

ВИВЧЕННЯ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ КВЕРЦЕТИНУ ТА ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМИНУ НА МОДЕЛІ ЕТАНОЛ-ПРЕДНІЗОЛОНОВОГО УРАЖЕННЯ ШЛУНКА У ЩУРІВ

*О.О.Андрєєва, І.А.Зупанець, А.С.Шаламай**

Національний фармацевтичний університет
ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”*

Ключові слова: виразкове ураження; глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін; кверцетин

Проведено вивчення впливу комбінації кверцетину та похідних глюкозаміну при етанол-преднізолоновому ураженні шлунка щурів. Поєдання діючих речовин забезпечило підсилення протизапальних, антиоксидантних, мембростабілізуючих ефектів, властивих складовим, та вплив на процеси мікроциркуляції, а також локальний синтез простагландинів у слизовій оболонці шлунка. Також глюкозамін як обов’язковий компонент шлункового слизу, блокуючи ланку патогенезу розвитку гастропатій, безпосередньо включаючись у процес оновлення слизового бар’єру, сприяв підвищенню захисної функції слизової оболонки. В результаті було виявлено, що використання комбінації в порівнянні з монопрепаратами та інтактною групою тварин надає можливість розширувати її дію як гастропротекторну. Показники виразкового індексу, згладженості та гіперемії у тварин, яким вводили комбінацію, були значно нижчими, ніж у групах порівняння. Таким чином, комбінація кверцетину та похідних глюкозаміну потребує подальшого фармакологічного вивчення з метою створення та використання в медичній практиці нового оригінального і безпечного гастропротекторного засобу.

Відповідно до сучасних уявлень про патогенез виразки шлунка (ВШ) хелікобakterна інфекція та послаблення захисних властивостей слизової оболонки має основне значення в її виникненні. Активізація мікроорганізмів приводить до збільшення кислотної агресії, порушення мікроциркуляції і як наслідок виразкоутворення.

Встановлена в попередніх дослідженнях гастропротекторна активність кверцетину і похідних глюкозаміну стала обґрунтуванням подальшого поглиблена дослідження комбінації. Таке об’єдання речовин, що діють, може забезпечувати потенціювання протизапальних, антиоксидантних, мем-

бростабілізуючих ефектів, властивих складовим. Як кверцетин, так і глюкозамін впливають на процеси мікроциркуляції в слизовій оболонці шлунка (СОШ). До того ж глюкозамін як обов’язковий компонент шлункового слизу блокує ланку патогенезу розвитку гастропатій, безпосередньо включаючись у процес оновлення слизового бар’єру, тим самим сприяючи підвищенню захисної функції СОШ щодо чинників кислотної агресії. Кверцетин виявляє прямі вазодилатуючі властивості через можливий вплив на обмін іонів кальцію та аденоzinу в по-перечносмугастих м’язах та м’язах судинної стінки, а глюкозамін впливає на локальний синтез про-

стагландинів, відповідальних за кровопостачання СОШ.

Мета дослідження полягала у вивченні гастропротекторних властивостей глюкозаміну гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну, кверцетину та їх комбінації на моделі етанол-преднізолонового ураження шлунка у щурів.

Матеріали та методи

Препарати вивчені в наступних дозах: глюкозаміну гідрохлорид 42 мг/кг, N-ацетилглюкозамін у дозі 42 мг/кг, кверцетин — 13 мг/кг, комбінація в дозах — 50 мг/кг, 100 мг/кг та 200 мг/кг.

Досліди проведені на 49 щурах-самцях (по сім тварин у кожній групі) масою 230 ± 20 г. Експериментальних тварин утримували в стандартних санітарних умовах. Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при температурі $19\text{--}22^{\circ}\text{C}$, вологості не більше 50%, природному світловому

О.О.Андрєєва — аспірант без відриву від виробництва кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

А.С.Шаламай — заступник генерального директора з наукової роботи ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” (м. Київ)

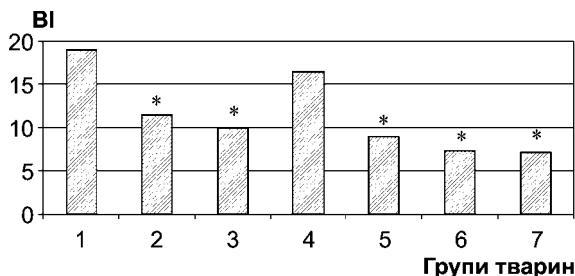


Рис. 1. Вплив досліджуваних речовин на величину виразкового індексу у білих щурів ($n=49$): 1 група — контрольна; 2 група — тварини, які отримували глюкозаміну гідрохлорид; 3 група — тварини, які отримували N-ацетилглюкозамін; 4 група — тварини, які отримували кверцетин; 5 група — тварини, які отримували комбінацію в дозі 50 мг/кг; 6 група — тварини, які отримували комбінацію в дозі 100 мг/кг; 7 група — тварини, які отримували комбінацію в дозі 200 мг/кг

Примітка: * — $P>0,05$ відносно контрольної групи тварин

режимі “день-ніч” у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні. Дослідження з використанням лабораторних тварин проводилися з дотриманням правил гуманного відношення до них відповідно до правил Європейської конвенції по захисту лабораторних тварин.

За 24 години до початку досліду виключали годування і не обмежували питний режим. Для виразкового ураження слизової оболонки шлунка вводили одноразово внутрішньошлунково преднізолон у дозі 20 мг/кг, заздалегідь розчинений у 80% етанолі з розрахунку 0,8 мл на 100 г маси тіла тварини.

Речовини, що вивчаються, вводили тваринам перорально за 1 год до початку досліду і через 3 год після введення агресивних агентів. Контрольна група щурів отримувала еквівалентний об'єм води. Таким чином вивчалася лікувально-профілактична дія цих речовин. У експерименті використовувалися стандартні субстанції аміноцукрів (Sigma, США). Після останнього введення речовин, що вивчалися, тварини знаходилися на колишньому раціоні харчування. Через 1 добу щурів декапітували під легким ефірним наркозом, розкривали, витягали шлунки. Проводили макроскопічний огляд і патоморфологічне дослідження, при якому оцінювали стан слизової оболонки шлунка, кількість виразок, площа виразок у балах за наступною шкалою:

Діаметр виразок	Оцінка в балах
1-2 мм	1 бал
3-5 мм	5 балів
6-10 мм	10 балів
11-15 мм	15 балів
16 мм і більше	20 балів
Масивні виразки	25 балів

Візуальну оцінку стану СОШ щурів проводили по наявності і ступеню виразності наступних показників:

- складчастості СОШ щурів;
- гіперемії СОШ щурів;
- виразкового ураження СОШ з подальшим визначенням виразкового індексу (VI), який обчислювався за формулою:

$$VI = (\% \text{ тварин з виразками} \times \text{площа виразок (у балах)}) / 100\%.$$

У дослідженні були використані фармакологічні методи та методи математичної статистики.

Результати та їх обговорення

Після закінчення експерименту макроскопічне дослідження СОШ показало, що у всіх тварин контрольної групи розвинулися виразкові ураження шлунка з множинними дефектами слизової оболонки. VI був достатньо високим — 19,0 (рис. 1).

У механізмі розвитку деструктивних процесів у слизовій оболонці шлунка при даній моделі має значення інгібування біосин-

тезу простагландинів (ПГ), наслідком чого є порушення її трофіки, підвищення секреції шлункового соку, зниження енергетичного і пластичного забезпечення тканин травного тракту. Механізм цього процесу можна пояснити встановленням факту, що SS — ізофермент алкоголь-дегідрогенази здатний окисляти як етанол, так і стероїди. Це, безумовно, є чинником, який сприяє більш вираженому ульцерогенезу через загальний шлях їх метаболізму. Таким чином, преднізолон і етанол доповнюють і підсилюють ульцерогенну дію один одного.

Не виключено, що під впливом інгібіторів біосинтезу простагландинів знижується синтез і фізіологічна активність аміноцукру в травному тракті, тому надходження додаткової кількості глюкозаміну може виявитися в деякій мірі компенсаторним чинником, що захищає слизову оболонку шлунка від агресивних дій.

Так, VI при застосуванні глюкозаміну гідрохлориду і N-ацетилглюкозаміну складав 11,43 і 10,0 відповідно, що значно нижче, ніж у контрольній групі (19,0). При введенні кверцетину VI був рівний 16,42, що дещо вище, ніж у групі 2 і 3, але нижче, ніж у контрольній групі. У групах, де застосовувалася комбінація досліджуваних речовин, VI складав: у дозі 50 мг/кг — 9,0, в дозі 100 мг/кг — 7,29 і дозі 200 мг/кг — 7,21.

Певний інтерес представляло вивчення таких показників патологічного стану СОШ, як відсутність складчастості (рис. 2) і наявність гіперемії (рис. 3). Згладжена СОШ може відображати розвиток атрофічних змін слизової оболонки, наявність гіперемії як одну з фаз запалення, що може стати початковим етапом у виразкоутворенні.

На тлі досліджуваних препаратів явища гастродеструкції носили виражений регресивний характер. Так, у контрольній групі тварин згладжена СОШ спостерігалася у 57% тварин, а гіперемія складала 100%, тоді як при прийомі решти речовин ці пара-

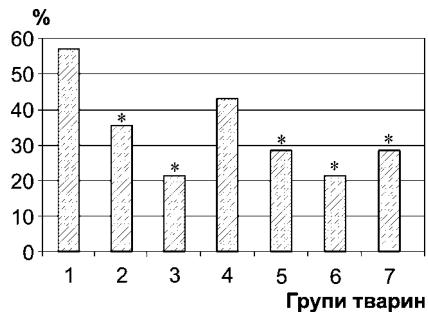


Рис. 2. Вплив досліджуваних речовин на згладженість слизової оболонки шлунка білих щурів (n=49)

Примітка: * — P>0,05 відносно контрольної групи тварин

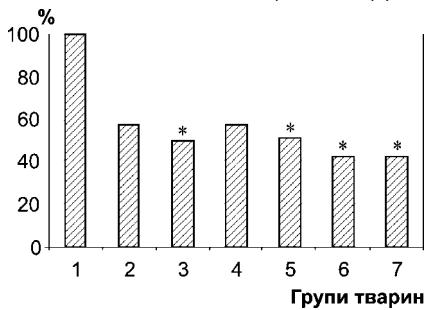


Рис. 3. Вплив досліджуваних речовин на розвиток і виразність гіперемії слизової оболонки шлунка білих щурів (n=49)

Примітка: * — P>0,05 відносно контрольної групи тварин

метри були значно нижчі. У групі щурів, яким вводився препарат у дозі 100 мг/кг, згладженість була мінімальною і складала 21%, гіперемія — 43%, що теж нижче, ніж в інших групах. Це свідчить

про те, що при введенні комбінації у вказаній дозі в слизовій оболонці відбуваються мінімальні атрофічні зміни.

У групах тварин, які отримували глюкозамін і кверцетин,

показник гіперемії був майже в два рази нижче, ніж у контрольній і складав при введенні глюкозаміну гідрохлориду і кверцетину по 52%, N-ацетилглюкозаміну — 50%. У тварин, які отримували комбінацію в дозі 50 мг/кг — 51% і дозі 100 і 200 мг/кг по 43%. Це свідчить, що при збільшенні дози така комбінація не підсилює своєї дії по даному параметру, з одного боку, і знижує ризик розвитку виразкоутворення в порівнянні з досліджуваними речовинами, з іншого боку.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеної роботи було виявлено, що комбінація похідних глюкозаміну і кверцетину чинить виражену гастропротекторну дію.

2. Вивчена гастропротекторна дія моно компонентів, що входять до складу комбінації, і отримані результати дають можливість говорити про підсилення їх дії.

3. Таким чином, комбінація глюкозаміну і кверцетину потребує подальшого фармакологічного вивчення з метою створення і використання в медичній практиці нового оригінального і безпечного гастропротекторного засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зупанец И.А., Дроговоц С.М., Яковлева Л.В. и др. //Физиол. журн. — 1990. — Т. 36, №2. — С. 115-120.
2. Зупанец И.А., Гринцов Е.Ф. //Фармацевт-практик. — 2007. — №5. — С. 44-46.
3. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. — М.: ИД Медпрактика, 2003. — 184 с.
4. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. //Укр. мед. альманах. — 1999. — Т. 2, №4. — С. 176-182.
5. Ли И.А., Попов А.М., Веселова О.Б. Экспериментальное изучение противоязвенных и антиоксидантных свойств экстракта из лекарственных растений //VII Междунар. съезд "Актуальн. проблемы созд. нов. лек. препаратов природн. происхожд.". — НИИХ СпбГУ, 2003. — С. 206-209.
6. Максютина Н.П., Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. та ін. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Метод. рекоменд. — К., 2000.
7. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
8. Эседов Э.М., Мамаев С.Н. //Клиническая медицина. — 1998. — Т. 76, №1. — С. 28-30.
9. Hicham Khodr, Robert C. Hider, Catherine A. Jonathan et al. Riceevans. Structural dependence of flavonoid interactions with Cu²⁺ ions: implications for their antioxidant properties //J. Biochem. — 1998. — Vol. 330. — P. 1173-1178.
10. Itoh M., Guth P. //Gastroenterol. — 1983. — Vol. 86. — P. 1122.
11. Revina A.A. Proceedings. Radiation-chemical contribution to the study of polyfunctional activity of natural pigments / The Ill-d Int. Symposium on Natural colourants. Princeton. USA. — 1998 — P. 278-292.
12. Zhou Y., Xu R. //J. Chin. Mater. Medica. — 2001. — Vol. 17, №6. — P. 368-369, 373.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (057) 706-30-76.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.07.2009 р.