

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБІ ТА ЇХ ХАРАКТЕРИСТИКА

М.С.Сайфеддін, С.М.Дроговоз, Т.О.Куценко, К.Г.Щокіна

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: виразкова хвороба; антиоксиданти; вільнорадикальне окислення; токоферол; супероксиддисмутаза; кверцетин; мексидол

Виразкова хвороба (ВХ) на сьогодні залишається досить розповсюдженим захворюванням, яке обумовлює актуальність проблеми його ефективного лікування. Обгрунтований інтерес викликає можливість застосування антиоксидантних препаратів при ВХ особливо тому, що останніми роками багато експериментальних та клінічних робіт свідчить про важливу роль процесів вільнорадикального окислення в патогенезі ВХ. Спираючись на викладену в статті роль активації процесів вільнорадикального окислення в патогенезі ВХ та наведену коротку характеристику декількох антиоксидантних препаратів (токоферолу, супероксиддисмутази, кверцетину, мексидолу), можна зробити висновок про необхідність та патогенетичну обгрунтованість застосування антиоксидантних препаратів для лікування ВХ. Крім того, наведені в характеристиці особливості традиційних та нових антиоксидантів дозволяють припустити наявність різниці в їх ефективності при ВХ, що робить актуальною проблему їх порівняльного вивчення з метою визначення раціонального вибору даних препаратів при ВХ.

Виразкова хвороба (ВХ) на сьогодні залишається досить розповсюдженим захворюванням, яке займає одне з провідних місць у загальній структурі патології людини [8, 12, 16]. Це захворювання складає зараз близько 20-30% всіх хвороб органів травлення. У зв'язку з несприятливими соціально-економічними та екологічними факторами, урбанізацією, частими стресами, нераціональним харчуванням захворюваність на ВХ в Україні щороку зростає [7, 16].

Недивлячись на наявність досить великого арсеналу противиразкових препаратів, відмічається збільшення випадків загострення, подовженого перебігу та резистентних до лікарських засобів форм захворювання. Це зумовлює необхідність пошуку фармакологічних засобів для лікування ВХ [8, 12, 16, 26, 33].

Доведено, що ВХ є поліетіологічним та поліпатогенетичним

захворюванням [12, 29], тому лікування даної патології повинно бути комплексним, тобто включати різні групи препаратів, бажано таких, що впливають на різні ланки патогенезу ВХ [12].

Сучасні тенденції вибору комплексної патогенетичної терапії потребують включення лікарських засобів, які сприяють загальній нормалізації та стабілізації системи гомеостазу. До таких засобів належать антиоксиданти, які приваблюють експериментаторів та клініцистів практично всіх галузей медицини [1]. Антиоксиданти підтримують на необхідному рівні баланс "вільнорадикальне окислення (ВРО) — антиоксиданти", що дозволяє контролювати інтенсивність ВРО та запобігає накопиченню в організмі його токсичних продуктів. Крім того, антиоксиданти беруть активну участь у різних ланках обміну речовин, синтезі та перетвореннях біологічно активних мета-

болітів, впливають на стан репродуктивних систем клітини та її структуру тощо [14].

Враховуючи вищевикладене, обгрунтований інтерес викликає можливість застосування антиоксидантних препаратів при ВХ особливо тому, що останніми роками багато експериментальних та клінічних робіт свідчить про важливу роль ВРО в патогенезі ВХ [6, 18, 20, 28, 30, 36, 41-44].

На сьогодні відомо, що інтенсифікація ВРО мембран є універсальним механізмом пошкодження та загибелі покривно-ямочного епітелію, пригнічення резистентності слизової оболонки шлунка (СОШ) та виснаження антиоксидантної системи. Вивчення питань патогенезу та лікування ВХ на сучасному етапі неможливе без дослідження патології клітинних мембран, тому що порушення цілісності та функцій останніх лежить в основі зниження резистентності та репаративних можливостей СОШ, що зумовлене здатністю продуктів ВРО гальмувати процеси проліферації [6].



Схема. Роль процесів вільнорадикального окислення в патогенезі виразкової хвороби

Активация ВРО в покривно-епітеліальному пласті є одним із чинників, які пригнічують резистентність СОШ гастродуоденальної зони. Як свідчать проведені дослідження, у щурів з перев'язним воротарем за Shay спостерігається активация ВРО у тканині шлунка; іммобілізаційний стрес за Брод'є також супроводжується підвищенням вмісту в стінці шлунка як початкових, так і проміжних продуктів ВРО. Емоційно-больовий стрес за Десідерато призводить до підсилення активності ВРО в СОШ у щурів, що проявлялося значним підвищенням вмісту малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, збільшенням перекисоутворення, а також накопиченням кінцевих продуктів перекисного окислення — основ Шиффа [5, 18, 20, 36].

Крім того, одним з чинників активации ВРО у шлунку може бути антиоксидантна недостатність у СОШ і навпаки [6, 18, 21, 24, 36].

Відомо, що ініціація ВРО є проявом змін у СОШ, викликаних різними етіологічними чинниками [22, 23, 25, 27, 35], які призводять до ішемії, гіпоксії, гі-

персекреції, запалення, імунокомплексних реакцій (схема) [15, 31, 37, 39], тобто кінцевою ланкою чисельних складових патогенезу ВХ є оксидативний стрес та антиоксидантна недостатність, яка опосередковується деструкцією клітинних мембран СОШ з розвитком ульцерогенезу [6].

Вільні радикали реалізують свою пошкодуючу дію на СОШ, взаємодіючи з мембранами клітин, що призводить до порушення конформації та підвищення їх проникності, запускаючи аутокаталітичну ланцюгову реакцію пероксидації ліпідів, сприяючи виходу ферментів із лізосом, інактивации ензимів аеробного окислення, розрізненню процесів окислювального фосфорилування та мутації. Оголення ліпідних молекул від білкового покриття (структурного антиоксидника) призводить до підвищення надходження до них кисню та прооксидантів, що сприяє підтримці постійного незгаючого процесу ВРО, підсилюючи також зворотну дифузію іонів водню крізь СОШ. Перераховані чинники з урахуванням системних змін (гіпоталамус-гіпофіз, мікро-

циркуляція, транскапілярний обмін та ін.) сприяють розвитку виразкоутворення СОШ [6, 19].

Таким чином, ВХ розвивається на тлі активации ВРО та виснаження резервів ендogenous антиоксидантної системи, а дисбаланс у системі "ВРО — антиоксиданти" можна вважати інтегральним показником виникнення та перебігу ВХ [13, 18, 24].

Враховуючи інтенсифікацію процесів ВРО та зниження забезпечення організму антиоксидантами, багато дослідників визнають доцільність застосування антиоксидантних препаратів у лікуванні ВХ [2, 13-15, 20, 28, 42, 44].

У теперішній час існують дані літератури щодо застосування при ВХ різних антиоксидантів, які відрізняються за джерелом одержання, хімічною структурою, механізмом та місцем дії в каскаді вільнорадикальних перетворень [2, 4-7, 9, 14, 20, 28, 40, 44]. Доцільно навести коротку характеристику деяких з них.

Найбільш вивченим та таким, що широко застосовується у терапевтичній практиці, інгібітором ВРО є токоферол — представник неферментативної антиоксидантної системи. Препарат складається із хромонального кільця та ізопренового бокового ланцюга. Як ліпофільна речовина токоферол здатний вступати в окислювально-відновні реакції в ліпідному шарі мембран СОШ та обривати ланцюги окислення ненасичених жирних кислот. Уклинюючись боковими ланцюгами поміж фосфоліпідами клітинних мембран, токоферол утворює неактивні комплекси з подвійними зв'язками ненасичених жирних кислот, які запобігають проникненню кисню та призводять до пригнічення радикальних процесів, тобто до стабілізації біомембран СОШ. Локалізація токоферолу в більшості мембран організму, одноманітність дії, що проявляється у пригніченні процесів ВРО, дозволяє стверджувати, що даний антиоксидант є найважливішим універсальним стабілізатором клітинних мембран, у тому числі й мембран СОШ [4, 14].

Відомо, що токоферол застосовують в комплексних схемах терапії ВХ у клініці [2, 4, 40].

Супероксиддисмутаза (СОД) — представник ферментативної ланки антиоксидантної системи організму, який діє на початковій стадії утворення активних форм кисню і є одним з найбільш перспективних сполук-антиоксидантів [3, 4, 14, 32, 34, 38].

Даний ензим є ключовим у процесах ВРО, який лімітує швидкість усього циклу перетворень супероксидного аніону на інші активні форми кисню та контролює таким чином швидкість перебігу ВРО. Цей фермент каталізує реакцію утворення перекису водню з супероксидного аніон-радикалу [3, 4].

Відсутність або зниження вмісту СОД в умовах спонтанної дисмутації призводить до утворення більш реакційно здатного синглетного кисню та гідроксильних груп. Крім того, реакції, які каталізуються СОД, є вагомим механізмом регуляції в клітині стаціонарної концентрації ліпо- та водорозчинних антиоксидантів. СОД, гальмуючи процес надлишкового накопичення супероксидного аніон-радикалу, здійснює захисну дію, є природним мембрано- та цитопротектором [3, 4].

Доведена наявність противиразкової дії СОД, що дозволяє вважати цей препарат перспективним для подальшого вивчення як противиразкового засобу [3, 4, 11].

Ще одним неферментативним антиоксидантом є кверцетин. Антиоксидантна дія кверцетину зумовлена здатністю "гасити" вільні радикали, які утворюються в результаті ВРО. Кверцетин усуває продукти пероксидації, захищає ліпідний шар клітинних мембран від пошкодження, причому блокування ВРО пов'язане не тільки зі структурними особливостями препарату, але й з його здатністю взаємодіяти з мембранами та проникати крізь їх ліпідний шар [4, 6, 9].

Кверцетин широко застосовують у гастроентерології, зокрема при виразкових ураженнях шлунка [40]. Його антиульцерогенна дія обумовлена антиоксидантною дією, здатністю зменшувати кількість активних форм кисню в СОШ. Також доведена здатність кверцетину пригнічувати активність K^+H^+ -АТФази, що призводить до зниження вироблення хлористоводневої кислоти. Встановлено, що біофлавоноїди та, зокрема, кверцетин мають дозозалежну здатність гальмувати ріст пілоричного хелікобактера та стимулювати синтез цитопротективного простагландину клітинами СОШ [4, 9].

Мексидол — синтетичний неферментативний антиоксидант, похідне 3-оксипіридину, відноситься, з одного боку, до класу шестичленних азотистих гетероциклів, а з іншого — до найпро-

стіших гетероциклічних аналогів ароматичних фенолів. Препарат є інгібітором ВРО, підвищує активність антиоксидантної системи в цілому. Також він може бути розглянутий як сполука прямої енергійної дії, яка активує енергетичний обмін у клітині [4, 10].

Мексидол володіє вираженою мембраностабілізуючою дією, чинить модулюючий вплив на мембранозв'язані ферменти, іонні канали — транспортери нейромедіаторів, рецепторні комплекси, в тому числі бензодіазепінові, ацетилхолінові, ГАМК; покращує синапсичну передачу, пригнічує агрегацію тромбоцитів, покращує діяльність імунної системи [4, 17].

Зараз існують дані літератури про гастропротекторну дію мексидолу [4].

Таким чином, спираючись на вищевикладену роль активації процесів ВРО в патогенезі ВХ (доведено в експериментальних та клінічних роботах), можна зробити висновок про необхідність та патогенетичну обґрунтованість застосування антиоксидантних препаратів для лікування ВХ. Крім того, наведені в характеристиці особливості традиційних та нових антиоксидантів дозволяють припустити наявність різниці в їх ефективності при ВХ, що робить актуальною проблему їх порівняльного вивчення з метою визначення раціонального вибору даних препаратів при ВХ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горчакова И.О., Олійник С.А., Гаркава К.Г. та ін. //Фітотерапія в Україні. — 2000. — №1. — С. 7-13.
2. Дегтярева И.И., Тотева Э.Ц., Литинская Э.В. и др. //Клиническая медицина. — 1991. — Т. 69, №7. — С. 38-42.
3. Деримедвідь Л.В. Фармакологічні дослідження гастрозахисної дії супероксиддисмутази: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1995. — 20 с.
4. Дроговоз С.М., Куценко Т.О., Харченко Н.В. та ін. Оптимізація вибору антиоксидантів при виразковій хворобі: Метод. рекомендації. — Х.: Вид-во НФаУ, 2003. — 20 с.
5. Звершхановский Ф.А., Вайнштейн С.Г. //Врачеб. дело. — 1987. — №9. — С. 42-47.
6. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дахер Д.М. //Сучасна гастроентерол. — 2002. — №1 (7). — С. 49-51.
7. Калугіна С.М. //Ліки. — 2001. — №3-4. — С. 88-91.
8. Каримов Х.Я., Даминов Ш.Н., Хорошаев В.А. //Эксперим. и клин. фармакол. — 1999. — Т. 62, №4. — С. 33-36.
9. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. //Укр. мед. альманах. — 1999. — Т. 2, №4. — С. 176-184.

10. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Лаберко Л.А., Игнатенко С.Н. Методические рекомендации по применению препарата "Мексидол" в комплексном лечении больных острым панкреатитом. — М., 2002. — 28 с.
11. Куценко Т.О., Дроговоз С.М., Прокопишак Н.І. //Вісник фармації. — 2003. — №3 (35). — С. 74-76.
12. Малоштан Л.М., Башура О.Г., Ковальова Т.М. //Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, №2. — С. 153-155.
13. Нейко Є.М., Бабенко О.І. //Сучасна гастроентерол. — 2002. — №2 (8). — С. 98.
14. Нетяженко В.З., Казимирко В.К., Мальцев В.І., ін. Використання антиоксидантних комплексів для профілактики та комплексного лікування внутрішніх хвороб: Метод. рекомендації. — К., 1999. — 22 с.
15. Поставный В.Е. //Лікарська справа. — 1998. — №1. — С. 86-88.
16. Прописнова В.В. Фармакологическое изучение гастропротекторных свойств аминосахаров и их производных. — Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Купавна, 1999. — 26 с.
17. Справочник ВИДАЛЬ: Лекарственные препараты в России. — 9-е изд., перераб., испр., доп. — М.: АстраФармСервис, 2003. — 1488 с.
18. Эседов Э.М., Мамаев С.Н. //Терапевт. архив. — 1998. — №2. — С. 32-35.
19. Яковлева Л.В., Сахарова Т.С., Бунятян Н.Д., Чікіткіна В.В. //Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, №1. — С. 27-29.
20. Bandyopadhyay S.K., Pakrashi S.C., Pakrashi A. //J. Ethnopharmacol. — 2000. — May 70 (2). — P. 171-176.
21. Chen S.H., Pan S. //J. Formos. Med. Assoc. — 1998. — Feb. 97(2). — P. 131-134.
22. Davies G.R., Rampton D.S. //Gastroenterol. and Hepatol. — 1994. — Vol. 6, №1. — P. 1-10.
23. Davies G.R., Banatsvala N., Collins C.E. et al. //Scand. J. of Gastroenterol. — 1994. — Vol. 5, №5. — P. 419-424.
24. El-Sayed I.H., El-Missiry M.A., Othman A.I. //Ann. Clin. Biochem. — 2001. — Vol. 38, №6. — P. 694-700.
25. Fan X.G., Yakoob J., Chua A. et al. //APMIS. — 1995. — Apr. 103 (4). — P. 316-319.
26. Goel R.K., Maiti R.N., Manickam M., Ray A.B. //Ind. J. Exp. Biol. — 1997. — Oct. 35 (10). — P. 1080-1083.
27. Hawkey C.J. //Gastroenterol. — 2000. — Aug. 119 (2). — P. 521-535.
28. Ito M., Suzuki Y., Ishihara M. //Eur. J. Pharmacol. — 1998. — Aug. 7.354 (2-3). — P. 189-196.
29. Levenstein S. //Psychosom. Med. — 2000. — Mar-Apr. 62 (2). — P. 176-185.
30. Manjari V., Das U.N. //Prostaglandins. Leukotriens. Essent. Fatty Acids. — 1998. — Dec. 59 (6). — P. 401-406.
31. Menger M.D. //Zentralblatt fuer Chirurgie. — 1994. — Heft 1. — S. 1-10.
32. Noack H., Possel H., Rethfeldt C. et al. //Glia. — 1999. — Oct. 28 (1). — P. 13-24.
33. Orisakwe O.E., Afonne O.J., Dioka C.E. et al. //Ind. J. Med. Res. — 1996. — May 103. — P. 282-284.
34. Pervaiz S., Ramalingam J.K., Hirpara J.L., Clement M.V. //FEBS Lett. — 1999. — Oct. 15.459 (3). — P. 343-348.
35. Pignatelli B., Bancel B., Esteve J. et al. //Eur. J. Cancer Prev. — 1998. — Dec. 7 (6). — P. 439-447.
36. Rastogi L., Patnaik G.K., Dikshit M. //Pharmacol. Res. — 1998. — Aug. 38 (2). — P. 125-132.
37. Rowlands T.E., Gough M.J., Homer-Vanniasinkam S. //Eur. J. Vase. Endovasc. Surgery. — 1999. — Nov. 18 (5). — P. 439-444.
38. Salvemini D., Wang Z.Q., Zweier J.L. et al. //Science. — 1999. — Oct. 8.286 (5438). — P. 304-306.
39. Schoenberg M.H., Beger H.G. //Digestive surgery. — 1996. — Vol. 13, №3. — P.170-180.
40. Suzuki Y., Ishihara M., Segami T., Ito M. //Japan J. Pharmacol. — 1998. — Dec. 78 (4). — P. 435-441.
41. Tamura K., Yamamura M., Nishigami T. et al. //Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1994. — №6. — P. 239-243.
42. Tuncel N., Erkasap N., Sahinturk V. et al. //Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1998. — Dec. 11.865. — P. 309-322.
43. Uchida M., Takayama M., Kato Y. et al. //J. Physiol. Paris. — 1999. — Nov. 93 (5). — P. 437-442.
44. Yamaguchi F., Saito M., Ariga T. et al. //J. Agric. Food Chem. — 2000. — Jun. 48 (6). — P. 2320-2325.