

УДК 616.342-002.44(043.3)

О.П. Гадія, Л.І. Остапченко, А.О. Маркевич, Т.М. Фалалієва, К.В. Кудравцев
Київський національний університет ім. Т. Шевченка, м. Київ, Московський державний університет ім.
М.В. Ломоносова, м. Москва

СКРИНІНГ СИНТЕЗОВАНИХ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ОРГАНІЧНИХ СПЛУК ЩОДО ЇХ ЕФЕКТИВНОСТІ В ЛІКУВАННІ ВИРАЗОК НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ

На 224 білих лабораторних щурах був проведений скринінг синтезованих низькомолекулярних органічних сполук щодо їх ефективності в лікуванні виразок. Виявлена найефективніша низькомолекулярна органічна сполука – КУД 259. Показано, що низькомолекулярна сполука КУД 259 справляла лікувальний вплив на ерозивно-виразкові ураження, викликані всіма використаними моделями експериментального виразкоутворення (стресовою, етаноловою, індометациновою та аспіриновою моделями).

Ключові слова: виразка, скринінг, лікування, щури.

Робота є фрагментом науково-домлісної роботи теми № М/479-2012 (12ДП036-11) (договір від 09.11.12) «Проведення проблемно-орієнтованих пошукових досліджень і створення науково-технічного доробку з удосконалення методів терапії виразкових патологій шлунково-кишкового тракту», яка виконувалась на замовлення Державного агентства з питань науки, інновацій та інформатизації України. Номер держреєстрації 0112U008251.

Виразкова хвороба в Україні та країнах СНД – одне з найпоширеніших захворювань органів травлення, 50% пацієнтів гастроентерологічного відділення складають хворі з виразковими ураженнями шлунка та дванадцятипалої кишки [2]. Як самостійне хронічне захворювання розвивається в результаті порушення рівноваги між активністю шлункового соку та захисними властивостями слизової оболонки. Прийом медикаментозних засобів (аспірин, стероїдні гормони, препарати протизапальної дії, такі як вольтарен, метиндол, ортофен) також спричинює утворення виразок [13]. Загоєння відбувається шляхом заростання сполучної тканини з утворенням рубця [12].

Сучасна терапія кислотозалежних захворювань заснована на використанні в клініці антисекреторних препаратів. Найбільш широко використовуються інгібітори H^+/K^+ -АТФази, мембранозв'язані ферменти парієтальних клітин слизової шлунка – похідні бензimidазолу (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол) і блокатори H_2 -гістамінових рецепторів [3]. Похідні бензimidазолу здатні досить швидко і ефективно знижувати активність H^+/K^+ -АТФази, відповідно, і секрецію кислоти, але при цьому володіють цілим рядом негативних побічних ефектів (морфо-функціональні порушення клітин слизової оболонки шлунка (СОШ), онкогенні зміни і розвиток атрофічного гастриту, дисбаланс гормонів).

Тривале застосування блокаторів призводить також до збільшення розміру, ваги і кількості парієтальних клітин, зменшення кількості головних клітин СОШ і зниження синтезу мРНК пепсиногену. Основним негативним ефектом застосування інгібіторів протонної помпи є розвиток онкогенних процесів у СОШ [5].

Таким чином, незалежно від існуючої на сьогоднішній день терапії кислотозалежних захворювань, необхідними є розробка нових речовин з потенційними антисекреторними властивостями, вивчення їх фізико-хімічних та біологічних властивостей і можливості їх застосування як потенційних лікарських засобів.

Вибираючи адекватні моделі патології шлунка, ми виходили з сучасної концепції етіопатогенезу виразкової хвороби, яка враховує як нервово-гуморальний (центральный), так і гастродуоденальний (місцевий) механізми. Порушення діяльності нервової системи у центральному та вегетативному відділах займає провідне місце у появі виразок. Воно тісно пов'язане зі змінами в ендокринній регуляції та обміні біогенних амінів, які виконують роль медіаторів. Серед місцевих механізмів, що беруть участь у формуванні виразкового дефекту в шлунку і дванадцятипалої кишці, важлива роль належить зниженню резистентності слизової оболонки, обумовленому трофічними порушеннями і ослабленням захисного бар'єру [6]. У зв'язку з вище викладеним в даній роботі ми відібрали найбільш популярні і сучасні методики моделювання ерозивно-виразкових уражень СОШ, викликаних стресом, алкоголем, індометацином і аспірином.

Метою роботи було дослідити вплив низькомолекулярних органічних сполук на СОШ за умов експериментального виразкоутворення.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженнях використані тварини розведення віварію Навчально-наукового центру «Інституту біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Тварини утримувалися на стандартному раціоні в умовах акредитованого віварію згідно "Стандартним правилам з упорядкування, обладнання та утримання експериментальних біологічних клінік (віваріїв)". У приміщенні для утримання тварин підтримувалися наступні умови: температура - 20-25° С, вологість - 50-55%, 12-годинний світловий день. Дослідження проведені на 224 білих лабораторних щурах лінії Wistar. Всі роботи з тваринами проводились відповідно до Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [1] та у відповідності з етичними нормами і правилами роботи з лабораторними тваринами (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, Washington DC, 1996) [8]. Тварин умертвляли методом цервікальної дислокації. У кожній з полікарбонатних клітин, розміром 550x350x180 мм, з кришками з оцинкованої сталі і скляними поїлками для води утримувалися по 7 щурів. Для підстилки використовували тирсу листяних порід дерев (не хвойні рослини). Всі тварини, відібрані для експерименту, були піддані ветеринарному огляду, акліматизації протягом п'яти днів, після чого розділені методом рандомізації на групи, пронумеровані і відповідним чином позначені.

За добу до проведення експерименту тварини були піддані харчовій депривації з вільним доступом до води. Кожну досліджувану речовину, синтезовану в Московському державному університеті імені М.В. Ломоносова, було промарковано внутрішнім кодом, що складається з букв КУД і трьох цифр. Загалом було досліджено 6 синтезованих органічних сполук. Якщо органічне з'єднання було розчинним у воді, то його розчиняли у фізіологічному розчині. Не розчинні у воді сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО) з розрахунку 1 мг речовини в 20 мкл ДМСО з подальшим доведенням до об'єму 2 мл фізіологічним розчином.

Тварини були поділені на групи: 1 група тварин - інтактний контроль. Щурам упродовж 3-х днів після нанесення ульцерогенного чинника один раз на добу в/о вводили 0,4 мл фізіологічного розчину (плацебо) на 200 г ваги щура – самці щурів; 2 - контрольна група. Щурам упродовж 3-х днів після нанесення ульцерогенного чинника один раз на добу вводили в/о 0,4 мл розчину ДМСО (розчинник) на 200 г ваги щура - самці щурів; 3 - основна група. Щурам упродовж 3-х днів після нанесення ульцерогенного чинника один раз на добу в/о вводили низькомолекулярні органічні сполуки в дозі 1 мг/кг, в обсязі 0,4 мл на 200 г ваги щура - самці щурів.

Ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка щурів у другій і третій групах викликали методом іммобілізаційного водоіммерсійного стресу [10,11], інтрагастральним введенням 96⁰ етанолу [7], аспірину [8] та індометацину [9]. Для аналізу стану СОШ діставали шлунок, розрізали його по малій кривизні, вивертали слизовою назовні і ретельно промивали фізіологічним розчином. За допомогою експериментального гастроскопа при транслюмінаційному освітленні досліджували стан слизової оболонки шлунка при чотирьохразовому збільшенні (лупа). У кожному шлунку розраховували площу та кількість ерозивно-виразкових уражень. Після чого розраховували площу та кількість ерозивно-виразкових уражень в середньому на один шлунок в кожній групі щурів. Отримані результати досліджень перевіряли на нормальність розподілу за допомогою W тесту Шапіро-Вилка. Якщо дані не відповідали закону нормального розподілу, то порівняння двох незв'язаних вибірок проводили за критерієм Манна-Уїтні. При нормальному розподілі, порівняння різниці між контрольними та дослідними вимірами проводили за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок, рівень значущості $p \leq 0,05$. Дані представляли у вигляді середнього значення (M) і помилки середнього (m).

Результати дослідження та їх обговорення. Стрессова модель. В результаті дії 3-х годинного стресу в слизовій СОШ щурів виявлені ерозивно-виразкові ураження площею $20 \pm 2,8$ мм². Для вивчення лікувальної дії низькомолекулярних органічних сполук на ерозивно-виразкові ураження в слизовій оболонці шлунка щурів, проводили їх 3-денне введення після дії стресу. Встановлено, що введення розчинника ДМСО викликало зменшення площі ерозивно-виразкових уражень на 48% ($p < 0,01$) та кількості уражень на 21,2% ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем (рис. 1, А, Б).

Лікувальне введення низькомолекулярних органічних сполук КУД 142, КУД 284, КУД 772, КУД 837 після нанесення стресу призводило до зменшення площі ерозивно-виразкових уражень відповідно на 65% ($p < 0,01$), 31% ($p < 0,05$), 56% ($p < 0,05$) та 48% ($p < 0,05$) у порівнянні з введенням фізіологічного розчину, проте значимої різниці щодо розчиннику ДМСО не було. Хоча вказані речовини статистично значимо зменшували кількість уражень в СОШ у порівнянні і з контролем, і ДМСО (рис. 1, Б). КУД 796 виявився неефективним по відношенню до площі та кількості ерозивно-виразкових уражень в слизовій оболонці шлунка щурів, викликаних стресом.

Найбільш виражену цитопротективну дію на СОШ щурів викликало лікувальне введення низькомолекулярного органічного з'єднання КУД 259. Площа ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка після введення КУД 259 зменшилася до $4,0 \pm 2,0$ мм². Таким чином, КУД 259 статистично значуще зменшував площу ерозивно-виразкових уражень у СОШ на 80% ($p < 0,001$), викликаних стресом у порівнянні з введенням фізіологічного розчину та на 61,5 % ($p < 0,01$) щодо ізольованого введення розчинника ДМСО. КУД 259 також зменшував кількість уражень СОШ на 68,1% ($p < 0,001$) у порівнянні з групою, якій вводили фізіологічний розчин та на 59,5% ($p < 0,001$) щодо розчинника ДМСО (рис. 1).

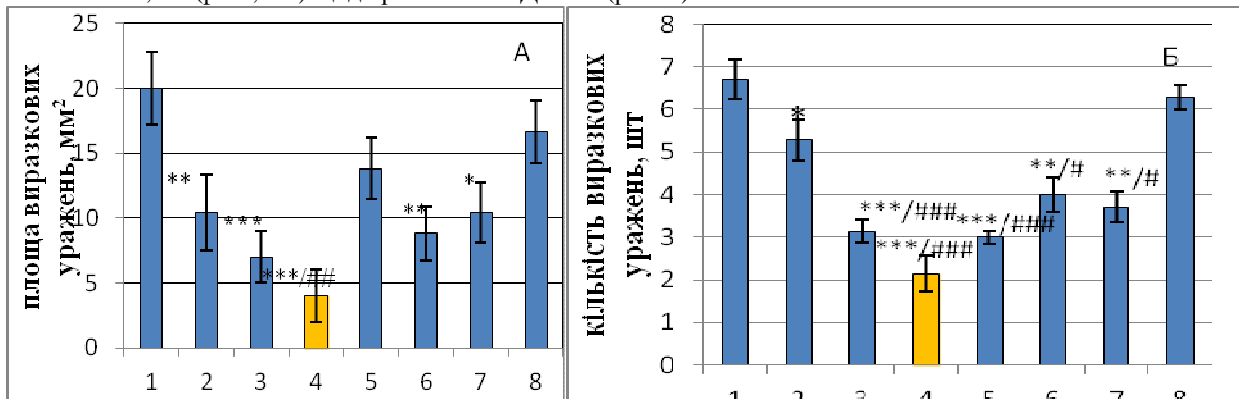


Рис. 1. Вплив низькомолекулярних органічних сполук (1 мг/кг, в/о) на площу (А) та кількість (Б) ерозивно-виразкових уражень у СОШ, викликаних стресом у щурів, $M \pm m$: 1 - фізіологічний розчин + стрес; 2 - ДМСО + стрес; 3 - КУД 142 + стрес; 4 - КУД 259 + стрес; 5 - КУД 284 + стрес; 6 - КУД 772 + стрес; 7 - КУД 837 + стрес; 8 - КУД 796 + стрес. Примітка: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин, # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ порівняно з групою щурів, яким вводили ДМСО.

Таким чином, найбільшу цитопротективну дію на стресовій моделі з усієї групи низькомолекулярних органічних сполук проявив КУД 259.

Етанолова модель. Введення етанолу викликало ураження СОШ площею $119,84 \pm 26,5$ мм². Введення ДМСО після нанесення ульцерогенного чинника упродовж трьох днів значимо не справляло лікувальної дії на площу та кількість ерозивно-виразкових уражень слизової шлунка щодо контролю.

Введення КУД 142, КУД 772, КУД 837 і КУД 796 упродовж трьох днів після введення етанолу не впливало на досліджувані показники (рис. 2).

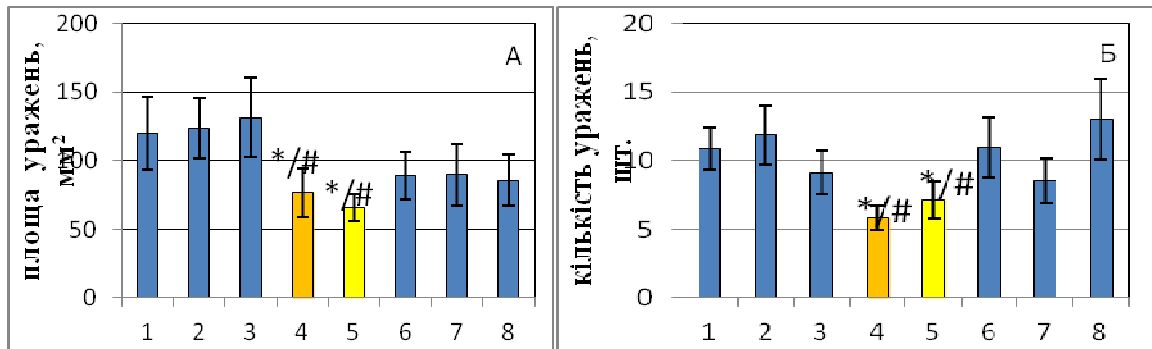


Рис. 2. Вплив низькомолекулярних органічних сполук на площу та кількість ерозивно-виразкових уражень у СОШ, викликаних етанолом у щурів, $M \pm m$: 1 - фізіологічний розчин + етанол; 2 - ДМСО + етанол; 3 - КУД 142 + етанол; 4 - КУД 259 + етанол; 5 - КУД 284 + етанол; 6 - КУД 772 + етанол; 7 - КУД 837 + етанол; 8 - КУД 796 + етанол. Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин, # - $p < 0,05$ порівняно з групою щурів, яким вводили ДМСО.

При введенні низькомолекулярних органічних сполук КУД 259 і КУД 284 був виявлений лікувальний ефект на СОШ щурів. А саме КУД 259 і КУД 284 зменшували площу уражень відповідно на 36% ($p < 0,05$) та на 44,8% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин. Порівнявши отримані дані з групою щурів, яким вводили ДМСО, було виявлено, що КУД 259 і КУД 284 зменшували площу уражень на 37,9% та 46,4% ($p < 0,05$), відповідно. Аналогічна тенденція спостерігалась при аналізі кількості уражень в СОШ. Так, введення КУД 259 зменшувало кількість уражень на 46% ($p < 0,05$), а КУД 284 - на 34% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин та на 49,4% (КУД 259, $p < 0,05$) і 39,7% (КУД 284, $p < 0,05$) щодо ДМСО (рис. 2).

Індометацинова модель. В результаті проведених досліджень встановлено, що введення щурам індометацину викликало розвиток ерозивно-виразкових уражень у СОШ, площа яких склала $142,21 \pm 24,43$ мм², а кількість - $14,4 \pm 1,9$ шт. Введення розчиннику ДМСО значимо не впливало на досліджувані показники. Встановлено, що КУД 142, КУД 772, КУД 837 не справляли лікувальної дії на СОШ щурів за умов введення індометацину щодо контролю та введення ДМСО. Після введення КУД 796 спостерігалось зменшення площі уражень СОШ на 50,4% ($p < 0,05$) в порівнянні з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин.

Лікувальне введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 проявляло виражену цитопротективну дію на СОШ. Площа ерозивно-виразкових уражень була нижче на 59,4% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин, та на 47,3% ($p < 0,01$) відповідно ДМСО. Кількість виразкових уражень у СОШ при введенні КУД 259 була нижче на 39,5% ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем та на 45,5% ($p < 0,05$) менше, порівнюючи з ДМСО.

Низькомолекулярна органічна сполука КУД 284 за своєю цитопротективною дією на індометациновій моделі суттєво не відрізнялася від вище дослідженої сполуки КУД 259. Площа ерозивно-виразкових уражень у СОШ щурів була менше на 66% ($p < 0,05$), ніж у контролі, і на 56% ($p < 0,01$) менше, ніж у групі щурів, яким вводили ДМСО. Кількість виразкових уражень у СОШ щурів була на 39,5% ($p < 0,05$) менше, ніж у групі щурів, яким вводили фізіологічний розчин, і на 45,5% ($p < 0,05$) менше, ніж у групі щурів, яким вводили ДМСО (рис.3).

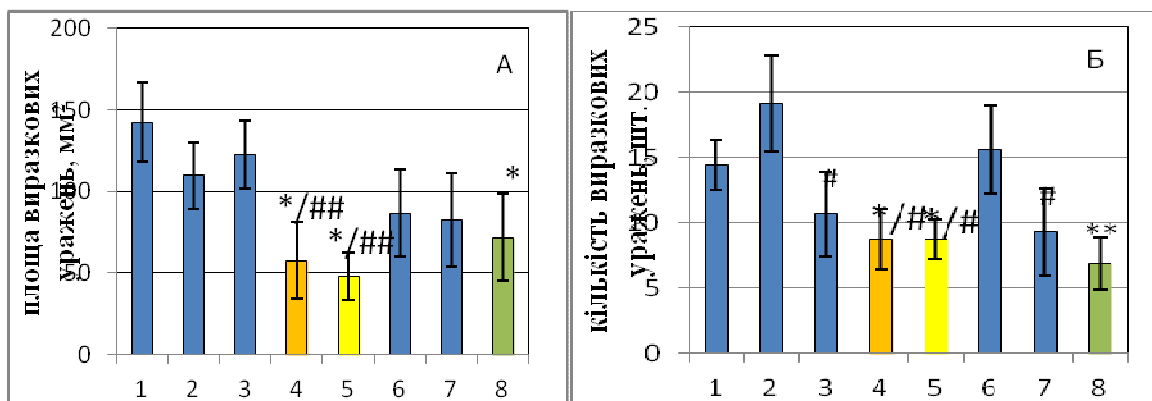


Рис. 3. Вплив низькомолекулярних органічних сполук на площу та кількість ерозивно-виразкових уражень у СОШ щурів, викликаних введенням індометацину, $M \pm m$: 1 - фізіологічний розчин + індометацин; 2 - ДМСО + індометацин; 3 - КУД 142 + індометацин; 4 - КУД 259 + індометацин; 5 - КУД 284 + індометацин; 6 - КУД 772 + індометацин; 7 - КУД 837 + індометацин; 8 - КУД 796 + індометацин. Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин, ** - $p < 0,01$ порівняно з групою щурів, яким вводили ДМСО.

В результаті наведених даних можна зробити висновок, що низькомолекулярні сполуки КУД 259 і КУД 284 є ефективними цитопротективними сполуками щодо ерозивно-виразкових уражень, викликаних індометацином.

Аспіринова модель. Показано, що аспірин викликав ерозивно-виразкові ураження СОШ кількістю $4,86 \pm 1,45$ шт., площа яких складала $64,14 \pm 18,87$ мм². Після введення ДМСО з аспірином суттєвих відмінностей у величині ерозивно-виразкових уражень СОШ в порівнянні з введенням аспірину і фізіологічного розчину ми не отримали. З усієї групи низькомолекулярних органічних сполук КУД 259 та КУД 284 проявляли лікувальну дію на СОШ. У порівнянні з контрольною групою, площа ерозивно-виразкових уражень у СОШ щурів, яким вводили аспірин та КУД 259, була нижче на 55% ($p < 0,05$). У порівнянні з групою щурів, яким вводили аспірин та ДМСО, площа ерозивно-виразкових уражень у СОШ в групі щурів, яким вводили аспірин та КУД 259, була нижче на 55,7% ($p < 0,01$) (рис. 4).

Після лікувального введення КУД 284 площа ерозивно-виразкових уражень, викликаних аспірином, у СОШ зменшилася на 57,5 % ($p < 0,01$) щодо контролю та на 56,8% ($p < 0,05$) у порівнянні з ДМСО. Чотири низькомолекулярні органічні сполуки: КУД 142, КУД 772, КУД 837 та КУД 796, не проявили лікувального ефекту на СОШ. Площа ерозивно-виразкових уражень складала для КУД 142, КУД 772, КУД 837 та КУД 796 відповідно $72,59 \pm 9,6$ мм², $55,14 \pm 10,54$ мм², $71,14 \pm 15,31$ мм² і $70,07 \pm 5,79$ мм². При цьому тенденцію до зменшення площі ерозивно-виразкових уражень проявив лише КУД 772 (рис. 4). Далі ми визначали зміни в кількості виразкових уражень СОШ після лікувальної дії низькомолекулярних органічних сполук. Було показано, що аспірин з фізрозчином (контрольна група) викликав появу $4,86 \pm 1,45$ виразок в слизовій шлунка.

Введення ДМСО з аспірином викликало появу $9,43 \pm 1,73$ виразок. В порівнянні з контрольною групою це значення перевищило на 94,2% ($p < 0,01$), тобто майже в два рази. Спираючись на ці дані, можна сказати, що ДМСО з аспірином викликає пошкоджуючу дію на слизову шлунка.

Провівши аналіз лікувальної дії групи низькомолекулярних органічних сполук, ми встановили, що три з них не мали лікувального ефекту. А саме КУД 142, КУД 837 та КУД 796 викликали появу $7,28 \pm 1,2$, $7,29 \pm 1,6$ та $9,14 \pm 1,08$ виразок відповідно.

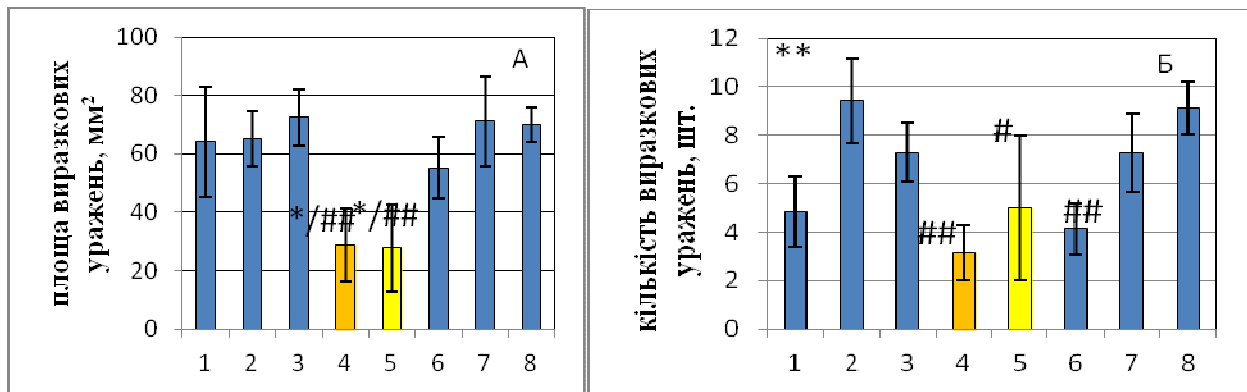


Рис. 4. Вплив низькомолекулярних органічних сполук на площу та кількість ерозивно-виразкових уражень у СОШ щурів, викликаних введенням аспірину, $M \pm m$: 1 - фізіологічний розчин + аспірин; 2 - ДМСО + аспірин; 3 - КУД 142 + аспірин; 4 - КУД 259 + аспірин; 5 - КУД 284 + аспірин; 6 - КУД 772 + аспірин; 7 - КУД 837 + аспірин; 8 - КУД 796 + аспірин. Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин, ## - $p < 0,01$ порівняно з групою щурів, яким вводили ДМСО.

Тоді як найбільш ефективними виявилися КУД 259, КУД 284 та КУД 772. Низькомолекулярна органічна сполука КУД 259 зменшував кількість виразкових уражень СОШ на 66,7% ($p < 0,01$) в порівнянні з групою щурів, яким вводили аспірин та ДМСО. Дещо слабшою виявилась лікувальна дія КУД 284 та КУД 772. Кількість виразкових уражень СОШ була меншою на 46,9% ($p < 0,05$), у порівнянні з групою щурів, яким вводили аспірин та ДМСО. Тоді як КУД 772 зменшував кількість виразкових уражень СОШ на 56,1% ($p < 0,01$) (рис.4).

Висновок

Найбільш ефективним в лікуванні аспіринової виразки виявилися низькомолекулярні органічні сполуки КУД 259 та КУД 284.

Перспективи подальших досліджень.

В результаті проведених досліджень показано, що низькомолекулярна сполука КУД 259 справляла лікувальний вплив на ерозивно-виразкові ураження, викликані всіма використаними моделями експериментального виразкоутворення. Така універсальна дія може бути пов'язана з впливом на спільні етіопатогенетичні фактори, що лежать в основі розвитку уражень в СОШ щурів, викликаних різними чинниками. Такими факторами є активація перекисного окислення ліпідів при експериментальному виразкоутворенні, порушення кровопостачання СОШ, ішемія/реперфузія СОШ, кислото-пептичний фактор, порушення моторики шлунка, пригнічення синтезу простагландинів, руйнування захисного слизово-епітеліального бар'єру. Виявлення впливу досліджуваних субстанцій на дані ланки виразкового процесу в шлунку дозволить встановити механізми їхньої дії.

Література

- ЗУ от 21.02.2006 № 3447-IV «Про захиту животных от жестокого обращения»: 2006.
- Філіпов Ю.О. Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний оглядофіційних даних Центру статистики МОЗ України / Ю.О. Філіпов // Гастроентерологія: міжвід. зб. - 2007. - № 38. - Р.13-15.

3. Bandyopadhyay D. Reactive oxygen species-induced gastric ulceration: protection by melatonin / Bandyopadhyay D., Chattopadhyay A. // Curr. Med. Chem. - 2006. - Vol.13, № 10. - P.1187-1202.
4. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. - Washington DC: National Academy Press, 1996.
5. Lassen A. The risk of missed gastroesophageal cancer diagnoses in user sandnonusers of antisecretory medication / A. Lassen, J. Hallas, de O.B. Muckadell // Gastroenterology. - 2005. - Vol.129, № 4. - P.1179-1186.
6. Laine L. Gastric mucosal defense and cytoprotection: benchtobedside / L. Laine, K. Takeuchi, A. Tarnawski // Gastroenterology. - 2008. - Vol.135, № 1. - P.41-60.
7. Ramesh S.T. Effect of central administration of ondansetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist on gastric and duodenal ulcers / Ramesh S.T., Asad M., Dhamanigi S.S. [et al.] // Fundam. Clin. Pharmacol. - 2009. - Vol.23, № 3. - P.303-309.
8. Shea-Donohue T. Aspirin-induced changes in gastric function: role of endogenous prostaglandins and mucosal damage / Shea-Donohue T., Steel L., Montcalm-Mazzilli E. [et al.] // Gastroenterology. - 1990. - Vol.98, № 2. - P.284-292.
9. Seo P.J. Comparison of indomethacin, diclofenac and aspirin-induced gastric damage according to ageinrats / P.J. Seo, N. Kim, J.H. Kim [et al.] // Gut Liver. - 2012. - Vol.6, № 2. - P.210-217.
10. Takagi K. Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats / K. Takagi, Y. Kasuya, K. Watanabe // Chem Pharm Bull (Tokyo). - 1964. - Vol.12, № 9. - P.465-472.
11. Takeuchi K. A new model of stress ulcer in the rat with pylorus ligation and its pathogenesis / K. Takeuchi, S. Okabe, K. Takagi // Am J Dig Dis. - 1976. - Vol.21, № 9. - P. 782-788.
12. Tarnawski A.S. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers / A.S. Tarnawski, A. Ahluwalia // Curr. Med. Chem. - 2012. - Vol.19, № 1. - P.16-27.
13. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest it self? / J.L. Wallace // Physiol. Rev. - 2008. - Vol.88, № 4. - P.1547-1565.

Реферати

СКРИНИНГ СИНТЕЗИРОВАННЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПО ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ЯЗВ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Гадилия Е.П., Остапченко Л.И., Маркевич А.А., Фалалеева Т.М., Кудрявцев К.В.

На 224 белых лабораторных крысах был проведен скрининг синтезированных низкомолекулярных органических соединений по их эффективности в лечении язв. Обнаружено эффективное низкомолекулярное органическое соединение - КУД 259. Показано, что низкомолекулярное соединение КУД 259 оказывало лечебное воздействие на эрозивно-язвенные поражения, вызванные всеми использованными моделями экспериментального язвообразования (стрессовой, этаноловой, индометациновой и аспириновой моделями).

Ключевые слова: язва, скрининг, лечение, крысы.

Стаття надійшла 2.04.2013 р.

SCREENING OF SYNTHESIZED LOW MOLECULAR WEIGHT ORGANIC COMPOUNDS EFFECTIVENESS IN ULCER TREATMENT IN LABORATORY ANIMALS

Gadilia O.P., Ostapchenko L.I., Markevych A.O., Falalyeyeva T.M., Kudryavtsev K.V.

It was conducted screening of synthesized low molecular organic compounds effectiveness in ulcer treatment on 224 white laboratory rats. It was established that the most effective low-molecular organic compound was KUD 259. It possessed the treatment effect on erosive and ulcerative lesions caused by all used models of experimental ulceration (stress, ethanol, indometacin and aspirin models).

Key words: ulcer, screening, treatment, rats.

Рецензент Непорада К.С.

УДК 57.087:57.086.866

О.Д. Жемела

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

РЕАКЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ДОРОСЛИХ ЩУРІВ НА ГІПОКСІЮ

В роботі надано результати вивчення реакції еритроцитів дорослих щурів на гемічну гіпоксію, викликану введенням нітриту натрію. Встановлено, що гемічна гіпоксія супроводжується розвитком окиснювального стресу та посиленням генерації АФК. Зміни кількості еритроцитів, гемоглобіну і еритроцитарних індексів обумовлені мембранодеструктивними процесами в еритроцитах, зменшенням їх абсолютного числа внаслідок гемолізу, а також змінами гематокриту за рахунок перерозподілу крові.

Ключові слова: гемічна гіпоксія, еритроцити, активні форми кисню, еритроцитарні індекси.

Найбільш чутливі до дефіциту кисню головний мозок, ендотелій судин, міокард, нирки – тобто тканини, менш всього пристосовані до анаеробного засобу отримання енергії [2,3,7,12,13,14]. Кров, як рідка сполучна тканина організму, не тільки забезпечує взаємозв'язок всіх органів та систем, являючись індикатором стану організму, але і сама безпосередньо реагує на дефіцит кисню. Формені елементи периферичної крові: еритроцити, тромбоцити, гранулоцити, лімфоцити, плазматичні клітини і моноцити є цікавими об'єктами для вивчення при гіпоксії, тому що вони відрізняються один від одного не тільки за функціями що виконують, але і за характером обмінних процесів, ступеню використання кисню, здатності до генерації АФК та стійкості до них. Еритроцити унікальні тим, що вони постійно контактують з киснем, транспортуючи його до всіх тканин, але не використовують кисень для себе. Еритроцити, володіючи виключно анаеробним метаболізмом, не вміщують основних киснево-потребляючих систем: мітохондрій та ендоплазматичної сітки. Утворення енергії в них відбувається шляхом субстратного фосфорилування АДФ в реакціях гліколізу, вони не здатні до синтезу білків та не мають ДНК. З іншого боку, еритроцити – це клітини, що постійно вміщують кисень в складі гемоглобіна та максимально стійкі до пошкоджуючої дії його активних форм. Постійна взаємодія з киснем викликає аутоокиснення гемоглобіну еритроцитів з утворенням супероксид-радикалів, а також інших АФК, головним чином, перекису водню і гідроксил-радикалів [5,10,11]. Для захисту від них в еритроцитах існує потужна система антипероксидного та антирадикального захисту: СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза та інші. Реакція еритроцитів на гіпоксію не вивчена.

Метою роботи було вивчення реакції еритроцитів дорослих щурів на гіпоксію.