ПРОТИВИРАЗКОВА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТУ "ЛОКОРИН" НА МОДЕЛІ НПЗЗ-ІНДУКОВАНОЇ ВИРАЗКИ ШЛУНКА У ЩУРІВ ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ДЕЯКІ БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ

Л.В.Галузинська, Л.М.Вороніна, О.І.Набока

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати; ліпооксигеназа; противиразкова активність; перекисне окиснення ліпідів; антиоксидантна система

Як відомо, одним з побічних ефектів дії НПЗЗ є пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки. Проблема попередження та лікування даної патології є актуальною у фармації і медицині. Проведене дослідження впливу поліфенольного комплексу "Локорин" на перебіг НПЗЗ-індукованої виразки шлунка на моделі індометацинової виразки. В умовах експериментальної виразки шлунка досліджувався вплив екстракту на зміну показників перекисного окиснення та антиоксидантного захисту в гомогенатах шлунка та печінки в умовах даної патології. Доведена наявність противиразкової дії локорину, яка співставлювана за виразністю з ефектом кверцетину. Противиразковий ефект досліджуваного екстракту і препарату порівняння пов'язаний, напевно, зі здатністю поліфенольних сполук, які входять до їх складу, інгібувати ліпооксигеназу та пригнічувати синтез лейкотрієнів, які відіграють провідну роль у механізмі утворення НПЗЗ-індукованої виразки шлунка. Показано, що екстракт "Локорин", як і кверцетин, гальмують перебіг реакцій переокиснення ліпідів і підтримують ендогенні системи антиоксидантного захисту.

Найсерйознішим побічним ефектом НПЗЗ є пошкодження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки [4, 8, 12, 13]. Інгібування циклооксигенази, яке лежить в основі протизапальної дії НПЗЗ, тягне за собою, по-перше, надлишкову продукцію метаболітів ліпооксигеназного перетворення арахідонової кислоти — лейкотрієнів, а по-друге, посилене генерування радикалів кисню внаслідок збільшення активності 5″-ліпооксигенази збільшує судинні порушення та сприяє міграції нейтрофілів у вогнище запалення [6, 7, 15]. Численні свідоцтва підтверджують цю концепцію: встановлено, що зниження рівня простагландинів при моделюванні виразок шлунка у щурів призводить до збільшення вмісту лейкотрієнів ($ЛТС_4$, $ЛТД_4$, $ЛТВ_4$) [9, 10, 14]. Враховуючи це, можна стверджувати, що пошук лікарських засобів, які б виступали антагоністами лейкотрієнів або інгібували ліпооксигеназу, є актуальним у сучасній медицині та фармації.

У результаті попередніх досліджень, які виконувалися на кафедрі біохімії НФаУ, було встановлено, що діючі речовини рослинного комплексу "Локорин" активно інгібують ліпооксигеназу, пригнічують процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та нормалізують антиоксидантний захист організму при різних патологічних станах [3]. Тому метою роботи було вивчення впливу поліфенольного комплексу "Локорин" на перебіг НПЗЗ-індукованої виразки шлунка та встановлення противиразкової активності екстракту. Аналіз літературних джерел показав виключну роль, яку відіграє гіперліпопероксидація у патогенезі виразкової хвороби [16]. Тому доцільним було вивчення впливу екстракту на зміну показників перекисного окиснення та антиоксидантного захисту в гомогенатах шлунка та печінки в умовах даної патології.

Матеріали та методи

Дослідження проводили відповідно до національних "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985). У дослідах використовували білих нелінійних щурів масою 120-140 г, які утримувалися на стандартному раціоні в умовах віварію ЦНДЛ НФаУ. Вивчення противиразкової активності проводили на моделі індометацинової виразки шлунка [7]. Тварини були поділені на 4 групи по 6 щурів у кожній: 1 група — інтактні тварини; 2 група — конт-

Л.В.Галузинська — здобувач кафедри біологічної хімії Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

Противиразкова активність екстракту "Локорин" та кверцетину в умовах індометацинової виразки шлунка (n=24)

Група тварин	Кількість виразок	Противиразкова активність, %
Контрольні тварини (індометацинова виразка)	6,1±0,47	—
Тварини, яких лікували екстрактом "Локорин"	3±0,29*	50,8
Тварини, яких лікували кверцетином	3,5±0,22*	42,6

Примітки:
1) * — розбіжність достовірна по відношенню до контролю (p≤0,05);
2) n=6 — кількість тварин у кожній групі

рольні тварини, в яких моделювали виразку; 3 група — тварини з виразкою, яких лікували екстрактом "Локорин" в дозі 50 мг/кг ($ЕД_{50}$ за протизапальною активністю); 4 група — тварини з виразкою, яких лікували препаратом порівняння кверцетином (виробництво БХФЗ, м. Київ, Україна) в умовно терапевтичній дозі 5 мг/кг [5]. Індометацинову виразку моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням індометацину в дозі 20 мг/кг. Потім тварин 3-ої групи лікували локорином, а 4-ої групи — кверцетином впродовж трьох діб. Після цього під ефірним наркозом щурів виводили з експерименту і для подальших досліджень вилучали шлунок та печінку. Проводили макроскопічне дослідження шлунка та підраховували кількість виразок. Противиразкову активність досліджуваних речовин розраховували за формулою [7]:

$$A = 100 - (Сд/Ск \cdot 100),$$

де: Ск — кількість виразок у групі контрольних тварин;
Сд — кількість виразок у групі дослідних тварин.

У гомогенатах шлунка та печінки визначали концентрацію ТБК-активних продуктів [1] та відновленого глутатіону (ВГ) [1].

Статистична обробка результатів проведена за допомогою системи Excel MS Office та методів параметричної статистики з використанням Т-критерію Стьюдента [2].

Результати та їх обговорення

На третю добу експерименту у нелікованих тварин спостерігались виразки (6,1±0,47) та сильна гіперемія слизової. Дослідження показників ПОЛ та антиоксидантної системи в гомогенаті шлунка показало, що рівень ТБК-реактантів достовірно перевищує такий показник у інтактних тварин в 2,1 рази, а концентрація відновленого глутатіону достовірно знижувалась у порівнянні з інтактними тваринами в 2,2 рази. Це свідчить про очевидну активацію вільнорадикальних механізмів ульцерогенезу, яка супроводжувалась пригніченням неферментативної ланки антиоксидантного захисту у нелікованих щурів. Експериментально з'ясовано, що введення індометацину щурам у великих дозах викликає, як правило, порушення функціонального стану печінки: інтенсифікацію перекисного окиснення мембран гепатоцитів, зменшення резерву відновленого глутатіону [11]. Тому об'єктом досліджень була також печінка. Наші дослідження підтвердили гепатотоксичність цього НПЗЗ, яка супроводжувалась достовірним по відношенню до інтакту збільшенням концентра-

Таблиця 2

Вплив екстракту "Локорин" на перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему білих щурів при індометациновій виразці шлунка (n=24)

Показник	Дослідні групи тварин			
	інтактні тварини	контрольні тварини (індометацинова виразка)	тварини, яких лікували локорином	тварини, яких лікували кверцетином
У гомогенаті шлунка				
ТБК-реактанти, нмоль/г	2,52±0,081	5,12±0,90*	3,92±1,25*	3,9±0,78*
ВГ, мкмоль/г	5,66±0,76	2,54±1,01*	5,09±0,63**	4,95±1,07**
У гомогенаті печінки				
ТБК-реактанти, нмоль/г	3,77±0,28	7,99±1,14*	5,23±0,32*/**	5,76±1,03*/**
ВГ, мкмоль/г	11,4±1,41	6,72±0,92*	8,44±0,76*/**	8,09±0,61*/**

Примітки:
1) * — розбіжність достовірна по відношенню до інтакту (p≤0,05);
2) ** — розбіжність достовірна по відношенню до контролю (p≤0,05);
3) n=6 — кількість тварин у кожній групі.

ції ТБК-реактантів у 2,1 рази та зменшенням рівня відновленого глутатіону в 1,7 рази.

Лікування екстрактом "Локорин" достовірно зменшувало виразкоутворення більш ніж у 2 рази в порівнянні з нелікованими тваринами (кількість виразок дорівнювала 3±0,29), набряк та гіперемія майже не спостерігались. Дослідження впливу "Локорину" у дозі 50 мг/кг на формування експериментальної виразки шлунка у білих щурів дозволило констатувати наявність противиразкової активності, яка склала 50,8%. Зміни показників ПОЛ та антиоксидантої системи мали спрямованість до нормалізації. Локалізація процесу ПОЛ на рівні шлунка при застосуванні екстракту "Локорин" підтверджувалась достовірним зменшенням вмісту ТБК-реактантів у гомогенаті печінки в 1,5 рази в порівнянні з нелікованими тваринами . Спостерігалось також достовірне підвищення глутатіонового захисту в 2 рази у гомогенаті шлунка та в 1,3 рази у гомогенаті печінки (визначали за вмістом ВГ та печінки). У гомогенаті шлунка рівень ТБК-реактантів був нижчий в 1,3 рази, ніж у нелікованих тварин.

Противиразкова активність препарату порівняння кверцетину в наших дослідженнях досягала 42,6%. Гальмування процесу ПОЛ під впливом кверцетину відобразилось достовірним до значень контрольної патології зменшенням ТБК-реактантів у гомогенаті шлунка та печінки в 1,3 та в 1,4 рази відповідно. З боку системи антиоксидантного захисту при застосуванні кверцетину спостерігалось достовірне підвищення ВГ у тканині шлунка та печінки.

Таким чином, в умовах експериментальної виразки шлунка у білих щурів доведена наявність противиразкової дії екстракту "Локорин", яка є співставлюваною за виразністю з ефектом кверцетину. Противиразковий ефект досліджуваного екстракту і препарату порівняння пов'язаний, вірогідно, зі здатністю поліфенольних сполук, які входять до їх складу, інгібувати ліпооксигеназу та пригнічувати синтез лейкотрієнів, які відіграють провідну роль у механізмі утворення НПЗЗ-індукованої виразки шлунка. Показано, що екстракт "Локорин" та кверцетин гальмують перебіг реакцій переокиснення ліпідів і підтримують ендогенні системи антиоксидантного захисту.

ВИСНОВКИ

Отримані результати показали що:

1. На моделі індометацинової виразки шлунка екстракт "Локорин" має виражену противиразкову активність, що відповідає аналогічній дії препарату порівняння кверцетину.

2. Отримані результати є підставою для проведення подальших досліджень з метою впровадження екстракту "Локорин" у медичну практику для лікування та профілактики НПЗЗ-індукованих виразок шлунка.

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. *Глянц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.*
3. *Набока О.І., Вороніна Л.М., Тимошенко О.П. та ін. //Лекарства — человеку: Сб. научн. статей. — Х., 2002. — Т. 17, №1. — С. 266-268.*
4. *Насонова В.А. //Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. — 1994. — №1. — С. 7-10.*
5. *Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности //Доклады АН СССР. — 1979. — С. 1513-1516.*
6. *Свинцицкий А.С. //Научно-практ. ревматол. — 2002. — №3. — С. 26-31.*
7. *Derelanko M.G., Long G.T. //Dig. Dislases and Sci. — 1980. — Vol. 25, №11. — P. 830-838.*
8. *Dequeker J., Hawkey C., Kahan A. et al. //Br. J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 37. — P. 946-951.*
9. *Fierro-Carrion G., Ram C.V. //Amer. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 80. — P. 775-776.*
10. *Hawkey C., Kahan A., Steinbruck K. et al. //Br. J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 37. — P. 037-945.*
11. *Henry D., Lim LL-Y., Garcia-Rodriguez L.A. et al. //Br. Med. J. — 1996. — Vol. 312. — P. 1563-1566.*
12. *Kapui Z., Boer K. //Arzneimittelforsch. — 1993. — Vol. 43. — P. 767-771.*
13. *Lichtenstein D.R., Syngal S., Wolfe M.M. //Arthritis Rheum. — 1995. — Vol. 38. — P. 5-18.*
14. *Mann J.F., Goering M. //Clin. Nephrol. — 1993. — Vol. 39. — P. 1-6.*
15. *Middleton E.Jr. //Adv. Exp. Med. Biol. —1998. — Vol. 439. — P. 175-182.*
16. *Yokozawa T., Chen CP., Dong E. et al. //Biochem. Pharmacol. — 1998. — Vol. 56, №2. — P. 213-222.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-99.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 21.03.2006 р.