

Винахід відноситься до медицини та фармації, а саме до гастропротекторних засобів ферментативної природи з антиоксидантним механізмом дії і може бути використаний при лікуванні виразкової хвороби шлунку.

На сьогодні гостро стоїть проблема лікування виразкової хвороби. Існує великий арсенал противиразкових та гастропротекторних засобів - представників різних фармакологічних груп, що впливають на патогенез виразкової хвороби з різних боків завдяки різним механізмам дії: H₂-гістаміноблокатори (ранітидин, фамотидин), блокатори протонної помпи (омепразол), антихелікобактерні препарати (де-нол, антибіотики) та ін. (Стародуб Є.М. Сучасні принципи консервативного лікування хворих на виразкову хворобу // Лікарська справа (Врачебное дело). - №4. - 1993. - С.41-45.).

Проте відомі препарати, як правило, відзначаються наступними недоліками: забезпечуючи швидке заживлення виразкового дефекту та покращення самопочуття хворих, не вирішують проблему рецидивів даного захворювання. При відміні препаратів обов'язково відбувається рецидив захворювання в досить короткий термін. Поряд зі своєю високою ефективністю ці препарати мають цілу низку серйозних побічних ефектів, що знижує їхню переносимість та зменшує результати лікування виразкової хвороби. Окрім того, призначення хворому великої кількості препаратів одночасно також призводить до погіршення переносимості терапії, хоча це є необхідним, тому що для впливу на багатофакторний патогенез виразкової хвороби потрібні препарати з різним механізмом дії.

Відома Cu-Zn-супероксиддисмутаза (СОД) (Абрамченко А.В., Костюмов Е.В., Щербинина Л.А. Антиоксиданти та антигіпоксанти в акушерстві. - СПб.: Из-во «Logos», 1995. -С.22.) як представник ферментативної антиоксидантної системи організму людини.

Цей фермент є ключовим в процесах вільно-радикального окислення (ВРО), лімітуючим швидкість всього циклу перетворень супероксидного аніон-радикалу в інші активні форми кисню та контролюючим, тим самим, швидкість перебігу ВРО. Фізіологічна роль СОД полягає у захисті клітини від токсичної дії активних форм кисню. Цей фермент каталізує реакцію перетворення супероксидного аніон-радикалу в перекис водню, токсичність якого в 10 разів менше.

Існує декілька джерел одержання СОД: раніше її одержували з еритроцитів крупної рогатої худоби («Орготеїн»), еритроцитів людини («ЕриСОД»), а зараз її також одержують методом генної інженерії з штаму дріжджів-продуцентів *Saccharomyces cerevisiae* Y2134 (рекомбінантна СОД (СОДрек.)). Оптимальним є одержання СОД саме методом генної інженерії, тому що дане джерело одержання забезпечує 100% гомологічність з людською, а також усуває необхідність використання біоматеріалу людини, що дуже вигідно відрізняє її від еритроцитарних (тваринної та людської).

З джерел інформації відома гепатопротекторна (Деримедвідь Л.В. фармакологічне дослідження гепатозахисної дії рекомбінантної СОД при хронічних гепатитах // Ліки. -1999. - №3-4. - С.14-17) та протизапальна (Черепак Л.Н., Деримедведь Л.В. Хронофармакологическая зависимость противовоспалительного действия супероксиддисмутазы // Таврический медикобиологический вестник, 2000, Т.3, №1-2. - С.132-134) активності СОДрек.

Відоме використання препаратів-антиоксидантів для комплексного лікування виразкової хвороби.

До таких препаратів відноситься вітамін Е (Гончарик И.И. Болезни желудка и кишечника: Справ, пособие. - Мн.: Выш. Шк., 1994. - С.81), який чинить противиразкову активність (Зарудий Р.Ф., Мішкин В.А., Зарудий Ф.С., др. Противоязвенное действие дибунола (тонарола) // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 1998. - Т.61. - №5. - С.21-23), що є основною складовою його гастропротекторної дії.

Проте гастропротекторну дію вітаміну Е сьогодні можна вважати недостатньою. Це може бути пов'язане з особливостями антиоксидантного механізму вітаміну Е, який діє на більш пізніх стадіях ВРО, коли каскад цього патологічного процесу вже розпочався. Певні недоліки має також лікарська форма вітаміну Е, тому що як жиророзчинна сполука, останній може бути введений тільки у вигляді олійного розчину або перорально, проте тоді існує вірогідність його неповного всмоктування ураженою слизовою оболонкою шлунку, або внутрішньом'язово, але це досить болісна ін'єкція порівняно з введенням водних розчинів.

Завданням винаходу є розширення арсеналу гастропротекторних засобів, які дозволяють уникнути рецидивів захворювання.

Поставлене завдання вирішується шляхом використання СОДрек. в якості гастропротекторного засобу.

Гастропротекторна дія СОДрек., яка в основному може бути обумовлена її противиразковою активністю, реалізується завдяки антиоксидантним властивостям цього ферменту. СОДрек., дисмутуючи супероксидний аніон-радикал, лімітує рівень інших активних форм кисню та інтенсивність всього ланцюгу їх перетворень. Відомо, що останні відіграють негативну роль у патогенезі виразкової хвороби, погіршуючи гіпоксію, ішемію тканин, пригнічуючи білковий, енергетичний обмін та ін. Оскільки під впливом СОДрек. стає менше активних форм кисню, то це, вірогідно, може призвести до пригнічення перебігу виразкового процесу. Проте, активні форми кисню чинять не тільки негативний вплив на тканини, але й беруть участь в цілій низці фізіологічних реакцій, тому певний їх стаціонарний рівень повинен бути в організмі. Ось чому потрібно не тільки пригнічувати процеси ВРО, але моделювати їх інтенсивність, чого й можна досягти за допомогою СОДрек., а також вважати це можливим механізмом гастропротекторної дії цього ферменту.

Вивчення гастропротекторної активності СОДрек. проводили на різних моделях.

Винахід ілюструється прикладом.

Приклад.

Вивчення гастропротекторної активності СОДрек. на моделі хронічного виразкового ураження шлунку - "оцтової" виразки у щурів.

В якості препарату порівняння використовували вітамін Е.

Препарати вводили внутрішньом'язово в лікувальному режимі в дозах: СОДрек. - 20мкг/кг, вітамін Е - 18мг/кг.

Дослідні тварини були поділені на групи: інтактний контроль, контрольна патологія (неліковані тварини з патологією), тварини з модельною патологією, ліковані СОДрек.; тварини з модельною патологією, ліковані вітаміном Е. Кожна група складалася з 10 тварин.

В якості критерію оцінки гастропротекторних властивостей препаратів використовували величину противиразкової активності (у відсотках), яку розраховували на основі наступних даних: відсоток тварин з виразками в групі, середня площа виразок в групі у мм², виразковий індекс. Окрім вищенаведених макроскопічних, також проводили біохімічні дослідження слизової оболонки шлунку щурів та вивчали інтенсивність процесів ВРО (за рівнем малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югатів (ДК)), активність антиоксидантної системи (за рівнем відновленого глутатіона (ВГ) та активності каталази (Кат)) та стан біоенергетичних процесів (за активністю цитратсинтази (ЦС) та НАД-ізоцитратдегідрогенази (НАД-іЦДГ)) у слизовій оболонці шлунку (СОШ).

Результати дослідження наведені у таблицях 1-2.

Як свідчать дані таблиці 1, моделювання патології супроводжується утворенням однієї великої виразки з грануляційним валом у всіх тварин. При цьому середня площа виразок у цій групі склала 28,33±3,39мм², а виразковий індекс, відповідно, 28,33.

Застосування СОДрек. в дозі 20мг/кг призвело до зменшення площі виразок в 1,72 рази порівняно з групою нелікованих щурів (16,50±2,48мм²), хоча вони спостерігались у 100% тварин. Виразковий індекс в даній групі дорівнював 16,50, а розрахована на основі цих показників противиразкова активність - 41,76%.

При введенні вітаміну Є в дозі 18мг/кг виразки також відмічалися у 100% щурів в групі, середня площа їх була 21,43±3,21мм², а виразковий індекс - 21,43. Противиразкова активність даного засобу дорівнювала 24,36%, що майже у 2 рази менше у порівнянні з противиразковою активністю СОДрек.

Таблиця 1

Макроскопічне дослідження впливу СОДрек. на СОШ щурів на моделі "оцтової" виразки				
Умови дослідження	Показники			
	Відсоток тварин з виразками в групі, %	Середня площа виразок в групі, мм ²	Виразковий індекс	Противиразкова активність, %
Інтакт	---	---	---	---
Контроль	100	28,33±3,39	28,33	---
СОДрек.	100	16,50±2,48*	16,50	41,76
Вітамін Є	100	21,43±3,21	21,43	24,36

Примітка: * - достовірно по відношенню до контролю ($P \leq 0,05$).

Аналізуючи дані таблиці 2, можна сказати, що при виразковому ураженні шлунку спостерігається значне підвищення інтенсивності процесів ВРО. Поруч з цим знижується активність системи антиоксидантного захисту, а також пригнічуються біоенергетичні процеси в СОШ порівняно з аналогічними показниками в групі інтактних тварин.

Лікування "оцтової" виразки за допомогою СОДрек. призводить до пригнічення процесів ВРО та значного підвищення активності антиоксидантної системи, а також біоенергетичного обміну у порівнянні з групою нелікованих тварин.

Введення препарату порівняння - вітаміну Є - призводило лише до значного пригнічення процесів ВРО. Проте зміни в системі антиоксидантного захисту практично не відбулися, тому що показники ВГ та Кат майже дорівнювали аналогічним у групі контролю, інтенсивність біоенергетичних процесів в СОШ підвищилась, але досить незначною мірою, особливо за показником активності ЦС,

Таким чином, порівнюючи вплив СОД рек. та референс-препарату на біохімічні показники в тканині СОШ, можна стверджувати, що, не дивлячись на те, що вітамін Є може пригнічувати ВРО навіть дещо більш інтенсивно, ніж СОДрек., за загальним впливом на біохімічні зміни показників в СОШ все ж таки більш ефективна СОДрек., тому що за нормалізуючим впливом на антиоксидантний статус та біоенергетику СОШ остання набагато перебільшує дію вітаміну Є.

Таблиця 2

Вплив СОДрек. на біохімічні показники в умовах «оцтової» виразки у щурів						
Умови дослідження	МДА	ДК	ВГ	Кат	ЦС	НАД-іЦДГ
Контроль [^]	↑ 3,05раза	↑ 2,94раза	↓ 1,79раза	↓ 1,42раза	↓ 1,92раза	↓ 1,91раза
СОДрек. ^{^^}	↓ 35,45%	↓ 19,45%	↑ 46,31%	↑ 55,67%	↑ 65,24%	↑ 54,84%
Вітамін Є ^{^^}	↓ 38,76%	↓ 23,36%	↑ 1,97%	↑ 2,06%	↑ 7,73%	↑ 19,88%

[^] - зміна показнику у групі контрольних тварин відносно групи інтакту;

^{^^} - зміна показнику у групі відносно групи контрольних тварин.

Таким чином, можна зробити висновок, що застосування СОДрек. В умовах "оцтової" виразки у щурів чинить виражений гастро протекторний ефект, який обумовлений її проти виразковою активністю та здатністю позитивно впливати на біохімію клітин СОШ, що підтверджується показниками макроскопічного та біохімічного дослідження СОШ у щурів.

Наведений приклад є підтвердженням об'єктивності твердження про наявність гастропротекторної активності у СОДрек.

На користь використання СОДрек. як гастропротекторного засобу говорять наступні факти:

СОДрек. є представником фізіологічної ферментативної антиоксидантної системи організму людини, тобто є для організму природною;

СОДрек., завдяки особливості свого антиоксидантного механізму, діє на "нульовій" стадії ВРО, лімітуючи, тим самим, інтенсивність всього каскаду перетворювань вільних радикалів;

Оскільки процеси ВРО є ключовою ланкою у патогенезі виразкової хвороби, а саме у порушенні білкового, вуглеводного, ліпідного обміну, біоенергетики, ішемії, гіпоксії, мікроциркуляції, гіперсекреції та ін., то використання СОДрек. у комплексній терапії виразкової хвороби є доцільним, а також, можливо, здатним зменшити кількість препаратів у комплексній схемі лікування виразкової хвороби;

СОДрек. є ліофілізованим порошком, що зумовлює 100% біодоступність на відміну від перорального введення, який у вигляді водного розчину можна вводити внутрішньом'язово, що є більш оптимальною лікарською формою у порівнянні з олійним, розчином вітаміну Є, у місці введення якого можливий біль, поява інфільтратів, запалення;

Лікувальний ефект СОДрек. майже у 2 рази перевищує лікувальний ефект вітаміну Є на моделі "оцтової" виразки у щурів при тому, що СОДрек. вводять у дозі меншій, ніж доза вітаміну Є майже у 1000 разів, що беззаперечно свідчить про більш сильну гастропротекторну активність СОДрек. у порівнянні з вітаміном Є;

Вплив на клітинному та субклітинному рівні на різні ланки патогенезу виразкової хвороби дають змогу підвищити результати терапії та зменшити проблему рецидивів.