

ПОРІВНЯЛЬНЕ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ РОСЛИННИХ ПОЛІФЕНОЛІВ

Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: експериментальна виразка шлунка; елаготаніновмісні препарати; біофлавоноїдні препарати; антиоксидантні властивості; гастропротекторна дія

Проведене експериментальне вивчення гастропротекторної активності альтану та елагової кислоти — препаратів з нової групи рослинних антиоксидантів на основі елаготанінів у порівнянні з відомими біофлавоноїдними антиоксидантами кверцетином і силібором на моделі експериментальної виразки шлунка у білих щурів. Встановлений виражений гастропротекторний ефект елаготаніновмісних препаратів у дозі 1 мг/кг, що підкреслює їхню перевагу у порівнянні з кверцетином та силібором, умовнотерапевтична доза яких в аналогічних дослідках становила 5 мг/кг та 25 мг/кг відповідно. Отримані результати підтверджують доцільність пошуку нових антиоксидантів-гастропротекторів у групі рослинних елаготанінів.

Публікації останніх років, присвячені особливостям патогенезу виразкової хвороби шлунка (ВХШ), доводять, що проліферативні і секреторні процеси у слизовій оболонці гастродуоденальної зони у разі патології супроводжуються інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та пригніченням антиоксидантно-го захисту (АОЗ). Саме тому вважається доцільним застосування у комплексній та монотерапії ВХШ препаратів з антиоксидантним механізмом дії [3, 5, 6, 7, 8]. Серед останніх на вітчизняному фармацевтичному ринку окрему нішу посідає новий елаготаніновмісний препарат “Альтан”, розроблений вченими НФаУ у співробітництві з фахівцями Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу та впроваджений у промислове виробництво і медичну практику [8]. Висока терапевтична ефективність альтану, його безпечність при тривалому застосуванні стали підґрунтям для розширення пошуку нових антиоксидантів у групі рослинних дубиль-

них речовин, зокрема елаготанінів. На особливу увагу у цьому спрямуванні заслугове елагова кислота, яка у природі виступає агліконом елаготанінів та біологічна активність якої висвітлена у цілій низці літературних джерел [9, 10]. Метою представленої роботи стало порівняльне дослідження противиразкової активності альтану та елагової кислоти, а також відомих біофлавоноїдних препаратів-антиоксидантів кверцетину і силібору, які разом з дубильними речовинами належать до класу рослинних поліфенолів.

Матеріали та методи

Експеримент виконаний на безпородних білих щурах-самках масою 180-220 г, які були сформовані у групи наступним чином: 1 група — інтактний контроль; 2 група — контрольна патологія; 3, 4, 5, 6 групи — тварини, які на тлі змодельованої патології перорально отримували впродовж усього терміну експерименту досліджувані препарати в умовно

терапевтичних дозах: альтан та елагову кислоту у дозі 1 мг/кг, кверцетин — у дозі 5 мг/кг, силібор — у дозі 25 мг/кг. Відтворення експериментальної виразки шлунка у щурів з групи контрольної патології та у групах із застосуванням препаратів здійснювали за допомогою оцтової кислоти в умовах гострих дослідів. Після 24-годинного голодування без обмеження доступу до води дослідних тварин наркотизували 1% розчином барбамілу, здійснювали лапаротомію і під серозний шар стінки шлунка вводили 0,05 мл 30% розчину оцтової кислоти. Спостереження за тваринами та введення препаратів після моделювання виразкового ураження шлунка здійснювали протягом 12 діб [2]. Після завершення експерименту білі щури усіх груп підлягали евтаназії під ефірним наркозом. Для подальшого дослідження забирали кров та екстирпували шлунки, які досліджували макроскопічно, розраховуючи площу виразкових дефектів S у мм². Противиразкову активність досліджуваних препаратів оцінювали за їхньою здатністю зменшувати площу виразок у лікованих тварин порівняно з

Таблиця 1

**Противираzkова активність альтану, елагової кислоти, кверцетину і силібору
на моделі оцтовокислої виразки шлунка у білих щурів (n=7)**

Показник	Дослідні групи тварин				
	контрольна патологія	патологія+альтан, 1мг/кг	патологія+елагова кислота, 1мг/кг	патологія+кверцетин, 5мг/кг	патологія+силібор, 25мг/кг
Площа виразок, мм ²	32,8±5,3	9,8±2,5*	9,9±2,5*	11,3±3,5*	16,4±2,3
Противираzkова активність, %	-	70,2	69,9	65,5	50,0

Примітки:

1) * — розбіжність вірогідна порівняно з контрольною патологією ($p \leq 0,05$);

2) n — кількість тварин у групі.

тваринами із групи контрольної патології. За допомогою біохімічних методів у гомогенатах тканини шлунка та у крові визначали показники інтенсивності процесу ПОЛ — вміст дієнових кон'югатів (ДК), ацилгідроперекисів (АГП), малонового діальдегіду (МДА) та стану антиоксидантної системи — вміст відновленого глутатіону (ВГ), активність ферменту супероксиддисмутази (СОД) [1].

Результати та їх обговорення

Формування експериментальної виразки у щурів з групи контрольної патології знайшло відображення як у макроскопічній картині слизової оболонки шлунка (СОШ), так і у значеннях обраних біохімічних показників. Візуально у щурів з групи контрольної патології спостерігали великі кратероподібні виразкові дефекти з грануляційним валом по периметру. Діаметр виразок у переважній більшості тварин досягав 5,0-6,0 мм, площа виразкового ураження становила $32,8 \pm 5,3$ мм² (табл. 1). Інтенсифікація ПОЛ проявилася вірогідним, до інтактного контролю, зростанням вмісту продуктів переокиснення ліпідів — ДК, АГП і МДА у крові та тканині шлунка (табл. 2). Відзначалось і наочне виснаження провідних компонентів АОЗ — вірогідне зниження вмісту ВГ та пригнічення активності СОД (табл. 2). Отримані результати цілком підпадають під тлумачення вільнорадикальної концепції патогенезу ВХШ. У разі впливу екзогенного агресивного фактора (оцтової кисло-

ти) відбувається формування локального осередку запалення та некрозу з типовими проявами гіпоксії. Саме гіпоксія в уражених ділянках слизової оболонки шлунка сприяє генерації неповністю редукованих активних метаболітів кисню. Активне використання у зонах гіпоксії найважливішого енергетичного джерела клітини — АТФ спричиняє накопичення аденілових мононуклеотидів і зумовлену цим незворотну конверсію ксантиндегідрогенази у ксантинооксидазу. Остання бере участь у окисненні пуринових основ і ще більшою мірою підвищує накопичення супероксиданіонів, які виступають провідними чинниками ініціації ПОЛ. Руйнування слизового бар'єру шлунка внаслідок деструкції клітинних мембран призводить до ретроцифузії іонів Н⁺, які безпосередньо ушкоджують слизовий епітелій. З іншого боку, ретроцифузія Н⁺ стимулює розвиток внутрішньоклітинного ацидозу, зменшення кровотоку і посилення гіпоксії, тобто коло замикається. Гіперпродукція супероксидного аніон-радикалу супроводжується виснаженням чільного інактиватора згаданої реактивної форми кисню, тобто ферменту супероксиддисмутази. Роль безпосереднього детоксиканта активних метаболітів кисню належить також відновленому глутатіону, котрий, попри згадане, забезпечує функціонування системи антипероксидних глутатіонних ферментів [4, 7]. Тобто при ВХШ одночасно з інтенсифікацією ПОЛ зрушень зазнає й система АОЗ, що проявляється насамперед у

зниженні функціональної активності як неферментативної (ВГ), так і ферментативної (СОД) ланки. Таким чином, отримані результати підтверджують наявність ПОЛ-зумовлених механізмів формування виразкового ушкодження СОШ при моделюванні експериментальної оцтовокислої виразки шлунка у білих щурів.

Аналіз результатів ефективності застосування рослинних антиоксидантів при експериментальній виразці шлунка показав певну тотожність характеру та виразності дії обох елаготаніновмісних препаратів, умовно терапевтична доза яких становила 1 мг/кг. Нормалізація макроскопічної картини СОШ під впливом альтану і елагової кислоти дозволила оцінити їхню противираzkову активність на рівні 70% (табл. 1). Проте у випадку з елаговою кислотою відзначалась більша варіабельність показника площі виразкового дефекту ніж у тварин, лікованих альтаном. Застосування елагової кислоти подібно до альтану, позначилось вірогідно розбіжним від значень контрольної патології зменшенням вмісту продуктів ліпопероксидації, підвищенням активності СОД і виразною тенденцією до збільшення рівня ВГ у крові тварин. Вплив елагової кислоти на біохімічні показники стану ПОЛ/АОС у тканині шлунка також можна порівняти з таким у альтану, хоча в останньому випадку відзначалось дещо виразніше пригнічення утворення первинних продуктів ПОЛ — ДК і АГП (табл. 2).

В умовах оцтовокислого ураження шлунка досить ефектив-

Таблиця 2

Дослідження впливу альтану, елагової кислоти, кверцетину і силібору на показники стану ПОЛ/АОС при моделюванні оцтовокислої виразки шлунка у білих щурів (n=7)

Показник	Дослідні групи тварин					
	інтактний контроль	контрольна патологія	патологія+альтан, 1 мг/кг	патологія+елагова кислота, 1 мг/кг	патологія+кверцетин, 5 мг/кг	патологія+силібор, 25 мг/кг
У крові						
ДК, мкмоль/л	0,020±0,00	0,050±0,007*	0,020±0,003**	0,020±0,004**	0,030±0,004**	0,040±0,006
АГП, ΔD ₂₃₃ /1мл	0,49±0,04	0,99±0,05*	0,56±0,04**	0,66±0,08**	0,69±0,11**	0,85±0,08*
МДА, мкмоль/л	0,27±0,04	0,76±0,05*	0,48±0,06*/**	0,43±0,04*/**	0,36±0,06**	0,45±0,03*/**
ВГ, мг%	13,68±1,41	6,72±0,92*	9,85±1,22	10,94±1,53	8,44±0,76*	6,09±0,61*
Активність СОД, ум.од.	1,38±0,16	0,84±0,08*	1,31±0,11**	1,29±0,11**	1,18±0,13**	0,94±0,16
У гомогенаті шлунка						
ДК, мкмоль/г	2,73±0,33	5,03±0,67*	3,21±0,48**	3,57±0,38	3,57±0,44	4,71±0,35*
АГП, ΔD ₂₃₃ /1мл	1,27±0,13	3,51±0,41*	1,89±0,21**	2,08±0,25*/**	2,43±0,32*/**	2,79±0,30*
МДА, мкмоль/л	23,93±4,55	42,67±4,84*	28,02±3,94**	27,47±3,58**	30,04±3,94	43,22±5,37*
ВГ, мг%	40,48±3,00	18,60±2,45*	28,91±2,75*/**	27,19±2,44*/**	26,88±2,75*/**	29,54±3,06*/**
Активність СОД, ум.од.	2,08±0,17	1,20±0,14*	1,88±0,10**	1,79±0,10**	1,70±0,12**	1,37±0,08*

Примітки:

- 1) * — розбіжність вірогідна порівняно з інтактним контролем (p≤0,05);
- 2) ** — розбіжність вірогідна порівняно з контрольною патологією (p≤0,05);
- 3) p — кількість тварин у групі.

ним виявилось застосування біофлавоноїдних препаратів кверцетину у дозі 5 мг/кг та силібору у дозі 25 мг/кг. За зменшенням площі виразкового дефекту на СОШ противиразковий ефект кверцетину досягав 65,5%, а силібору — 50% (табл. 1). Гальмування процесу ПОЛ під впливом кверцетину відобразилось вірогідним до значень контрольної патології зменшенням у крові вмісту АГП, ДК і МДА, а також вмісту АГП у гомогенаті шлунка. З боку складових АОЗ при застосуванні кверцетину більш наочною була нормалізація відповідних показників (ВГ та СОД) у тканині шлунка (табл. 2). Загалом за більшістю досліджених показників противиразковий ефект кверцетину у дозі

5 мг/кг можна співставити з ефектом елаготаніновмісних препаратів у дозі 1 мг/кг.

Зміни біохімічних показників при застосуванні силібору носили характер виразної тенденції порівняно з контрольною патологією. Найвірогіднішою була лише нормалізація вмісту МДА у сироватці крові та ВГ у гомогенаті шлунка, хоча й ці показники залишались вірогідно розбіжними з інтактними значеннями.

ВИСНОВКИ

1. В умовах експериментальної виразки шлунка у білих щурів доведений противиразковий ефект елагової кислоти, яка поряд з відомим гастропротектором альтаном належить до групи елаготаніновмісних препаратів.

2. Терапевтичний ефект елагової кислоти, як і альтану, детермінується коригуючим впливом на процес аномальної ліпопероксидації.

3. За більшістю досліджених показників противиразкова дія біофлавоноїдного антиоксиданта кверцетину порівнюється з такою елаготаніновмісних препаратів. Проте, на користь останніх свідчить застосування їх у дозі, у 5 разів меншій за умовнотерапевтичну дозу кверцетину.

4. Застосування силібору у дозі 25 мг/кг при експериментальній виразці шлунка доводить наяву у фармакодинаміці зазначеного біофлавоноїдного препарату гепатопротектора гастропротекторних властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма / Метод. рекоменд. — С.-Пб.: ИКФ "Фолиант", 2000. — 104 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМНУ О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.

3. Загоруйко Ж.В., Харченко Н.В. // *Фармакол. вісник.* — 1997. — №4. — С. 38-40.
4. Мазо В.К. // *Рос. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол.* — 1998. — №1. — С. 47-53.
5. Минушкин О.Н., Зверков И.В., Елизаветина Г.А., Масловский Л.В. *Язвенная болезнь.* — М.: Медицина, 1995. — 150 с.
6. Чикиткина В.В., Яковлева Л.В., Тихонов А.И., Данькевич О.С. // *Експер. і клін. мед.* — 2000. — №4. — С. 25-28.
7. Эседов Э.М., Мамаев С.Н. // *Клин. мед.* — 1998. — Т. 76, №1. — С. 28-30.
8. Яковлева Л.В., Карбушева И.В., Бунятян Н.Д., Невзоров В.П. // *Клінічна фармація.* — 2000. — Т. 4, №1. — С. 55-60.
9. Ferguson L.R. // *Mutation Research.* — 2001. — №475. — P. 89-111.
10. Yoshida T., Hatano T., Ito H. // *Biofactors.* — 2000. — №13 (1-4). — P. 121-125.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (0572) 14-12-58.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 24.10.2002 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату “Фебіхол” (капе. по 100 мг) виробництва фірми “Словакофарма” (Словакія)

У хворого 34 років на хронічний гепатит, гіперкінетичну дискінезію призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно хворий отримував глюкозу, вітамін С) фебіхолу (перорально по 0,2 г 3 рази на добу) на 7 день після першого прийому призвело до появи болю у правому підребер'ї. При проведенні біохімічного дослідження крові виявлено підвищення трансаміназ. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків. З анамнезу відомо, що 14 років тому хворий переніс вірусний гепатит.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Кримського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про побічну дію препарату “Тріомбраз” (60% р-н д/і, амп. по 20 мл) виробництва ВАТ “Фармак”

У хворої 12 років на правосторонній гідронефроз II-III ст. після однократного введення тріомбразу (внутрішньовенно 30 мл) з'явилися плямисті висипання на шкірі обличчя, тулуба, кінцівок, набряк правої повіки. Препарат був відмінений. Додатково призначений преднізолон, натрію тіосульфат. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Кримського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про побічну дію препарату “Інфезол®40” (пор. д/інф.) виробництва фірми “Berlin-Chemie AG (Meparini Group)” (Німеччина)

У хворого 26 років із термічним опіком, опіковою хворобою в стадії септикотоксемії призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнт отримував цефтріаксон, глюкозу, реосорбілакт, альбумін, трентал, контрикал, рибоксин, аскорбінову кислоту) інфезолу®40 (внутрішньовенно по 400 мг 1 раз на добу) після першого введення призвело до серцебиття, ознобу, збудження, підвищення температури тіла до 38°C. Препарат був відмінений. Додатково призначений гідрокортизон, димедрол, хлористий кальцій. Зазначені явища зникли без наслідків.

З анамнезу відомо, що у хворого спостерігалась алергічна реакція у вигляді кропивниці на анальгін.

Інформація надійшла від Тернопільського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.