

УДК 616.33–002.44:577.12]:582.725.4–019

Н. В. Давидова
І. Ф. Мецишен

Буковинська державна медична академія,
м. Чернівці

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ РОДІОЛИ РІДКОГО НА СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ШЛУНКА ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВИРАЗКОУТВОРЕННЯ

Ключові слова: експериментальна виразка шлунка, екстракт родіоли рідкий, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

Резюме. Вивчали ефективність застосування екстракту родіоли рідкого в дозі 0,01 мл/кг маси тіла при ерозивно-виразковому ураженні (ЕВУ) гастродуоденальної зони. Встановлено посилення вільнорадикального окиснення ліпідів та білків, зниження вмісту відновленого глутатіону, зниження активностей антиоксидантних ферментів шлунка щурів за умов ЕВУ. Пероральне введення щурам екстракту родіоли рідкого впродовж 10 діб викликало нормалізацію досліджуваних показників.

Вступ

Виразкова хвороба (ВХ) - поліетіологічне та поліпатогенетичне захворювання, воно є не лише місцевим деструктивним процесом слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки, а й системним захворюванням, зумовлене порушенням регулюючих систем організму. Не зважаючи на впровадження нових схем та підходів, ефективність лікування та профілактики ВХ є не дуже високою [6].

Пошук нових методів лікування ВХ можливий лише за умов глибокого вивчення патогенетичних механізмів розвитку захворювання, оскільки, незважаючи на досить значну кількість теорій, жодна з них остаточно не розв'язує проблеми її патогенезу.

Активізація вільнорадикального окиснення (ВРО) біомолекул клітин слизової оболонки шлунка (СОШ) є провідним механізмом розвитку ВХ [2,5]. Тому, до лікувального комплексу при терапії ВХ необхідно включати препарати, що мають антиоксидантну дію.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити вплив екстракту родіоли рідкого на стан оксидантно-антиоксидантної системи шлунка щурів за умов ерозивно-виразкового ураження (ЕВУ) гастродуоденальної зони.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проводили на білих безпородних щурах-самцях масою 150 ± 10 г. ЕВУ гастродуо-

денальної зони викликали шляхом зондового перорального введення суміші індометацину (3 мг/кг), ацетилсаліцилової кислоти (100 мг/кг) та 10% медичної жовчі (1 мл/100г) впродовж 14 діб. Харчовий раціон тварин обмежувався на одну третину із зсувом годування на вечірні години. Екстракт родіоли рідкий (ЕРР) вводили зондом перорально щоденно, починаючи з останнього дня введення суміші в дозі 0,01 мл/кг маси тіла. Тварин розподілено на три групи: 1-ша - інтактні тварини; 2-га - тварини з ЕВУ, які після останнього введення індометацинової суміші отримували екстракт родіоли рідкий; 3-тя - тварини з ЕВУ, яким вводили еквівалентну кількість дистильованої води. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом на 5-ту, 7-му та 10-ту добу введення екстракту. В постядерному супернатанті 5% гомогенату шлунка визначали вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1], маломовного альдегіду [9], окисно модифікованих білків (ОМБ) [8], відновленого глутатіону (ВГ) [2], активність каталази [7], супероксиддисмутази (СОД) [3], глутатіонпероксидази (ГП) [2]. Результати оброблені статистично з використанням t-критерію Стьюдента та представлені в таблицях 1, 2.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найчастішим з ульцерогенних факторів є прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Сумарний ризик ураження ШКТ у пацієнтів, що приймають НПЗП приблизно в 3 рази вищий, ніж в контролі [4, 14].

Таблиця 1

Стан оксидантної системи шлунка щурів за умов ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони та інтрагастрального введення екстракту родіола рідкого, ($M \pm m$; $n = 4$)

Умови досліджу		Досліджувані показники					
		ІПЗ, $E_{220}/г$ тканини	ДК, $E_{232}/г$ тканини	КД СТ, $E_{278}/г$ тканини	МА, $мкмоль/г$ тканини	ДМБ(370нм), $ммоль/г$ білка	ОМБ(430нм), $ммоль/г$ білка
Контроль		114,4±4,78	65,2±4,28	54,1±3,31	19,6±1,24	2,06 ± 0,152	0,81 ± 0,121
5 доба	ЕВУ	151,1±8,24*	80,8±2,59*	67,4±5,78*	28,7±2,14*	2,64± 0,333*	1,28±0,096*
	ЕВУ + родіола	127,8±7,42*	72,7±5,23*	62,8±5,19*	20,3±2,72	2,48 ± 0,124*	1,05±0,101*
7 доба	ЕВУ	144,2±8,27*	78,8±2,12*	66,0±3,64*	26,1 ± 2,05*	2,51± 0,176*	1,20±0,086*
	ЕВУ + родіола	125,0±4,38*	68,9±2,36	58,8±2,66*	21,37 ± 3,30	2,23 ± 0,203*	1,15±0,074*
10 доба	ЕВУ	139,1±4,25*	76,2±2,69*	64,6±3,48*	23,6±1,48*	2,42 ± 0,133*	1,15±0,142*
	ЕВУ + родіола	110,5±2,84	60,8±3,03	52,9±1,81	21,4±1,36	2,02 ± 0,188	0,88±0,130

Примітка. * - вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Стан антиоксидантної системи шлунка щурів за умов ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони та інтрагастрального введення екстракту родіола рідкого, ($M \pm m$; $n = 4$)

Умови досліджу		Досліджувані показники			
		Супероксид-дисмутаза, $од/мг$ білка	Каталаза, $мкмоль/хв$ г тканини	Глутатіонпероксидаза, $нмоль/хв$ білка	Глутатіон відновлений, $ммоль/г$ тканини
Контроль		0,120±0,013	1,27±0,068	133,9± 17,36	1,17 ± 0,149
5 доба	ЕВУ	0,146±0,008*	0,95±0,054*	94,9± 20,99*	0,76 ± 0,162*
	ЕВУ + родіола	0,139±0,012*	1,17±0,096*	122,2± 12,67	0,77 ± 0,177*
7 доба	ЕВУ	0,144±0,009*	1,02±0,087*	95,5 ± 9,06*	0,83 ± 0,133*
	ЕВУ + родіола	0,123±0,012	1,14±0,052*	140,1± 19,42	1,14 ± 0,168
10 доба	ЕВУ	0,139±0,006*	1,02±0,053*	97,3± 29,54*	0,94 ± 0,126*
	ЕВУ + родіола	0,111±0,016	1,395±0,054*	165,34±12,33*	1,21 ± 0,187

Примітка. * - вірогідність різниці показників контрольної та дослідних груп ($p < 0,05$).

Гастротоксична дія НПЗП пов'язана із зниженням синтезу простагландинів (ПГ), наслідком чого є зниження секреції бікарбонатів, вазоконстрикція та зменшення кровообігу в СОШ, зростання міграції нейтрофілів в ендотелій судин шлунка. Це призводить до порушення мікроциркуляції, стазу, пошкодження СОШ ішемією, вивільнення активних форм кисню та протеаз [10,14].

Інгібування синтезу ПГ – головна, але не єдина причина виразкоутворення. НПЗП викликають також локальне ушкодження в місці кон-

такту їх із СОШ. Більшість НПЗП є слабкими органічними кислотами, які в кислому середовищі шлунка перетворюються на розчинні в ліпідах іонізовані кислоти та пенетрують в епітеліальні клітини шлунка. Там, при нейтральному рН, вони реіонізуються, викликаючи роз'єднання окислення та фосфорилування в мітохондріях. Цей ефект спричиняє зниження вмісту внутрішньоклітинного АТФ, зміни внутрішньоклітинного рН та проникності мембрани клітин [10]. Дефіцит енергії викликає зниження білоксинтетичної функції та регенерації клітин слизової оболонки,

посилення катаболічних процесів з переважанням апоптозу [12].

Встановлено, що ЕВУ гастродуоденальної зони супроводжувалося зростанням вмісту продуктів ПОЛ (сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених триєнів (КД і СТ) у шлунку порівняно з тваринами контрольної групи. Вміст малонового альдегіду, кінцевого продукту ПОЛ, у шлунку перевищував контроль на 46%, 33% та 21% на 5-ту, 7-му та 10-ту доби відповідно. Збільшення вмісту МА та ДК в крові й гомогенатах шлунка та крові при дії НПЗП свідчить про активацію ПОЛ та підтверджує літературні дані [4,13]. Слід відмітити, що активація ПОЛ на стадії ДК піддається регулюванню з боку ферментативних систем антиоксидантного захисту та може бути компенсаторною реакцією, оскільки ДК є субстратом для синтезу триєнів та ПГ, інших біологічно-активних сполук, що виконують в організмі важливі, в тому числі адаптивні функції [4].

Відмічено зростання вмісту окисно модифікованих білків плазми крові щурів в реакції з 2,4-дидітрофенілгідразином за умов ЕВУ в усі терміни експерименту. Окисно модифіковані білки зазнають швидкої деградації. За даними літератури [5], в СОШ при ВХ виявлено підвищення активності арилсульфатази та кислій фосфатази – основних лізосомальних ферментів, що відповідають за катаболізм білка в клітинах. Це призвело до збільшення загальної кількості амінокислот, внаслідок превалювання розпаду білків над його синтезом.

На слизову оболонку гастродуоденальної зони ВРО ліпідів має амбівалентну дію. З одного боку, ВРО необхідне для синтезу простагландинів, які мають протективний ефект при дії ульцерогенних факторів, що в значній мірі визначається активацією цАМФ-залежною продукцією глікозаміногліканів та глікопротеїнів. З іншого боку, ВРО викликає ушкодження біомембран, пошкоджує білок-ліпідні та ліпід-ліпідні зв'язки, пригнічує активність мембранозв'язаних ферментів і змінює вибірку проникності мембран до іонів [5].

Необхідний баланс між окисно-відновними процесами в організмі за умов фізіологічної норми підтримується захисною антиоксидантною системою. Основною ферментативною системою захисту клітини від дії АФК є супероксиддисмутаза в комбінації з каталазою та глутатіонпероксидазою [2,13].

Встановлено, що ЕВУ гастродуоденальної зони супроводжувалося значним зниженням активностей каталази та глутатіонпероксидази шлунка щурів порівняно з контролем в усі тер-

міни експерименту. За умов ЕВУ відмічено компенсаторне зростання активності супероксиддисмутази шлунка, яка знешкоджує супероксидні аніон-радикали, здатні окиснювати більшість компонентів клітинної мембрани та інгібувати активність ферментів (каталази, ГП).

ЕВУ гастродуоденальної зони супроводжувалося вірогідним зниженням вмісту відновленого глутатіону в шлунку щурів на 54%, 41% та 25% на 5-ту, 7-му та 10-ту добу відповідно.

Екстракт родіоли рідкий містить ряд речовин, які є природними антиоксидантами: тирозол, органічні кислоти, флавоноїди (катехіни, проантоціанідини). Існують дані про антиоксидантну активність екстракту та його складових за умов *in vivo* та *in vitro* [11]. Введення екстракту родіоли рідкого тваринам на фоні ЕВУ призвело до нормалізації вмісту продуктів ПОЛ та окисно модифікованих білків на 10 добу введення препарату. Введення ЕРР за умов ерозивно-виразкового ураження гастродуоденальної зони супроводжувалося нормалізацією вмісту відновленого глутатіону, активності СОД шлунка на 7 добу введення препарату. Активність глутатіонпероксидази шлунка на 7 добу введення ЕРР вірогідно не відрізнялася від контролю, а на 10 добу – перевищувала його на 23%.

Висновок

Введення екстракту родіоли рідкого тваринам на фоні ЕВУ гастродуоденальної зони сприяє нормалізації показників окисидантно-антиоксидантної системи шлунка щурів, що свідчить про антиоксидантні властивості препарату.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є вивчення гастропротекторної дії екстракту родіоли рідкого за умов ЕВУ гастродуоденальної зони.

Література. 1. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Соизоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // *Вопр. мед. химии.* – 1989. – Т. 35, вып. 1. – С.127–131. 2. Геруш І.В., Мецишен І.Ф. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настоянки ехінацеї пурпурової // *Вісн. проблем біол. та мед.* – 1998. – №7. – С.10–15. 3. Дубинина Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и супероксиддисмутаза в тканях организма // *Усп. совр. биол.* – 1989. – Т. 108, вып. 1(4). – С.3–18. 4. Зиганшина Л.Е., Султанова А.Ф., Хазнахметова В.Н. и др. Новые подходы к прогнозированию риска развития гастропатий, индуцированных нестероидными противовоспалительными средствами // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 2002. – Т.65, №2. – С.49–52. 5. Зверхановский Ф.А., Вайнштейн С.Г. Свободнорадикальное окисление липидов и антиоксидантная система в патогенезе гастродуоденальных язв // *Врач. дело.* – 1987. – №9. – С.742–747. 6. Ильченко А.А. Язвенная болезнь и Helicobacter pylori. Проблемы диагностики и лечения // *Рос. гастроэнтерол. ж.* – 2000. – №3. – С.20–24. 7. Королюк М.А.,

Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С.16–19. 8. Мещишен І.Ф. Метод визначення окисновальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т.2, №1. – С.156–158. 9. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. // Современные методы в биохимии / Под. ред. В.Н.Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С.66–68. 10. Halter F., Tarnawski A.S., Schmassmann A., Peskar B.M. Cyclooxygenase-2 implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives // Gut. – 2001. – Vol.49, №3. – P. 443-453. 11. Kelli G.S. Rhodiola rosea: A possible plant adaptogen // Altern. Med. Rev. – 2001. – Vol.6, №3. – P.293–302. 12. Morise Z, Granger D.N., Fuseler J.W., Anderson D.C., Grisham M.B. Indomethacin induced gastropathy in CD18, intercellular adhesion molecule 1, or P-selectin deficient mice // Gut. – 1999. – Vol.45, №4. – P. 523-528. 13. Vanisree A.J., Mitra K., Shamala Devi C.S. Antiulcerogenic effect of UL-409 against experimentally induced gastric ulcer in rats // Indian J. Pharmacol. – 1996. – №28. – P.265–268. 14. Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Gurkirpal S. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol.340, №24. – P.1888–1899.

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА РОДИОЛЫ ЖИДКОГО НА СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕЛУДКА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВООБРАЗОВАНИИ

Н. В. Давыдова, И. Ф. Мещишен

Резюме. Изучали эффективность применения экстракта родиолы жидкого в дозе 0,01 мл/кг массы тела при эрозивно-язвенном поражении (ЭЯП) гастродуоденальной зоны. Установлено, что ЭЯП сопровождается усилением свобод-

норадикального окисления липидов и белков, снижением содержания восстановленного глутатиона, снижением активностей антиоксидантных ферментов желудка крыс. Пероральное введение животным экстракта родиолы жидкого в течение 10 дней на фоне ЭЯП вызвало нормализацию исследуемых показателей.

Ключевые слова: экспериментальная язва желудка, экстракт родиолы жидкий, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная система.

THE EFFECT OF RHODIOLA ROSEA EXTRACT ON THE STATE OF THE OXIDATIVE ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF THE RAT STOMACH UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL GASTRODUODENAL ULCER

N. V. Davydova, I. F. Meshchysheh

Abstract. The efficacy of using the Rhodiola rosea extract (RRE) under conditions of experimental gastroduodenal ulcer in rats was investigated. It was established that experimental gastroduodenal ulcer was accompanied by an increase of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins, a decrease of reduced glutathione, a decrease of the antioxidative enzymes activity in the rat stomach. Oral introduction of RRE promoted the normalization of the investigated indices.

Key words: experimental gastroduodenal ulcer, lipid peroxidation, antioxidative system, Rhodiola rosea extract.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. – 2004. – Vol.3, №1. – P.23–26.

Надійшла до редакції 13.01.2004