УДК: 615. 322: 615. 243: 616. 33-002. 44: 582. 795

А. Ю. Позднякова

Національний фармацевтичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ЛИПИ СЕРЦЕЛИСТОЇ ТА СИРОПУ НА ЙОГО ОСНОВІ НА МОДЕЛІ АСПІРИНОВОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА У ЩУРІВ

Проведене вивчення противиразкової активності поліфенольного комплексу липи серцелистої (ПФКЛ) та сиропу на його основі при експериментальному ураженні шлунка на моделі субхронічної аспіринової виразки шлунка у щурів при лікувально-профілактичному режимі введення.

Встановлена противиразкова активність досліджуваних ПФКЛ та сиропу на його основі. Доведено, що фармакотерапевтична дія ПФКЛ за виразністю гастропротекторної дії достовірно перевищує препарат порівняння альтан. Сироп на основі ПФКЛ чинить дещо менш виражену, порівняно з ПФКЛ, захисну дію на стан слизової оболонки шлунка щурів та не поступається ефекту препарату порівняння альтану.

Отримані дані аргументують доцільність подальшого вивчення ПФКЛ та сиропу на його основі, що володіють противиразковою активністю, в комплексній терапії та профілактиці гастропатій, викликаних прийомом НПЗП.

Ключові слова: противиразкова активність, виразкова хвороба, поліфенольний комплекс липи серцелистої, аспіринова виразка шлунка.

ВСТУП

Загальновідомо, що однією з найважливіших проблем, яка пов'язана з використанням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), є їх шкідлива дія на шлунково-кишковий тракт. Це пов'язано з тим, що при застосуванні НПЗП гальмується утворення фізіологічних простагландинів, які стимулюють синтез та утворення слизового шару в шлунку – «фактора захисту», внаслідок чого виникають ерозії та виразки, порушується мікроциркуляція у поверхневих відділах слизової оболонки та її клітинне оновлення [2, 3]. Тому метою дослідження стало експериментальне вивчення противиразкової активності поліфенольного комплексу липи серцелистої (ПФКЛ) та сиропу на його основі на моделі субхронічної аспіринової виразки шлунка, адже вона розглядається як модель ураження, що має клінічний аналог у пацієнтів, які тривало приймають ацетилсаліцилову кислоту (аспірин) [7, 8]. Раніше було встановлено, що дані фармакологічні препарати чинять виражену гастропротекторну дію при гострому спиртопреднізолоновому пошкодженні шлунка [5].

© А.Ю. Позднякова, 2012

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення противиразкової дії ПФКЛ та сиропу на його основі проводили на 30 білих нелінійних щурах масою 200-250 г. В експерименті було використано 5 груп щурів по 6 тварин в кожній: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3, 4, 5 групи – тварини, ліковані ПФКЛ (25 мг/кг), сиропом з ПФКЛ (25 мг/кг, у перерахунку на сухий екстракт) та препаратом порівняння – альтаном (1 мг/кг). Умовно ефективна противиразкова доза ПФКЛ була визначена у попередніх дослідженнях [6].

Аспіринову виразку моделювали 5-разовим введенням ацетилсаліцилової кислоти протягом 3 днів в дозі 150 мг/кг. Досліджувані препарати липи та референс-препарат вводили у лікувально-профілактичному режимі (під час введення аспірину – паралельно з формуванням патології) – внутрішньошлунково 1 раз на день, щоденно.

Наприкінці експерименту тварин виводили з досліду в умовах евтаназії, вилучали шлунки та досліджували їх. Оцінку інтенсивності виразкового ураження і противиразкової активності даних препаратів проводили за макроскопічними показниками інтенсивності утворення виразкових дефектів у СОШ: відсоток тварин з виразками у групі (Тв), середня площа виразок у групі ($Sв_{сер}$), мм^2, виразковий індекс (ВІ), противиразкова активність (ПВА, %).

Виразковий індекс та противиразкову активність розраховували за формулами:

$$ВІ = (S_{Всер} \times T_В) / 100;$$

$$ПВА, \% = 100\% - ((ВІ_{лік} \times 100\ \%) \ / \ ВІ_к),$$

де $ВІ_{лік}$ – ВІ у групі тварин з модельною патологією, яких лікували;

$ВІ_к$ – ВІ у групі тварин з контрольною патологією (неліковані).

Крім цього, оцінювали також зовнішній вигляд і загальний стан тварин (спостерігали за поведінкою, рефлексами, зокрема «харчовим», станом шерсті, тощо) та додаткові показники стану ШКТ (наявність здуття шлунку та кишечнику) та СОШ, а саме наявність гіперемії, геморагій, набряку, порушень складчастості останньої. Наведені показники оцінювали за їх вираженістю у балах: 0 балів – ознака відсутня, 1, 2, 3 – ознака виражена слабко, помірно, сильно, відповідно [1].

Дані макроскопічного дослідження стану СОШ підтверджені результатами біохімічного вивчення інтенсивності процесів ВРО, стану АОС та процесів цитолізу.

Рівень ТБК-АП визначали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично за методом І.Д. Стальної, Т.Г. Гаришвілі. Кількість ВГ визначали за реакцією з реактивом Елмана. Рівень ТБК-АП та ВГ визначали у сироватці крові.

Активність ферментів АлАТ і АсАТ, які є головними маркерами цитолізу у сироватці крові, у всіх наших дослідах визначали за методом Райтмана-Френкеля. Визначення вмісту загального білка в усіх дослідах проводили за методом Лоурі в модифікації Міллера або біуретовим методом [4].

Кількісні дані макроскопічних та біохімічних досліджень обробляли за допомогою програми статистичної обробки «Statistica 6»: за критерієм Ньюмена-Кейлса у випадках нормального розподілу, за критерієм Мана-Уітні з поправкою Бонферонi – за його відсутності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кількісні результати досліджень наведені в табл. 1-3.

Встановлено, що моделювання аспіринової виразки шлунка викликало виражені зміни у СОШ порівняно з інтактними тваринами. Так, спостерігалася значна гіперемія, виражені порушення складчастості, набряк СОШ, а також поява множинних крововиливів, як крапкових, так і масивних (табл. 1).

При макроскопічному огляді шлунків у тварин з групи контрольної патології виявлялися чисельні виразкові дефекти, які були наявні у 100 % тварин (табл. 2). Середня площа виразок в групі нелікованих щурів була 16,6±1,6 мм^2, а виразковий індекс дорівнював 16,6.

Лікувально-профілактичне введення досліджуваних препаратів: ПФКЛ, його сиропу та препарату порівняння – приводило до гальму-

Таблиця 1

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ЛИПИ, ЙОГО СИРОПУ ТА АЛЬТАНУ ПРИ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОМУ РЕЖИМІ ВВЕДЕННЯ НА МАКРОСКОПІЧНІ ПОКАЗНИКИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА НА МОДЕЛІ АСПІРИНОВОЇ ВИРАЗКИ, МЕ (LQ; UQ)

Експериментальні групи, (n=6)	Інтактний контроль	Контрольна патологія	ПФКЛ 25 мг/кг	Сироп 25 мг/кг	Альтан 1 мг/кг
Здуття, бали	0 (0; 0)	3 (3; 3)	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*
Геморагії, бали	0 (0; 0)	3 (3; 3)	0 (0; 0)*	0,5 (0; 1)*	1 (1; 1) *
Гіперемія, бали	0 (0; 0)	2,5 (2; 3)	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*	0 (0; 0)*
Набряк, бали	0 (0; 0)	2 (2; 2)	0 (0; 0)*	0 (0; 1)*	0 (0; 0)*
Складчастість, бали	0 (0; 0)	3 (2; 3)	0,5 (0; 1)*	1 (0; 1)*	1 (0; 1)*

Примітки:

1. n – кількість тварин у групі;

2. * – відмінності, статистично значущі відносно групи контрольної патології, на рівні значущості $p<0,017$ (за критеріями Мана-Уітні з поправкою Бонферонi).

Таблиця 2

ПОКАЗНИКИ МАКРОСКОПІЧНОГО ВИВЧЕННЯ ДІЇ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ЛИПИ, ЙОГО СИРОПУ ТА АЛЬТАНУ ПРИ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНОМУ РЕЖИМІ ВВЕДЕННЯ НА МОДЕЛІ АСПІРИНОВОЇ ВИРАЗКИ

Експериментальні групи, (n=6)	Кількість тварин з виразками в групі, %	Середня площа виразок, мм², M±m	Виразковий індекс	Противиразкова активність, %
Інтактний контроль	–	–	–	–
Контрольна патологія	100	16,6±1,6	16,6	–
ПФКЛ 25 мг/кг	100	6,7±1,5*/**	6,7	59,8
Сироп 25 мг/кг	100	6,8±1,5*	6,5	58,8
Альтан 1 мг/кг	100	10,8±0,8*	10,8	34,7

Примітка:

1. n – кількість тварин у групі;

2. * – відмінності, статистично значущі відносно групи контрольної патології на рівні значущості p<0,05 (за критеріями Ньюмена-Кейлса);

3. ** – відмінності, статистично значущі відносно групи, що отримувала альтан, на рівні значущості p<0,05 (за критеріями Ньюмена-Кейлса).

Таблиця 3

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ЛИПИ ТА ЙОГО СИРОПУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ ПОЛ/АОС НА МОДЕЛІ АСПІРИНОВОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА У ЩУРІВ, M±M

Експериментальні групи, (n=6)	Біохімічні показники				
	Загальний білок, г/л	ТБК-АП, мкмоль/л	ВГ, мкмоль/л	АлАТ, ммоль/л^{x}ч	АсАТ, ммоль/л^{x}ч
Інтактний контроль	96,22±0,10	0,173±0,01	6,720±0,100	0,332±0,010	0,356±0,020
Контрольна патологія	56,60±3,00*	0,299±0,02*	4,48±0,126*	0,664±0,050*	0,703±0,036*
ПФКЛ 25 мг/кг	70,98±1,81*/**	0,186±0,02**	5,492±0,195*/**	0,529±0,020*/**	0,528±0,040*/**
Сироп 25 мг/кг	69,01±1,18*/**	0,189±0,01**	5,403±0,020*/**	0,535±0,010*/**	0,537±0,010*/**
Альтан 1 мг/кг	68,99±1,24*/**	0,194±0,02**	5,233±0,195*/**	0,553±0,010*/**	0,572±0,034*/**

Примітки:

* – відмінності, статистично значущі відносно групи інтактного контролю, на рівні значущості p<0,05 (за критерієм Ньюмена-Кейлса);

** – відмінності, статистично значущі відносно групи контрольної патології, на рівні значущості p<0,05 (за критерієм Ньюмена-Кейлса).

вання утворення дефектів СОШ, що виявилося у зниженні інтенсивності гіперемії, набряку, порушень складчастості, зменшенні кількості геморагій та виразок (табл. 1).

Аналізуючи дані макроскопічного дослідження стану СОШ щурів, яких лікували препаратами липи та референс-препаратом, було проведене порівняння їх впливу на кожний з визначених показників ураження СОШ (табл. 2).

Так, здатність досліджуваних препаратів зменшувати площу виразок СОШ проявилася однаковою мірою (6,7±1,5 мм² та 6,8±1,5 мм²) у препаратів липи, тоді як препарат порівняння альтан (10,8±0,8 мм²), виявляв дещо меншу активність.

За величиною інтегрального показника противиразкової активності – виразкового індексу, при розрахунку якого враховуються вищевказані показники, препарати можна розташувати так: альтан > сироп з ПФКЛ ≥ ПФКЛ. Виходячи з цього, найбільша противиразкова активність в даному досліді відмічена як у субстанції ПФКЛ, так і її лікарської форми. Референс-препарат альтан проявив дещо меншу противиразкову активність у порівнянні з двома іншими препаратами, що може бути наведене у вигляді такої послідовності: ПФКЛ (59,8 %) ≥ сироп з ПФКЛ (58,8 %) > альтан (34,7 %).

Таким чином, можна зробити висновок, що за показниками макроскопічного вивчення СОШ найбільш виражену противиразкову дію проявили ПФКЛ, який достовірно перевищував дію альтану. Сироп з ПФКЛ не поступався активності референс препарату.

Як видно з таблиці 3, введення експериментальним тваринам АСК призводило до значного посилення процесів ВРО, про що свідчило підвищення рівня ТБК-АП в 1,73 рази та зниження

ВГ у 1,5 рази. Крім цього, рівень загального білка знизився у 1,7 рази в групі контрольної патології в порівнянні з групою інтактного контролю. Показники мембраностабілізації – активність АлАТ і АсАТ – зросли у 2 та 1,97 рази, відповідно.

Згідно даних біохімічного дослідження, за здатністю знижувати рівень продуктів ВРО відносно групи контрольної патології, досліджувані препарати можна розташувати так: ПФКЛ (37,8 %) ≥ сироп з ПФКЛ (36,8 %) > альтан (35,1 %).

Здатність зменшувати активність АлАТ та АсАТ порівняно з групою контрольної патології проявилася у досліджуваних препаратів в такому порядку: ПФКЛ (20,3 та 24,9 %) > сироп з ПФКЛ (19,4 та 23,6 %) > альтан (16,72 та 18,63 %). Спроможність підвищувати активність системи ендогенного антиоксидантного захисту та загального білку як маркера, що відображає стан гомеостазу, порівняно з групою контрольної патології у досліджуваних препаратів проявилася так: ПФКЛ (22,6 та 25,4 %) ≥ сироп (20,6 та 21,9 %) ≥ альтан (16,8 та 21,9 %).

Отже, вивчення противиразкової дії ПФКЛ та сиропу на його основі на моделі субхронічної аспіринової виразки шлунка у щурів, проведене за показниками біохімічного вивчення СОШ, свідчить, що названі препарати мають противиразкову активність, яка не поступається ефекту референс-препарату.

Таким чином, ПФКЛ, сироп та референс-препарат альтан в умовах наведеної моделі впливають на стан АОС і процеси ВРО, але різною мірою: дещо ефективнішими видалися препарати липи, що підтверджує макроскопічне дослідження СОШ, а також те, що застосування ПФКЛ та сиропу на його основі приводить одночасно до пригнічення процесів ВРО, нормалізації стану АОС мембраностабілізації та репарації СОШ за всіма досліджуваними параметрами.

ВИСНОВКИ

Лікувально-профілактичне введення щурам ПФКЛ та сиропу на його основі в дозі 25 мг/кг на фоні аспіринової виразки шлунка у щурів чинить виражену противиразкову дію: знижує вираженість дистрофічних і некротичних процесів в СОШ, її звиразкування, а також перешкоджає розвитку запальних процесів у стінці шлунка. Фармакотерапевтична дія ПФКЛ за виразністю гастропротекторної дії достовірно перевищує препарат порівняння альтан. Сироп з ПФКЛ чинить дещо менш виражену, порівняно з ПФКЛ, захисну дію на стан слизової оболонки шлунка щурів та не поступається ефекту препарату порівняння альтану.

Отримані дані аргументують доцільність подальшого вивчення ПФКЛ та сиропу на його основі, що чинять противиразкову активність, в комплексній терапії та профілактиці гастропатій, які викликані прийомом НПЗП.

ПЕРЕЛІК ВИКОРАСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: «Авіценна», 2001. – 528 с.
2. Ивашкин В.Т. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленные НПВС/ В.Т. Ивашкин А.П. Шептулин // Врач. – 2001. – № 3. – С. 22–23.
3. Каратеев А. Е. Проблема НПВП-индуцированных гастропатий: прошлое и настоящее / А. Е. Каратеев, В. А. Насонова // Рус. мед. журнал. – 2004. – № 1. – С. 36–39.
4. Перекисное окисление липидов и длительно незаживающие гастродуоденальные язвы / Т.И. Лелявина, Е.Г. Инешина, Г.Ф. Жигаев [и др.]. // Сибирский мед. журнал. – Иркутск. – 2002. – Т. 34, № 5. – С. 46–48.
5. Позднякова А. Ю. Вивчення противиразкової активності сиропу з поліфенольним екстрактом із суцвіть липи серцелистої / А. Ю. Позднякова, Т. О. Куценко // Фармація України. Погляд у майбутнє: матеріали VII Національного з'їзду фармацевтів України, 15-17 вересня 2010 р., Харків. Т. 2 / МОЗ України, НФаУ. – Х.: НФаУ, 2010. – С. 111.
6. Позднякова А. Ю. Фармакологічне вивчення противиразкової активності поліфенольного комплексу із суцвіть липи серцелистої на моделі спирто-преднізолонової виразки шлунка / А. Ю. Позднякова, Т.О. Куценко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 3 (16). – С. 51–54.
7. Mucosal damage induced by preferential COX-1 and COX-2 inhibitors: role of prostaglandins and inflammatory response / A. Villegas, La Casa C., C. A. de la Lastra [et al.]. // Life Sci. – 2004. – Vol. 74, № 7. – P. 873–884.
8. The effects of aspirin on gastric mucosal integrity, surface hydrophobicity, and prostaglandin metabolism in cyclooxygenase knockout mice / R.L. Darling, J.J. Romero, E.J. Dial [et al.]. // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127, № 1. – P. 94–104.

УДК 615. 322: 615. 243: 616. 33-002. 44: 582. 795

А.Ю. Позднякова

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОЯЗВЕННОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЛИПЫ СЕРДЦЕВИДНОЙ И СИРОПА НА ЕГО ОСНОВЕ НА МОДЕЛИ АСПИРИНОВОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА У КРЫС

Проведено изучение противоязвенной активности полифенольного комплекса липы сердцевидной (ПФКЛ) и сиропа на его основе при экспериментальном поражении желудка на модели субхронической аспириновой язвы желудка у крыс при лечебно-профилактическом режиме введения.

Установлена противоязвенная активность исследуемых ПФКЛ и сиропа на его основе. Доказано, что фармакотерапевтическое действие ПФКЛ по выраженности гастропротекторного действия достоверно превышает препарат сравнения альтан. Сироп на основе ПФКЛ оказывает несколько менее выраженное по сравнению с ПФКЛ, защитное действие на состояние слизистой оболочки желудка у крыс и не уступает эффекту препарата сравнения.

Полученные данные аргументируют целесообразность дальнейшего изучения ПФКЛ и сиропа на его основе, обладающие противоязвенной активностью, в комплексной терапии и профилактике гастропатий, вызванных приемом НПВП.

Ключевые слова: противоязвенная активность, язвенная болезнь, полифенольный комплекс липы сердцевидной, аспириновая язва желудка.

UDC 615. 322: 615. 243: 616. 33-002. 44: 582. 795

A. Yu. Pozdniakova

THE EXPERIMENTAL STUDY OF POLYPHENOL COMPLEX OF LIME BLOSSOM AND SYRUP BASED ON IT ANTI-ULCER ACTIVITY AT THE EXPERIMENTAL ASPIRIN-INDUCED ULCERS IN RATS

A study of anti-ulcer effect of polyphenol complex of lime blossom and syrup based on it in experimental gastric aspirin-induced ulcers in rats was carried out.

It was proved that the use of polyphenol complex of lime blossom and syrup based on it had a strong anti-ulcer effect. The anti-ulcer effect of polyphenol complex of lime blossom was significantly higher than the reference medicine altan. The syrup based on polyphenol complex of lime blossom had less anti-ulcer effect than polyphenol complex but was as good as comparison medicine.

Thus, the experimental study that was carried out argue to study pharmacological substances of lime blossom in further because they have the strong anti-ulcer effect and can be used in the treatment and prevention of gastropathy caused by administration of the NSAIDs.

Key words: anti-ulcer effect, peptic ulcer, polyphenol complex of lime blossom, aspirin-induced ulcers.

Адреса для листування:
61099, м. Харків,
вул. Старицького, б. 15, кв. 159.
Тел. (057) 706-30-69;
моб. тел. 063-250-07-68.
E-mail: anastasia_uwi@mail.ru

Надійшла до редакції:
16.10.2012