

**ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНОЇ ОРГАНІЧНОЇ СПОЛУКИ
КУД 259 У ПРОФІЛАКТИЦІ ВИРАЗКОУТВОРЕННЯ, ВИКЛИКАНОГО
НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ**

Вивчали профілактичний вплив низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 на ерозивно-виразкові ураження в слизовій оболонці шлунка щурів, викликані аспірином та індометацином. Встановлено, що профілактичне введення даної субстанції в дозі 1 мг/кг ефективно захищало шлунок від уражень, спричинених нестероїдними протизапальними засобами. КУД 259 ефективно відновлював порушену про-антиоксидантну рівновагу за умов розвитку виразок шляхом зменшення інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у слизовій оболонці шлунка щурів після введення аспірину й індометацину і посилення супероксиддисмутазної, каталазної та активності глутатіонової системи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: виразкові ураження шлунка, низькомолекулярна органічна сполука КУД 259, окисно-антиоксидантний баланс.

ВСТУП. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) займають одне з перших місць за частотою клінічного використання. Понад 30 мільйонів людей у світі щоденно приймають НПЗП, причому вік 40 % цих пацієнтів перевищує 60 років. Близько 20 % стаціонарних хворих отримують НПЗП, що можна пояснити їх знеболювальним, жарознижувальним та протизапальним ефектами. Значне поширення НПЗП спонукало звернути увагу на побічну дію цих порівняно безпечних препаратів. У США зі всіх госпіталізацій, пов'язаних із використанням лікарських засобів, 43 % припадає на НПЗП. Основною негативною властивістю всіх НПЗП є високий ризик розвитку небажаних реакцій зі сторони шлунково-кишкового тракту.

У 1986 р. було запропоновано термін "НПЗП-гастропатії", щоб відрізнити специфічні ураження слизової оболонки шлунка (СОШ), що виникають при прийманні НПЗП, від класичних гастродуоденальних виразок [1]. У 30–40 % хворих, які отримують НПЗП, відмічають диспептичні розлади, в 10–20 % – ерозії і виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, у 2–5 % – кровотечі й пенетрації [14]. Встановлено, що при більш ніж шеститижневому використанні НПЗП гастро- і дуоденопатії формуються у 70 % пацієнтів [1]. Серед госпіталізованих хворих з

© О. П. Гаділія, М. О. Тимошенко, Л. І. Остапченко, 2014.

діагнозом "пептична виразка", які приймають неселективні НПЗП, смертність складає 35 %, що вдвічі більше, ніж у тих, хто не застосовує НПЗП. Патологічні зміни слизової оболонки гастродуоденальної зони нерідко мають рецидивний характер з мінімальними суб'єктивними відчуттями чи з повною відсутністю клінічних проявів, що часто є причиною пізнього звернення до лікаря.

Для лікування та профілактики НПЗП-гастропатії використовують антисекреторні препарати. Проте частина пацієнтів є нечутливою до даної терапії. Також деякі дослідження показали, що інгібітори протонної помпи загострюють НПЗП-індуковані ураження кишечника, принаймні враховуючи значну зміну популяції симбіотичних мікроорганізмів за умов застосування цих препаратів [20]. Таким чином, враховуючи актуальність пошуку нових ефективних нетоксичних препаратів для лікування і профілактики виразкової хвороби, метою даної роботи було дослідити вплив низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 на ерозивно-виразкові ураження і стан про-антиоксидантної рівноваги в СОШ щурів при введенні НПЗП (аспірин та індометацин).

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У дослідженнях було використано 50 білих лабораторних нелі-

нійних щурів розведення віварію Навчально-наукового центру "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Тварин утримували на стандартному раціоні в умовах акредитованого віварію згідно зі Стандартними правилами з упорядкування, обладнання та утримання експериментальних біологічних клінік (віваріїв). Усі досліди зі щурами проводили з дотриманням нормативів Конвенції з біоетики Ради Європи 1997 р., Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [21], відповідно до Закону України від 21.02.2006 р. № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження" [5] та етичних норм і правил роботи з лабораторними тваринами (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, Washington DC, 1996) [12].

Прилади, які використовували для наукових досліджень, підлягали метрологічному контролю.

Для дослідження профілактичної дії низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 щурів було поділено на 5 груп по 10 тварин у кожній: 1-ша група – інтактні щури; 2-га і 3-тя – щури, в яких викликали виразки СОШ шляхом введення аспірину; 4-та і 5-та – щури, в яких викликали виразки СОШ шляхом введення індометацину. Тваринам 3-ї і 5-ї груп профілактично за 30 хв до дії ульцерогенного чинника здійснювали ін'єкції низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 у дозі 1 мг/кг об'ємом 2 мл/кг. Щурам 2-ї та 4-ї груп за 30 хв до дії ульцерогенного чинника вводили фізіологічний розчин об'ємом 2 мл/кг, вони слугували контролем для 3-ї і 5-ї груп відповідно.

Аспірин (ацетилсаліцилову кислоту) (ЗАТ "Технолог", Україна) вводили інтрагастрально у дозі 100 мг/кг. Його розчиняли в 0,2 н HCl (Альфарус, Україна) та вводили у дозі 100 мг/кг об'ємом 2,5 мл/кг [10]. Через 2 год тварин умертвляли й оцінювали ушкодження в СОШ.

Для викликання ерозивно-виразкових уражень СОШ індометацин вводили інтрагастрально об'ємом 2 мл/кг. Ульцерогенна доза індометацину становила 20 мг/кг. Розчин індометацину складався з 89,5 % води, 10 % етанолу та 0,5 % карбоксиметилцелюлози [11]. Через 6 год після введення розчину індометацину щурам давали корм. Тварин умертвляли через 24 год після введення індометацину.

Для оцінки стану СОШ щурів після дії ульцерогенного чинника діставали шлунок, розрізали його по малій кривизні, вивертали слизовою оболонкою назовні й ретельно промивали фізіологічним розчином. За допомогою експери-

ментального гастроскопа при трансляційному освітленні досліджували стан СОШ при чотириразовому збільшенні (лупа). У кожному шлунку визначали кількість і площу виразок.

У СОШ щурів досліджували вміст пероксиду водню та вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) (дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів та шиффових основ) за стандартними біохімічними методиками. Антиоксидантний захист СОШ при введенні аспірину та індометацину оцінювали за активністю супероксиддисмутази, каталази і глутатіонової системи (вмістом відновленого (GSH) та окисненого глутатіону (GSSG), активністю глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та глутатіонтрансферази (ГТ)) [2, 3, 6–9, 13, 15–19].

Усі кількісні та якісні показники, зареєстровані в журналі досліджень, підлягали статистичній обробці. Статистичну та математичну обробку результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Отримані результати досліджень перевіряли на нормальність розподілу за допомогою W-тесту Шапіро-Вилка. Оскільки дані були розподілені нормально, то показники груп порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок при рівні значущості $p < 0,05$. Дані наводили у вигляді середнього значення (M) і помилки середнього (m) [4].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Оцінка уражень СОШ, викликаних індометацином та аспірином. У результаті проведених досліджень встановлено, що у щурів, яким вводили аспірин та фізіологічний розчин, кількість виразкових уражень в одному шлунку в середньому складала $6,4 \pm 1,1$, а площа виразкових уражень в середньому на один шлунок становила $(69,17 \pm 12,33)$ мм² (рис. 1). За умов профілактичного введення КУД 259 кількість виразкових уражень в одному шлунку зменшувалася до $3,5 \pm 0,5$, або на 46 % ($p < 0,05$).

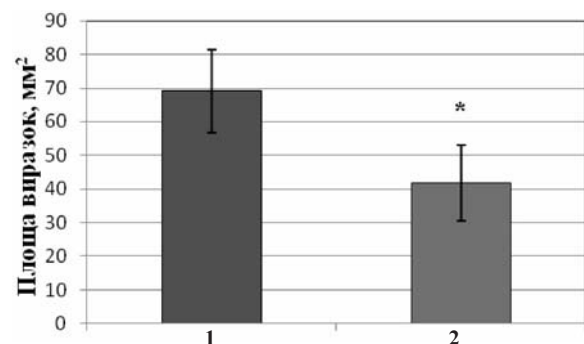


Рис. 1. Вплив низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 на площу ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка щурів, викликаних введенням аспірину (в кожній групі по 10 тварин), $M \pm m$: 1 – фізіологічний розчин+аспірин; 2 – КУД 259+аспірин.

При цьому площа виразок в одному шлунку також суттєво зменшувалась і дорівнювала $(41,85 \pm 11,31)$ мм², що було на 40 % ($p < 0,05$) менше порівняно з контрольною групою щурів (рис. 1).

Отже, профілактичне введення за 30 хв до дії ульцерогенного чинника низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ефективно захищало СОШ щурів від ерозивно-виразкових уражень, викликаних введенням аспірину.

При обстеженні СОШ після введення індометацину в щурів кількість виразкових уражень в одному шлунку в середньому складала $15,5 \pm 1,2$, а їх площа дорівнювала $(54,34 \pm 9,61)$ мм² (рис. 2). Профілактичне введення КУД 259 статистично достовірно не впливало на кількість виразок в одному шлунку, проте їх площа суттєво зменшувалась і дорівнювала $(24,44 \pm 6,51)$ мм² (рис. 2), що було на 55 % ($p < 0,05$) менше порівняно з відповідною контрольною групою тварин.

ПОЛ і стан антиоксидантного захисту в СОШ за умов аспіриніндукованого виразкоутворення та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259. Після введення аспірину спостерігали значне зростання інтенсивності процесів ПОЛ у СОШ щурів. Так, порівняно з інтактним контролем вміст дієнових кон'югатів був більшим у 2,3 раза, вміст ТБК-активних продуктів – у 1,4 раза, вміст шиффових основ – у 4,1 раза (табл. 1). Також показано зростання вмісту пероксиду водню в СОШ приблизно в 3,4 раза. Це свідчить про активне накопичення активних форм кисню

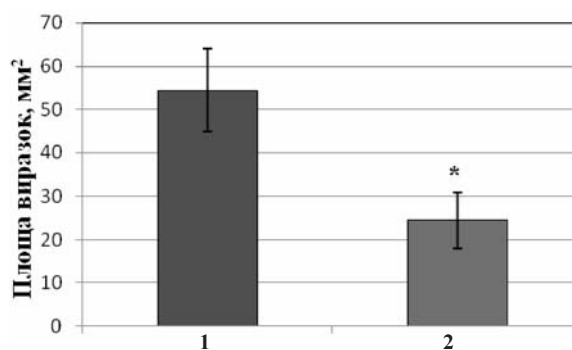


Рис. 2. Вплив низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 на площу ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка щурів, викликаних введенням індометацину (в кожній групі по 10 тварин), $M \pm m$: 1 – фізіологічний розчин+індометацин; 2 – КУД 259+індометацин.

(АФК) за умов розвитку уражень, викликаних аспірином. В результаті інтенсифікації процесів ПОЛ у СОШ щурів зростала супероксиддисмутазна активність в 1,7 раза ($p < 0,01$) порівняно з інтактним контролем (табл. 2). Каталазна активність знижувалася порівняно з інтактними щурами, що свідчить про виснаження даної ланки АОС, за умов надлишкового накопичення АФК.

Низькомолекулярна органічна сполука КУД 259 зменшувала вміст дієнових кон'югатів в 1,6 раза ($p < 0,05$), ТБК-активних продуктів – в 2,1 раза ($p < 0,01$), шиффових основ – в 1,9 раза ($p < 0,01$) у СОШ щурів порівняно з групою стрес-контролю. Варто відзначити, що вміст ТБК-активних продуктів був відновлений до рівня інтактних тварин, що свідчить про ефективний профілактичний вплив КУД 259 на про-

Таблиця 1 – Вміст пероксиду водню та продуктів ПОЛ у слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних аспірином, і профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ($M \pm m$)

| Параметр | Група тварин | | |
|--|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| | інтактний контроль | фізіологічний розчин | КУД 259 |
| H_2O_2 , мкмоль×мг білка ⁻¹ | $2,12 \pm 0,23$ | $7,06 \pm 0,55^{***}$ | $6,87 \pm 0,61^{***}$ |
| Дієнові кон'югати, нмоль×мг білка ⁻¹ | $71,31 \pm 6,43$ | $163,12 \pm 16,51^{***}$ | $101,82 \pm 8,51^{*/#}$ |
| ТБК-активні продукти, нмоль×мг білка ⁻¹ | $44,23 \pm 4,41$ | $62,32 \pm 6,02^*$ | $30,01 \pm 2,64^{##}$ |
| Шиффові основи, ум. од.×мг білка ⁻¹ | $1,21 \pm 0,13$ | $4,89 \pm 0,38^{***}$ | $2,56 \pm 0,25^{*/#}$ |

Примітка. *, *** – $p < 0,05$, $p < 0,001$ достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; #, ## – $p < 0,05$, $p < 0,001$ достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

Таблиця 2 – Активність ферментів антиоксидантного захисту в слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних аспірином, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ($M \pm m$)

| Параметр | Група тварин | | |
|---|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| | інтактний контроль | фізіологічний розчин | КУД 259 |
| Супероксиддисмутазна активність, ум. од.×хв ⁻¹ ×мг білка ⁻¹ | $0,16 \pm 0,01$ | $0,27 \pm 0,02^{**}$ | $0,12 \pm 0,01^{\#}$ |
| Каталазна активність, нмоль×хв ⁻¹ ×мг білка ⁻¹ | $314,72 \pm 29,81$ | $176,73 \pm 16,61^{**}$ | $145,62 \pm 13,83^{**}$ |

Примітка. ** – $p < 0,01$ достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; # – $p < 0,05$ достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

цеси ПОЛ за умов аспіриніндукованого виразкоутворення.

Після дії аспірину на фоні введення КУД 259 супероксиддисмутазна активність не відрізнялася від рівня інтактних тварин і була нижчою в 2,3 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою стрес-контролю. Це свідчить про відновлення нормальної активності даного ферменту при введенні досліджуваної сполуки. КУД 259 не вплинув на каталазну активність, яка так само, як і в групі стрес-контролю, була меншою за рівень інтактного контролю на 53 % ($p < 0,01$).

Дослідження вмісту GSH (табл. 3) у СОШ щурів виявило достовірне зниження цього показника на 16 % ($p < 0,05$) в групі тварин, яким вводили аспірин, порівняно з контролем. На противагу цьому вміст GSSG зростав, що свідчить про використання його відновленої форми в знешкодженні АФК.

Встановлений ефект може бути зумовлений як підвищенням використанням глутатіону ГП, так і застосуванням глутатіону для інактивації АФК. Дійсно, в ході нашого дослідження встановлено зростання активності ГП на 84 % ($p < 0,001$) порівняно з інтактними тваринами. Однією з імовірних причин зменшення GSH може бути також зниження активності ГР, яка відновлює GSSG до GSH, на 27,5 % ($p < 0,001$). У результаті дії аспірину активність ГР зменшувалася щодо інтактного контролю, а активність ГТ не відрізнялася від такої в групі інтактних щурів.

При введенні КУД 259 вміст відновленого глутатіону знижувався як щодо інтактного контролю, так і відносно групи стрес-контролю. При цьому вміст окисненої форми глутатіону за умов профілактичного введення КУД 259 був більшим на 66 % щодо інтактного контролю,

але зменшувався на 20 % ($p < 0,01$) порівняно з групою стрес-контролю. Активність ГТ знижувалася, порівняно з інтактними щурами, на 27 % ($p < 0,05$). Це може свідчити про активне залучення даного ферменту до утилізації ТБК-активних продуктів та виснаження його резервів. Дійсно, рівень ТБК-активних продуктів у даній групі тварин не відрізнявся від контрольного. Враховуючи значне зниження відновленого глутатіону в групі щурів, яким профілактично вводили КУД 259, дані результати вказують на активацію під впливом КУД 259 глутатіонової системи антиоксидантного захисту, що, відповідно, і призводило до зменшення вмісту продуктів ПОЛ за умов введення досліджуваної сполуки. Активність ГР була нижчою, ніж у групі інтактних тварин, на 38 % ($p < 0,05$) та меншою, ніж у групі стрес-контролю, на 14 %. На фоні достатньо високого вмісту окисненої форми глутатіону це може свідчити про зменшення катаболізму глутатіону під впливом досліджуваної сполуки.

Активність ГП залишалася вищою порівняно з інтактним контролем і значуще зменшувалася на 20 % ($p < 0,05$) порівняно з групою стрес-контролю. Отримані дані свідчать про часткове відновлення нормальної активності ГП за умов введення аспірину та профілактичного введення КУД 259.

Отже, отримані результати вказують на те, що низькомолекулярна органічна сполука КУД 259 зменшує інтенсивність ПОЛ у СОШ щурів після введення аспірину і проявляє антиоксидантну дію за рахунок посилення супероксиддисмутазної, каталазної та активності глутатіонової системи.

ПОЛ та стан антиоксидантного захисту в СОШ за умов індометациніндукованого вираз-

Таблиця 3 – Вміст глутатіону та активність ферментів глутатіонової системи в слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних аспірином, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ($M \pm m$)

| Параметр | Група тварин | | |
|---|---------------|----------------------|----------------|
| | інтактні щури | фізіологічний розчин | КУД 259 |
| Глутатіон відновлений, нмоль GSH×мг білка ⁻¹ | 33,26±0,82 | 27,93±0,95* | 23,39±0,45**/# |
| Глутатіон окиснений, нмоль GSSG×мг білка ⁻¹ | 39,49±1,71 | 81,3±1,32*** | 65,7±0,94**/# |
| Глутатіонтрансферазна активність, нмоль кон'югату глутатіону з 1-хлор-2,4-динітробензолом×хв×мг білка ⁻¹ | 135,88±13,06 | 117,09±7,76 | 99±10,73* |
| Глутатіонредуктазна активність, нмоль НАДФН×хв×мг білка ⁻¹ | 1156,71±49,32 | 838,52±27,68* | 723,43±42,71* |
| Глутатіонпероксидазна активність, нмоль GSH×хв×мг білка ⁻¹ | 0,78±0,05 | 1,44±0,02*** | 1,16±0,03*/# |

Примітка. *, **, *** – $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; # – $p < 0,05$ достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

коутворення та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259. Після введення аспірину спостерігали значне зростання інтенсивності процесів ПОЛ у СОШ щурів. Так, порівняно з інтактним контролем вміст дієнових кон'югатів був більшим у 9,6 раза, ТБК-активних продуктів – у 4,1 раза, шиффових основ – у 7,6 раза (табл. 4).

Також було показано зростання вмісту пероксиду водню в слизовій оболонці шлунка в 5,2 раза. Це свідчить про активне накопичення АФК за умов розвитку уражень, викликаних індометацином. У результаті інтенсифікації процесів ПОЛ у СОШ щурів підвищувалася супероксиддисмутаза і каталазна активність в 5,1 ($p < 0,001$) та 1,9 раза ($p < 0,001$) відповідно порівняно з інтактним контролем (табл. 4). Це вказує на надмірне зростання АФК за умов індометациніндукованого виразкоутворення.

Низькомолекулярна органічна сполука КУД 259 зменшувала вміст дієнових кон'югатів у 5,9 раза ($p < 0,001$), ТБК-активних продуктів – у 2,2 раза ($p < 0,001$), шиффових основ – у 4,1 раза ($p < 0,001$) в СОШ щурів порівняно з групою тварин, яким вводили фізіологічний розчин. Після введення індометацину на фоні введення КУД 259 супероксиддисмутаза і каталазна активність зростала в 9,1 ($p < 0,001$) та 2,8 раза ($p < 0,001$) як порівняно з рівнем інтактних тварин, так і порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин

(табл. 5). Це свідчить про активацію антиоксидантного захисту під впливом досліджуваної сполуки.

Дослідження вмісту GSH (табл. 6) у СОШ щурів виявило достовірне зниження цього показника на 32 % ($p < 0,001$) в групі тварин, яким вводили індометацин, порівняно з контролем. На противагу цьому вміст GSSG зростає, що свідчить про використання його відновленої форми в знешкодженні АФК.

Встановлений ефект може бути зумовлений як підвищенням використанням глутатіону ГП, так і застосуванням глутатіону для інактивації АФК. Дійсно, в ході нашого дослідження встановлено зростання активності ГП на 37 % ($p < 0,01$) порівняно з інтактними тваринами. Однією з імовірних причин зменшення GSH може бути також зниження активності ГП, яка відновлює GSSG до GSH, на 24 % ($p < 0,05$). Активність ГТ не відрізнялася від такої в групі інтактних щурів.

При введенні КУД 259 вміст GSH знижувався на 47 % ($p < 0,001$) щодо інтактного контролю і на 22 % ($p < 0,05$) щодо групи стрес-контролю. При цьому вміст окисненої форми глутатіону за умов профілактичного введення КУД 259 був більшим на 52 % ($p < 0,001$) щодо інтактного контролю, але не відрізнявся порівняно з групою тварин, яким вводили фізіологічний розчин. Активність ГТ зменшувалася, порівняно з інтактними щурами, на 29 % ($p < 0,01$). Це може свідчити про активне залучення даного

Таблиця 4 – Вміст пероксиду водню та продуктів ПОЛ у слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних індометацином, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ($M \pm m$)

| Параметр | Група тварин | | |
|---|--------------------|-----------------------|-------------------------|
| | інтактний контроль | фізіологічний розчин | КУД 259 |
| H_2O_2 , мкмоль \times мг білка $^{-1}$ | 2,12 \pm 0,23 | 10,83 \pm 0,86*** | 13,41 \pm 1,64***/# |
| Дієнові кон'югати, нмоль \times мг білка $^{-1}$ | 71,34 \pm 6,41 | 685,61 \pm 55,23*** | 421,43 \pm 40,02***/# |
| ТБК-активні продукти, нмоль \times мг білка $^{-1}$ | 44,22 \pm 4,41 | 181,12 \pm 16,91*** | 95,32 \pm 8,84***/# |
| Шиффові основи, ум. од. \times мг білка $^{-1}$ | 1,23 \pm 0,12 | 9,12 \pm 0,75*** | 4,93 \pm 0,41***/# |

Примітка. *** – $p < 0,001$ достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; #, ## – $p < 0,05$, $p < 0,001$ достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

Таблиця 5 – Активність ферментів антиоксидантного захисту в слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних індометацином, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки КУД 259 ($M \pm m$)

| Параметр | Група тварин | | |
|---|--------------------|-----------------------|-------------------------|
| | інтактний контроль | фізіологічний розчин | КУД 259 |
| Супероксиддисмутазна активність, ум.од. \times хв $^{-1}$ \times мг білка $^{-1}$ | 0,16 \pm 0,01 | 0,82 \pm 0,08*** | 1,46 \pm 0,14***/# |
| Каталазна активність, нмоль \times хв $^{-1}$ \times мг білка $^{-1}$ | 314,71 \pm 29,83 | 612,83 \pm 51,81*** | 888,62 \pm 81,13***/# |

Примітка. *** – $p < 0,001$ достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; # – $p < 0,05$ достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

Таблиця 6 – Вміст глутатіону та активність ферментів глутатіонової системи в слизовій оболонці шлунка щурів за умов розвитку ерозивно-виразкових уражень, викликаних індометацином, та профілактичного введення низькомолекулярної органічної сполуки (M±m)

| Параметр | Група тварин | | |
|---|---------------|----------------------|-----------------|
| | інтактні щури | фізіологічний розчин | КУД 259 |
| Глутатіон відновлений, нмоль GSH×мг білка ⁻¹ | 33,26±0,82 | 22,71±0,38*** | 17,72±0,31***/# |
| Глутатіон окиснений, нмоль GSSG×мг білка ⁻¹ | 39,49±1,71 | 59,04±1,04*** | 60,29±1,72*** |
| Глутатіонтрансферазна активність, нмоль кон'югату глутатіону з 1-хлор-2,4-динітробензолом×хв×мг білка ⁻¹ | 135,88±13,06 | 120,07±6,38 | 97,13±5,37**/# |
| Глутатіонредуктазна активність, нмоль НАДФН×хв×мг білка ⁻¹ | 1156,71±49,32 | 889,61±23,0* | 731,82±26,13** |
| Глутатіонпероксидазна активність, нмоль GSH×хв×мг білка ⁻¹ | 0,78±0,05 | 1,07±0,04** | 0,87±0,01# |

Примітка. *, **, *** – p<0,05, p<0,01, p<0,001 достовірні зміни порівняно з інтактним контролем; #– p<0,05 достовірні зміни порівняно зі стрес-контролем.

ферменту до утилізації ТБК-активних продуктів та виснаження його резервів. Дійсно, рівень ТБК-активних продуктів у даній групі тварин був нижчим порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин. Враховуючи значне зниження GSH у щурів, яким профілактично вводили КУД 259, ці результати свідчать про активацію під впливом КУД 259 глутатіонової системи антиоксидантного захисту, що, відповідно, і призводило до зменшення вмісту продуктів ПОЛ за умов введення досліджуваної сполуки. Активність ГР була меншою, ніж в групі інтактних щурів, на 39% (p<0,01), проте не відрізнялася порівняно з групою тварин, яким вводили фізіологічний розчин.

Активність ГП не відрізнялася порівняно з інтактним контролем та достовірно зменшувалася на 19 % (p<0,05) порівняно з групою стрес-контролю. Отримані дані свідчать про відновлення нормальної активності ГП за умов

введення індометацину та профілактичного введення КУД 259.

Отже, одержані результати вказують на те, що низькомолекулярна органічна сполука КУД 259 зменшує інтенсивність ПОЛ у СОШ щурів після введення аспірину й індометацину і проявляє антиоксидантну дію за рахунок посилення супероксиддисмутазиної, каталазиної та активності глутатіонової системи.

ВИСНОВКИ. Досліджувана низькомолекулярна органічна сполука КУД 259 за умов профілактичного введення ефективно захищала слизову оболонку шлунка від уражень, викликаних нестероїдними протизапальними засобами (індометацином та аспірином). Вона ефективно відновлювала порушену проантиоксидантну рівновагу в слизовій оболонці шлунка при розвитку виразок.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О. Я. Особенности терапии зависимых заболеваний при коморбидной патологии / О. Я. Бабак // Суч. гастроентерологія. – 2013. – 4, № 72. – Р. 7–11.
2. Власова С. Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Перслегина // Лаб. дело. – 1990. – № 8. – Р. 19–22.
3. Гаврилов В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых

и изопропанольных экстрактов / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Н. Ф. Хмара // Лаб. дело. – 1988. – № 2. – Р. 60–63.

4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

5. ЗУ от 21.02.2006 № 3447-IV “Про заштиту животных от жестокого обращения”: 2006.

6. Колесова О. Е. Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О. Е. Колесова, А. А. Маркин, Т. Н. Федорова // Лаб. дело. – 1984. – № 9. – Р. 540–546.

7. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Ма-йорова // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – P. 16–18.
8. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии / В. Н. Орехович. – М. : Медицина, 1977. – 392 с.
9. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – P. 678–681.
10. Aspirin-induced changes in gastric function: role of endogenous prostaglandins and mucosal damage / T. Shea-Donohue, L. Steel, E. Montcalm-Mazzilli [et al.] // Gastroenterology. – 1990. – **98**, № 2. – P. 284–292.
11. Comparison of Indomethacin, Diclofenac and Aspirin-Induced Gastric Damage according to Age in Rats / P. J. Seo, N. Kim, J. H. Kim [et al.] // Gut Liver. – **6**, № 2. – P. 210–217.
12. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. – Washington DC: National Academy Press, 1996, 125 p.
13. Habig W. H. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation / W. H. Habig, M. J. Pabst, W. B. Jakoby // J. Biol. Chem. – 1974. – **249**, № 22. – P. 7130–7139.
14. Hawkey C. J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy / C. J. Hawkey // Gastroenterology. – 2000. – **119**, № 2. – P. 521–535.
15. Hissin P. J. A fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues / P. J. Hissin, R. Hilf // Anal. Biochem. – 1976. – **74**, № 1. – P. 214–226.
16. Jiang Z. Y. Hydrogen peroxide production during experimental protein glycation / Z. Y. Jiang, A. C. Woollard, S. P. Wolff // FEBS Lett. – 1990. – **268**, № 1. – P. 69–71.
17. Mokrasch L. C. Glutathione content of cultured cells and rodent brain regions: a specific fluorometric assay / L. C. Mokrasch, E. J. Teschke // Anal. Biochem. – 1984. – **140**, № 2. – P. 506–509.
18. Nourooz-Zadeh J. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylene orange assay in conjunction with triphenylphosphine / J. Nourooz-Zadeh, J. Tajaddini-Sarmadi, S. P. Wolff // Anal. Biochem. – 1994. – **220**, № 2. – P. 403–409.
19. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – **193**, № 1. – P. 265–275.
20. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis / J. L. Wallace, S. Syer, E. Denou [et al.] // Gastroenterology. – **141**, № 4. – P. 1314–1322.
21. Rozemond H. Laboratory animal protection: the European Convention and the Dutch Act / H. Rozemond // Vet Q. – 1986. – **8**, № 4. – P. 346–349.

А. П. Гадилия, М. А. Тимошенко, Л. И. Остапченко
КИЕВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО

ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ОРГАНИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ КУД 259 В ПРОФИЛАКТИКЕ ЯЗВООБРАЗОВАНИЯ, ВЫЗВАННОГО НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ

Резюме

Изучали профилактическое воздействие низкомолекулярного органического соединения КУД 259 на эрозивно-язвенные поражения в слизистой оболочке желудка крыс, вызванные аспирином и индометацином. Установлено, что профилактическое введение данной субстанции в дозе 1 мг/кг эффективно защищало желудок от поражений, вызванных нестероидными противовоспалительными средствами. КУД 259 эффективно восстанавливал нарушенное про-антиоксидантное равновесие в условиях развития язв путем уменьшения интенсивности пероксидного окисления липидов в слизистой оболочке желудка крыс после введения аспирина и индометацина и усиления супероксиддисмутазной, каталазной и активности глутатионовой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: язвенные поражения желудка, низкомолекулярное органическое соединение КУД 259, окислительно-антиоксидантный баланс.

**APPLICATION OF LOW MOLECULAR WEIGHT ORGANIC COMPOUND KUD 259
FOR PREVENTION OF ULCERATION CAUSED BY NONSTEROIDAL ANTI-
INFLAMMATORY DRUGS**

Summary

The influence of low-molecular organic compounds KUD 259 on prophylaxis of erosive and ulcerative lesions in the gastric mucosa of rats caused by aspirin and indomethacin was studied. Prophylactic administration of this substance at a dose of 1 mg/kg effectively protected the stomach from lesions caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs was found. Low molecular weight organic compound KUD 259 restored the disturbed pro/antioxidant equilibrium under conditions of ulcers by reducing the intensity of lipid peroxidation in the gastric mucosa of rats after administration of aspirin and indomethacin and increase superoxide dismutase, catalase activity and activity of glutathione system.

KEY WORDS: stomach ulcerative lesions, small molecule organic compound KUD 259, oxidation-antioxidant balance.

Отримано 15.11.13

Адреса для листування: М. О. Тимошенко, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул. Володимирська, 64/13, Київ-601, 01601, Україна, e-mail: maria.bulavka@gmail.com