин А.М., Пархоменко Л.К., Панков Е.Я. Способ моделирования язвенной болезни пищеварительной системы. Патент № 174967А, Бюллетень №31 (72). - Харьков: 1985.
- 8 Макаренко Т.Н., Дудченко А.М., Лукьянова Л.Д. Разработка модели острого тетрациклинового гепатоза у крыс и получение его динамических предикторов // Бюлл. экспериментальной биологии и медицины. - 1994. - №12. - С. 603 - 606.
- 9 Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. – М.: Медицина, 2007. – 184 с.
- 10 Осиков М.В., Симонян Е.В., Бакеева А.Е., Костина А.А. Экспериментальное моделирование болезни Крона и язвенного колита // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25072>.
- 11 Marinov V.[et al.] Investigation of two models of trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in rats // Trakia Journal of Sciences. – 2015. – Vol. 13, Suppl. 2. – P. 49-54.
- 12 Morampudi V. DNBS/TNBS Colitis Models: Providing Insights Into Inflammatory Bowel Disease and Effects of Dietary Fat // J.Vis.Exp.- 2014.-№84.-URL: <http://www.jove.com/video/51297/dnbs-tnbs-colitis-models-providing-insights-into-inflammatory-bowel>.
- 13 Szalai Z. Novel features of the rat model of inflammatory bowel disease based on 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced acute colitis // Acta Biologica Szegediensis. – 2014. – Vol. 58(2). – P. 127-132.
- 14 Кнышова В.В., Иванов Е.М. Способ моделирования гастродуоденита, ассоциированного с гиперлипидемией/ Патент Российской Федерации.-№ 99108752/14.-2002.
- 15 Суслина З.А., Прохоров Д.И., Шилова А.Г. и др. Влияние ацетилсалициловой кислоты в комплексе с липидными наноструктурами различного состава на агрегацию тромбоцитов человека // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2011. - Т.74, №5. - С.31-34.

- 16 Боровнева Е.А., Столярова Т.А., Брашко О.Н., Портянко А.С. Корженевская Н.Г., Горгун Ю.В. Хроническое лекарственное поражение печени, индуцированное приемом амоксициллина клавуланата и ибупрофена (случай из клинической практики) // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2018. - №1. - С. 43-47.
- 17 <https://bolitgolova.info/lechenie/aspirin-ot-golovnoy-boli.html>

У.Н.Қапышева, Ш.К. Бахтиярова, Б.И. Жақсымов
«Адам және жануарлар физиологиясы институты»
РМҚ ҚР БҒМ Экологиялық физиология зертханасы, Алматы

АСҚАЗАН-ШЕК ЖОЛДАРЫНЫҢ АУРУЛАРЫН ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫ МОДЕЛЬДЕУ

Түйін: Клиникалық практикада қолданылатын асқазан-ішек жолдарының ауруларының тәжірибелік үлгілері туралы әдеби деректер келтірілген. Экспериментте энтероколиттің қалыптасуының оңтайлы нұсқасы әзірленді, ол адамның асқорыту органдарының қабыну құбылыстарын дамыту үшін жағдайды сенімді түрде көрсетеді және несостерабельді қабынуға қарсы препараттарды негізсіз және жиі қолдануға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: тәжірибелік модельдеу, ас қорыту жүйесінің аурулары, ацетилсалицил қышқылы.

U.N. Kapysheva, S.K. Bakhtiyarova, B.I. Zhaksymov
RSE "Institute of Human and Animal Physiology" KH MES RK
lab. Ecological physiology, Almaty

EXPERIMENTAL MODELING OF DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Resume: The literature data on experimental models of diseases of the gastrointestinal tract, practically used in preclinical practice, are given. An optimal variant of the formation of enterocolitis in the experiment was developed, which reliably reflects the conditions for the development of inflammatory phenomena in the digestive organs of a person with unreasonable and frequent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: experimental modeling, diseases of the digestive system, acetylsalicylic acid