

УДК 615.322

Антиэкссудативная активность календулы лекарственной при экспериментальном химическом ожоге пищевода уксусной кислотой

© *Воскресенская Марина Леонидовна*

аспирант

Бурятский государственный университет
Россия, Улан-Удэ, 670002, ул. Октябрьская, 36а

E-mail: tyk-marina@yandex.ru

© *Плеханов Александр Николаевич*

доктор медицинских наук, профессор

Бурятский государственный университет
Россия, Улан-Удэ, 670002, ул. Октябрьская, 36а

E-mail: plehanov.a@yandex.ru

© *Мондодоев Александр Гаврилович*

доктор медицинских наук, профессор

Институт общей и экспериментальной биологии СО РАН
670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6

E-mail: amonbsc@mail.ru

© *Цыремпилов Сергей Владимирович*

кандидат медицинских наук

Бурятский государственный университет
Россия, Улан-Удэ, 670002, ул. Октябрьская, 36а

E-mail: tsyrempilov@yandex.ru

В статье представлены данные электрофизиологического состояния стенки пищевода в условиях экспериментального химического ожога уксусной кислотой. Эксперимент проведен на 62 крысах линии Vistar. Определена эффективность применения календулы лекарственной на основе биоимпедансной спектрометрии. Проведена сравнительная оценка показателей биоимпеданса на фоне проводимого местного медикаментозного лечения ожога календулой лекарственной в различные сроки. Исходные показатели биоимпеданса тканей пищевода при частоте переменного тока 50 кГц составили $49,4 \pm 1,43$ Ом, при частоте 100 кГц — $44,1 \pm 0,96$, при частоте 200 кГц — $41,3 \pm 1,11$ Ом. После получения экспериментального ожога пищевода на 1 сутки в основной, контрольной группах и группе без лечения показатели при частоте 50 кГц равнялись $20,6 \pm 1,12$; $20,5 \pm 1,08$ и $20,4 \pm 1,01$ Ом соответственно. На 3 сутки в основной группе данные составили $22,5 \pm 0,72$; $20,1 \pm 0,93$; $18,6 \pm 0,87$ Ом на частотах переменного тока 50; 100; 200 кГц соответственно, а в контрольной — $20,9 \pm 0,84$; $19,2 \pm 0,75$; $18,1 \pm 0,64$ Ом. В группе не получавшие лечение на 3 сутки биоимпеданс составил $17,3 \pm 1,1$; $16,7 \pm 0,59$ и $16,4 \pm 0,53$ Ом на частотах переменного тока 50; 100 и 200 кГц соответственно. На 21 сутки эксперимента в основной группе показатели импеданса равнялись $33,7 \pm 1,28$; $30,8 \pm 1,26$; $26,6 \pm 1,31$ на частотах 50; 100; 200 кГц. На 40 сутки биоимпеданс в основной группе составил $35,2 \pm 1,30$; $31,3 \pm 1,13$; $27,1 \pm 0,98$ Ом. Несмотря на проводимое лечение, импеданс не достигает исходных величин. Таким образом, установлена выраженная антиэкссудативная активность календулы лекарственной.

Ключевые слова: химический ожог пищевода; календула лекарственная; эксперимент; биоимпеданс; спектрометрия; экссудация, воспаление.

Введение

Уксусная кислота, которую некоторые авторы относят к протоплазматическим ядам, превалирует в структуре химических агентов, вызывающих химический ожог пищевода (ХОП), при этом в области контакта с биологической тканью уксусная кислота вызывает некроз, разрушая билипидный слой клеточных мембран и вызывая коагуляцию белковых субстанций [2, 6, 8].

Визуальная оценка патологических изменений в пищеводе в настоящее время проводится при помощи фиброгастроскопии, однако отсутствие прямых эндоскопических признаков глубины повреждения мышечного слоя в ранние сроки после ожоговой травмы затрудняют дифференциацию ожогов II и III степени [3, 4, 9]. В последнее десятилетие при ХОП используется метод эндоскопической ультрасонографии, позволяющий послойно оценить состояние стенки пищевода [13]. Однако метод доступен в основном для крупных медицинских центров и специализированных токсикологических отделений.

В то же время происходящие вследствие химического ожога патоморфологические изменения в пищеводе влияют на определенные величины его электрических свойств, а именно сопротивление и электропроводность, которые в норме являются относительно постоянными величинами. Данные электрические показатели позволяют оценить жизнеспособность клеток и тканей [10, 12].

Наиболее простым и информативным методом, позволяющим регистрировать абсолютные значения электрического сопротивления живой ткани или органа, является импедансометрия. Биоимпедансный анализ подразумевает измерение активного и реактивного сопротивления тела человека или его сегментов на различных частотах, позволяя оценить широкий спектр морфологических и физиологических параметров организма [7, 17]. Установлено, что высокогидратированная ткань обладает меньшим электрическим сопротивлением. Переменный ток с частотой ниже 40 кГц распространяется преимущественно по сосудам и межклеточным щелям, огибая при этом клетки, удельное сопротивление которых, за счет омического сопротивления клеточных мембран, намного выше удельного сопротивления жидких сред, составляющих внутриклеточную жидкость [16].

Метод импедансометрии достаточно широко применяется во многих областях медицины [1, 14].

В процессе проведения консервативной терапии ХОП представляется интересным не только динамическая гастроскопия для определения происходящих в пищеводе изменений, но малоинвазивные методики, определяющие электрофизиологическое состояние органа.

В то же время отсутствие стандартизированного подхода к выбору средств для местного лечения ожога приводит к поиску новых препаратов, обладающих наиболее выраженным эзофагопротекторным действием, высоким регенераторным потенциалом, а также хорошей переносимостью. Препаратам растительного происхождения в местном лечении ХОП не уделяется должного внимания, несмотря на их выраженные противовоспалительное действие, регенерирующую активность и антиэкссудативные свойства [11]. Календула лекарственная, обладая сбалансированным составом биологически активных веществ, способна обеспечить положительное воздействие на ряд патогенетических звеньев ожоговой травмы в комплексном лечении ХОП.

Цель исследования

Изучить показатели биоимпеданса тканей пищевода в условиях экспериментального химического ожога на фоне проводимой местной терапии календулой лекарственной.

Дизайн исследования: 3 группы экспериментальных животных:

I (основная) группа — крысы, получавшие местное лечение ХОП 0,5%-ным раствором календулы в облепиховом масле.

II (контрольная) группа — крысы, получавшие местное лечение ХОП облепиховым маслом.

III группа — крысы с ХОП без лечения.

В качестве средств местной терапии применялись официальный препарат облепиховое масло и 0,5%-гексановый раствор календулы в облепиховом масле.

Базы исследования

ФГБУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (Улан-Удэ), кафедра факультетской хирургии МИ ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ).

Материалы исследования

Работа выполнена на 62 крысах линии Vistar, женского пола средней массой 180–230 г (животные остались живыми после эксперимента).

Сроки исследования: 1, 3, 7, 14, 21 и 40 сутки после моделирования ХОП. Моделирование ХОП, импедансометрию проводили под наркозом тиопенталом натрия из расчета 50 мг/кг массы тела внутривенно.

ХОП моделировали с помощью оригинального устройства 20%-ным раствором уксусной кислоты объемом 0,5 мл (Патент на изобретение № 2617097 «Способ моделирования патофизиологического химического ожога пищевода у экспериментальных животных»).

Методы исследования

1. Анатомо-гистологический метод: макро- и микроскопическая оценка гистологических препаратов пищевода крыс с ХОП, окрашенных гематоксилин-эозином с помощью микроскопа Nikon Eclipse E 200 и камерой ММС-50С-М.

2. Биоимпедансометрия с использованием оригинального устройства для биоимпедансной диагностики (№ государственной регистрации АААА-А16-116112810067-2).

3. Статистический метод: обработка полученного материала с помощью программы «BioStat 6.1».

Результаты исследования

Исходные показатели биоимпеданса тканей пищевода до формирования ХОП при частоте переменного тока 50 кГц составили $49,4 \pm 1,43$ Ом, при частоте 100 кГц — $44,1 \pm 0,96$, при частоте 200 кГц — $41,3 \pm 1,11$ Ом.

После получения экспериментального ожога пищевода на 1-е сутки происходит резкое снижение электрического сопротивления тканей пищевода, при этом в основной, контрольной группах и группе без лечения показатели при частоте 50 кГц равнялись $20,6 \pm 1,12$; $20,5 \pm 1,08$ и $20,4 \pm 1,01$ Ом соответственно. Схожая динамика снижения биоимпеданса отмечена для частот 100 и 200 кГц (табл. 1).

Таблица 1

Показатели импеданса тканей пищевода в течение эксперимента

Сроки исследования, сутки	Частота переменного тока, кГц	Биоимпеданс, Ом		
		Группы животных		
		Основная (n=23)	Контрольная (n=22)	Без лечения (n=17)
До ожога (n=62)	50	$49,4 \pm 1,43$		
	100	$44,1 \pm 0,96$		
	200	$41,3 \pm 1,11$		
1	50	$20,6 \pm 1,12$	$20,5 \pm 1,08$	$20,6 \pm 1,01$
	100	$19,5 \pm 1,08$	$18,9 \pm 1,14$	$19,5 \pm 1,12$
	200	$18,3 \pm 1,15$	$17,8 \pm 0,98$	$18,2 \pm 1,19$
3	50	$22,5 \pm 0,72$	$20,9 \pm 0,84$	$17,3 \pm 1,1$
	100	$20,1 \pm 0,93$	$19,2 \pm 0,75$	$16,7 \pm 0,59$
	200	$18,6 \pm 0,87$	$18,1 \pm 0,64$	$16,4 \pm 0,53$
7	50	$25,3 \pm 0,91$	$22,6 \pm 0,61$	$20,3 \pm 0,95$
	100	$21,6 \pm 0,98$	$19,3 \pm 0,19$	$18,6 \pm 0,38$
	200	$19,7 \pm 1,03$	$18,6 \pm 0,34$	$17,5 \pm 0,65$
14	50	$28,9 \pm 1,21$	$24,5 \pm 0,88$	$21,8 \pm 0,67$
	100	$22,6 \pm 1,01$	$20,4 \pm 0,94$	$18,8 \pm 0,73$
	200	$20,2 \pm 0,92$	$18,3 \pm 0,96$	$18,1 \pm 0,35$
21	50	$33,7 \pm 1,28$	$29,7 \pm 1,23$	$25,1 \pm 0,42$
	100	$30,8 \pm 1,26$	$26,6 \pm 1,32$	$21,7 \pm 0,38$
	200	$26,6 \pm 1,31$	$22,9 \pm 1,17$	$19,8 \pm 0,44$
40	50	$35,2 \pm 1,30$	$31,4 \pm 0,67$	$26,8 \pm 1,62$
	100	$31,3 \pm 1,13$	$27,9 \pm 1,25$	$24,6 \pm 1,54$
	200	$27,1 \pm 0,98$	$24,7 \pm 1,04$	$22,5 \pm 1,32$

При этом уменьшение импеданса пищевода в среднем в 2,4 раза является статистически достоверным. В то же время статистических различий результатов между группами экспериментальных животных на всех частотах получено не было.

Начиная с 3-х суток в основной и контрольной группах животных происходит увеличение показателей биоимпеданса, которые в основной группе составили $22,5 \pm 0,72$; $20,1 \pm 0,93$; $18,6 \pm 0,87$ Ом на частотах переменного тока 50; 100; 200 кГц соответственно, а в контрольной — $20,9 \pm 0,84$; $19,2 \pm 0,75$; $18,1 \pm 0,64$ Ом. При этом в группе животных, не получавших лечение, на 3-и сутки биоимпеданс продолжает снижаться, составляя $17,3 \pm 1,1$; $16,7 \pm 0,59$ и $16,4 \pm 0,53$ Ом на частотах переменного тока 50; 100 и 200 кГц соответственно (рис. 1).

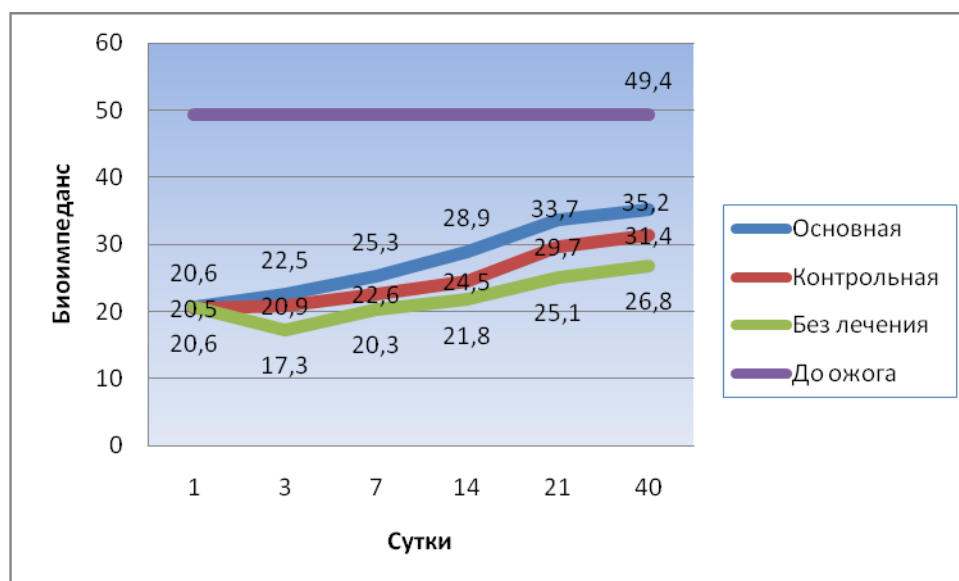


Рис. 1. Биоимпеданс на частоте тока 50 кГц

На фоне продолжающейся медикаментозной местной терапии химического ожога пищевода происходит дальнейшее увеличение показателей импеданса тканей пищевода как в основной, так и в контрольной группе животных, однако восстановление электрического сопротивления тканей более заметно в основной группе. На 7-е сутки биоимпеданс в основной группе оказывается выше на 10,7% при частоте переменного тока 50 кГц, на 10,6% при частоте тока 100 кГц и на 9,4% при частоте 200 кГц (рис. 2).

На 14 сутки биоимпеданса в основной и контрольной группах происходит увеличение разницы показателей лишь при частоте 50 кГц, составляя 15,2%. На частотах 100 и 200 кГц разница остается практически без изменений. Так, на 21 сутки эксперимента в основной группе показатели импеданса равнялись $33,7 \pm 1,28$; $30,8 \pm 1,26$; $26,6 \pm 1,31$ на частотах 50; 100; 200 кГц, превышая аналогичные данные в контрольной группе на 18,1; 13,6 и 13,9% на соответствующих частотах тока (рис. 3).

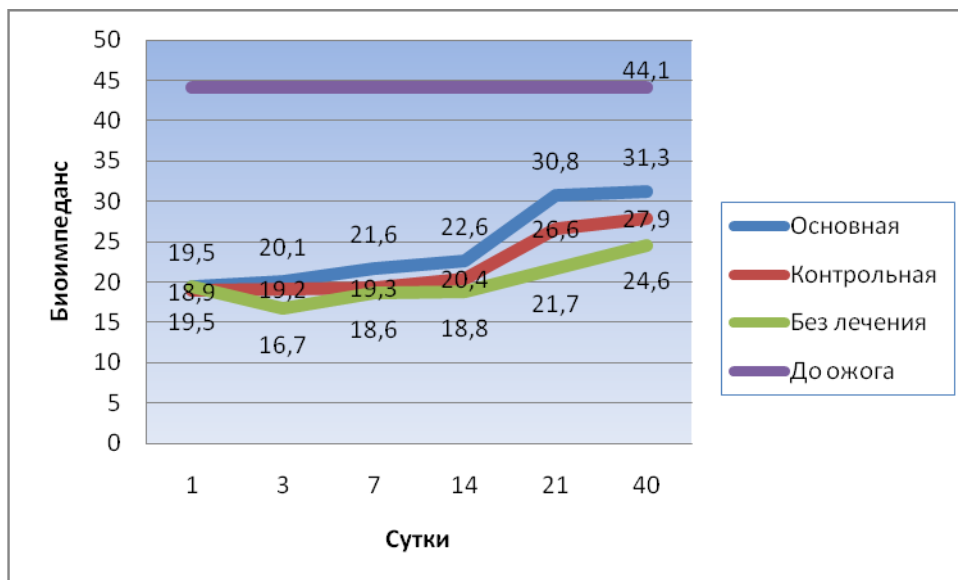


Рис. 2. Биоимпеданс на частоте тока 100 кГц

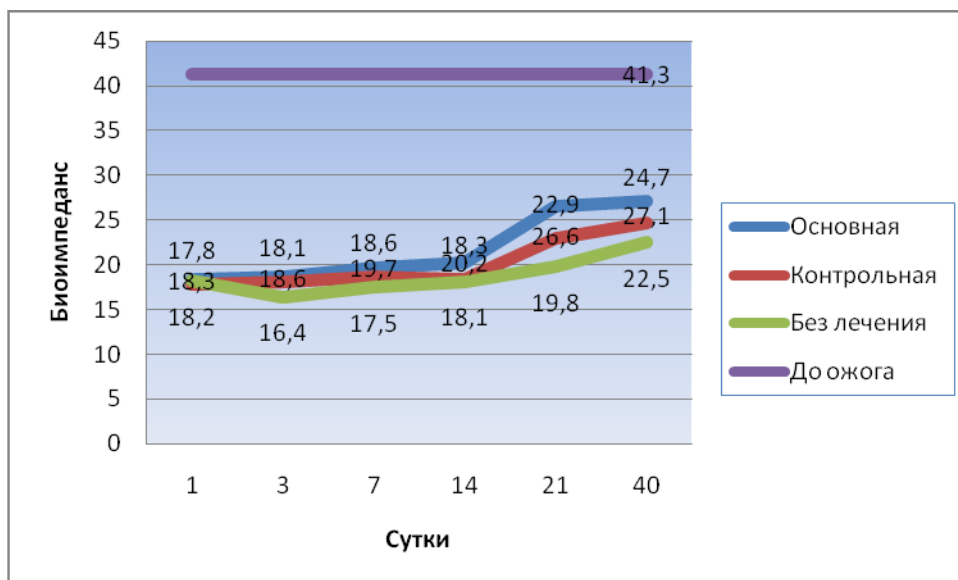


Рис. 3. Биоимпеданс на частоте тока 200 кГц

А на 40-е сутки биоимпеданс в основной группе составил $35,2 \pm 1,30$; $31,3 \pm 1,13$; $27,1 \pm 0,98$ Ом, превысив показатели в контрольной группе на 10,8; 10,9; 8,8% при частотах 50; 100; 200 кГц соответственно.

Следует сказать, что полученные данные электрического сопротивления тканей пищевода в основной и контрольной группах на протяжении всего эксперимента по отношению к данным группы животных без лечения статистически достоверны ($p < 0,001$). Несмотря на медленные темпы роста показателей в группе животных без лечения, к 40-м суткам величина импеданса достигает $26,8 \pm 1,62$; $24,6 \pm 1,54$; $22,5 \pm 1,32$ Ом при частотах 50; 100; 200 кГц соответственно. На 40 сутки величина биоимпеданса увеличивается по отношению к показателям в 1 сутки в основной группе на 70,9%, в контрольной группе — 53,2%, в группе без лечения — 30,1% при частоте 50 кГц.

Аналогичная тенденция отмечена при частотах 100 и 200 кГц. Однако несмотря на проводимое лечение, импеданс не достигает исходных величин.

Заключение

После моделирования экспериментального патофизиологического химического ожога пищевода через 1 сутки происходит статистически достоверное резкое падение показателей биоэлектрического сопротивления тканей. Однако на фоне медикаментозной терапии происходит медленное повышение биоимпеданса, как в основной, так и в контрольной группе уже на 3-е сутки. В группе животных без лечения, продолжающееся снижение биоимпеданса к 3-м суткам, сменяется плавным повышением показателей только к 7-м суткам. В целом биоимпеданс продолжает расти до 40 суток во всех группах, но не приходит к нормальным показателям. Однако купирование экссудативной фазы воспаления в группе животных, получавших календулу лекарственную, происходит быстрее, чем в группе животных с использованием облепихового масла. Таким образом, выраженные антиэкссудативные свойства календулы лекарственной способствуют скорейшему купированию воспалительного процесса в области ожога.

Литература

1. Белевич В. Л. Дифференцированная хирургическая тактика в диагностике и лечении синдрома дисфагии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2016. С. 39.
2. Берченко М. А. Наиболее распространенные причины смерти в первые часы при отравлении уксусной кислотой // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015. №4. С. 386–388.
3. Волков С. В. Химические ожоги пищевода и желудка (Эндоскопическая диагностика и лазеротерапия) / С. В. Волков, А. С. Ермолов, Е. А. Лужников. М.: Медпрактика-М, 2005. 120 с.
4. Ильяшенко К. К. Раннее парентеральное применение ингибиторов протонной помпы в комплексном лечении острых отравлений веществами прижигающего действия / К. К. Ильяшенко, М. В. Белова, И. С. Каштанова // Журнал им. Н. В. Склифосовского неотложная медицинская помощь. 2015. № 3. С. 56–59.
5. Лужников Е. А. и соавт. Клиническая токсикология. М., 1999.
6. Лужников Е. А., Дагаев В. Н., Фирсов Н. Н. Основы реаниматологии при острых отравлениях. М.: Медицина, 1977. 376 с.
7. Мартиросов Э. Г., Николаев Д. В., Руднев С. Г. Технологии и методы определения состава тела человека. Москва: Наука, 2006. 246 с.

8. Молчанов А. В. Динамика про- и антиокислительных процессов у больных с отравлениями уксусной кислотой // Оказание специализированной помощи при неотложных состояниях: тез. докладов. М., 1995. С. 290–292.
9. Мяукина Л. М. Восстановление проходимости ожоговых рубцовых сужений пищевода эндоскопическими методами : автореф. ... канд. мед. наук. СПб., 2003. 19 с.
10. Николаев Д. В., Смирнов А. В., Бобринская И. Г., Руднев С. Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Москва: Наука. 2009. С. 392.
11. Николаев С. М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика. Улан-Удэ: Изд-во Бурят. гос. ун-та, 2012. 286 с.
12. Тихомиров А. В. Импеданс биологических тканей и его применение в медицине // Материалы к лекции. Российский государственный медицинский университет. 2006. 12 с.
13. Химические ожоги пищевода у детей раннего возраста / В. Г. Баиров [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. 2010. Т. 1, № 1. С. 50–51.
14. Шапкин Ю. Г., Решетов П. В., Потахин С. Н., Капралов С. В., Беликов А. В. Мониторинг желудочной секреции и ранняя диагностика рецидива кровотечения при язвенных гастродуоденальных кровотечениях // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2011. Т. 1. № 2. С. 62–69.
15. B. H. Brown, P. Milnes, S. Abdul, J. A. Tidy. Detection of cervical intra-epithelial neoplasia using impedance spectroscopy. // Proceedings of the XII International Conference on electrical Impedance & V electrical Impedance Tomography. 20–24 June 2004. Gdansk, Poland, Vol. 2, pp. 429–432.
16. Fuller H.D. The electrical impedance of plasma: a laboratory simulation of the effect of changes in chemistry. // Ann. Biomed. Eng. 1991. V. 19. P. 123–129
17. Grimnes, Sverre, and Orjan G. Martinsen. Bioimpedance and bioelectricity basics. London: Academic, 2008. Print.

Antiexudative Activity of *Calendula Officinalis* in case of Experimental Chemical Burns of the Esophagus Acetic ACID

Marina L. Voskresenskaya

Research assistant
Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia
E-mail: tyk-marina@yandex.ru

Alexander N. Plekhanov

Dr. Sci. (Medicine), Prof.
Buryat State University
36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia
E-mail: plehanov.a@yandex.ru

Alexander G. Mondodoev

Dr. Sci. (Medicine), Prof.
General and Experimental Biology SB RAS
670047, Ulan-Ude, Sakh'yanova str., 6
E-mail: amonbsc@mail.ru

Sergej V. Tsyrempilov

Cand. Sci. (Medicine)

Buryat State University

36a Oktyabrskaya St., Ulan-Ude 670002, Russia

E-mail: tsyrempilov@yandex.ru

The article presents the data of electrophysiological condition of the esophagus walls in cases of experimental chemical burns with acetic acid. The experiment has been carried out on 62 lines of rats Vistar. The efficiency of the use of calendula on the basis of bioimpedance spectrometry has been determined. Comparative performance evaluation of bioimpedance due to local medical treatment of a burn with calendula officinalis at different times has been performed. Baseline characteristics of the bioimpedance of the tissues of the esophagus when the AC frequency of 50 kHz 49.4 ± 1.43 Ohm at a frequency of 100 kHz — $44.1 \text{ kHz} \pm 0.96$ at a frequency of 200 kHz — 41.3 ± 1.11 Ohm. After receiving an experimental burn of the esophagus on the first day in the basic group, control group and the group without treatment the data at a frequency of 50 kHz were equal to 20.6 ± 1.12 ; 20.5 ± 1.08 and 20.4 ± 1.01 Ohm respectively. On the third day in the basic group the data made up 22.5 ± 0.72 ; 20.1 ± 0.93 ; 18.6 ± 0.87 Ohms at frequencies AC 50; 100; 200 kHz, respectively, and in control— 20.9 ± 0.84 ; 19.2 ± 0.75 ; 18.1 ± 0.64 Ohm. In the group treated on the third day the bioimpedance was 17.3 ± 1.1 ; 16.7 ± 0.59 and 16.4 ± 0.53 Ohms frequency alternating current 50, 100 and 200 kHz, respectively. On the 21st day of the experiment in the basic group the indicators of impedance equaled to 33.7 ± 1.28 ; 30.8 ± 1.26 ; 26.6 ± 1.31 at frequencies of 50; 100; 200 kHz. On the 40th day bioimpedance in the main group amounted to 35.2 ± 1.30 ; 31.3 ± 1.13 ; 27.1 ± 0.98 Ohm. Despite treatment, the impedance didn't not reach the initial values. Thus, a pronounced antiexudative activity of calendula officinalis has been detected.

Keywords: chemical burn of the esophagus; calendula officinalis; experiment; bioimpedance; spectrometry; exudation, inflammation.