

ПОЛИСАХАРИД ИЗ *Solanum tuberosum* L. КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРОТИВОЯЗВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

© 2024 г. Л.В. Генералова*, К.А. Крицкая**, Д.П. Ларюшкин**, Е.А. Генералов***, #

*Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Россия

**Институт биофизики клетки Российской академии наук – обособленное подразделение ФИЦ «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»,
Институтская ул., 3, Пущино Московской области, 142290, Россия

***Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1/2, Москва, 119991, Россия

#E-mail: generals1179@gmail.com

Поступила в редакцию 27.09.2024 г.

После доработки 27.09.2024 г.

Принята к публикации 02.10.2024 г.

Проведено исследование противоязвенной активности полисахарида из *Solanum tuberosum* L. на моделях хронической и острой язвы по методам Селье и Окабэ. Противоязвенный эффект оценивали по изменению язвенного индекса леченых животных в сравнении с контрольными. Применение полисахарида в обеих группах (с ежедневным введением в течение 7 и 3 суток) привело к значительному снижению язвенного индекса по сравнению с контрольными группами, где вводился физиологический раствор. При применении полисахарида частота патологических состояний (гиперемия, отек и внутреннее кровотечение) значительно снижалась вне зависимости от дозы введения. Это позволяет сделать вывод о том, что полисахарид эффективно предотвращает развитие язвенных изменений у крыс линии Август в модели язвы по методу Селье. В модели Окабэ при введении полисахарида в дозировке 0.5 мг на животное приводило к значительному, а в некоторых случаях практически полному заживлению язв даже при однократном введении.

Ключевые слова: полисахарид из *Solanum tuberosum* L., язвенная болезнь, язва по Селье, язва по Окабэ, противоязвенная активность.

DOI: 10.31857/S0006302924060229, **EDN:** NJKCQE

Язва – это глубокий воспалительный дефект эпителия кожи или слизистой оболочки, поражающий также базальную мембрану. Пептическая язвенная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний в гастроэнтерологической практике. Ежегодно в мире язвенная болезнь выявляется у четырех миллионов человек, и ее распространенность составляет 5–10% от всего населения, варьируясь в зависимости от региона [1]. Высокая частота рецидивов заболевания (до 31%) и побочные эффекты стандартной терапии обуславливают необходимость поиска новых методов лечения, включая разработку препаратов с меньшим количеством побочных эффектов, а также превентивной терапии для пациентов из группы риска.

В последние десятилетия полисахариды стали объектом внимания исследователей как актив-

ные биологические соединения [2]. Полисахариды, выделенные из грибов, водорослей и высших растений, показали широкий терапевтический потенциал: они могут выступать в качестве радиопротекторов [3–6], противоопухолевых [7, 8], ранозаживляющих и противоязвенных агентов [9], а также обладать противовирусной [10–12] и антиатеросклеротической активностью [13]. Стимуляция врожденного иммунитета с помощью таких иммуномодуляторов может повысить устойчивость организма к патогенным угрозам. При этом большинство растительных полисахаридов относительно нетоксичны и не вызывают серьезных побочных эффектов, что делает их перспективными кандидатами для разработки иммуномодулирующих и ранозаживляющих препаратов.

Одним из таких потенциальных средств является полисахарид, выделенный из *Solanum tuberosum* L. (STP) [14]. Хотя его активность изучена недостаточно, в некоторых странах его уже используют для лечения желудочно-кишечных

Сокращение: STP – полисахарид, выделенный из *Solanum tuberosum* L.

заболеваний и как противовоспалительное средство [15]. Ранее было показано, что полисахариды обладают противоязвенными свойствами, и данное исследование является логическим продолжением этих результатов [16].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали крыс линии Август массой 110–130 г, полученных из питомника ФИБХ (Пущино, Московская обл.). Животных содержали в стандартных условиях вивария с режимом освещения 12/12 ч и свободным доступом к пище и воде.

Для изучения специфической активности STP по методу Г. Селье использовали крыс, по 10 животных в каждой группе. Животных фиксировали на спине на протяжении 22 ч. STP вводили однократно в хвостовую вену за 1 ч до начала иммобилизации в дозах 0,1, 0,25, 0,5 и 1 мг на животное в виде стерильного 0,9% раствора NaCl. Контрольная группа получала физиологический раствор, а экспериментальные группы – STP в указанных дозах. По завершении 22 ч проводили гуманный забой животных и описывали состояние слизистой стенки желудка.

Для исследования специфической активности STP в моделях острой и хронической «ацетатной» язвы по методу Окабэ [17] использовали крыс по 10 животных в каждой группе. В острой модели STP вводили крысам однократно в первый день и ежедневно в течение трех суток подряд. В хронической модели полисахарид вводили ежедневно в течение трех и семи дней в дозе 0,5 мг на животное. Режим введения был выбран на основе динамики язвообразования и ранее полученных данных.

За 18 ч до начала эксперимента животным прекращали подачу пищи, сохраняя свободный доступ к воде. После завершения оперативных вмешательств животных возвращали на обычное питание. Оперированные животные с острой язвой жили в течение 3 суток и умерщвлялись на 4-е сутки, тогда как с хронической язвой животные жили после операции 9 суток и забивались на 10-е сутки.

После гуманной эвтаназии животных под эфирным наркозом выполняли биторакотомию, рассекали брюшную стенку и извлекали желудок. Желудок через пищевод наполняли 1% нейтральным формалином, перевязывали с обоих концов и погружали на 5 мин в 1% формалин. Вскрытие желудка проводили по большой кривизне и изучали макроскопическую картину слизистой оболочки. Измерение площади повреждения проводили с использованием пакета программ ImageJ, определяли «язвенный индекс», который выражали в см². Воспаление оценивали визуально и с

использованием пакета программ ImageJ, как процент «красного» по нормировке от контрольной ткани желудка без воспаления (по методу Йо с соавторами [18]).

Для анализа биномиальных распределений, представленных в виде бинарных данных (0 или 1), был использован χ^2 -тест (тест «хи-квадрат»). Этот метод позволил оценить наличие статистически значимых различий в частоте возникновения гиперемии между контрольной и экспериментальными группами. Для каждой группы строились таблицы сопряженности, на основе которых вычислялись значения χ^2 -статистики и соответствующие p -значения. Анализ данных проводили с использованием Python и библиотеки SciPy.

Для небиномиальных распределений сначала проводили тест на нормальность и использовали непараметрический критерий Крускала–Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений при уровне значимости $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вначале мы решили проверить, может ли полисахарид, выделенный из *Solanum tuberosum* L., защищать слизистую оболочку желудка в модели язвы по методу Селье. Мы исследовали такие параметры, как гиперемия, отек и внутреннее кровотечение, чтобы оценить воспалительные изменения в слизистой. На рис. 1 представлены пирамидальные графики и таблицы значений, демонстрирующие влияние по сравнению с контрольной группой различных доз полисахарида STP на три показателя – гиперемию (рис. 1а), отек (рис. 1б) и внутреннее кровотечение (рис. 1в) у экспериментальных животных. Как видно из рис. 1, при применении STP частота всех трех патологических состояний заметно снижалась вне зависимости от дозы введения, что подтверждается статистической значимостью $p \leq 0.05$. Это позволяет сделать вывод о том, что полисахарид STP эффективно предотвращает развитие язвенных изменений у крыс линии Август в модели язвы по методу Селье.

Затем мы изучили влияние STP в модели острой язвы у крыс, используя метод Окабэ. На рис. 2 представлены значения язвенного индекса, выраженные в см². Полисахарид вводили в течение трех дней с дозировкой 0,5 мг на животное, дозировка была выбрана на основании предыдущих экспериментов, продемонстрировавших ее оптимальную эффективность. Как видно из данных, применение STP способствовало значительному, а в некоторых случаях и практически полному заживлению язв. Интересно отметить, что даже однократное введение полисахарида также способствовало значительному снижению язвен-

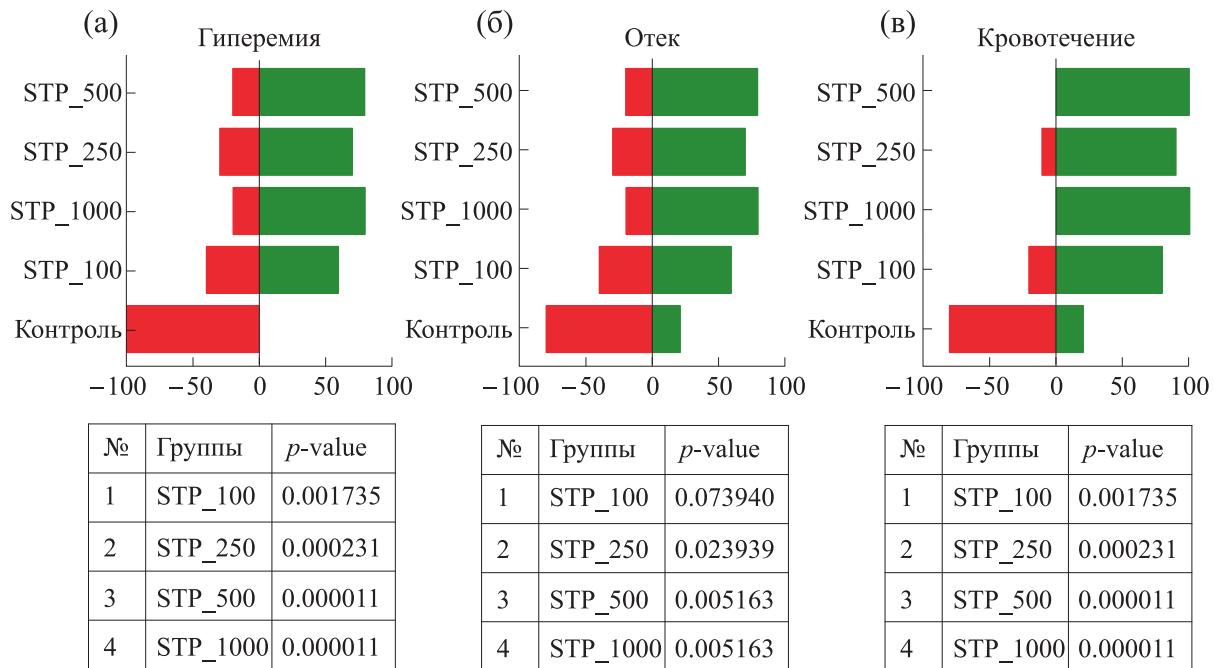


Рис. 1. Влияние полисахарида STP на гиперемию (а), отек (б) и внутреннее кровотечение (в) у экспериментальных животных. Зеленые графики показывают процент животных без патологических изменений, а красные — с патологическими изменениями. В таблицах продемонстрирована статистическая значимость изменений по каждому показателю по сравнению с контрольной группой, с использованием χ^2 -статистики и уровня значимости $p \leq 0,05$.

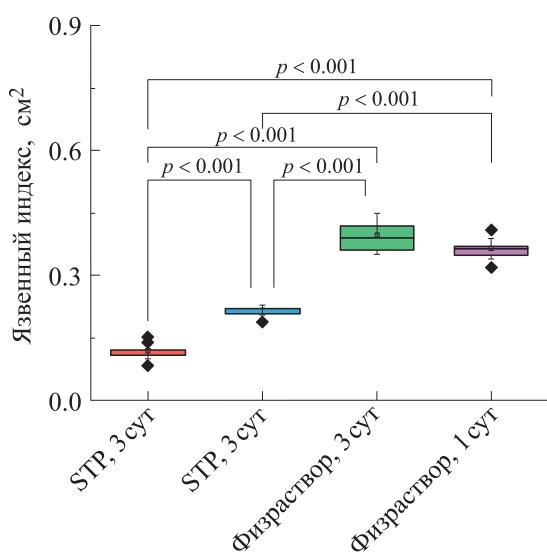


Рис. 2. Сравнение язвенного индекса у крыс в четырех экспериментальных группах: 1) введение STP ежедневно в течение 3 суток, 2) однократное введение STP в первые сутки, 3) ежедневное введение физиологического раствора в течение 3 суток, 4) однократное введение физиологического раствора в первые сутки. Статистический анализ проведен с использованием непараметрического критерия Крускала–Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений и уровнем значимости $p \leq 0,05$.

ного индекса по сравнению с контрольной группой. Введение физиологического раствора не оказалось значительного влияния на патологический процесс.

В дополнение к этому, мы исследовали влияние STP в модели хронической язвы. На рис. 3 представлены значения язвенного индекса для четырех экспериментальных групп. Применение полисахарида в обеих группах (с ежедневным введением в течение 7 и 3 суток) привело к значительному снижению язвенного индекса по сравнению с контрольными группами, где вводился физиологический раствор. Это подтверждает эффективность полисахарида STP не только в модели острой, но и хронической язвы.

Таким образом, можно сделать вывод, что полисахарид STP эффективно предотвращает развитие язв как в острой, так и в хронической моделях.

В данной работе было продемонстрировано, что полисахарид STP не только предотвращает развитие язвы в модели Селье, но и может быть эффективным в качестве лекарственного средства в моделях язвы как острого, так и хронического типа, в достаточно широком диапазоне применяемых дозировок.

Одним из ключевых факторов, объясняющих эффективность полисахаридов в данных моделях, является их способность снижать оксидативный стресс. В условиях язвенных поражений, вызванных стрессом или агрессивными химическими агентами, как в случае с резерпином, оксидативное повреждение клеток слизистой оболочки желудка играет важную роль в патогенезе заболевания. Полисахариды, благодаря своим антиоксидантным свойствам, способны нейтрализовать свободные радикалы и снижать уровень окислительного стресса, что способствует уменьшению повреждения клеток и ускоряет процессы регенерации.

Кроме того, полисахариды обладают выраженным противовоспалительным эффектом. В условиях язвенной болезни воспаление слизистой оболочки желудка приводит к дальнейшему ее повреждению и замедляет заживление. Полисахарид STP может модулировать активность иммунной системы, регулируя выработку противо- и провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и IL-4, что было показано ранее [16]. Это позволяет снизить воспаление и способствует ускоренной регенерации тканей [19].

Помимо этого, полисахариды могут оказывать влияние на микробиоту кишечника, что имеет важное значение для поддержания здоровья желудочно-кишечного тракта. Они способствуют росту полезных бактерий, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, которые укрепляют барьерную функцию слизистой оболочки желудка и защищают ее от агрессивного воздействия внешних факторов.

Полисахарид STP может усиливать продукцию защитных факторов слизистой оболочки желудка, таких как муцин, который формирует барьер, защищающий ткани от повреждающего действия желудочного сока и других агентов.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что полисахарид STP может проявлять свое защитное действие за счет комплексного воздействия на механизмы воспаления, оксидативного стресса, микробиоты и барьерной функции слизистой оболочки желудка. Эти механизмы могут объяснить эффективность полисахарида как в моделях острой, так и хронической язвы.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках проекта 23-Ш06-08 междисциплинарной научно-образовательной школы МГУ имени М.В. Ломоносова «Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина» и при финансовой поддержке ООО НПФ «Гемма-

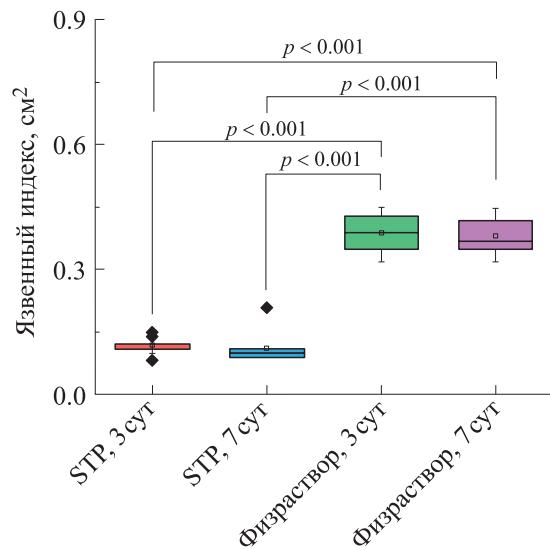


Рис. 3. Сравнение язвенного индекса у крыс в четырех экспериментальных группах: 1) введение STP ежедневно в течение 7 суток, 2) введение STP ежедневно в течение 3 суток, 3) введение физиологического раствора ежедневно в течение 7 суток, 4) введение физиологического раствора ежедневно в течение 3 суток. Статистический анализ проводился с использованием непараметрического критерия Крускала–Уоллиса с поправкой Бонферрони для множественных сравнений и уровнем значимости $p \leq 0.05$.

Б» и ИБФ РАН № 075-01512-22-004-00 по теме: «Нейропротекторные препараты нового поколения» (№ 1022080100047-5-1.6.4, регистрационный номер 122112800049-0).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Все эксперименты на животных проводились по стандартам FELASA (FELASA Guidelines and Recommendations) [20], в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых Институтом для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18 марта 1986), с требованиями законодательства и одобрены Комитетом по этике Института биофизики клетки РАН (Разрешение № 4 от 14 марта 2022 г.; Разрешение № 3 от 12 марта 2023 г.). Животных содержали в индивидуально вентилируемых клетках в соответствии с Директивой 2010/63/EU

Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях [21].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abbasi-Kangevari M., Ahmadi N., Fattahi N. Rezaei N., Malekpour M. R., Ghamari S. H., Moghaddam S. S., Azadnajafabad S., Esfahani Z., Kolahi A. A., Roshani S., Rezazadeh-Khadem S., Gorgani F., Naleini S. N., Naderimaghram S., Larijani B., and Farzadfar F. Quality of care of peptic ulcer disease worldwide: A systematic analysis for the global burden of disease study 1990-2019. *PLoS One*, **17** (8), (2022). DOI: 10.1371/journal.pone.0271284
2. Mohammed A. S. A., Naveed M., and Jost N. Polysaccharides; classification, chemical properties, and future perspective applications in fields of pharmacology and biological medicine (a review of current applications and upcoming potentialities). *J. Polymers Environ.*, **29** (8), 2359–2371 (2021). DOI: 10.1007/s10924-021-02052-2
3. Генералов Е. А. Структура и радиопротекторные свойства нетоксичного полисахарида из *Helianthus Tuberosus* L. *Биофизика*, **59** (3), 439–445 (2014).
4. Wang W., Xue C., Mao X. Radioprotective effects and mechanisms of animal, plant and microbial polysaccharides. *Int. J. Biol. Macromolecules*, **153**, 373–384 (2020). DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.02.203
5. Генералов Е. А. Водно-растворимый полисахарид из *Helianthus tuberosus* L.: радиозащитная, колонистимулирующая и иммуномодулирующая активность. *Биофизика*, **60** (1), 73–79 (2015).
6. Generalov E., Dyukina A., Shemyakov A., Mytsin G., Agapov A., Kritskaya K., Kosenkov A., Gaidin S., Maiorov S., Generalova L., and Laryushkin D. Polysaccharide from *Helianthus tuberosus* L. as a potential radioprotector. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **733**, 150442 (2024). DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.150442
7. Jin H., Li M., Tian F., Yu F., and Zhao W. An overview of antitumour activity of polysaccharides. *Molecules*, **27** (22), 8083 (2022). DOI: 10.3390/molecules27228083
8. Генералов Е. А., Левашова Н. Т., Сидорова А. Э., Чумаков П. М. и Яковенко Л. В. Автоволновая модель бифуркационного поведения трансформированных клеток под действием полисахарида. *Биофизика*, **62** (5), 660–668 (2017).
9. Wang X.-Y., Yin J.-Y., Hu J.-L., Nie S.-P., and Xie M.-Y. Gastroprotective polysaccharide from natural sources: Review on structure, mechanism, and structure–activity relationship. *Food Front.*, **3**, 560–591 (2022). DOI: 10.1002/fft2.172
10. Генералов Е. А. Спектральные характеристики и моносахаридный состав противовирусного полисаха-
- ридного индуктора интерферона из *Helianthus Tuberosus* L. *Биофизика*, **60** (1), 65–72 (2015).
11. Генералов Е. А., Симоненко Е. Ю., Кульченко Н. Г. и Яковенко Л. В. Молекулярные основы биологической активности полисахаридов при ассоциированных с COVID-19 состояниях. *Биомед. химия*, **68** (5), 403–418 (2022). DOI: 10.18097/PBMC20226806403
12. Generalova L. V., Laryushkin D. P., Leneva I. A., Ivanina A. V., Trunova G. V., Dolinniy S. V., and Generalov E. A. Evaluation of the polysaccharide “immeran” activity in syrian hamsters’ model of SARS-CoV-2. *Viruses*, **16**, 423 (2024). DOI: 10.3390/v16030423
13. Claus-Desbonnet H., Nikly E., Nalbantova V., Karcheva-Bahchevanska D., Ivanova S., Pierre G., Benbassat N., Katsarov P., Michaud P., Lukova P., and Delattre C. Polysaccharides and their derivatives as potential antiviral molecules. *Viruses*, **14** (2), 426 (2022). DOI: 10.3390/v14020426
14. Генералов Е. А. и Яковенко Л. В. Состав и митогенная активность полисахарида из *Solanum tuberosum* L. *Биофизика*, **68** (5), 856–862 (2023). DOI: 10.1134/S0006350923050093
15. Vlachojannis J. E., Cameron M., and Chrubasik S. Medicinal use of potato-derived products: a systematic review. *Phytotherapy Res.*, **24**, 159–162 (2010). DOI: 10.1002/ptr.2829
16. Генералов Е. А. Влияние полисахаридного препарата «Иммеран» на течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, **4** (1), 85–89 (2019).
17. Tsukimi Y. and Okabe S. Effect of anterior unilateral vagotomy on healing of kissing gastric ulcers induced in rats. *Jap. J. Pharmacol.*, **66**, 105–114 (1994).
18. Yoo C. Y., Son H. U., Kim S. K., Kim S. O., and Lee S. H. Improved image analysis for measuring gastric ulcer index in animal models and clinical diagnostic data. *Diagnostics (Basel)*, **12**(5), 1233 (2022). DOI: 10.3390/diagnostics12051233
19. Schultz G. S., Chin G. A., Moldawer L., and Diegelmann R. F. Principles of wound healing. In: *Mechanisms of vascular disease: A reference book for vascular specialists*. Ed. by R. Fitridge and M. Thompson (University of Adelaide Press, Adelaide, Australia, 2011). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534261/>
20. Guillen J. FELASA guidelines and recommendations. *J. Am. Association for Laboratory Animal Sci.*, **51**, 311–321 (2012).
21. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes. FAOLEX n.d. <https://www.fao.org/faolex/results/details/ru/c/LEX-FAOC098296/> (accessed August 20, 2024).

Polysaccharide from *Solanum tuberosum* L. as a Potential Antiulcer Drug**L.V. Generalova*, K.A. Krtskaya**, D.P. Laryushkin**, and E.A. Generalov*******The Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198 Russia****Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*****M.V. Lomonosov Moscow State University, Leninskiye Gory, 1/2, Moscow, 119991 Russia*

A study was conducted to investigate the antiulcer activity of the polysaccharide from *Solanum tuberosum* L. in chronic and acute ulcer models proposed by Selye and Okabe. The antiulcer effect was assessed by determining and comparing the ulcer index in the treated animals and a control. The groups of treated animals that received a daily administration of polysaccharide for 7 and 3 days showed a significant decrease in the ulcer index when compared with that of the control group of animals given physiological saline. In presence of polysaccharide, the incidence of pathological conditions (hyperemia, edema, and internal bleeding) decreased substantially regardless of the dose. This provides the conclusion that the polysaccharide may effectively prevent changes associated with the development of ulcerative colitis in "August" line rats in the ulcer model adduced by Selye. According to Okabe, polysaccharide dose (0.5 mg/animal) even in a single administration led to significant and in some cases almost complete healing of ulcers.

Keywords: polysaccharide from *Solanum tuberosum* L., peptic ulcer disease, Selye ulcer, Okabe ulcer, antiulcer activity