

# ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА КОРЫ ОСИНЫ НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА МЫШЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С. Г. Крылова, Е. П. Зуева, Т. Г. Разина, Е. Н. Амосова<sup>1</sup>

Показано стимулирующее действие сухого экстракта коры осины на гастродуоденальную моторику, проявляющееся в ускорении продвижения угля по тонкому кишечнику, как у здоровых мышей, так и у животных с индуцированным резерпином повреждением слизистой желудка. Выявлено умеренное послабляющее действие экстракта.

**Ключевые слова:** гастродуоденальная моторика, послабляющее действие, сухой экстракт коры осины

### ВВЕДЕНИЕ

Нарушения гастродуоденальной моторики принято рассматривать в ряду “агрессивных” факторов, обуславливающих формирование язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. На этапе становления язвенной болезни напряжение, страх, депрессивные расстройства вызывают дискинезию моторной и секреторной функции желудочно-кишечного тракта, результатом чего могут быть хронический гастрит, склонность к язвообразованию [10]. В дальнейшем дуоденальная дисмоторика, даже при нормальной желудочной секреции, может создавать избыток HCl и пепсина в местах локализации язв. Не последнее место в патогенезе язвенной болезни отводят сопряжению состояния моторики желудочно-кишечного тракта с величиной кровоснабжения органов пищеварения, нарушениями микроциркуляции. Нормализация функциональной активности желудочно-кишечного тракта является необходимым условием ликвидации вышеупомянутых нарушений и, следовательно, сокращения сроков заживления повреждений слизистой оболочки [10–12]. Клинические наблюдения за течением язвенной болезни при консервативной терапии, использующей лекарственные растения, свидетельствуют об их положительном влиянии на трофику тканей желудка, способности снижать деструктивное действие медикаментов, корректировать функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта [1, 2, 8].

В качестве одного из таких средств нами предложен препарат растительного происхождения — сухой экстракт коры осины (экорсин), представляющий собой суммарный неочищенный препарат [3, 4]. Стандартизацию лекарственного средства проводили по количественному содержанию флавоноидов и фенологликозидов — основных биологически активных веществ

изучаемого экстракта. В результате хроматографических исследований коры осины выявлено наличие четырех флавоноидных соединений: хризина, кверцетина, гиперозида, рутина, количественное содержание которых варьирует в пределах  $0,174 \pm 0,003$  % ...  $0,221 \pm 0,002$  %. Хроматоспектрофотометрическим методом в коре осины обнаружено 6 фенологликозидов, количественное содержание которых составляет  $1,99 \pm 0,01$  %... $2,50 \pm 0,01$  %. Идентифицированы сумма липофильных веществ и их кислоты, кумарины (до  $0,169 \pm 0,0075$  %), каротиноиды (до  $5,72 \pm 0,12$  ...  $9,59 \pm 0,32$  %), дубильные вещества (от  $4,75 \pm 0,02$  до  $5,25 \pm 0,06$  %), углеводы, сложные эфиры, горечи и фитонциды [9]. Фармакопейная статья предприятия на сырье и экстракт, лабораторный регламент, числовые показатели и методики качественного обнаружения флавоноидов и фенологликозидов разработаны на кафедре фармацевтической технологии Алтайского государственного медицинского университета (Барнаул) и в ЗАО “Алтайвитамины” (Бийск).

В предыдущих сообщениях были представлены экспериментальные доказательства выраженного противоязвенного действия экорсина на экспериментальных моделях “острой” и хронической язвы мышей и крыс [3–6]. Выявленные антацидные и цитопротекторные свойства сухого экстракта коры осины в сочетании со стрессрегулирующими и репаративными эффектами позволяют сделать вывод о комплексном механизме действия препарата.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния экорсина на моторно-эвакуаторную и выделительную функции желудочно-кишечного тракта мышей в норме и при язвенной патологии.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 78 беспородных мышках-самцах, 36 беспородных и 29 линии СВА мышках-самках массой 22–24 г. Животных содержали в соответствии с правилами, из-

<sup>1</sup> НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН, Томск, 634028, пр. Ленина, 3.

Таблица 1. Влияние сухого экстракта коры осины на моторно-эвакуаторную активность желудочно-кишечного тракта здоровых беспородных мышей-самцов ( $X \pm m$ )

Группа наблюдения	Общая длина кишечника на 1 мышшь, см	Длина заполненной части кишечника на 1 мышшь, см	Длина заполненной части к общей длине кишечника, %	Ускорение (+) моторики, %
Контроль (10)	51,9 ± 0,7	18,3 ± 0,7	35,2 ± 1,3	0
Плантаглюцид, 250 мг/кг (8)	48,0 ± 1,4	20,8 ± 4,2	43,4 ± 1,8*	+23*
Экстракт коры осины, 100 мг/кг (8)	46,8 ± 4,4	26,6 ± 3,5	56,9 ± 6,5*	+62*

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 и 4 \* —  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой. В скобках — число животных в группе.

ложенными на Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Моторную функцию желудка и кишечника мышей изучали методом “меток” [13]. Оценку спазмолитической активности экорсина проводили по методу J. Setnicar и M. Rovasi [14]. В экспериментах сухой экстракт коры осины вводили в дозах 100 и 200 мг/кг внутрь профилактическим курсом в течение 7 сут. В качестве препарата сравнения применяли плантаглюцид 250 мг/кг внутрь в аналогичном режиме. Плантаглюцид — суммарный препарат, получаемый из листьев подорожника большого и содержащий смесь полисахаридов, обладает спазмолитической и противовоспалительной активностью, вызывает усиление перистальтики кишечника за счет увеличения объема кишечного содержимого и сокращения времени его транзита [2, 8]. Животные контрольных групп получали дистиллированную воду в эквивалентных количествах. За сутки до ulcerогенного воздействия животных лишали пищи и подстилки. Для получения язвенных деструкций слизистой желудка животным вводили резерпин в дозе 15 мг/кг внутрь в 5 % растворе диметилсульфоксида двукратно с интервалом 4 ч. Последнее введение препаратов проводили за 1 ч до применения ulcerогена. В качестве метки в пищеварительный тракт вводили 10 % взвесь активированного угля, приготовленного на 2 % слизи картофельного крахмала, в количестве 0,5 мл внутрь через зонд. Для стимуляции перистальтики желудочно-кишечного тракта одновременно с меткой инъецировали внутривентриально 0,1 % раствор бария хлорида. Животных умерщвляли через 10 мин после введения угля дислокацией шейных позвонков, извлекали желудки вместе с кишечником, растягивали на стеклянной пластине, измеряли общую длину кишечника и часть его заполненную углем. Отношение длины заполненной активированным углем части кишечника к общей длине выражали в % и учитывали как первичный результат опыта. Состояние выделительной функции кишечника после однократного и четырехкратного введения экорсина изучали по методу Г. В. Оболенцевой [7]. Положительным результатом считали появление фекалий, окрашенных углем в черный цвет. Степень эффекта для каждого животного определяли в баллах: + — появление оформленного окрашенного кала; ++ — появление мягкого окрашенного кала; +++ — появление жидкого окрашенного кала. Послабляющее действие препарата оценивали суммой баллов в группе и количеством животных в % с положительной реакцией. Наблюдение осуществляли в течение суток после введения препаратов, оценивая результаты через 3, 6, 24 ч.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона-Манна-Уитни и углового преобразования Фишера. Достоверными

считались различия при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение здоровым мышам сухого экстракта коры осины в терапевтической дозе 100 мг/кг стимулировало эвакуаторную деятельность тонкого кишечника (табл.1). Фитопрепарат ускорял продвижение содержимого кишечника здоровых мышей на 62 % по отношению к контролю за аналогичный промежуток времени, при этом экорсин превосходил эффект препарата сравнения плантаглюцида на 38 %.

Моторно-эвакуаторная функция верхних отделов желудочно-кишечного тракта мышей с индуцированными резерпином язвенными деструкциями слизистой желудка существенно повышалась после профилактического курсового введения мышам экстракта коры осины в дозе 100 мг/кг в желудок.

Длина “пробега” активированного угля у мышей, получавших экорсин, увеличилась на 30 % по сравнению с контрольной группой. Напротив, плантаглюцид на данной модели замедлял эвакуацию содержимого кишечника, что согласуется с данными литературы [7]. Следует отметить, что выраженность эффекта экорсина у животных с индуцированными язвами снизилась в два раза по сравнению с интактными животными. Однако фармакологический эффект препарата оставался статистически достоверным и однонаправленным в двух сериях экспериментов (табл. 1, 2).

Болевой синдром при язвенной болезни желудка — результат нарушения моторной деятельности желудка, и, в первую очередь, спастического сокращения привратника [10, 12]. Профилактическое введение экорсина в дозе 100 мг/кг здоровым мышам замедляло моторно-эвакуаторную деятельность желудочно-кишечного тракта, стимулированную бария хлоридом (табл. 3).

Таблица 2. Влияние сухого экстракта коры осины на моторно-эвакуаторную активность желудочно-кишечного тракта беспородных мышей-самцов с индуцированной резерпиновой язвой ( $X \pm m$ )

Группа наблюдения	Общая длина кишечника на 1 мышшь, см	Длина заполненной части кишечника на 1 мышшь, см	Длина заполненной части к общей длине кишечника, %	Ускорение (+) или замедление (-) моторики, %
Контроль (10)	53,4 ± 0,8	21,5 ± 1,7	40,3 ± 4,1	0
Плантаглюцид, 250 мг/кг (7)	58,4 ± 0,8	18,9 ± 2,9	32,3 ± 5,2*	-20*
Экстракт коры осины, 100 мг/кг (8)	54,3 ± 1,9	28,5 ± 2,6	52,5 ± 1,9*	+30*

Таблица 3. Влияние экстракта коры осины на моторно-эвакуаторную деятельность желудочно-кишечного тракта здоровых беспородных мышей-самцов после стимуляции бария хлоридом ( $X \pm m$ )

Группа наблюдения	Общая длина кишечника на 1 мышшь, см	Длина заполненной части кишечника на 1 мышшь, см	Длина заполненной части к общей длине кишечника, %	Ускорение (+) или замедление (-) моторики, %
Контроль (10)	50,8 ± 1,4	25,8 ± 2,4	50,7 ± 3,9	0
Плантаглюцид 250 мг/кг (8)	46,8 ± 1,9	27,0 ± 3,2	57,8 ± 4,5	+14
Экстракт коры осины 100 мг/кг (9)	48,8 ± 1,4	21,0 ± 4,0	43,1 ± 4,3	-15

Дистанция продвижения активированного угля по кишечнику мышей, получавших фитопрепарат, была на 15 % меньше контрольной группы. Следует отметить разнонаправленность действия экорсина и плантаглюцида на перистальтику кишечника животных.

В экспериментах на мышях с альтерацией слизистой желудка, вызванной введением резерпина, выявлен статистически достоверный эффект стимуляции перистальтики желудочно-кишечного тракта экорсином, что может косвенно свидетельствовать о наличии послабляющего действия (табл. 4). Следует отметить, что выявленный эффект сопровождался выраженным гастрозащитным действием препарата, который реализовался в статистически достоверном снижении общего количества язв до  $5 \pm 0,7$  против  $12,6 \pm 0,1$ , крупных деструкций — до  $0,25 \pm 0,01$  против  $1,4 \pm 0,5$ , точечных до  $4,4 \pm 0,8$  против  $10,9 \pm 1,3$  контрольной группы.

Усиление моторики кишечника мышей при введении экорсина, проявившееся в опытах с определением скорости продвижения окрашенного содержимого по кишечнику, обусловило наступление послабляющего действия. В двух сериях экспериментов изучено состояние выделительной функции кишечника мышей под влиянием сухого экстракта коры осины. Однократное введение экорсина вызывало у мышей послабляющий эффект в диапазоне использованных доз (табл. 5).

Более выраженное послабляющее действие проявлял препарат осины после четырехкратного применения. Усиление перистальтики наступало уже в первые 3 ч после введения экстракта и проявлялось выделением мягкого кала, окрашенного углем. Максимальный эффект в двух сериях экспериментов проявлялся через 6 ч при использовании экорсина в дозах 100 и 200 мг/кг. Экстракт осины в дозе 100 мг/кг обладал умеренным послабляющим эффектом у 86 % животных. Максимально выраженное слабительное дейст-

вие проявлял фитопрепарат в дозе 200 мг/кг: эффект отмечался после применения экстракта у всех мышей (табл. 5). Таким образом, выявленное послабляющее действие экорсина может играть положительную роль, способствуя освобождению организма от токсических веществ при пищевых интоксикациях, при избытке не переваренной пищи.

Наличие как дискинезии, так и гиперкинезии желудочно-кишечного тракта при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки является неблагоприятным прогностическим фактором для течения патологии [11, 12]. В проведенных исследованиях нами получено физиологически оптимальное повышение моторно-эвакуаторной активности под влиянием экстракта коры осины на модели дискинезии желудочно-кишечного тракта у здоровых животных и с острым язвенным дефектом слизистой желудка. Стимулирующее влияние экстракта коры осины на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта, возможно, объясняется содержанием в нем комплекса биологически активных веществ, действующих на разные структуры и функции организма. Скорее всего, изучаемое растительное средство можно отнести к группе гидратически действующих, способствующих набуханию кала и усилению транзита кишечного содержимого, вызывающих рефлекторное растяжение кишечной стенки за счет действия полисахаридов [1]. Продукты кишечной ферментации полисахаридов — монокарбоновые кислоты улучшают микроциркуляцию в стенке кишки и усиливают моторную функцию кишечника. В настоящее время считается, что наличие в растительных экстрактах флавоноидов обуславливает снижение активности холинэстеразы, поэтому более продолжительное действие ацетилхолина может способствовать тоногенному эффекту экорсина. Не исключено, что полифенольные соединения могут улучшать кровоснабжение стенок гастродуоденальной зоны, что также скажется на мо-

Таблица 4. Влияние сухого экстракта коры осины на моторно-эвакуаторную деятельность желудочно-кишечного тракта мышей-самок линии СВА с индуцированной резерпиновой язвой желудка ( $X \pm m$ )

Группа наблюдения	Общая длина кишечника на 1 мышшь, см	Длина заполненной части кишечника на 1 мышшь, см	Длина заполненной части к общей длине кишечника, %	Ускорение (+) или замедление (-) моторики, %
Контроль (10)	45,6 ± 1,3	30,20 ± 3,50	66,2 ± 5,8	0
Плантаглюцид, 250 мг/кг (10)	46,2 ± 1,7	26,9 ± 2,5	58,2 ± 6,6	-12
Экстракт коры осины, 100 мг/кг (9)	46,8 ± 1,3	37,8 ± 2,2	80,8 ± 4,8*	+22*

Таблица 5. Изучение слабительного действия сухого экстракта коры осины у беспородных мышей-самок

Группа наблюдения, доза (мг/кг), (количество животных)	Величина эффекта (балл/%) через		
	3 ч	6 ч	24 ч
	<i>Однократное введение</i>		
Контроль 0,2 мл дист. воды (5)	4/80	2/40	5/100
Плантаглюцид 250 мг/кг (5)	5/100	3/60	5/80
Экстракт коры осины 100 мг/кг (5)	5/100	5/100	9/100
Экстракт коры осины 200 мг/кг (5)	5/100	6/100	7/100
	<i>Четырехкратное введение</i>		
Контроль 0,2 мл дист. воды (6)	6/60	4/67	6/100
Плантаглюцид 250 мг/кг (6)	7/100	9/100	6/100
Экстракт коры осины 100 мг/кг (7)	9/100	12/86	10/100
Экстракт коры осины 200 мг/кг (7)	9/100	13/100	9/100

торной активности его мускулатуры. Физиологически оптимальное усиление моторики кишечника животных после введения фитопрепарата, вероятно, связано также с наличием в составе исследуемого экстракта фенологликозидов и кумаринов, обладающих самостоятельным умеренным послабляющим действием. Выявленное спазмолитическое действие экстракта коры осины может быть обусловлено эфирными маслами, активность которых имеет миотропную природу [1, 2, 7, 8]. Кроме того, немаловажное значение имеет влияние моторики желудочно-кишечного тракта на его местную гемодинамику — ритмические сокращения кишечной стенки увеличивают ее кровоснабжение, что является необходимым условием полноценной деятельности органов пищеварения.

Таким образом, комплексный фармакотерапевтический эффект препарата из коры осины можно дополнить его положительным влиянием на важное звено патогенеза язвенной болезни желудка — моторную деятельность желудочно-кишечного тракта.

## ВЫВОДЫ

1. Сухой экстракт коры осины при курсовом профилактическом назначении в терапевтической дозе ускоряет гастродуоденальную моторику как у интактных мышей, так и у животных с индуцированной резерпиновой язвой.

2. Сухой экстракт коры осины обладает умеренным послабляющим действием при разовом и курсовом назначении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Р. Ф. Вайс, Ф. Финтельманн, *Фитотерапия*, Медицина, Москва (2004).
2. Т. А. Виноградова, Б. Н. Гажев, В. М. Виноградова и др., *Практическая фитотерапия*, Эксмо-пресс, Москва (2001).
3. Е. П. Зуева, С. Г. Крылова, Е. Н. Амосова и др., *Сиб. ж. гастроэнтерол. и гепатол.*, № 3 (Т. 1), 127 – 128 (1996).
4. Е. П. Зуева, Д. В. Рейхарт, С. Г. Крылова и др., *Лекарственные растения в терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки*, Изд-во ТГУ, Томск (2003).
5. С. Г. Крылова, Е. П. Зуева, Т. Г. Разина и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5 (63), 31 – 33 (2000).
6. С. Г. Крылова, Е. П. Зуева, Т. Г. Разина и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 2 (63), 44 – 47 (2000).
7. Г. В. Оболенцева, *Автореф. дис. д-ра. мед. наук*, Москва (1984).
8. С. Я. Соколов, *Фитотерапия и фитофармакология*, Медицинское информационное агентство, Москва (2000).
9. В. Ф. Турецкова, *Автореф. дис. д-ра. фармацев. наук*, Пермь (2001).
10. Я. С. Циммерман, *Хронический гастрит и язвенная болезнь*, Пермь (2000).
11. Б. В. Чуринов, *Клин. медицина*, № 12, 23 – 27 (1996).
12. Н. А. Яицкий, В. М. Седов, В. П. Морозов, *Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки*, Медэкспресс-информ, Москва (2002).
13. G. P. Coopman and H. M. Kennis, *Z. Versuchstierk.*, № 5 (19), 298 – 303 (1977).
14. P. G. Setnicar and Re. P. Da, *Arzneimittel-Forsch.*, № 9, S. 653 – 697 (1959).

Поступила 06.06.06

## EFFECT OF DRY ASPEN BARK EXTRACT ON THE MOTOR FUNCTION OF GASTROINTESTINAL TRACT IN MICE

S. G. Krylova, E. P. Zueva, T. G. Razina, and E. N. Amosova

Institute of Pharmacology, Tomsk Scientific Center, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences, pr. Lenina 3, Tomsk, 634028, Russia

Experiments on mice (both intact and those with reserpine induced gastric ulcers) showed that dry aspen bark (DAB) extract stimulated the motor gastric activity. The DAB preparation produced a moderate purgative effect.