УДК: 612.323:612.351.5

• 'Л. Я. Штанова, канд.біол.н., ст. н. с. від. заг. фізіол.
'Т. М. Говоруха, канд.біол.н., ст. н. с. від. заг. фізіол.
[1]Т. В. Вовкун, інж. II кат. від. фізіол. кровообігу
[1]В. А. Барановський, провід. інж. від. фізіол. кровообігу
[1]В. М. Бабан, інж. І кат. від. заг.фізіол.
[1]П. І. Янчук, д.біол.н., ст. н. с., зав. від. фізіол. кровообігу
[1]С. П. Весельський, д.біол.н., ст. н. с. від. аг. фізіол.
[2]К.В.Гарник, канд.мед.н., ас. каф. фітотерап., гомеоп. та біоенергоінформ. мед.

• ^т^ський національний університет ім. Тараса Шевченка
[2]Київський медичний університет Української асоціації народної медицини

ГАСТРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ КОРВІТИНУ ПРОТИ УШКОДЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ ЩУРІВ, ІНДУКОВАНИХ 80% ЕТАНОЛОМ

На слизову оболонку шлунку (СОШ) постійно діють потенційно небезпечні екзогенні та ендогенні фактори, такі як хімічні компоненти їжі, різні лікарські препарати, нікотин, жовчні кислоти, бактерії, зокрема *Helicobacter pylori, та ін.* Небезпека їх дії криється в тому, що вони можуть руйнувати шар пристінкового слизу, гальмувати синтез простагландинів, зменшувати місцевий кровотік, і завдяки цьому послаблювати функціонування захисних механізмів СОШ. Для усунення різних форм патологій шлунку сучасна медицина має великий арсенал синтетичних ліків, проте вони, як правило, викликають небажані побічні ефекти. Як альтернативні чи додаткові до основної терапії засоби у лікуванні шлункових хвороб можуть бути використані природні сполуки з великим терапевтичним потенціалом, і зі значно меншою токсичністю. До таких сполук, зокрема, відносять флавоноїди - клас натуральних поліфенолів рослинного походження. Позитивна дія флавоноїдів на організм людини була відома задовго до того, як їх почали виділяти і вивчати як ефективні субстанції, проте інтерес до них зберігається й понині. Найбільш досліджуваним флавоноїдом є кверцетин (КВ). У шлунку КВ має антиспазматичні, антимікробні, протизапальні, антиоксидантні [13], антисекреторні, антиульцерогенні [30] властивості, що ілюструє його перспективність як терапевтичного засобу при гострих та хронічних хворобах даного органу. Раніше нами було показано, що КВ, виділений нашими співробітниками з гречаної соломи, запобігає гострим ураженням СОШ 80% етанолом та індометацином, посилюючи в ній продукцію простагландинів, зменшуючи перекисне окиснення ліпідів і секрецію хлористоводневої кислоти (ХК) [10].

Одним із аспектів застосування будь-якого препарату є його біодоступність. КВ - сполука з низькою біодоступністю. Він розчинний в лужних розчинах, слабкорозчинний в етанолі і майже нерозчинний у воді, що тривалий час було перешкодою ефективного його використання в клініці. Вітчизняні вчені створили першу в світі водорозчинну форму КВ - препарат "Корвітин" (КОР). Наразі, КОР успішно застосовують при лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію, хронічну серцеву недостатність, інфаркт міокарда [5]. В експерименті у КОР виявили нейропротекторну дію [9], позитивний вплив на вуглеводний обмін [8], на екскреторну функцію нирок [1], на кровообіг у сітківці ока [4]. Дослідження гастропротекторних властивостей і механізмів дії КОР у шлунку до цього часу ніхто не проводив. Існують дані , що КОР має сильні антиоксидантні властивості, тому сприяє відновленню функцій пошкоджених клітинних мембран, покращує регіонарний кровообіг [6]. Виходячи з цього, ми вважаємо, що даний препарат може посилювати резистентність СОШ у разі дії на неї агресивних факторів, зокрема етанолу.

Метою роботи було дослідити ефекти препарату "Корвітин" на слизову оболонку шлунку щура при дії на неї 80% етанолу та виявити фізіологічні механізми, на яких базуються ці ефекти.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали: 80% етанол, корвітин (ЗАТ Борщагівський хім.-фарм. завод), папір для хроматографії типу FM1, набори реактивів для визначення концентрації малондіальдегіду (МДА) у тканині СОШ, екстракції та розділення вільних амінокислот шлункового соку. Захисну дію КОР досліджували на етаноловій моделі виразки. Гострі досліди проводили на самках білих щурів масою 200-250 г. В усіх серіях експериментів тварин за 24 год. до початку досліджень поміщали у спеціальні клітки з піднятим сітчастим дном, відбирали їжу, залишаючи вільний доступ до водопровідної води. У кожній експериментальній групі перебувало від 6 до 8 щурів, кількість таких груп дорівнювала 13. Ураження СОШ етанолом проводили за методом Морімото з незначними модифікаціями [20]. 24 щурі розділили на 4 групи. Тваринам першої групи (норма) внутрішньошлунково вводили фізіологічний розчин (5 мл/кг). В інших групах щурі за 1 год до введення етанолу одержували фізіологічний розчин (контроль) чи КОР, розчинений у фізіологічному розчині (2,5 мг/кг і 5,0 мг/кг, об'єм 5 мл/кг). Через 1 год після інстиляції в шлунок 80% етанолу (5 мл/кг), щурів виводили з досліду методом

цервікальної дислокації, шлунки видаляли з черевної порожнини, розрізали вздовж великої кривизни, викладали на лід і промивали охолодженим фізіологічним розчином, після чого досліджували слизову оболонку, рахуючи індекс уражень (ІУ) для кожної тварини наступним чином:

ІУ = (кількість ушкоджень типу І) + (кількість ушкоджень типу ІІ) + (кількість ушкоджень типу ІІІ), де

ушкодження типу І - це присутність окремих крапкових крововиливів у підслизовому шарі;

ушкодження типу ІІ - присутність масивних крововиливів;

ушкодження типу ІІІ - виразки та ерозії в слизовій оболонці [31].

Відразу ж після закінчення даної процедури залозисту частину СОШ ретельно зішкрібали для визначення вмісту ТБК-реактивних сполук [7]. Суть методу полягає в тому, що за високої температури у кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс із максимумом поглинання світла при довжині хвилі 532 нм. Концентрацію МДА у гомогенаті СОШ виражали в нмоль/г тканини.

Шлункову секрецію досліджували за Шеєм на щурах із перев'язаним пілорусом [28]. Щурів наркотизували тіопенталом натрію (3,5 мг/100 г, в/о). Відкривши черевну порожнину, на область пілородуоденальної зв'язки накладали лігатуру і негайно, за допомогою металевої орогастральної трубки в шлунок уводили фізіологічний розчин (5 мл/кг, контроль) чи КОР, розчинений у фізіологічному розчині (2,5 мг/кг чи 5 мг/кг, об'ємом 5 мл/кг). Після 0 - 4 год. перев'язки пілоруса тварин забивали, шлунки видаляли, а їх вміст збирали у градуйовані конічні пробірки. У зібраних пробах шлункового соку визначали: загальний об'єм секрету (мл/щура), дебіт ХК (мкмоль/год), дебіт загального білка (мг/год), концентрацію гексозаміну (мг%) та вільних амінокислот (мг%). Для дослідження кількості загального білка, концентрації гексозаміну і вільних амінокислот від кожної проби шлункового соку відбирали 0,2 мл, решту - центрифугували протягом 10 хв. при 3500 об/хв. Після закінчення процедури супернатант обережно переносили у хімічні склянки, додавали 5 мл дистильованої води, визначали pH (іономір марки "pH 150") і титрували розчином 0,01 N №ОН до pH=7,0, щоб визначити дебіт ХК.

Загальну кількість білка встановлювали спектрофотометрично за біуретовою реакцією [3]. У хімічну пробірку вносили певну кількість досліджуваного розчину, що містив 0,1-2,0 мг білка, додавали дистильовану воду до 2 мл, 2 мл 6% розчину №ОН і 0,2 мл реактиву Бенедикта. Вміст пробірки перемішували і залишали при кімнатній температурі. Через 15 хв зразки спектрофотометрували при 330 нм. Одночасно будували калібрувальну криву, за допомогою якої в досліджуваному розчині розрахову-

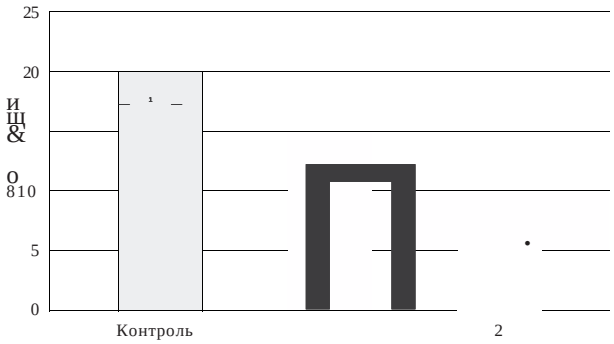

Рис. 1. Зміни індексу уражень слизової оболонки шлунку щурів, індукованих 80% етанолом, при введенні корвітину. 1- корвітин, 2,5 мг/кг; 2- корвітин, 5 мг/кг. Кожен стовпчик являє M±SEM від n=6, ** - p < 0,01; *** - p < 0,001- порівняно з контролем; # - p < 0,05 повали кількість білка.

Якісний аналіз присутності гексозаміну і вільних амінокислот у шлунковому соці проводили за допомогою хроматографії на папері FM1. Схема досліду така: спочатку нейтралізували ХК шлункового соку розчином аміаку (23%) у співвідношенні 0,2:0,1. Вільні амінокислоти екстрагували сумішшю ацетон-етанолу (3:1). Екстракт концентрували в конусовидній пробірці досуха. Сухий залишок розчиняли у мікрокількостях (20-50 мкЛ) суміші етанол-вода (1:1) і невеликими порціями (5 мл) зразок наносили на хроматограму. Розділення вільних амінокислот проводили у системі розчинника, до складу якого входить: ізоаміловий спирт, бутанол, оцтова кислота, мурашина кислота і вода (9:5:5:1:5). Хроматограми фарбували 0,2% розчином нінгідрину в ацетоні. Кількісну оцінку проводили на приладі «Денситометр ДО-1М», із попередньою побудовою калібрувальної кривої [2].

Локальний кровотік у СОШ визначали на наркотизованих уретаном (1,1 г/кг) щурах методом кліренсу водню з його електрохімічною генерацією за допомогою модифікованих нами платинових електродів [11]. Після проведення лапаротомії вилучали шлунок і промивали його фізіологічним розчином (io=37,0±0,5Co). У СОШ занурювали модифікований електрод, а робочий кінець індиферентного електроду розміщували під шкірою тварини у паховій області. Пасивний хлорсрібний електрод ланцюга генерації розташовували під шлунком. Рівень локального кровотоку в СОШ визначали за кривою падіння напруги водню в ній після припинення генерації останнього, в мл/хв на 100 г тканини, до і після дії КОР, який розводили у фізіологічному розчині і вводили одноразово, внутрішньошлунково в дозах 2,5 мг/кг і 5 мг/кг (контрольним тваринам - чистий фізіологічний розчин). Для статистичного аналізу результатів залучали стандартні методи варіаційної статистики з використанням W-тесту Шапіро-Вілка та і-критерію Ст'юдента.

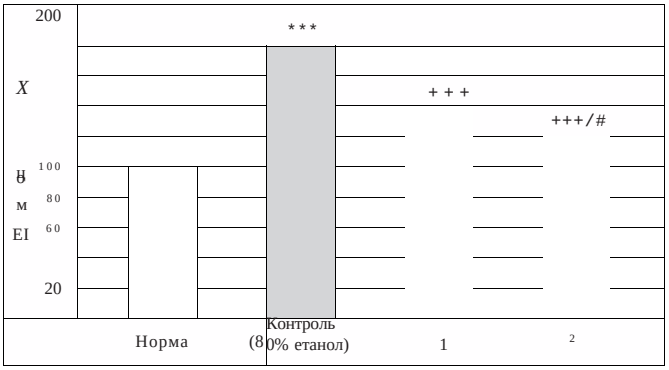

Рис. 2. Вплив корвітину на концентрацію малондіальдегіду в слизовій оболонці шлунку щурів, ушкодженій 80% етанолом. норма - фізіологічний розчин;1- корвітин 2,5 мг/кг; 2- корвітин 5 мг/кг. *** p < 0,001- порівняно з нормою; +++ - *p < 0,001* порівняно з контролем; # - p < 0,05 порівняно з 1.

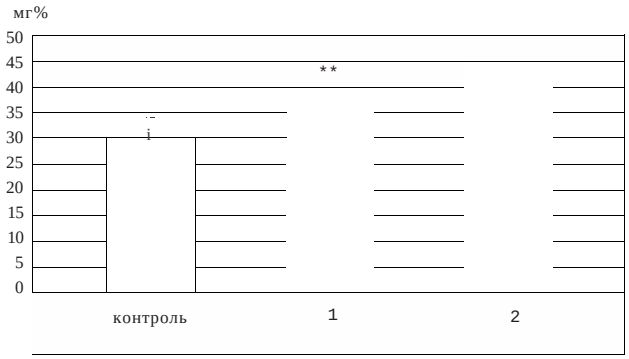

Рис. 3. Зміни концентрації гексозаміну в шлунковому соці щурів з перев'язаним пілорусом у зв'язку із внутрішньошлунковим введенням корвітину: контроль - фізіологічний розчин; 1- корвітин, 2,5 мг/кг; 2- корвітин, 5 мг/кг. ** p < 0,01; *** p < 0,001- порівняно з контролем; # - p < 0,05 порівняно з 1.

Результати дослідження та їх обговорення

У СОШ інтактних щурів (фізіологічний розчин, норма) макроскопічних ушкоджень не було виявлено, тоді як 80% етанол (контроль) індукував серйозні ураження СОШ у вигляді набряків і потемніння слизової, невеликих крапкових і значних масивних крововиливів, виразок та ерозій. ІУ в цій групі дорівнював 18,8±0,6. Попереднє введення розчину КОР в дозах 2,5 мг/кг і 5 мг/кг зменшувало ІУ до 11,6±0,3 (p < 0,01), або на 38,3 %, і до 7,7±0,4 (p < 0,001), або на 59%, відповідно, у порівнянні з тими тваринами, яким уводили лише етанол (рис.1).

Некротичні і геморагічні ураження СОШ, які виникають після застосування етанолу, зумовлені порушенням продукції слизу, зменшенням місцевого кровотоку, підвищенням проникності стінок капілярів [22]. Етанол також провокує продукцію супероксид-аніонів і гідроксильних радикалів. Ці реактивні метаболіти взаємодіють із більшістю клітинних компонентів, змінюючи їх структуру і функції, що врешті-решт призводить до оксидативних уражень тканини. Ліпіди мембран, модифіковані дією реактивних видів кисню, візуалізуються як ТБК-реактивні субстанції [14]. Як згадувалося вище, КВ відомий своїми антиоксидантними властивостями. Завдяки цим властивостям він може гальмувати процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), зменшуючи негативний вплив вільних радиклів на клітини і посилюючи захист СОШ [19]. В якості індикатора ПОЛ слугував МДА. Його концентрація в тканині СОШ інтактних щурів дорівнювала 100,2±2,3 нмоль/г тканини. Етанол провокував зростання концентрації МДА до 175,6±3,4 нмоль/г тканини (p<0,001). Попереднє застосування КОР у дозах 2,5 мг/кг і 5,0 мг/кг викликало зменшення рівня МДА до 134,8±3,2 нмоль/г тканини (p<0,001) і 119,2±5,3 нмоль/г тканини (p<0,001), відповідно. (рис2).

У наших попередніх дослідженнях ми з'ясували, що КВ захищав СОШ від дії етанолу завдяки зменшенню ПОЛ і послабленню кислої шлункової секреції. Шлункову секрецію у представленій роботі досліджували на щурах із перев'язаним пілорусом, в результаті чого встановили, що у контрольних тварин об'єм соку дорівнював 3,7+0,16 мл/щура, дебіт ХК - 47,8+3,0 мкмоль/год і дебіт білка - 2,2+0,1 мг/год. Після застосування КОР у дозах 2,5 мг/кг та 5 мг/кг об'єм шлункового соку дорівнював 3,7+0,16 мл/щура і 3,6+0,25 мл/щура, відповідно; дебіт ХК - 50,8+2,5 мкмоль/год та 48,6+1,5 мкмоль/год; дебіт білка - 2,3+0,15 мг/год та 2,55+0,16 мг/год, відповідно. Таким чином, з усіх представлених даних, лише білок мав тенденцію до підвищення вмісту по мірі збільшення дози КОР, інші досліджувані параметри не змінилися. Звідси, захисна дія КОР не включає нейтралізацію ХК.

З усіх біохімічних компонентів шлункового соку, які ми визначали, КОР дозозалежно збільшував концентрацію гексозаміну: у контролі цей показник відповідав 31,3+1,4 мг%, а після застосування 2,5 мг/кг КОР - 37,3+1,1 мг% (p < 0,01), або на 19% більше, 5 мг/кг КОР - 41,8+1,3 мг% (p < 0,001), або на 33,5% більше (рис. 3).

Гексозамін - основний індикатор продукції шлункового слизу. Головна функція останнього - це захист шлунка від дії шкідливих екзогенних (етанол, медпрепарати, хімічні компоненти їжі та ін.) та ендогенних (ХК і пепсин, жовчні кислоти) чинників та підтримання певного градієнта pH між просвітом шлунку і слизовою оболонкою і затримка H+, що надходять із порожнини шлунку [23]. Отже, препарати, які посилюють утворення шлункового слизу, сприяють покращанню функціонального стану шлунка. Зменшення ураження СОШ щура етанолом, одночасно зі збільшенням кількості гексозаміну в тканині шлунку, спостерігав Квадер [24] при вивченні антиульцерогенної дії трав'яних екстрактів із високим вмістом КВ. Згідно літературних даних, гек-

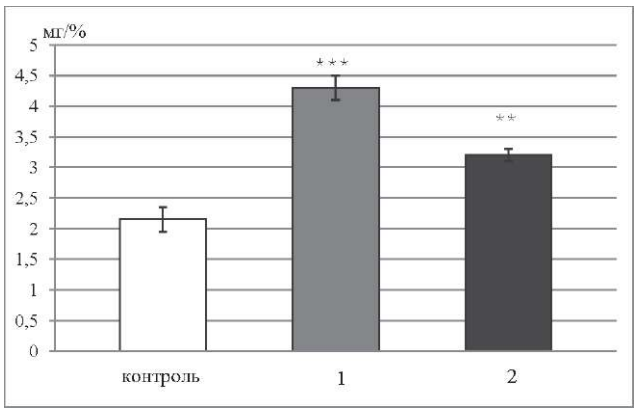

Рис. 4. Зміни концентрації цистеїну в шлунковому соці щурів з перев'язаним пілорусом після внутрішньошлункового застосування корвітину: контроль - фізіологічний розчин; 1- корвітин, 2,5 мг/кг; 2- корвітин, 5 мг/кг. ** p < 0,01; *** p < 0,001- порівняно з контро-

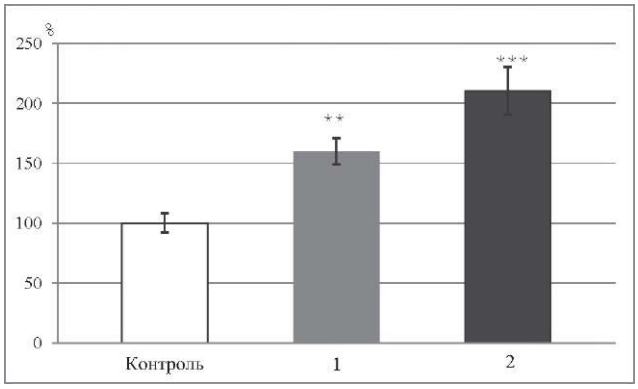

Рис. 5. Зміни локального кровотоку в слизовій оболонці шлунку щурів при внутрішньошлунковому введенні корвітину (відсоток реакції від контролю). Контроль - фізіологічний розчин; 1- корвітин, 2,5 мг/кг; 2- корвітин, 5 мг/кг. ** p < 0,01; *** p < 0,001- порівняно з

созамін зменшує ураження СОШ при дії на неї агресивних чинників через посилення синтезу глікопротеїнів, вимивання вільних радикалів, нейтралізацію ХК, нормалізацію синтезу білка і активності пепсину [26, 16]. Його продукція і секреція тісно корелюють із утворенням простагландинів та N0 [23, 25]. Тому, на підставі одержаних результатів можна висунути припущення, що КОР посилює у шлунку синтез як простагландинів, так і N0. Крім гексозаміну, КОР підвищував у шлунковому соці концентрацію амінокислоти цистеїну, максимально на 100% (p < 0,001) при навантаженні щурів КОР у дозі 2,5 мг/кг (рис.4).

У тварин контрольної групи концентрація цистеїну в шлунковому соці дорівнювала 2,15+0,2 мг%, а після застосування КОР у дозах 2,5 мг/кг і 5,0 мг/кг цей показник зріс до 4,3+0,2 мг% (p<0,01) і 3,2+0,1 мг% (p<0,01), відповідно. Помітне зменшення рівня цистеїну при введенні КОР у дозі 5 мг/кг, у порівнянні з показниками, одержаними після застосування КОР у дозі 2,5 мг/кг, може бути пов'язане з початком активації білкового синтезу, оскільки, як зазначалося вище, дана амінокислота входить до складу травних ферментів, а при введенні КОР у дозі 5 мг/кг спостерігалась тенденція до збільшення дебіту загального білка в шлунковому соці.

Цистеїн - **важлива** сірковмісна амінокислота, оскільки він сприяє формуванню колагену і є одним із найпотужніших антиоксидантів, відіграє важливу роль у дезінтоксикаційних процесах: допомагає знешкоджувати деякі токсичні речовини, захищає організм від ушкоджувальної дії радіації [25]. Ще одна важлива роль цистеїну полягає в тому, що він є попередником глютатіону - антиоксиданту, у який чинить захисну дію на клітини печінки і головного мозку від пошкодження алкоголем, деяких лікарських препаратів і токсичних речовин, у тому числі тих, які містяться у сигаретному димі [12]. Причетність цистеїну до захисту СОШ від дії етанолу продемонстрував Моутері [21]. Автор показав, що цистеїн в ураженій слизовій гальмує активність нейтрофілів, збільшує вміст глютатіону і стимулює продукцію слизу.

Серед факторів, що забезпечують нормальне функціонування СОШ, важливе місце належить кровотоку в ній [18]. Вихідний рівень локального кровотоку у досліджуваних нами щурів знаходився в межах 44-90 мл/хв/100 г тканини. КОР в дозах 2,5 мг/кг та 5 мг/кг дозозалежно збільшував локальний кровотік у СОШ на 59,8 % і 110,3 %, відповідно, відносно значень тварин контрольної групи (рис.5).

Дані літератури свідчать про те, що флавоноїди збільшують шлунковий кровотік, оскільки вони активують продукцію N0 - фактора розширення судин, і гальмують синтез ендотеліоцитами ендотеліну-1 - судинозвужувальної сполуки [27, 29]. Гіперемія шлунку, яку ми спостерігали в наших дослідах у відповідь на введення КОР, частково пояснює результати щодо збільшення продукції гексозаміну в шлунку досліджуваних нами щурів, оскільки утворення шлункового слизу зазвичай корелює з кровообігом у СОШ [17].

Висновки

1. Розчинна форма кверцетину - корвітин дозозалежно зменшує індекс ураження і перекисне окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунку щурів при дії на неї 80% етанолу.

2. Корвітин не впливає на об'єм шлункового соку, не змінює дебітів хлористоводневої кислоти і загального білка у шлунку щурів з перев'язаним пілорусом.

3. Введення корвітину в шлунок щурів дозозалежно посилює продукцію гексозаміну - індикатору шлункового слизу, який забезпечує захист шлункової стінки від дегенеративних змін.

4. Корвітин дозозалежно збільшує локальний кровотік у слизовій оболонці шлунку щурів.

5. Застосування корвітину стимулює вивільнення в порожнину шлунку цистеїну - амінокислоти із сильними антиоксидантними властивостями, який сприяє формуванню колагену, а також відіграє важливу роль у дезінтоксикаційних процесах.

6. Корвітин активізує захисні механізми у шлунку щурів, не впливаючи на кислу шлункову секрецію.

Література

1. Горошко О.М. Вплив препарату кверцетину "Корвітин" на показники функції нирок у щурів / О.М. Горошко, 1.1. Заморський //Буковий. мед. вісн. — 2008. — Т.12, № 4.-С. 123-123.

2. Коробейникова Э.М. Определение содержания свободных аминокислот в сыворотке крови и моче здоровых детей / Э.М. Коробейникова, Т.В. Мещеринова // Лаб. дело. — 1981. — № 4. — С. 221-224.

3. Кочетков Г.А. Практическое руководство по энзимологии /Г.А. Кочетков — М.: Высшая школа, 1980. — 272 с.

4. Міхейцева І.М. Вплив біофлавоноїду кверцетину на очний кровообіг і загальний стан серцево-судинної системи здорових тварин / І.М. Міхейцева // Одеський мед. журн.- 2009. — Т. 116, № 6. — С. 23-27.

3. Мойбенко А.А. Патогенетическое обоснование эффективности нового отечественного кардиопротектора корвитина (водорастворимого кверцетина) при остром инфаркте миокарда / А.А. Мойбенко //Вісн. фармакол.і та фармації. — 2007. — № 3. — С. 38-47.

6. Пархоменко А.Н. Блокатор 3-липоксигеназы корвитин: влияние на маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с острым инфарктом миокарда / А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов, А.А. Мойбенко, Т.Н. Гавриленко // Здоровье Украины. — 2008. — №2/1.

7. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты В кн. "Современные методы в биохимии" /И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили — М. Медицина, 1977. — 218 с.

8. Хитрий Г.П. Вплив корвітину та пентоксифіліну на вуглеводний обмін у щурів при холодовій травмі / Г.П. Хитрий // Акт. пробл. транспорт. мед. — 2011. — Т. 23, № 1. — С.13-17.

9. Чайковский Ю.Б. Ранняя восстановительная фармакотерапия травмы периферического нерва в эксперименте / Ю.Б. Чайковский, Е.В. Храпай //Клін. анат. та опер. хірур. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 6-11.

10. Штанова Л.Я. Порівняльна характеристика гастропротекторної, антисекреторної і антиоксидантної дії кверцетину, омепразолу та ранітидину / Л.Я. Штанова, Т.М. Говоруха, А.М. Косян[та іН.J // Фітотерапія. Часопис — 2010. — № 4.— С. 47-32.

11. Янчук П.И. Модифицированный электрод для регистрации локального кровотока в слизистой оболочке желудка методом водородного клиренса / П.И. Янчук, Т.П. Палатный, Я.И. Русинчук // Рос. Физиол. Журн. — 2003. — Т.91, №9. — С. 1108-1110.

12. Amanveremez R. Protective effects of cysteine, methionine and vitamin C on the stomach in chronically alcohol treated rats / R. Amanveremez, O.K. Tuncel, S. Demir, [et alJ// J. Appl. Toxicol. — 2008. — Vol. 28, № 3. — P. 391-398.

13. Bischoff S.C. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease / S.C. Bischoff// Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2008. — Vol.11, № 6. — P. 733-40.

14. Biswas K. A Novel Antioxidant and Antiapoptotic Role of Omeprazole to Block Gastric Ulcer through Scavenging of Hydroxyl Radical / K. Biswas, U. Bandyopadhyay, S. Chattopadhyay // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278, № 13. — P.10993—11001.

13. Elias R.J. Antioxidant Activity of Cysteine, Tryptophan, and Methionine Residues in Continuous Phase fi-Lactoglobulin in Oil-in-Water Emulsions / R.J. Elias, D.J. McClements, and E. A. Decker // J. Agric. Food Chem. — 2003. — Vol. 33, № 26. — P. 10248—10233.

16. Gindzienski A. The role of mucus and its components in protection and repair within the alimentary tract mucosa: Polish experience / A. Gindzienski, K. Zwierz, J. Sarosiek// J. Physiol. Pharmacol. — 2003. — Vol. 34. — P. 127-144.

17. Kwiecien S. Effect of central and peripheral actions of histamine and its metabolite N-alpha metyl histamine on gastric secretion and acute gastric lesions / S. Kwiecien, T. Brzozowski, P. C. Konturek // J. Physiol. Pharmacol. - 2001. - Vol. 52, № 4. - P. 625-638.

18. Kwiecien S. Interaction between selective cyclooxygenase inhibitors and capsaicin-sensitive afferent sensory nerves in pathogenesis of stress-induced gastric lesions. Role of oxidative stress / S. Kwiecien, P.C. Konturek, Z. Sliwowski, M. Mitis-Musiol [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. - 2012.- Vol. 63, № 2. - P.143-151.

19. Morand C. Plasma metabolites of quercetin and their antioxidant properties / C. Morand, V. Crespy, C. Manach [et al.] // Am. J. Physiol. -1998. - Vol. 275. - P. 212-219.

20. Morimoto Y. Effects of the new anti-ulcer agent KB-5492 on experimental gastric mucosal lesions and gastric mucosal defensive factors, as compared to those of teprenone and cimetidine / Y. Morimoto, K. Shimohara, S. Oshima // Jpn. J. Pharmacol. - 1991. - Vol. 57. - P.495-505.

21. Moutaery M. Protective effect of a cysteine prodrug and antioxidant, L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate, against ethanol-induced gastric lesions in rats /M. Moutaery, H. Raves, R. Swailam [et al/] //Exp. Toxicol. Pathol. - 2012. - Vol. 64, № 3. - P. 233-237.

22. Murata H. Combination therapy of ecabet sodium and cimetidine compared with cimetidine alone for gastric ulcer: Prospective randomized multicenter study /H. Murata, S. Kawano, S. Tsuji [et al.]// J. Gastroen. Hepatol. - 2003. - Vol. 18. - P. 1029-1033.

23. Nishida K. Relationship between constitutive nitric oxide synthase activity and mucus level in the gastric mucosa of rats with stress /K. Nishida, Y. Ohta, I. Ishiguro //Pharmacol. Res. - 1998. - Vol. 38, № 5. - P. 393-400.

24. Qader S. W. Pharmacological mechanisms underlying gastroprotective activities of the fractions obtained from Polygonum minus in Sprague Dawley rats / S.W. Qader, M.A. Ameen, S.C. Lee, H.S. Mohd // Intern. J. Molec. Sci. - 2012. - Vol. 13. - P. 1481-1496.

25. Sanchez-Mendoza M.E. Bioassay-guided isolation of an anti-ulcer chromene from Eupatorium aschenbornianum: Role of nitric oxide, prostaglandins and sulfydryls /M.E. Sanchez-Mendoza, B. Reyes-Trejo, P. Sanchez-Gomez,[et al.]//Fitoterapia. - 2010.- Vol. 81.-P.66-71.

26. Santhosh S. Protective effect of glucosamine against ibuprofen-induced peptic ulcer in rats / R. Anandan, T.K. Sini, P.T. Mathew // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2007. - Vol. 22, № 6. - P. 949-953.

27. Schini-Kerth V.B. Nutritional improvement of the endothelial control of vascular tone by polyphenols: role of NO and EDHF / V. B. Schini-Kerth, C. Auger, J.H. Kim, N. Etienne-Selloum, T. Chataigneau // Pflugers Arch. - 2010. - Vol. 459, № 6. - P. 853-62.

28. Shay H. A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat / H. Shay, D. C. Sun, M. Gruenstein // Gastroenterology. - 1954. - Vol. 26. - P. 906-913.

29. Stoclet J.C. Vascular protection by dietary polyphenols / J.C. Stoclet, T. Chataigneau, M. Ndiaye, M.Y. Oak, J. El Bedoui [et al.] // Eur. J. Pharmacol. - 2004. - Vol. 500, № 1-3. - P. 299-313.

30. Sumbul S. Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview / S. Sumbul, M.A. Ahmad, A. Mohd // J. Pharm. Bioallied Sci. - 2011. - Vol. 3, № 3. - P. 361-367.

31. Szelenyi I. Distention ulcer as a model for testing of drugs for ulcerogenic side effects / I. Szelenyi, K. Thiemer // Arch. Toxicol. - 1978. - Vol. 41. - P. 99-105.

Надійшла до редакції 16.07.2012

УДК 612.323:612.351.5_

Л.Я. Штанова, Т.М. Говоруха, Т.В. Вовкун, В.А. Барановський, В.М. Бабан, С.П. Весельський, П.І. Янчук, К.В. Гарник

ГАСТРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ КОРВІТИНУ ПРОТИ УШКОДЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКУ ЩУРІВ, ІНДУКОВАНИХ 80% ЕТАНОЛОМ

Ключові слова: шлунок, корвітин, перекисне окиснення ліпідів, шлункова секреція, хлористоводнева кислота, загальний білок, гексозамін, цистеїн, шлунковий кровотік

На декількох групах лабораторних щурів проведено дослідження захисних ефектів різних доз корвітину (2,5 мг/кг і 5 мг/кг) на гострі ураження слизової оболонки шлунку, викликані 80% етанолом. Корвітин уводили внутрішньошлунково, за 1 год до застосування етанолу. В роботі оцінювалися такі параметри, як індекс ураження слизової оболонки шлунку, концентрація в ній малондіальдегіду та локальний кровотік, об'єм шлункового соку, дебіт хлористоводневої кислоти, дебіт загального білка, концентрація гексозаміну і цистеїну в шлунковому соці. Відносно контрольних показників, корвітин зменшував індекс уражень і рівень перекисного окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунку. У шлунку щурів із перев'язаним пілорусом даний препарат, у порівнянні з контрольними показниками, не впливав на об'єм шлункового соку, дебіт хлористоводневої кислоти і загального білка, проте підвищував концентрацію гексозаміну - індикатору продукції слизу, та цистеїну - амінокислоти із сильними антиоксидантними властивостями. Крім того, введення корвітину в шлунок щурів дозозалежно збільшувало локальний кровотік в його слизовій оболонці. Таким чином, корвітин, застосований у дозах 2,5 мг/кг і 5 мг/кг, захищає слизову оболонку шлунку щурів від ушкоджуючої дії 80% етанолу через зменшення в ній перекисного окиснення ліпідів, не впливаючи на секрецію хлористоводневої кислоти. Крім того, посилення під впливом корвітину продукції гексозаміну, цистеїну і збільшення локального кровотоку в шлунковій слизовій можуть відігравати захисну роль при негативній дії на неї 80% етанолу.

Л.Я. Штанова, Т.Н. Говоруха, Т.В. Вовкун, В.А. Барановский, В.Н. Бабан. С.П. Весельский, П.И. Янчук, К.В. Гарник

ГАСТРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОРВИТИНА ПРОТИВ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА КРЫС, ИНДУЦИРОВАННЫХ 80% ЭТАНОЛОМ

Ключевые слова: желудок, корвитин, перекисное окисление липидов, желудочная секреция, соляная кислота, общий белок, гексозамин, цистеин, локальный кровоток

На нескольких группах лабораторных крыс проведено исследование защитных эффектов различных доз корвитина (2,5 мг/кг и 5 мг/кг) на острые повреждения слизистой оболочки желудка, вызванные 80% этанолом. Корвитин вводили внутрижелудочно за 1 час до применения 80% этанола. В работе оценивались такие параметры, как индекс поражения слизистой оболочки желудка, концентрация в ней малондиальдегида и локальный кровоток, объем желудочного сока, дебит соляной кислоты, дебит общего белка, концентрация гексозамина и цистеина в желудочном соке. Относительно контрольных показателей, в слизистой оболочке желудка корвитин уменьшал индекс поражения и уровень перекисного окисления липидов. В желудке крысы с перевязанным пилорусом корвитин, по сравнению с контрольной группой, не изменял объем сока, дебитов соляной кислоты и общего белка, но в то же время повышал в желудочном соке концентрацию гексозамина - главного индикатора продукции слизи и цистеина - аминокислоты с сильными антиоксидантными свойствами. После применения корвитина, если сравнивать с показателями контрольной группы крыс, в желудочной слизистой, в зависимости от примененной дозы препарата, увеличивался локальный кровоток. Таким образом, корвитин, примененный в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг, защищает слизистую оболочку желудка крыс от повреждающего действия 80% этанола, уменьшая в ее ткани перекисное окисление липидов и не оказывая влияния на кислую желудочную секрецию. Кроме того, усиление под воздействием корвитина продукции гексозамина, цистеина и увеличение локального кровотока в желудочной слизистой могут играть защитную роль при негативном воздействии на нее 80% этанола.

L.Y. Shtanova, T.M. Govorukha, T.V. Vovkun, V.A. Baranovskyy, V.M. Baban, S.P. Veslskyy, P.I. Yanchuk, K.V. Garnik

GASTROPROTECTIVE ACTION OF CORVITIN AGAINST RAT GASTRIC MUCOSA LESIONS INDUCED BY 80% ETHANOL

Key words: stomach, gastric mucosa, gastric lesions, Corvitin, lipid peroxidation, gastric secretion, hydrochloric acid, total protein, hexosamine, cysteine, local blood flow

In some groops of experimental rats we investigated the effects of different doses of Corvitin (2,5 mg/kg and 5 mg/kg) on acute gastric mucosal lesions induced by topical application of 80% ethanol. Corvitin was given to rats intragastrically one hour before the ethanol treatment. In our experiment, lesion index, thiobarbituric acid reactive substances content, volume of gastric juice, hydrochloric acid output rate, production of total protein, hexosamine and cysteine content in gastric juice and mucosal blood flow were measured. The results indicated that the lesion index and the formation of thiobarbituric acid reactive substances increased significantly with the ethanol injury in the gastric mucosa. Corvitin pretreatment reduced these parameters near the values of control rats. In pylorus-ligated rats volume of gastric juice, hydrochloric acid output rate, production of total protein after drug application were as in controls, but production of hexosamine - an indicator of gastric mucus and cysteine - amino acid with strong antioxidant properties increased significantly. Also, it has been shown that Corvitin in dose-dependent manner increases blood flow in gastric mucosa. In summary, Corvitin pretreatment protected gastric mucosa from ethanol injury by its decreasing effect on lipid peroxidation without affecting the gastric acid secretion. In addition, increased by Covitin the production of hexosamine and cysteine as well as an augmentation of local blood flow in the gastric mucosa may play a protective role in the adverse effect of ethanol.