

УДК 615.243.4:616.33-002.2:547.459.5:547.972.35

І.А. ЗУПАНЕЦЬ, Т.С. САХАРОВА, О.О.АНДРЕЄВА, А.М. СЕМЕНОВ

Національний фармацевтичний університет

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КОМБІНАЦІЇ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ З КВЕРЦЕТИНОМ В УМОВАХ ХРОНІЧНОГО ОЦТОВОКИСЛОГО УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

За результатами макроскопічних досліджень в умовах субхронічного оцтовокислого ураження шлунка щурів встановлено виражену гастропротекторну дію комбінації похідних глюкозаміну з кверцетином. Доведено значну перевагу над препаратами порівняння кверцетином та сукральфатом. Визначено, що одним зі шляхів реалізації гастропротекторної дії комбінації похідних глюкозаміну з кверцетином є вплив на місцевий (гастродуоденальний) механізм маніфестації та розвитку виразки шлунка. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальшого дослідження комбінації з метою створення високоефективного вітчизняного гастропротекторного лікарського засобу.

Ключові слова: виразка шлунка; кверцетин; глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін

ВСТУП

На теперешній встановлено, що виразка шлунка та дванадцятипалої кишки є найчастішою серед захворювань шлунково-кишкового тракту: в Україні на ВШ страждає від 1,5% до 5% дорослого населення, а в країнах, що розвиваються, – близько 10%; у країнах Західної Європи 3% населення потребує тривалого лікування внаслідок ВШ [1-3]. Такий стан захворюваності на ВШ потребує адекватного, ефективного, нешкідливого та економічно вигідного лікування. Існуючий на теперішній час в Україні асортимент лікарських засобів для лікування ВШ не зовсім відповідає вищеназваним вимогам, тому що це поліетіологічне захворювання, а лікарських засобів серед представлених на фармацевтичному ринку України, дія яких спрямована одночасно на всі ланки патогенезу ВШ, майже немає. Це спонукає вчених до розробки та створення нових комбінацій лікарських засобів, які б впливали на більшість ланок етіопатогенезу ВШ.

Зважаючи на те, що на сьогодні механізмами розвитку ВШ вважаються місцеві, нейрогуморальні, активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та вільнорадикальних процесів [2, 4-10], доцільним є створення нового комбінованого лікарського засобу, компоненти якого забезпечу-

вали б вплив на більшість ланок патогенезу ВШ. Вищенаведене та досвід сучасних вчених стали підґрунтям для створення комбінації для лікування ВШ, компонентами якої обрані антиоксидант фенольної природи кверцетин та похідні глюкозаміну (пГА) – глюкозаміну гідрохлорид (ГА г/х) та N-ацетилглюкозамін (N-ацГА) (комбінація пГА+Кв). Обрані компоненти за рахунок антиоксидантних, мембраностабілізуючих і протизапальних властивостей кверцетину та тих, що відновлюють вміст ендогенних ГА, репаративних та протизапальних властивостей похідних ГА повинні забезпечити гастропротекторну дію комбінації пГА+Кв.

Метою нашої роботи стало визначення механізму гастропротекторної дії комбінації пГА+Кв на основі кверцетину й похідних ГА шляхом проведення дослідження лікувальної дії комбінації пГА+Кв в порівнянні з кверцетином та сукральфатом на моделі субхронічного ураження слизової оболонки шлунка, викликаного оцтовою кислотою [4].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відомо, що найбільш адекватною до ВШ у людини є модель хронічного ураження слизової оболонки шлунка, викликаного безпосереднім введенням оцтової кислоти до підсерозного шару шлунка при оперативному втручанні. Перебіг оцтовокислої виразки шлунка у щу-

© І.А. Зупанець, Т.С. Сахарова, О.О.Андрєєва,
А.М. Семенов, 2012

рів відрізняється від перебігу інших моделей тим, що до виразкового процесу є залученими усі шари шлункової стінки, відзначається ексудация і лейкоцитарна інфільтрація слизового, підслизового і м'язового шарів шлунка поблизу виразки [4].

Лікувальну дію комбінації пГА+Кв в дозі 100 мг/кг, препаратів порівняння гранул кверцетину в дозі 180 мг/кг і таблеток сукральфату в дозі 240 мг/кг оцінювали за їх впливом на перебіг модельної виразки слизової оболонки шлунка (СОШ) в порівнянні з групою контрольної патології. Виразку шлунка у щурів викликали безпосереднім введенням 30% розчину оцтової кислоти до підсерозного шару шлунка при оперативному втручанні. Спостереження за тваринами та введення препаратів у визначених дозах після моделювання виразкового ураження шлунка тривало 12 діб, починаючи з першої післяопераційної доби. Після завершення експерименту білі щури усіх груп підлягали евтаназії під ефірним наркозом [4]. З метою оцінки інтенсивності патологічного процесу та ефективності досліджуваних препаратів у процесі макроскопічного аналізу оцінювали стан СОШ щурів за такими критеріями: відсоток тварин з виразковими ураженнями СОШ, кількість і площа виразок, ерозій та геморагій у балах, розраховували виразковий індекс (ВІ), ступінь відновлення складчастості, ступінь зменшення гіперемії у відсотках та визначали противиразкову активність у відсотках [4]. З метою оцінки впливу препаратів, що досліджуються, на стан СОШ щурів використовували інтегральний показник – гастропротекторну дію у відсотках, значення якої є середнім арифметичним трьох показників: ступеня відновлення складчастості (у відсотках), ступеня зменшення гіперемії (у відсотках) та противиразкової активності (у відсотках). Результати наведені у табл. 1-3.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного макроскопічного дослідження СОШ щурів установлено, що відтворення експериментальної виразки у щурів з групи контрольної патології відбувалось у 100% тварин. Візуально на СОШ щурів з групи контрольної патології спостерігали кратероподібний виразковий дефект з грануляційним валом по периметру – виразкове ураження становило $18,8 \pm 0,6$ балів (табл. 2), гіперемію та порушення складчастості СОШ – у 100% тварин (табл. 1). Останнє також свідчить про наявність запального процесу, атрофічні та некротичні зміни в СОШ.

У групі тварин, яких в умовах оцтовокислої виразки шлунка лікували комбінацією пГА+Кв в умовнотерапевтичній дозі 100 мг/кг, спостері-

гали пригнічення запалення і репарацію дефектів СОШ, що віддзеркалилось в інтегральному показникові – гастропротекторній дії, значення якої становить 64,2% (табл. 3). Значення ступеня відновлення складчастості становить 65%, що у сукупності зі ступенем зменшення гіперемії на рівні 60% свідчить про виражені протизапальні властивості комбінації пГА+Кв (табл. 1). Значна противиразкова активність (67,73%) віддзеркалює виражені репаративні властивості комбінації пГА+Кв, які підтверджує значення ВІ – 6,06, що в 3 рази менше за ВІ (18,78) в групі контрольної патології (табл. 2).

Таблиця 1

СТУПІНЬ ЗМЕНШЕННЯ ГІПЕРЕМІЇ ТА СТУПІНЬ ВІДНОВЛЕННЯ СКЛАДЧАСТОСТІ СОШ ЩУРІВ В УМОВАХ ВИРАЗКИ ШЛУНКА, ВИКЛИКАНОЇ ОЦТОВОЮ КИСЛОТОЮ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНАЦІЇ ПГА+КВ, КВЕРЦЕТИНУ ТА СУКРАЛЬФАТУ

Умови досліджу	Доза, мг/кг	п	Ступінь зменшення гіперемії, %	Ступінь відновлення складчастості, %
Контрольна патологія	–	9	–	–
Комбінація пГА+Кв	100,0	9	60,0	65,0
Кверцетин	180,0	9	35,0	45,0
Сукральфат	240,0	9	45,0	35,0

Макроскопічне дослідження стану СОШ щурів, яких в умовах оцтовокислої виразки шлунка лікували препаратами порівняння гранулами кверцетину та сукральфатом, дозволило встановити у них помірну гастропротекторну дію – 38,89 та 43,44% (табл. 3). Так, під впливом кверцетину в дозі 180 мг/кг та сукральфату в дозі 240 мг/кг відбувається помірне покращення стану СОШ, що відбивається ступенем відновлення складчастості на 45 та 35% відповідно, пригнічення запалення – ступінь зменшення гіперемії становить 35 та 45% відповідно і репарації дефектів СОШ – на 36,69 та 50,32% відповідно, а їх гастропротекторна дія складає 38,89 та 43,44% відповідно (табл. 3).

Порівняльний аналіз показників (табл. 1-3), які характеризують стан СОШ щурів в умовах оцтовокислої виразки шлунка, дозволяє зробити висновок про перевагу комбінації пГА+Кв над препаратами порівняння гранулами кверцетину та сукральфатом. Лікувальна дія комбінації пГА+Кв відбивається у відновленні складчастості на 65% та свідчить про перевагу за здатністю покращувати мікроциркуляцію крові та трофічні процеси в СОШ над кверцетином (45%)

Таблиця 2

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ПГА+КВ, КВЕРЦЕТИНУ ТА СУКРАЛЬФАТУ НА ВИРОЗКОУТВОРЕННЯ СОШ У ЩУРІВ В УМОВАХ ВИРАЗКИ ШЛУНКА, ВИКЛИКАНОЇ ОЦТОВОЮ КИСЛОТОЮ

Умови досліджу	Доза, мг/кг	n	Тварини з пошкодженнями СОШ, %	Площа пошкоджень, бали	ВІ, у.о	Противираzkова активність, %
Контрольна патологія	—	9	100,0	18,78±0,62	18,78	—
Комбінація пГА+Кв	100,0	9	100,0	6,06±0,43*	6,06	67,73
Кверцетин	180,0	9	100,0	11,89±0,41*	11,89	36,69
Сукральфат	240,0	9	100,0	9,33±0,51*	9,33	50,32

Примітки:

1. * – відхилення показника достовірне щодо контролю, $p \leq 0,05$;
2. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 3

ГАСТРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ КОМБІНАЦІЇ ПГА+КВ, КВЕРЦЕТИНУ ТА СУКРАЛЬФАТУ В УМОВАХ ВИРАЗКИ ШЛУНКА У ЩУРІВ, ВИКЛИКАНОЇ ОЦТОВОЮ КИСЛОТОЮ

Препарат	Доза, мг/кг	n	Ступінь відновлення складчастості, %	Ступінь зменшення гіперемії, %	Противираzkова активність, %	Гастропротекторна дія, %
Комбінація пГА+Кв	100,0	9	65,0	60,0	67,73	64,24±1,39
Гранули кверцетину	180,0	9	45,0	35,0	36,69	38,89±1,89
Сукральфат	240,0	9	35,0	45,0	50,32	43,44±2,75

і сукральфатом (35%) у 1,4 та 1,9 рази відповідно. За протигіперемічною активністю комбінація пГА+Кв (60%) має перевагу над гранулами кверцетину (35%) та сукральфатом (45%) у 1,7 і 1,3 рази відповідно (табл. 1). За здатністю сприяти репарації виразкових дефектів комбінація пГА+Кв (67,73%) переважає кверцетин (36,69%) та сукральфат (50,32%) у 1,9 та 1,4 рази відповідно (табл. 2). Взагалі за вираженістю гастропротекторної дії в умовах хронічної оцтовокислої виразки шлунка у щурів комбінація пГА+Кв (64,24%) має перевагу над кверцетином (38,89%) у 1,7 рази та над сукральфатом (43,44%) – у 1,5 рази.

ВИСНОВКИ

За результатами макроскопічних досліджень в умовах хронічної оцтовокислої виразки шлунка у щурів встановлено виражену гастропротекторну дію комбінації пГА+Кв, яка має значиму (у 1,5–1,7 разу) перевагу над препаратами порівняння – кверцетином та сукральфатом.

За результатами досліджень встановлено, що одним зі шляхів реалізації гастропротекторної дії комбінації пГА+Кв є вплив на місцевий (гастроудоденальний) механізм маніфестації та розвитку виразки шлунка.

Отримані результати досліджень в умовах хронічної оцтовокислої виразки шлунка у щурів, яка характеризується місцевим (гастроудоденальним) механізмом розвитку, дають змогу

рекомендувати комбінацію на основі похідних глюкозаміну з кверцетином для подальших досліджень з метою створення високоефективного вітчизняного гастропротекторного засобу.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Верткин А.Л. Острые поражения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в общемедицинской практике / [А.Л. Верткин, Е.И. Горулева, В.С. Иванов и др.]/РМЖ. – 2009. – №1. – С. 6-11
2. Ковалев В.Б. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина [обзор литературы] / В.Б. Ковалев, В.В. Ковган, Е.Ю. Колчина // Укр. мед. альманах. – 1999. – Т. 2, №4. – С. 176-184.
3. Передерий В.Г. Современные представления о причинах возникновения и лечении язвенной болезни / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Журн. «Мистецтво лікування» – 2007. – 2(38).
4. Яковлева Л.В. Экспериментальне вивчення нових противираzkових препаратів / Л.В. Яковлева, Г.В. Оболенцева, Л.П. Брюзгінова // У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомен.] / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 321-333.

5. Chi Y.S. Effects of Naturally Occurring Prenylated Flavonoids on Enzymes Metabolizing Arachidonic Acid: Cyclooxygenases and Lipoxygenases / Y.S. Chi, H.G. Jong, K.H. Son et al. // Biochemistry and Pharmacol. – 2010. – №62. – P. 1185-1191.
6. Ezer E. Prevention of experimental gastric ulcer in rats by a substances which increases biosynthesis of acid Mucopolysaccharides/ E. Ezer, L. Szporny //J. Pharm. Pharmacol. – 1990. – Vol.22, №2. – P. 143-159.
7. Ferguson L.R. Role of plant polyphenols in genomic stability / L.R. Ferguson // Mutation Res. – 2001. – №475. – P. 89-111.
8. Haraguchi H. Protection against oxidative damage by dihydroflavonols in Engelhardtia chrysolepis / H. Haraguchi, Y. Mochida, S. Sakai et al. // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2006. – Vol. 60, №6. – P. 945-948.
9. Keogh J.P., Allen A., Garner A. Relationship between gastric mucus synthesis, secretion and surface gel erosion measured in amphibian stomach in vitro //Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2007. – Vol. 24, №11. – P. 844-849.
10. Livingston E.H. The stomach as a system and the pathogenesis of experimental ulcer / E.H. Livingston // Medical Hypotheses. – 2003. – V. 41, №2. – P. 173-176.

УДК: 615.243.4:616.33-002.2:547.459.5:547.972.35

И.А. Зупанец, Т.С. Сахарова, Е.А. Андреева, А.Н. Семенов

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ГАСТРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ КОМБИНАЦИИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗАМИНА С КВЕРЦЕТИНОМ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО УКСУСНОКИСЛОГО ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

В данной работе в результате макроскопических исследования в условиях субхронического уксуснокислого поражения слизистой оболочки желудка у крыс установлено выраженное гастропротекторное действие комбинации производных глюкозамина с кверцетином. Доказано значительное преимущество над препаратами сравнения кверцетином и сукральфатом. Определено, что одним из путей реализации гастропротекторного действия комбинации производных глюкозамина с кверцетином является влияние на местный (гастродуоденальный) механизм манифестации и развития язвы желудка. Полученные результаты есть обоснованием дальнейших исследований с целью создания высокоэффективного отечественного гастропротекторного лекарственного средства

Ключевые слова: язва желудка; кверцетин; глюкозамина гидрохлорид; N-ацетилглюкозамин.

UDC: 615.243.4:616.33-002.2:547.459.5:547.972.35

I.A. Zupanets, T.S. Sakharova, O.O. Andreeva, A.M. Semenov

EXPERIMENTAL STUDY OF GASTROPROTEKTIV OF ACTION OF COMBINATION ON BASIS OF DERIVATES OF GLYUKOZAMINA WITH QUERCETINUM IN THE CONDITIONS OF CHRONIC ACETATE DEFEAT OF MUCOUS MEMBRANE OF STOMACH

In this work as a result of macroscopic research in the conditions of chronic acetate defeat of mucous membrane of stomach for rats, which is characterized the gastro-duodenal mechanism of development, the expressed gastroprotectiv action of combination of derivates of glukozamine is set with Quercetinum. Considerable advantage is well-proven above preparations of comparison: by the granules of Quercetinum and Sukralfatum. It is certain that one of ways of realization of gastroprotectiv action of combination of derivates of glukozamine with Quercetinum there is influence on the local (gastro-duodenal) mechanism of manifestation and development of gastric ulcer. The got results enable to recommend combination for further researches with the purpose of creation high-efficiency domestic gastroprotectiv of medication

Key words: gastric ulcer; Quercetinum; glukozamine hydrochloraide; N-acetilglukozamine

Адреса для листування:

61022, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Кафедра клінічної фармації

з фармацевтичною опікою НФАУ.

Тел. (057) 706-30-67.

Надійшла до редакції:

08.02.2012