

## СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПАНАВИР В ЗАЖИВЛЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА

**И. Трубицына**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, **Б. Чикунова**<sup>1</sup>,  
**Л. Лазебник**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**С. Стовбун**<sup>2</sup>, кандидат физико-математических наук,  
**Д. Сафронов**<sup>2</sup>, **В. Кучеров**<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ЦНИИ гастроэнтерологии, <sup>2</sup>РАН Институт химической физики  
им. Н.Н. Семенова, <sup>3</sup>ООО «Био Фарма», Москва  
**E-mail:** kucherov@panavir.ru

*Вследствие влияния на факторы защиты слизистой оболочки желудка стимуляторов регенерации в комплексе противоязвенной медикаментозной терапии сокращаются сроки эпителизации язв. Исследовали антиульцерогенные, репаративные и антипролиферативные свойства Панавира на модели экспериментальной язвы желудка, а также сравнивали качество рубцевания и его длительность по сравнению с таковыми у препарата Солкосерил при различных способах введения и на фоне контроля.*

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, «хроническая» язва, стимуляторы регенерации, Панавир, солкосерил, антиульцерогенные и репаративные свойства.

В основе патогенеза язвенной болезни (ЯБ) лежат влияющие факторы агрессии (кислота, пепсин, желчные кислоты, панкреатические ферменты) и нарушение защитных факторов (секреция слизи, простагландинов, бикарбонатов, кровообращение, клеточное обновление). Согласно кислотно-пептической теории развития ЯБ, агрессивная среда желудочного сока является основной причиной ulcerогенеза (известно правило Шварца: «нет кислоты – нет язвы»). При этом существует несколько обстоятельств, способствующих формированию язвы: наследственная предрасположенность (неспособность секретировать антигены системы АВН); гиперактивность блуждающего нерва, приводящая к чрезмерной выработке гастрина, соляной кислоты, и ускоренная моторика, что обуславливает закисление двенадцатиперстной кишки; бактериальная инфекция (*Helicobacter pylori*); применение некоторых лекарственных препаратов [1].

Чтобы разобраться в патофизиологических процессах ЯБ и выбрать наиболее эффективное лечение, необходимо понимать физиологические механизмы защиты слизистой оболочки. Так, в поддержании устойчивости слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки важную роль играют способность клеток к репарации, хорошее состояние микроциркуляции и секреция некоторых химических медиаторов защиты [2, 3]. Слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки способна после повреждения восстанавливаться в течение 15–30 мин.

Однако на практике при стандартных схемах лечения процесс рубцевания продолжается 12 нед для язвы желудка и 8–10 нед – для дуоденальной. Рубцевание обычно происходит не за счет деления клеток, а в результате движения их из крипт желез вдоль базальной мембраны и закрытия, таким образом, дефекта в участке поврежденного эпителия. К факторам защиты оболочки желудка также относят простагландины, которые, угнетая активность париетальных клеток, стимулируют секрецию слизи и бикарбонатов, увеличивая кровоток в слизистой оболочке, что приводит к ускорению клеточного обновления [1, 4].

Таким образом, в терапии ЯБ наряду с ингибиторами протонной помпы, создающими оптимальные условия pH, важна роль препаратов, стимулирующих репарацию тканей. Стимуляторы регенерации усиливают естественную защиту слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, что в значительной мере сокращает процесс рубцевания.

С учетом способности препарата Панавир оказывать заживляющее, цитопротективное и антипролиферативное действие проведено экспериментальное исследование. Его целью было изучение возможности применения Панавира в качестве стимулятора регенерации на модели экспериментальной язвы желудка по Okabe [4].

Задачами исследования были:

- оценить регенеративные свойства препарата Панавир в виде 2 форм (раствор для внутривенного введения и ректальные суппозитории);
- сравнить в эксперименте качество репарации язвы желудка на фоне применения Панавира;
- провести сравнительную оценку регенеративных свойств препаратов Панавир и солкосерил на модели ацетатной язвы.

Опыты проводили на 50 белых крысах Вистар того и другого пола, со средней массой тела 200 г.

Панавир в ампулах (по 5 мл 0,004% раствора) вводили крысам внутривенно в дозе 30 или 15 мкг/кг двукратно: в 1-й день воспроизведения экспериментальной язвы и через 48 ч после 1-го введения. Панавир суппозитории ректальные вводили животным в дозе 100 мкг ежедневно в течение 7 сут.

Препаратом сравнения был солкосерил ICN PN№ П-8–242 № 008380 – раствор для инъекций; ампулы по 2,0 мл (85 мг) депротенинизированного гемодиализата телят; доза – 0,4 мл на 1 животное (17 мг). Вводили препарат ежедневно внутривенно в течение 10 сут по 17 мг или ректально ежедневно в течение 7 сут в дозе 170 мг.

Для формирования экспериментальной язвы у животных извлекали желудок. На серозную оболочку передней стенки желудка в области тела накладывали специальное кольцо диаметром 5 мм. Внутрь кольца наносили 0,03 мл 100% уксусной кислоты. После 30-секундной аппликации место нанесения тщательно промокали фильтровальной бумагой. Брюшную стенку зашивали послойно. За 18 ч до операции животных лишали пищи при свободном доступе к воде. После операции животные находились на обычном рационе. В контрольной группе животным вводили физиологический раствор. Микроскопическую картину сравнивали на 10-е сутки.

Подготовку первичных данных к статистической обработке и расчеты проводили с использованием пакета статистических программ (PSP) STATISTICA (версия 6.0) для

WINDOWS. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее средней ошибки. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

В эксперименте участвовали животные 7 групп, объединенные в 2 метагруппы с учетом пути введения препарата Панавир (табл. 1).

Эффективность заживляющего действия на экспериментальную язву желудка оценивали, рассчитывая язвенный индекс – ЯИ (площадь повреждения, выраженная в  $см^2$ ).

В табл. 2 представлены результаты лечения «хронической» язвы (сокращение – ЯИ) препаратами при внутривенном введении по истечении 10 сут.

При внутривенном введении препаратов установлено, что Панавир статистически значимо снижает ЯИ в 2–3 раза по сравнению с контролем (инъекции физиологического раствора), причем более высокая доза оказывает более значимое воздействие ( $ЯИ = 0,060 \pm 0,006$  для дозы 15 мкг/кг и  $ЯИ = 0,047 \pm 0,005$  для дозы 30 мкг/кг). Препарат сравнения (солкосерил) уменьшил зону поражения 1,9 раза ( $ЯИ = 0,072 \pm 0,006$ ) по сравнению с контролем.

Таким образом, при внутривенном введении Панавир продемонстрировал сравнимую с солкосерилом противовоспалительную активность уже в суточной дозе 15 мкг/кг, что в 28 тыс. раз меньше в расчете на 10-дневный курс, чем при использовании солкосерила.

При ректальном пути введения препаратов установлено, что солкосерил не оказывал заживляющего действия, а Панавир достоверно снизил ЯИ в 1,8 раза по сравнению с контролем. В табл. 3 представлены результаты лечения «хронической» язвы (сокращение – ЯИ) препаратами при внутривенном введении по истечении 10 сут.

Ректальное введение Панавира в виде суппозитория благотворно влияло на заживление язвенного дефекта, что проявлялось в достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении ЯИ в 1,8 раза по сравнению с контролем. При аналогичном способе введения Солкосерила эффект улучшения заживления экспериментального язвенного дефекта отсутствовал.

### ОЦЕНКА МИКРОСКОПИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

При изучении микроскопической картины в контрольной группе установлено, что некроз захватывал все слои стенки желудка, слой некротической ткани был достаточно широким. Дном язвы служили печень или сальник. Почти на всем протяжении между некротическими массами дна язвы и подлежащей ткани возвышался демаркационный вал, образованный сегментоядерными лимфоцитами и фибрином. Плохо выражено разделение между некротическими массами и подлежащей тканью. Следовательно, процесса регенерации не отмечалось.

В группе сравнения (внутривенное введение Солкосерила) дно язвы было обширное, покрыто некротическими массами, под некротическим слоем – молодая грануляционная ткань, но коллагеновых волокон меньше, чем в группах введения Панавира. В краях язвы – большое количество кистозно-расширенных желез. Нет признаков формирования главных желез. В случае заживления язвенного дефекта сохраняются отек и эозинофильная инфильтрация в подслизистом слое, в слизистой оболочке сосуды расширены, отмечаются кровоизлияния. На фоне регенерации выявлена грубая дифференциация тканей, процесс заживления осложнен кровоизлияниями, что свидетельствует о плохом качестве рубцевания. Очевидно, что контрольных 10 дней было недостаточно для рубцевания, нужно значительно больше.

У животных, получавших Панавир (основная группа), процесс регенерации шел значительно лучше: язвы плоские, дно очищено от некротических масс, спаено с подлежащими органами, чаще – с печенью. В препарате зажившей хронической язвы в новообразованной слизистой оболочке большое содержание кислых глюкозаминг-

Группа	Препарат, доза	Способ введения	Назначение	Время вывода из опыта, сут
1-я	Панавир, 15 мкг/кг	Внутривенно	Через 30 мин после операции, 2-кратно: в день операции и через 48 ч	10-е
2-я	Панавир, 30 мкг/кг	То же		10-е
3-я	Солкосерил, 85 мг/кг	—»—	Ежедневно в течение 10 сут	10-е
4-я	Физиологический раствор	—»—	То же	10-е
5-я	Панавир, 500 мкг/кг	Ректально	Ежедневно в течение 7 сут	7-е
6-я	Солкосерил, 850 мг/кг	То же	То же	7-е
7-я	Физиологический раствор	—»—	—»—	7-е

Доза препарата	ЯИ, $см^2$	p
Панавир, 15 мкг/кг (1)	$0,06 \pm 0,006$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$
Панавир, 30 мкг/кг (2)	$0,047 \pm 0,005$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,05$
Солкосерил (3)	$0,072 \pm 0,006$	$p_{3-4} < 0,05$
Физиологический раствор (4)	$0,14 \pm 0,015$	(контроль)

ликанов. Отмечено наползание уплощенного эпителия на поверхность дна. Заживление качественное, так как меньше кистозно-расширенных новообразованных желез. Грануляционная ткань – с большим количеством новообразованных сосудов и более зрелых фибробластов, чем в контрольной группе.

В опытных группах Панавира в поверхностных отделах больше зрелых фибробластов, ориентированных в перпендикулярном направлении, в глубоких отделах они направлены параллельно поверхности слизистой оболочки. Реакция с альциановым синим положительная, что указывает на новообразованную слизистую оболочку в месте дефекта. В краях язвы – явления заживления в виде «наползания» уплощенного эпителия на поверхность дна язвы и формирования слизистой оболочки пилорического типа. Структура препарата представляет собой глубокие ямки, выстланные базофильным эпителием. Дистальнее эпителий высокий, содержит большое количество кислых и нейтральных глюкозамингликанов.

Таким образом, в группе животных, получавших Панавир, наблюдалось формирование фундальной слизистой оболочки – появились главные и париетальные клетки. Вся поверхность слизистой покрыта новообразованной тканью. В подслизистом слое – большое количество нежных тонких коллагеновых волокон, фибробластов, что свидетельствует о более быстром и надежном заживлении. Необходимо отметить, что дифференцировка новообразованных тканей на фоне использования Панавира была более качественной, чем в группе солкосерила. Использование меньшей дозы Панавира также достоверно ускоряет заживление, однако курс введения требует определенной коррекции.

При ректальном введении Панавира и солкосерила оценивали также качество рубцевания. Микроскопический анализ проводили на 7-е сутки введения препаратов.

В основной группе животных, получавших Панавир в виде ректальных суппозитория, дно язвы покрыто тонким слоем некротизированной ткани, обильно инфильтрированной распадающимися лейкоцитами. В 60% случаев у животных некротизированная ткань отсутствовала, под ней была зрелая грануляционная ткань. В крае язвы – новообразованная слизистая оболочка с выраженной альцианофилией эпителия, отек подслизистой отсутствовал. Таким образом, ректальное введение Панавира оказывает системное действие с адекватным терапевтическим эффектом рубцевания хронической язвы.

В группе сравнения (солкосерил) при ректальном способе введения заживляющий эффект отсутствовал, на что указывала микроскопическая картина: дно язвы, покрытое широким слоем некротизированной ткани; в некоторых случаях формировалась молодая грануляционная ткань. В подслизистом слое рыхлая соединительная ткань со значительной инфильтрацией эозинофилами.

В последнее время все больше внимания уделяют доказательным методикам, позволяющим прежде всего исследовать свойства препаратов в эксперименте. Примененная нами модель экс-

периментальной язвы желудка, вызванной аппликацией уксусной кислотой по Окабе, имеет ряд преимуществ:

- язвенное поражение слизистой оболочки воспроизводится в 100% случаев в определенном месте;
- позволяет изучить действие лекарств на процесс заживления «острой» и «хронической» язв желудка;
- максимально точно воспроизводится морфологическая картина хронической язвы, сходная с язвой человека;
- позволяет провести динамическое изучение морфологического субстрата с самых ранних (предязвенных) изменений;
- адекватно моделировать механизм первичного повреждения глубжележащих слоев и вторичного повреждения слизистой оболочки;
- можно отследить как непосредственное повреждение мышечных и подслизистого слоев стенки желудка, так и вторичные ее изменения за счет нарушений кровообращения.

Так, в эксперименте на модели Окабе прослеживается схожесть поражения слизистой оболочки желудка – возникает позже, чем поражение глубжележащих слоев. Аналогичная последовательность описана и на клиническом материале. Таким образом, экспериментально формирующаяся язва весьма напоминает язву желудка человека с характерными слоями клеток Асканази. Модель Окабе точно воспроизводит хроническую язву и может быть использована для изучения различных методов терапии.

Микроскопическая картина позволяет оценить качество рубцевания и эффективность того или иного препарата.

Полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о том, что внутривенное или ректальное применение Панавира достоверно снижает ЯИ у крыс в условиях модели хронической язвы желудка по Окабе. При внутривенном введении регенеративное действие демонстрировали как Панавир, так и препарат сравнения солкосерил, при ректальном – солкосерил, в отличие от Панавира, оказался неэффективным.

Таким образом, можно заключить, что солкосерил способствует заживлению язвы только при внутривенном введении, но значительно уступает репарационному действию Панавира. Введение Панавира вызывает значительное ускорение и более качественное заживление экспериментального язвенного дефекта желудка, причем в значительно меньших дозах, чем солкосерил – соответственно 0,015–0,030 и 85 мг/кг. При ректальном применении Панавира в виде свечей также достоверно ускоряется заживление, но в меньшей степени, чем при внутривенном. Таким образом, ректальные суппозитории могут быть альтернативным способом применения Панавира – препарата с системным действием.

Таблица 3  
Влияние препарата Панавир в виде суппозитория на «хроническую» язву желудка (7 сут)

Доза препарата	ЯИ, см <sup>2</sup>	p
Панавир 500 мкг/кг (1)	0,20±0,02	p <sub>1-2</sub> <0,05 p <sub>1-3</sub> <0,05
Солкосерил (2)	0,32±0,05	p <sub>2-3</sub> >0,05
Физиологический раствор (3)	0,35±0,03	(контроль)