

ПРОТИВИРАЗКОВА ДІЯ ЛІПОСОМАЛЬНОГО КВЕРЦЕТИНУ ПРИ СУБХРОНІЧНІЙ ВИРАЗЦІ ШЛУНКА В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Л. Шеремета

*Івано-Франківський державний медичний університет,
м. Івано-Франківськ*

У досліджах на білих щурах вивчали ефективність ліпосомального кверцетину (ЛК) при субхронічній аспіриновій виразці шлунка і порівнювали з еталонними антиоксидантами токоферолу ацетатом і кверцетином. При лікувально-профілактичному введенні тваринам з модельною патологією ЛК спостерігали достовірне зменшення глибини і обсягу виразкових уражень та пригнічення активності процесів ПОЛ. Отримані результати свідчать про здатність ЛК спричиняти лікувально-профілактичну противиразкову дію за рахунок антиоксидантного та мембранопротективного механізму дії.

Згідно із сучасними поглядами, виразкова хвороба є гетерогенним захворюванням, в розвитку якого важливу роль відіграють порушення рівноваги між активністю вільнорадикальних процесів (ВРП) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ) організму [1]. Ряд авторів пов'язують розвиток виразкового процесу в шлунку чи 12-палій кишці з підвищенням агресивних властивостей шлункового соку або зниженням захисної функції СО гастродуоденальної ділянки. Останніми десятиліттями проведено багато досліджень, присвячених з'ясуванню ролі ВРО в патогенезі ВХ [2, 3]. Їх результати свідчать про первинне виникнення гістоморфологічних порушень у СО гастродуоденальної ділянки, які призводять до посиленої генерації вільних радикалів. Ці зміни відбуваються на фоні зниження активності ферментів системи АОЗ, таких як глутатіон-редуктази, глутатіон-пероксидази, церулоплазмину (ЦП), каталази, супероксиддисмутази [4]. Тривале надлишкове накопичення продуктів ПОЛ спричиняє ішемічне пошкодження СО гастродуоденальної зони [5]. При стресових впливах, вживанні нестероїдних протизапальних засобів у СОШ генеруються вільні радикали [6], які спричиняють зрив у діяльності системи АОЗ через недостатність простагландинів, інтенсивність синтезу яких залежить від рівня цАМФ у клітині, а також від кількості іонів Са.

У лікуванні виразок шлунка та 12-палої кишки застосовують цілий ряд препаратів, що впливають як на різні фази перебігу виразкового процесу, так і попереджують утворення уражень або прискорюють їх загоєння. Флавоноїди, зокрема кверцетин, мають протизапальну дію, за рахунок пригнічення ліпооксигенази зменшують проникність судинної стінки, чинять антигеморагічну, антиоксидантну дію, застосовуються як допоміжні засоби у комплексі з іншими противиразковими середниками [6, 9]. Поєднання кверцетину з ліпосомами, що мають антигіпоксичну та антиоксидантну дію, сприяє посиленню протизапального, антиоксидантного та гастропротективного ефектів [3].

ПОСТАВЛЕННЯ ЗАВДАННЯ

Метою роботи було дослідження гастропротективного та противиразкового ефекту ліпосомального кверцетину при експериментальних субхронічних виразках шлунка у тварин.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Субхронічну виразку шлунка моделювали введенням ацетилсаліцилової кислоти перорально дозою 150 мг/кг протягом 3 днів

[10]. Тварини були поділені на такі групи: 1-ша група - отримували аспірин, неліковані; 2-га група - ліковані ЛК дозою 1 мг/кг (за кверцетином); 3-тя група – ліковані ЛК по 2 мг/кг (за кверцетином), 4 група – ліковані токоферолом; 5-та група – ліковані кверцетином у гранулах. Для оцінки антиульцерового ефекту ЛК його вводили внутрішньоочеревинно та порівнювали з антиоксидантами, які застосовують у комплексному лікуванні ВХ, кверцетином у гранулах, який вводили у шлунок в кількості 5 мг/кг, та токоферолу ацетатом, який вводили внутрішньом'язово, кількістю 18 мг/кг.

Тварин виводили з дослідів у умовах евтаназії у відповідні терміни, проводили забір крові для дослідження активності ПОЛ за методом [11] та шлунків для патоморфологічних досліджень [12], розраховували виразковий індекс.

При макроскопічному дослідженні шлунків у всіх тварин контрольної, нелікованої групи спостерігали глибокі і великі ураження СОШ з кількістю виразок від 3 і більше (77%) або 1 велика виразка (11%), у 11% тварин відмічений набряк та крововиливи без ерозивно-виразкових уражень, летальність становила 11% (табл. 1). Виразковий індекс дорівнював 2.

Таблиця 1- Показники макроскопічного вивчення дії ЛК та референс-препаратів у тварин з аспіриною виразкою при лікувально-профілактичному режимі введення

Група тварин	Виживаність, %	Кількість тварин з виразками, %	Виразковий індекс
Контрольна патологія	88	100	2,0
ЛК, 1 мг/кг	100	44 ¹	0,44 ¹
ЛК, 2 мг/кг	100	44 ¹	0,55 ¹
Токоферол, 18 мг/кг	100	66 ^{1,2}	0,88 ^{1,2,3}
Кверцетин, 5 мг/кг	100	88 ^{2,3}	1,32 ^{1,2,3}
<i>Примітка.</i> 1- $p < 0,05$ порівняно з контролем; 2- $p < 0,05$ порівняно з лікованими ЛК по 1 мг/кг; 3- $p < 0,05$ порівняно з лікованими ЛК по 2 мг/кг			

Введення ЛК в лікувально-профілактичному режимі привело до покращання загального стану тварин з модельною патологією, а також сприяло зменшенню проявів виразкової деструкції в СОШ, що проявилось зменшенням кількості та розмірів виразок, а також 100% виживаністю тварин. У серії із застосуванням ЛК в кількості 1 мг/кг тільки 11% тварин мали ерозивні ураження в ділянці малої кривизни шлунка, в той час як у 33% спостерігали набряк слизової та поодинокі дрібні крововиливи, а у решти тварин змін на слизовій не відмічено. Виразковий індекс становив 0,44 ($p < 0,05$; табл. 1).

При введенні тваринам з аспіриною виразкою ЛК кількістю 2 мг/кг у 11% були ерозивні пошкодження, а у 33% відмічені набряк СОШ та численні крововиливи. Виразковий індекс – 0,55 ($p < 0,05$).

У групі тварин, лікованих кверцетином, укривання виразками розвинулось у 55% тварин, а кількість виразок та їх розміри були меншими, ніж у нелікованих щурів; у 33% слизова шлунка була набрякла та гіперемійована з поодинокими крововиливами; у 11% щурів слизова була без видимих змін. Усі тварини цієї експериментальної групи вижили. Виразковий індекс дорівнював 1,32.

Введення референс-препарату токоферолу ацетату при даній моделі виразки теж мало позитивний вплив. Ерозивно-виразкові ураження малої кривизни шлунка виникли у 33% щурів, ще у 33% був виражений набряк слизової із крововиливами. Усі тварини дожили до закінчення експерименту. Виразковий індекс – 0,88 ($p < 0,05$; табл. 1).

Визначення противиразкової активності (ПА) ЛК та препаратів порівняння при лікувально-профілактичному режимі введення показало наступне.

У групах тварин, лікованих ЛК, відмічали високу противиразкову активність, яка становила 78% при дозуванні 1 мг/кг та 73% – при дозуванні 2 мг/кг (рис. 1).

При лікуванні аспіринової виразки токоферолом пошкодження СОШ зменшувалися за глибиною і обсягом порівняно з контролем, але гастропротективні і репаративні властивості цього препарату були значно меншими, а його ПА становила 56% (рис. 1).

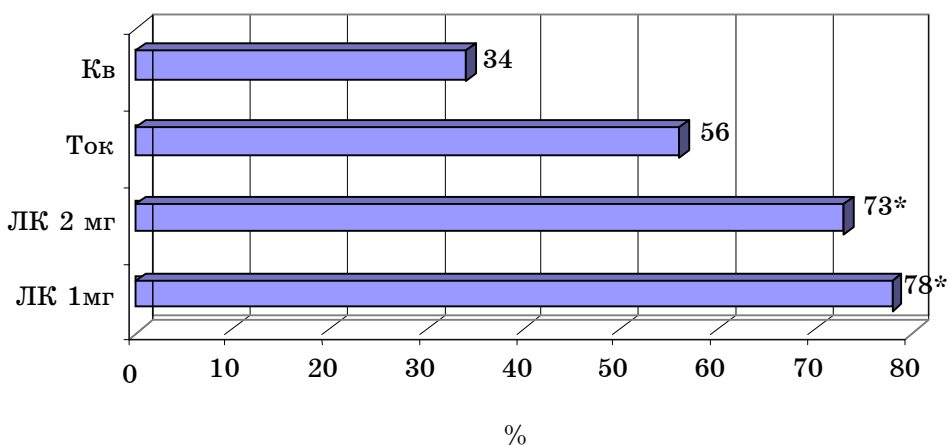


Рисунок 1 – Противиразкова активність ЛК та препаратів порівняння при лікувально-профілактичному режимі введення у щурів з аспіриновою виразкою. Ток – токоферол; Кв- кверцетин; * $p < 0,05$ порівняно з референс-препаратами

Введення кверцетину в гранулах виявляло незначну ПА, яка становила 34% (рис. 1).

Дослідження показників, що характеризують активність процесів ПОЛ, було проведене на час закінчення експерименту. Як показники стану ліпопероксидації нами оцінювався вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ (ДК та ТВК-АП) у сироватці крові.

Посилення активності процесів ПОЛ у нелікованих тварин з модельованою виразковою патологією проявилось у збільшенні вмісту ТВК-АП та ДК у сироватці крові. Зокрема, кількість ТВК-АП зросла на 14% порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$; рис. 2), а рівень ДК підвищився на 13% ($p < 0,05$; рис. 3).

При лікуванні тварин ЛК відмічали суттєве зменшення активності ліпопероксидації порівняно з контрольною групою. При введенні ЛК в кількості 1 мг/кг рівень ТВК-АП зменшувався на 12% ($p < 0,05$; рис. 2), а при 2 мг/кг – на 11% ($p < 0,05$; рис. 2). Дані показники достовірно відрізнялися від аналогічних у групах порівняння, лікованих препаратами, і практично дорівнювали таким самим у інтактних тварин.

У сироватці крові тварин, які отримували лікування токоферолом, теж відмічали зменшення активності ПОЛ: ТВК-АП – на 6%, а ДК – на 8%, порівняно з контролем ($p < 0,05$; рис. 2, 3). В той самий час, вміст цих продуктів був достовірно вищим, ніж у лікованих ЛК тварин ($p < 0,05$).

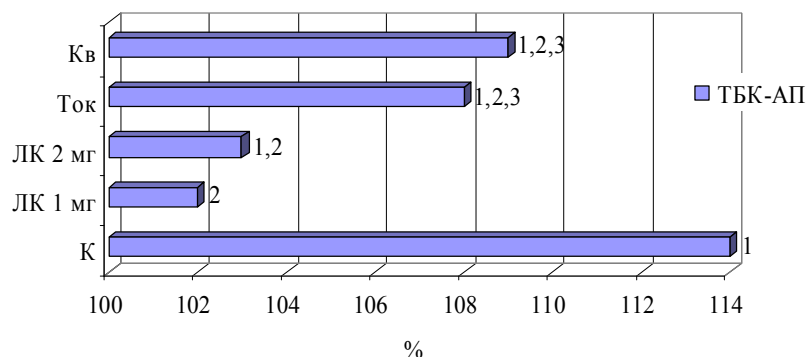


Рисунок 2 – Вплив ЛК та препаратів порівняння на вміст ТБК-АП у сироватці крові тварин з аспіриновою виразкою при лікувально-профілактичному режимі введення. Показники інтактних тварин взяті за 100%.

Кв – кверцетин; Ток – токоферол.

Примітка. 1- $p < 0,05$ порівняно з інтактними; 2 - $p < 0,05$ порівняно з контролем; 3 - $p < 0,05$ порівняно з лікованими ЛК при обох дозуваннях

Антиоксидантна дія кверцетину була незначною, що проявилось у найменшому серед досліджуваних груп зниженні активності процесів ПОЛ. Так, рівень ТБК-АП зменшувався на 5% порівняно з контрольною патологією, а кількість ДК – на 4%, що не було статистично достовірним ($p > 0,05$; рис. 2, 3).

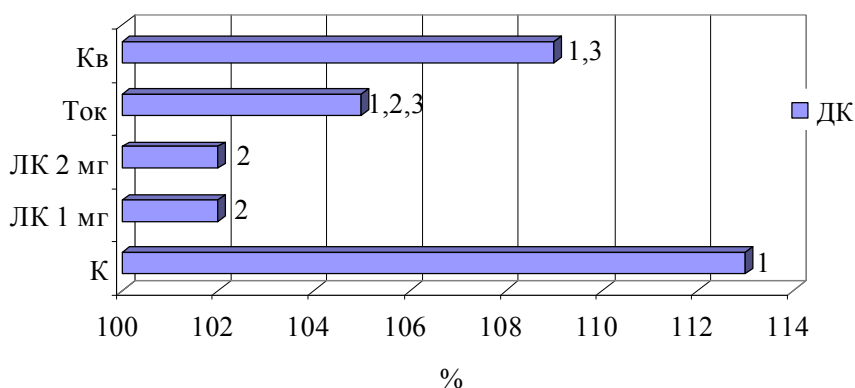


Рисунок 3 – Вплив ЛК та препаратів порівняння на вміст ДК у сироватці крові тварин з аспіриновою виразкою при лікувально-профілактичному режимі введення. Показники інтактних тварин взяті за 100%.

Кв – кверцетин; Ток – токоферол;

Примітка. 1- $p < 0,05$ порівняно з інтактними; 2 - $p < 0,05$ порівняно з контролем; 3 - $p < 0,05$ порівняно з лікованими ЛК при обох дозуваннях

Пригнічення активності процесів ПОЛ під впливом ЛК сприяло значному зменшенню об'ємів деструктивних процесів у слизовій оболонці шлунка.

Отримані нами дані свідчать про виражену противиразкову активність ЛК при лікувально-профілактичному введенні його в умовах субхронічної аспіринової виразки шлунка.

ВИСНОВКИ

1 ЛК дозами 1 і 2 мг/кг (за кверцетином) проявляє виражену противиразкову дію при модельованих аспіринових виразках у тварин.

2 Противовиразкова активність ЛК при даній модельній патології становила 73-78% і була достовірно вищою за ПА референс-препаратів.

3 ЛК завдяки поєднаній дії кверцетину і ліпосом пригнічує активність процесів ліпопероксидації, сприяє збереженню та відновленню структури мембран епітеліоцитів шлунка, чим зменшує обсяги деструкції.

4 Противовиразкова ефективність ЛК достовірно вища за активність препаратів порівняння – еталонних антиоксидантів.

Перспективним є, на нашу думку, подальше дослідження противиразкової активності ЛК при моделюванні інших варіантів виразок з метою розроблення рекомендацій для клінічних досліджень.

SUMMARY

ANTIULCEROUS ACTIVITY OF LIPOSOMAL QUERCETIN AT EXPERIMENTAL SUBACUTE GASTRIC ULCER

Sheremeta L.

Ivano-Frankivsk State Medical University

In experiments on the white rats studied efficiency of Liposomal Quercetin at the subacute aspirin-induced gastric ulcer and compared to the standard antioxidants tocopherol acetate and Quercetin Granules. In case of treating-profilactical introduction of LQ to the animals with the ulcers the reliable reduction of depth and volume of ulcerous defects and oppression of activity of lipid peroxidation processes was shown.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Скрипник І.М., Тарасенко Л.М. Дизрегуляція метаболічних процесів – провідний механізм патогенезу виразкової хвороби // Гастроентерологія: Міжвідомчий збірник. – Дніпропетровськ. – 2000. – Випуск 30. – С. 108-115.
2. Middleton E. et al. The effects of plant flavonoids on Mammalian cells: implications for inflammation, Heart Disease and Cancer // Pharmacol. Rev. – 2000. - Vol. 52, N4. - P.673-751.
3. Martin M., La – Casa O., Marcon-de-la Lastra C. et al. Antioxidant mechanisms involved in gastroprotective effect of quercetin // Z. Naturforsch. J. – 1998. – Vol. 53, N 3. - P. 82-88.
4. Звершхановский Ф.А., Вайнштейн С.Г. Свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантная система в патогенезе гастродуоденальных язв // Врачебное дело. – 1987. - № 9. – С. 42-47.
5. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дахер Джордж М. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - № 1 (7). – С. 49-51.
6. Звартау Э.Э., Рысс Е.С. Фармакотерапия гастродуоденальных язв.- Санкт-Петербург: Наука, 1992.- 174с.
7. Звершхановский Ф.А., Симонян М.А., Вайнштейн С.Г., Грищенко Г.П. Протективное действие супероксиддисмутазы на поражение слизистой оболочки желудка крыс при эмоционально-болевым стрессе // Вопросы мед. химии. – 1987. - № 3. – С. 49-53.
8. Аруин Л.И., Чикунова Б.З., Трубицына И.Е. Патоморфология и некоторые вопросы морфогенеза экспериментальных язв желудка // Актуальные вопросы гастроэнтерологии.- М., 1976.- Т.2.- С.97-109.
9. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки.- Харьков: Основа, 1997.- 240с.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації) / За ред. члена-кореспондента АМН України О.В. Стефанова. – Київ, 2001. - С.334-352.
11. Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича.- М.: Медицина, 1977.- С.63-68.
12. Меркулов Г.А. Курс патолого-гистологической техники. – Ленинград: Медицина, 1969. – 422 с.

Шеремета Л., доцент, Івано-Франківський ДМУ, м. Івано-Франківськ

Надійшла до редакції 29 жовтня 2007 р.