

Рекомендована д.б.н., професором Л.М.Малоштан

УДК 615.35.015:577.15:615.243:615.272

## ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ ПРИ РІЗНИХ РЕЖИМАХ ВВЕДЕННЯ

Т.О.Куценко, С.М.Дроговоз, Н.І.Прокопишак

Національний фармацевтичний університет

За сучасними уявленнями активація процесів вільнорадикального окислення відіграє важливу роль у патогенезі виразкової хвороби. Встановлено, що активація цих процесів здійснюється на тлі зниження активності антиоксидантної системи організму людини. Виходячи з цього, багато авторів вважають за доцільне включати антиоксиданти до комплексної терапії виразкової хвороби. В раніше проведених нами дослідженнях була встановлена противиразкова активність у антиоксиданта супероксиддисмутази. Однак, викликало зацікавлення вивчення противиразкової активності супероксиддисмутази в залежності від режиму введення. У результаті проведених досліджень ми встановили, що супероксиддисмутаза володіє противиразковою активністю незалежно від режиму введення, що робить можливим її застосування як з лікувальною, так і з профілактичною метою.

Багато питань, що стосуються патогенезу виразкової хвороби (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки, залишаються невирішеними [2, 4].

Протягом останніх років у роботах вітчизняних та закордонних авторів наголошується на важливій ролі процесів вільнорадикального окислення (ВРО) в патогенезі цього захворювання [2, 6, 8, 9, 10, 13, 14]. Встановлено, що проліферативні та секреторні процеси в слизовій оболонці шлунка (СОШ) в нормі та при патології супроводжуються зміною інтенсивності процесів ВРО та активності антиоксидантної системи [5, 15]. Існують дані про достовірну активізацію процесів ВРО в плазмі крові та мембранах еритроцитів, а також безпосередньо у СОШ хворих на ВХ [2, 4]. У деяких роботах відмічена важлива роль вільних радикалів у патогенезі експериментальних виразок [2]. З приводу цього багато авторів рекомендують включати антиоксиданти до комплексної терапії ВХ [2, 4, 7, 11, 12, 14].

У раніше проведених нами дослідженнях з вивчення противиразкової дії супероксиддисмутази (СОД) — представника ферментативної ланки антиоксидантної системи організму людини — було

встановлено, що СОД володіє противиразковою активністю, наявність якої підтверджена на трьох моделях виразкового ураження шлунка: спирто-преднізолонівій, аспіриновій та оцтовій виразці шлунка у щурів [1].

Однак, не були вивчені особливості її противиразкової дії в залежності від режиму введення, що й стало метою нашої роботи.

### Експериментальна частина

Об'єктом дослідження є рекомбінантна Cu-Zn-СОД, одержана в Санкт-Петербурзькому науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів методом генної інженерії з штаму дріжджів-продуцентів.

Вивчення противиразкової активності СОД при різних режимах введення проводили на моделі аспіринової виразки шлунка у щурів, яку відтворювали згідно з методичними рекомендаціями Фармакологічного центру МОЗ України [3].

При моделюванні патології ацетилсаліцилової кислоти щурам, яких попередньо витримували протягом 24 годин на голодній дієті без обмеження прийому води, вводили внутрішньошлунково в дозі 150 мг/кг 5-кратно протягом 3 днів [3].

СОД вводили в дозі 20 мкг/кг в профілактичному, лікувальному та лікувально-профілактичному режимі.

Активність СОД порівнювали з активністю токоферолу ацетату, який обрали як референс-препарат і вводили в дозі 18 мг/кг також у 3 режимах.

Ступінь розвитку патології та ефективність препаратів оцінювали при макроскопічному дослідженні СОШ. Показниками тяжкості виразкового процесу та, відповідно, фармакологічної активності препаратів були: середня площа виразок шлунка у щурів у групі (в балах), відсоток тварин з виразками в групі, виразковий індекс, противиразкова активність.

При вивченні дії препаратів у кожному режимі введення були використані по 4 групи тварин: 1 група — інтактні тварини, 2 група — тварини з модельною патологією (контроль), 3 група — тварини, яких лікували СОД в дозі 20 мкг/кг, 4 група

Таблиця

Противиразкова активність СОД на моделі аспіринової виразки у щурів в порівнянні з токоферолу ацетатом

Умови досліджу (n = 6)	Режим	Кількість тварин з виразками в групі, %	Середня площа виразок, бали	Виразковий індекс	Противиразкова активність, %
Інтакт	—	—	—	—	—
Патологія (контроль)	П	100	2,83±0,32	2,83	—
	Л	100	3,0±0,32	3,0	—
	Л-П	100	3,0±0,32	3,0	—
СОД, 20 мкг/кг	П	67	2,0±0,65	1,34	52,65
	Л	67	1,67±0,48*	1,12	62,67
	Л-П	67	1,33±0,32*	0,89	70,33
Токоферолу ацетат, 18 мг/кг	П	100	2,17±0,16	2,17	23,32
	Л	100	2,17±0,32	2,17	27,67
	Л-П	83	2,33±0,65	1,93	35,67

Примітка. 1) П — профілактичний режим введення, Л — лікувальний режим введення, Л-П — лікувально-профілактичний режим введення; 2) \* — достовірно по відношенню до контролю ( $P \leq 0,05$ ).

— тварини, яких лікували токоферолу ацетатом у дозі 18 мг/кг. Кожна група складалася з 6 щурів.

#### Результати та їх обговорення

Результати дослідження противиразкової активності СОД у порівнянні з вітаміном Е на моделі аспіринової виразки у щурів при різних режимах введення наведені в таблиці.

При макроскопічному розгляді шлунків тварин з модельною патологією у всіх групах відмічено, що введення ульцерогенного агента призвело до утворення множинних крововиливів та різних за площею і глибиною виразок, порушення складчастості шлунка, появи набряку, гіперемії. Наявність виразкових дефектів відмічалася у 100% тварин у всіх контрольних групах (табл.). Середня площа виразок оцінювалась у 3,0±0,32 бали в групі контрольних щурів при вивченні дії СОД в лікувальному та лікувально-профілактичному режимі, у 2,83±0,32 бали — при профілактичному, а виразковий індекс, відповідно, склав 3,0 бали при обох режимах введення, крім профілактичного, де даний показник дорівнював 2,83.

У групах тварин, яких лікували СОД в дозі 20 мкг/кг, у всіх експериментах (незалежно від режиму введення) спостерігалася значно менша кількість виразкоутворень; крововиливи були нечисельні та крапкові, колір та складчастість шлунків були схожі з тими ж самими характеристиками у групі інтактних тварин. У цих групах тварин виразки були знайдені у 67% випадків при їхній середній площі 2,0±0,65, 1,67±0,48, 1,33±0,32 бали, відповідно, при профілактичному, лікувальному та лікувально-профілактичному режимі введення СОД; виразковий індекс склав 1,34, 1,12, 0,89; а противиразкова активність СОД — 52,65%, 62,67%, 70,33% також у залежності від режиму введення.

Введення препарату порівняння токоферолу ацетату також зумовило зменшення вираженості перебігу виразкового процесу при всіх режимах введення. Однак, аналізуючи одержані результати, можна говорити лише про помірне поліпшення, тому що в даних групах тварин відмічалася досить сильне виразкоутворення, глибокі крововиливи, гіперемія СОШ. При профілактичному та лікувальному режимі введення вітаміну Е виразки спостерігалися у 100% тварин у групі на відміну від лікувально-профілактичного режиму, коли виразки відмічалися у 83% тварин. Виразковий індекс та середня площа виразок при профілактичному режимі введення токоферолу ацетату склали 2,17 та 2,17±0,16, відповідно, а противиразкова активність — 23,32%. При лікувальному режимі введення вітаміну Е величина виразкового індексу дорівнювала 2,17, середня площа виразок у групі — 2,17±0,32, а противиразкова активність у цьому випадку склала 27,67%. Введення препарату порівняння в лікувально-профілактичному режимі привело до пригнічення перебігу виразкового процесу наступним чином: середня площа виразок у цій групі була 2,33±0,65 бали, на основі чого виразковий індекс склав 1,93, а противиразкова активність — 35,67%.

Таким чином, у ході наших експериментів ми дослідили противиразкову активність СОД в залежності від режиму її введення.

#### ВИСНОВКИ

1. Доведено, що на моделі аспіринової виразки у щурів при профілактичному, лікувальному та лікувально-профілактичному режимі введення СОД володіє противиразковою активністю, причому вона значно перевищує активність препарату порівняння.

2. За величиною протівовязкової активності СОД режим її введення можна розташувати наступним чином: профілактичний < лікувальний < лікувально-профілактичний.

3. Наявність протівовязкової дії у СОД незалежно від режиму введення дає можливість раціонально

корегувати схему протівовязкової терапії, тобто застосовувати даний фармакологічний препарат як з лікувальною, так і з профілактичною метою.

4. Вищевикладене відкриває перспективу вивчення СОД як коректора гастропатій, викликаних прийомом нестероїдних протизапальних засобів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Дроговоз С.М., Куценко Т.О. // *Фізіологічно активні речовини*. — 2001. — №2. — С. 54-57.
2. Морозов В.П., Перельгин В.Г., Савранский В.М., Шабуневич Л.В. // *Клиническая медицина*. — 1992. — Т. 70, №2. — С. 75-77.
3. Оболенцева Г.В., Яковлева Л.В., Брюзгінова Л.П. *Методичні рекомендації з експериментального вивчення нових протівовязкових препаратів*. — К.: Фармакологічний комітет МОЗ України, 1995. — 16 с.
4. Петров Е.Е., Редчиц И.В., Бажан Е.В. и др. // *Новое в профилактике, диагностике и лечении основных заболеваний внутренних органов: Сб. науч. тр.* — X, 1994. — С. 113-118.
5. Эседов Э.М., Мамаев С.Н. // *Клиническая медицина*. — 1998. — Т. 76, №1. — С. 28-30.
6. Dawies G.R., Simmonds N.J., Stevens T.R. et al. // *Gut*. — 1994. — Vol. 35, №2. — P. 179-185.
7. Gareth R. Davies, David S. Rampton // *Eur. J. Gastroenterol. and Hepatol.* — 1994. — Vol. 6, №1. — P. 1-10.
8. Gutteridge J.M., Halliwell B. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 899. — P. 136-147.
9. Hernandez-Munos R., Montiel-Ruis C., Vazquez-Martiner O. // *Lab. Invest.* — 2000. — Vol. 80, №8. — P. 1161-1169.
10. Kozol R., Kopatsis A., Fligiel S.E.G. et al. // *Digestive diseases and sciences*. — 1994. — Vol. 39, №1. — P. 138-144.
11. Martin M., La-Casa C., Alarcon-de-la Lastra C. et al. // *Z. Naturforsch. [C]*. — 1998. — Vol. 53, №1-2. — P. 82-88.
12. Menger M.D. // *Zentralblat fuer Chirurgie*. — 1994. — Heft 1. — P. 1-10.
13. Schoenberg M.H., Beger H.G. // *Digestive surgery*. — 1996. — Vol. 13, №3. — P. 170-180.
14. Vladimirov Yu.A. *Natural antioxidant* / Ed. L.Parker. — New York, 1996. — P. 125-241.
15. Yost T.J., Fridovich I. // *Arch. Biochem. and Biophys.* — 1996. — Vol. 161, №2. — P. 395-401.

УДК 615.35.015:577.15:615.243:615.272

#### ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ВВЕДЕНИЯ

Т.А.Куценко, С.М.Дроговоз, Н.И.Прокопишак

По современным представлениям активация процессов свободнорадикального окисления играет важную роль в патогенезе язвенной болезни. Установлено, что активация этих процессов происходит на фоне снижения активности антиоксидантной системы человеческого организма. Исходя из этого, многие авторы считают целесообразным включение антиоксидантов в комплексную терапию язвенной болезни. В ранее проведенных нами исследованиях была установлена протівовязвенная активность у антиоксиданта супероксиддисмутаза. Однако, интерес представляло изучение протівовязвенной активности супероксиддисмутаза в зависимости от режима введения. В результате проведенных исследований установлено, что супероксиддисмутаза обладает протівовязвенной активностью независимо от режима введения, что делает возможным ее применение как с лечебной, так и с профилактической целью.

UDC 615.35.015:577.15:615.243:615.272

#### THE INVESTIGATION OF SUPEROXIDE DISMUTHASE ANTI-ULCEROUS ACTIVITY IN DIFFERENT MODES OF APPLICATION

T.A.Kutsenko, S.M.Drogovoz, N.I.Prokopishak

Many of modern scientists assert that the processes of free-radical oxidation take an important part in pathogenesis of peptic ulcer. Besides, the activity of antioxidative system decreases during peptic ulcer. That is why, many scientific authors think that the application of antioxidants for treatment of peptic ulcer is expedient. Earlier we determined that the antioxidant superoxide dismutase has antiulcerous activity. But we have decided to investigate superoxide dismutase antiulcerous activity in different modes of application. As a result of our researches, it was established, that superoxide dismutase has antiulcerous activity in different modes of application. That is why, it is possible to apply this pharmacological preparation both for treatment and prevention of peptic ulcer.