

КОНЦЕНТРАЦИЯ МАГНИЯ И КАЛЬЦИЯ В БИОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДАХ И РЕПАРАЦИЯ ТКАНЕЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У СТРЕССУСТОЙЧИВЫХ И СТРЕССНЕУСТОЙЧИВЫХ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ ЖЕЛУДКА ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МАГНИЙСОДЕРЖАЩЕЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОМПОЗИЦИИ

Л. Н. Рогова, Н. В. Григорьева, В. В. Ермилов, В. Н. Поветкина

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра патологической физиологии*

Определено, что на фоне применения магнийсодержащей лекарственной композиции у стрессустойчивых и стресснеустойчивых крыс происходит уменьшение площади язвы. При этом у стрессустойчивых крыс повышается уровень Mg^{2+} в эритроцитах крови из V_{si} V_p и увеличивается магнийурез в сочетании с повышенным содержанием Ca^{2+} в кишечной лимфе и суточном объеме мочи; у стресснеустойчивых животных происходит снижение концентрации Mg^{2+} в плазме крови из V_s и V_p , лимфе из общего кишечного лимфатического протока и суточном объеме мочи на фоне повышенной концентрации Ca^{2+} в биологических жидкостях.

Ключевые слова: язва желудка, магний, кальций, бишофит, стрессустойчивые крысы, стресснеустойчивые крысы.

CONCENTRATION OF MAGNESIUM AND CALCIUM IN BIOLOGICAL MEDIA AND GASTROINTESTINAL TISSUE REPARATION IN STRESS RESISTANT AND STRESS NONRESISTANT RATS WITH EXPERIMENTAL GASTRIC ULCER BEFORE AND AFTER ADMINISTRATION OF MAGNESIUM CONTAINING MEDICINAL COMPOSITION

L. N. Rogova, N. V. Grigoryeva, V. V. Hermylov, V. N. Povetkina

It was determined that magnesium containing medicinal composition reduced the area of gastric ulcer in resistant and nonresistant rats. At the same time resistant rats showed a higher Mg^{2+} content in red blood cells from V_s and V_p as well as a greater magneuresis in combination with an increased concentration of Ca^{2+} in intestinal lymph and in the daily volume of urine. Nonresistant rats showed a decreased Mg^{2+} concentration in plasma from V_s and V_p , in lymph from common intestinal lymphatic duct; the daily volume of urine decreases while Ca^{2+} concentration of in biological liquids increases.

Key words: gastric ulcer, magnesium, calcium, bischofite, stress resistant rats, stress nonresistant rats.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Определить влияние магнийсодержащей лечебной композиции (МСЛК) на основе полиминерала бишофит на площадь изъязвления, уровень магния и кальция в биологических средах у стрессустойчивых и стресснеустойчивых крыс при моделировании экспериментальных язв желудка.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели было выполнено 4 серии экспериментов на 56 крысах линии Вистар под нембуталовым наркозом (40 мг/кг массы), предварительно разделенных на группу стрессустойчивых и стресснеустойчивых методом открытого поля. В первой контрольной серии имитировали моделирование ацетатной язвы без повреждения слизистой оболочки желудка уксусной кислотой. Во второй, третьей и четвертой сериях моделировалась ацетатная язва в антральной зоне на малой кривизне желудка по методу Окабэ С. [5], при этом экспериментальные животные третьей и четвертой серий подвергались острому 24-часовому стрессированию через трое суток от нача-

ла эксперимента. Крысы последней серии получали магнийсодержащие свечи на основе полиминерала бишофит per rectum в течение 7 суток после моделирования язвы, в сухом остатке которых содержится 95—96 % хлорида магния [2].

Всех крыс выводили из эксперимента через 7 суток от его начала. Кровь забирали из подключичной (V_s) и портальной (V_p) вены, лимфу — из общего кишечного лимфатического протока (ОКЛП), мочу собирали в течение суток. Для исследования забирали ткани желудка с язвенным дефектом. Материал фиксировали в 10%-м растворе формалина в течение 2 суток, после чего вырезали кусочки для гистологического исследования, которые заливали в парафин по стандартной методике. Гистологические срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Оценивали тканевую и клеточный состав в зоне язвенных дефектов.

Содержание Mg^{2+} в плазме крови, суточном объеме мочи и кишечной лимфе определяли реактивами набора фирмы «Ляхема». Концентрацию Mg^{2+} в эритроцитарной массе определялся по Камышникову В. С. [1]. Содержание Ca^{2+} плазме кро-

ви и лимфе производили с помощью наборов фирмы «Ольвексдиагностикум» (Россия), в суточном объеме мочи — по Альгаузену А. Я.

Для статистической обработки результатов исследования при нормальном распределении использовали критерий Стьюдента ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований представлены в табл.

У стрессустойчивых крыс стандартное повреждение слизистой оболочки желудка уксусной кислотой приводило к появлению язвы площадью ($38,72 \pm 4,09$) мм² (рис. 1А). При изучении морфологических изменений в тканях желудка был выявлен язвенный дефект, достигающий до середины мышечной оболочки, в дне которого — бесструктурные некротические массы, инфильтрированные обломками нейтрофилов, глубже — скопления лимфоцитов, нейтрофилов и их обломков с примесью эозинофилов, в глубоких участках преобладают фибробласты. Моделирование ацетатной язвы у стрессустойчивых животных сопровождалось уменьшением содержания Mg^{2+} в эритроцитарной массе крови из V_s и V_p на 31,1 % ($p < 0,001$) и 21,9 % ($p < 0,05$) соответственно. Потеря Mg^{2+} с мочой уменьшалась на 61,5 % ($p < 0,001$). Содержание Ca^{2+} в кишечной лимфе увеличивалось на 33,3 % ($p < 0,05$) на фоне

снижения его потерь с мочой на 26,5 % ($p < 0,05$), в плазме крови достоверных изменений выявлено не было.

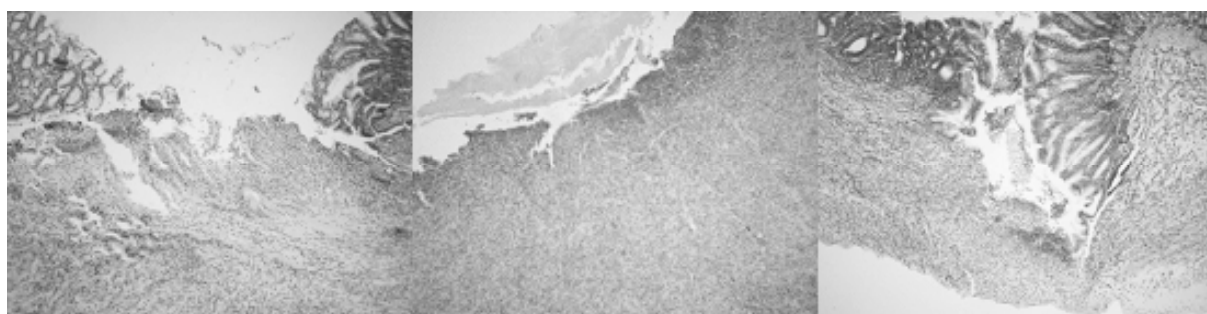
У крыс со сформировавшейся под влиянием острого стресса ацетатной язвой площадь дефекта оставалась практически такой же ($39,0 \pm 3,71$) мм² (рис. 1Б). Морфологические исследования выявили обширный глубокий (до середины мышечной оболочки) язвенный дефект, поверхностно в зоне язвы — бесструктурные некротические массы, инфильтрированные нейтрофилами и их обломками, глубже — молодая незрелая грануляционная ткань (капилляры, среди клеточных элементов преобладают фибробласты и лимфоциты). Сравнительное исследование уровня Mg^{2+} в биологических средах у стрессустойчивых крыс со сформировавшейся ацетатной язвой под влиянием острого стресса по отношению к животным с ацетатной язвой выявило значительное его повышение в эритроцитах крови из V_s на 57,3 % ($p < 0,001$). Магний-урез увеличивался на 18,5 % ($p < 0,001$). Также было выявлено повышение уровня Ca^{2+} на 30,7 % ($p < 0,001$) в лимфе из ОКЛП на фоне снижения на 39,8 % ($p < 0,01$) в суточной моче. Концентрация Ca^{2+} в плазме крови из V_s и V_p оставалась практически неизменной.

В этой же группе применение МСЛК у крыс со сформировавшейся ацетатной язвой под влиянием острого стресса площадь язвы уменьшалась на 39,8 % ($p < 0,01$) ($23,49 \pm 2,39$) мм² (рис. 1В). Морфологичес-

Площадь язвенного дефекта, уровень магния и кальция в биологических средах у стрессустойчивых и стресснеустойчивых крыс при экспериментальных язвах желудка

Показатель	Стрессустойчивые крысы				Стресснеустойчивые крысы			
	контроль	ацетатная язва	ацетатная язва + острый стресс	ацетатная язва + острый стресс + МСЛК	контроль	ацетатная язва	ацетатная язва + острый стресс	ацетатная язва + острый стресс + МСЛК
Площадь язвы	-	38,72 ± 4,09	39,00 ± 3,71	23,49 ± 2,39**	-	68,70 ± 9,44	79,63 ± 16,94	47,86 ± 8,99
Mg^{2+} в плазме крови из V_s , ммоль/л	0,930 ± 0,019	0,910 ± 0,008	0,940 ± 0,015	0,81 ± 0,007***	0,880 ± 0,012	0,900 ± 0,019	0,900 ± 0,020	0,850 ± 0,006#
Mg^{2+} в эритроцитарной массе крови из V_s , ммоль/л	1,750 ± 0,094	1,210 ± 0,012***	1,900 ± 0,143***	2,590 ± 0,093**	2,150 ± 0,184	1,480 ± 0,175#	2,110 ± 0,168#	2,19 ± 0,09
Mg^{2+} в плазме крови из V_p , ммоль/л	0,920 ± 0,024	0,890 ± 0,031	0,870 ± 0,029	0,820 ± 0,013	0,87 ± 0,01	0,840 ± 0,015	0,88 ± 0,02	0,830 ± 0,014#
Mg^{2+} в эритроцитарной массе крови из V_p , ммоль/л	1,850 ± 0,034	1,45 ± 0,14*	1,540 ± 0,035	2,200 ± 0,094***	2,020 ± 0,139	1,910 ± 0,199	2,390 ± 0,131#	2,22 ± 0,05
Mg^{2+} в лимфе из ОКЛП, ммоль/л	0,950 ± 0,011	0,980 ± 0,005	0,860 ± 0,065	0,870 ± 0,008	0,960 ± 0,007	0,960 ± 0,016	0,960 ± 0,019	0,900 ± 0,009###
Mg^{2+} в суточной моче, мкмоль/л	18,590 ± 0,415	7,15 ± 0,24***	8,470 ± 0,127***	22,38 ± 0,57***	12,810 ± 0,527	15,110 ± 2,522	18,24 ± 1,93	5,7 ± 1,0####
Ca^{2+} в плазме крови из V_s , ммоль/л	1,620 ± 0,064	1,540 ± 0,071	1,530 ± 0,071	1,710 ± 0,056	2,080 ± 0,086	1,460 ± 0,084###	1,460 ± 0,095	1,810 ± 0,078#
Ca^{2+} в плазме крови из V_p , ммоль/л	1,590 ± 0,115	1,690 ± 0,079	1,550 ± 0,087	1,690 ± 0,111	1,960 ± 0,055	1,530 ± 0,088###	1,500 ± 0,085	1,920 ± 0,057###
Ca^{2+} в лимфе из ОКЛП, ммоль/л	0,560 ± 0,032	0,750 ± 0,029*	0,980 ± 0,035***	1,290 ± 0,044***	0,74 ± 0,04	0,850 ± 0,034	0,83 ± 0,12	1,150 ± 0,061#
Ca^{2+} в суточной моче, мкмоль/л	44,09 ± 3,40	32,4 ± 2,1*	19,5 ± 2,4**	24,80 ± 3,33	17,71 ± 1,41	18,59 ± 1,03	13,00 ± 2,00#	16,68 ± 3,12

По отношению к предыдущему значению в группе стрессустойчивых крыс: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; в группе стресснеустойчивых крыс: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$.



А

Б

В

Рис. 1. Экспериментальные язвы желудка на 7-е сутки у стрессустойчивых крыс: А — ацетатная язва; Б — ацетатная язва, формирующаяся на фоне острого стресса; В — применение МСЛК при ацетатной язве, формирующейся на фоне острого стресса. Окрашивание гематоксилин-эозином. Окуляр 10, объектив 10

кое изучение поврежденных тканей выявило небольшой язвенный дефект, в зоне которого поверхностно располагаются бесструктурные некротические массы, инфильтрированные нейтрофилами и их обломками, глубже — умеренно выраженная инфильтрация лимфоцитами с примесью эозинофилов и нейтрофилов и созревающая грануляционная ткань. По краю язвенного дефекта в сторону дна — регенерация покровного эпителия. Применение МСЛК в группе стрессустойчивых крыс с ацетатной язвой желудка, сформировавшейся на фоне острого стресса, сопровождалось снижением концентрации Mg^{2+} в плазме крови из V_s на 13,8 % ($p < 0,001$). Содержание Mg^{2+} в эритроцитарной массе крови в V_s и V_p увеличивалось на 36,3 % ($p < 0,01$) и 42,9 % ($p < 0,001$) соответственно. Магниурез значительно увеличивался — на 164,2 % ($p < 0,001$). Содержание Ca^{2+} в кишечной лимфе увеличивалось на 31,6 % ($p < 0,001$), в остальных биологических жидкостях оставалось без изменений.

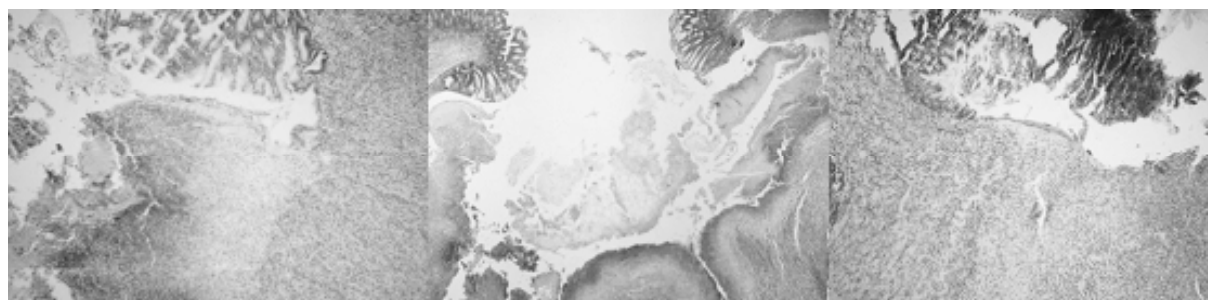
У стресснеустойчивых крыс площадь язвенного дефекта при моделировании ацетатной язвы составила $(68,7 \pm 9,44)$ мм² (рис. 2А). При морфологическом исследовании тканей желудка был выявлен язвенный дефект, достигающий до середины мышечной оболочки; поверхностно располагаются бесструктурные некротические массы, инфильтрированные нейтрофилами и их обломками, далее (глубже) — лимфоциты, фибробласты, умеренное количество нейтрофилов и эозинофилов. Анализ полученных результатов показал, что моделирование ацетатной язвы у стресснеустойчивых крыс сопровождалось снижением концентрации Mg^{2+} в эритроцитарной массе крови из V_s на 31,1 % ($p < 0,05$) на фоне отсутствия статистически значимых изменений в остальных исследуемых биологических средах. Концентрация Ca^{2+} снижалась в плазме крови из V_s на 28,6 % ($p < 0,001$) и V_p на 25 % ($p < 0,01$).

При воздействии острого стресса на стресснеустойчивых животных со сформировавшейся ацетатной язвой площадь дефекта составила $(79,63 \pm 16,94)$ мм² (рис. 2Б). При этом микроскопически также был выявлен обширный язвенный дефект с некрозом, фибрином, выраженной инфильтрацией нейтрофилами и их облом-

ками, глубже в препарате — молодая незрелая грануляционная ткань. Сравнительное исследование содержания Mg^{2+} в биологических средах у стресснеустойчивых крыс показало, что острое стрессирование животных с сформировавшейся ацетатной язвой приводит к выраженному увеличению его концентрации в эритроцитах крови из V_s и V_p на 42,5 % ($p < 0,05$) и 24,8 % ($p < 0,05$) соответственно по отношению к животным с ацетатной язвой. При этом потеря Mg^{2+} с мочой несколько увеличивалась ($p > 0,1$). Концентрация Ca^{2+} снижалась на 30,1 % ($p < 0,05$) в суточном объеме мочи, в плазме крови из V_s и V_p и лимфе из ОКЛП оставалась неизменной.

Применение бишофита в группе стресснеустойчивых животных со сформировавшейся ацетатной язвой под влиянием острого стресса приводило к снижению площади язвы на 40 % ($p < 0,1$) (рис. 2В). При изучении морфологических изменений в тканях желудка был выявлен обширный глубокий язвенный дефект, поверхностно в зоне язвы располагались бесструктурные некротические массы, инфильтрированные нейтрофилами и их обломками, глубже — молодая незрелая грануляционная ткань (капилляры, среди клеточных элементов преобладают фибробласты и лимфоциты). Лечение МСЛК стресснеустойчивых животных с ацетатной язвой желудка, сформировавшейся на фоне острого стресса, выявило снижение содержания Mg^{2+} в плазме крови из V_s и V_p на 5,6 % ($p < 0,05$) и 5,7 % ($p < 0,05$) соответственно, в лимфе из ОКЛП — на 6,3 % ($p < 0,01$), в суточном объеме мочи — на 68,8 % ($p < 0,001$). Также было выявлено повышение концентрации Ca^{2+} : в плазме крови из V_s — на 24 % ($p < 0,05$), в плазме крови из V_p — на 28 % ($p < 0,01$), в лимфе из ОКЛП — на 38,6 % ($p < 0,05$).

В реализации как повреждающих, так и защитных гастропротектерных свойств тканей ЖКТ существенную роль играют Ca^{2+} и его функциональный антагонист Mg^{2+} . При действии стрессоров разной силы и продолжительности действия биологические эффекты регулируются через входение Ca^{2+} в клетку и активацию Ca^{2+} -зависимых протеаз, фосфолипазы С, эндонуклеаз, протеинкиназ и т.д. [4]. Магний конкурирует с иона-



А

Б

В

Рис. 2. Экспериментальные язвы желудка на 7-е сутки у стресснеустойчивых крыс: А — ацетатная язва; Б — ацетатная язва, формирующаяся на фоне острого стресса; В — применение МСЛК при ацетатной язве, формирующейся на фоне острого стресса. Окрашивание гематоксилин-эозином. Окуляр 10, объектив 10

ми кальция на всех уровнях внутриклеточной организации, участвуя в энергетическом, пластическом, электролитном обмене, регулирует проницаемость цитоплазматических мембран путем изменения работы ионных каналов, влияет на устойчивость митохондрий, нуклеиновых кислот и рибосомальных комплексов, сосудистый тонус [3]. Нарушение механизмов выведения Ca^{2+} и избыточное накопление его в цитозоле, приводящее к деструкции клеток, вероятно, является одним из механизмов формирования язвенного дефекта большей площади у стресснеустойчивых крыс по сравнению со стрессустойчивыми животными на фоне быстрой мобилизации, перераспределения и выведения изучаемых макроэлементов из организма последних.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение магнийсодержащей лекарственной композиции сопровождается уменьшением площади язвообразования у стрессустойчивых и у стресснеустойчивых крыс. На фоне лечения у стрессустойчивых крыс происходит накопление внутри эритроцитарного Mg^{2+} в крови из V_{SI} и V_{PI} увеличение магнийуреза и кальциуреза в сочетании с повышенным содержанием Ca^{2+} в кишечной лимфе; у стресснеустойчивых животных наблюдается снижение концентрации Mg^{2+} в плазме крови из V_{S} и V_{P} ,

лимфе из ОКЛП и суточном объеме мочи на фоне повышенного уровня Ca^{2+} в биологических жидкостях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 920 с.
2. Рогова Л. Н. // Микроэлементы в медицине. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 56—59.
3. Рогова Л. Н., Тюренков И. Н., Ярошенко И. Ф. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2004. — № 10. — С. 29—30.
4. Carafoli Ernesto and Brini Marisa. Calcium Signalling and Disease. Molecular Pathology of Calcium Subcellular Biochemistry. — University of Padova, Italy, Springer, 2007. — 591 p.
5. Okabe Susumu and Amagaseu Kikuku // Biol. Pharm. Bull. — Japan. — 2005. — Vol. 28 (8). — P. 1321—1341.

Контактная информация

Поветкина Виктория Николаевна — ассистент кафедры патологической физиологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: vnpovetkina@gmail.com