

**ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ
ЖЕЛУДКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГАСТРОПАТИИ**

Абдуразаков Асадбек Анварович¹.

Джанаев Гайрат Юсупович^{2,3}

¹Студент 3 курса медицинской школы Ташкентского международного университета Кимё,
г. Ташкент, Республика Узбекистан.

²Доцент кафедры фармакологии Ташкентского государственного медицинского
университета, г. Ташкент, Республика Узбекистан.

³Доцент кафедры медико-биологических наук Ташкентского международного
университета Кимё, г. Ташкент, Республика Узбекистан.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20336226>

Аннотация. При гастропатиях, индуцированных индометацином, в слизистой оболочке желудка было изучено влияние ряда фармакологических средств на показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы. В качестве маркеров окислительного стресса определяли содержание ацилгидропероксидов и малонового диальдегида, а также активность ключевых антиоксидантных ферментов - каталазы и супероксиддисмутазы. Полученные результаты показали, что все исследуемые препараты оказывали сопоставимое влияние на интенсивность процессов перекисного окисления липидов и функциональную активность ферментов антиоксидантной защиты слизистой оболочки желудка. Вместе с тем было установлено, что лесбохол, представляющий собой комбинацию растительных экстрактов, проявляет более выраженную фармакологическую активность по сравнению с мукогеном (ребамипидом) и мизопростолом. Выявленные эффекты свидетельствуют о перспективности применения лесбохола в коррекции индометацин-индуцированных гастропатий и подтверждают его более высокий антиоксидантный потенциал.

Ключевые слова: гастропатия, индометацин, перекисное окисление жиров, антиоксидантная система, гастропротектор.

**THE EFFECT OF CERTAIN PHARMACOLOGICAL AGENTS ON FREE RADICAL
PROCESSES IN THE GASTRIC MUCOSA IN EXPERIMENTAL GASTROPATHY**

Abstract. In gastropathies induced by indomethacin, the effects of several pharmacological agents on lipid peroxidation parameters and the state of the antioxidant system in the gastric mucosa were investigated. The levels of acyl hydroperoxides and malondialdehyde were determined as markers of oxidative stress, along with the activity of key antioxidant enzymes, catalase and superoxide dismutase. The results demonstrated that all studied drugs exerted comparable effects on the intensity of lipid peroxidation processes and the functional activity of antioxidant defense enzymes in the gastric mucosa. At the same time, it was established that Lesbokhol, a combination of plant extracts, exhibits more pronounced pharmacological activity compared to Mucogen (rebamipide) and misoprostol. The observed effects indicate the potential usefulness of Lesbokhol in the correction of indomethacin-induced gastropathies and confirm its higher antioxidant potential.

Keywords: gastropathy, indomethacin, lipid peroxidation, antioxidant system, gastroprotective agent.

Введение. Одной из актуальных проблем практической медицины являются гастропатии, развивающиеся при применении противовоспалительных средств [1,2,8,19]. В большинстве случаев это связано с широким использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не только как противовоспалительных и антиагрегантных средств, но и как жаропонижающих и обезболивающих препаратов [3,4,11,20]. Однако при этом у почти всех пациентов наблюдаются нарушения функций желудка [5,11,14]. Учитывая низкую эффективность применяемых в настоящее время профилактических мер и препаратов при гастропатиях, создание новых лекарственных средств остается важной задачей современной фармакологии [5,7,16].

Установлено, что свободнорадикальное окисление и развитие окислительного стресса являются одними из ключевых патогенетических механизмов многих патологий, включая гастропатии [6,7,8,9,10]. Образующиеся свободные радикалы повреждают субклеточные структуры и биологические мембраны клеток, что в конечном итоге приводит к дисфункции органов и систем [9,17-20]. Поэтому использование веществ с антиоксидантными свойствами является необходимым для профилактики гастропатий.

В этом контексте особый интерес вызывает новое соединение с гастропротекторными свойствами — Лесбохол, изучаемое на моделях гастропатии, вызванной стрессом, этанолом, резерпином и индометацином. Лесбохол представляет собой комбинированный препарат, состоящий из сухих экстрактов четырёх лекарственных растений: *Hypericum scabrum*, *Ziziphora pedicellata*, *Mediasia macrophylla* и *Glycyrrhiza glabra* [1-3]. Хотя Лесбохол снижает развитие гастропатии под влиянием патогенных факторов, его цитопротективные свойства полностью не изучены.

Цель исследования. Целью настоящей работы являлось сравнительное изучение влияния Лесбохола, Мизопростола и Мукогена на процессы перекисного окисления липидов и активность ферментов антиоксидантной системы в слизистой оболочке желудка при гастропатии, индуцированной индометацином.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проводились на самцах крыс с начальной массой тела 165–185 г. Каждая группа состояла из шести животных, всего было сформировано пять групп. За один день и 2 часа до моделирования гастропатии животным первой, второй и третьей групп интрагастрально вводили следующие препараты: Мизопростол — 0,2 мг/кг, Лесбохол — 50 мг/кг, Мукоген (ребамипид) — 100 мг/кг. Крысам четвертой группы вводили эквивалентное количество воды (контроль), пятая группа состояла из здоровых животных (здоровый контроль).

Для создания модели гастропатии у животных первых четырех групп однократно интрагастрально вводили нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) — индометацин в дозе 60 мг/кг в физиологическом растворе [10,13]. За 24 часа до введения индометацина животные были лишены пищи.

Через 24 часа после введения препаратов определяли показатели липидного перекисного окисления (ЛПО) и активность ферментов антиоксидантной системы (АОТ).

Для биохимических исследований животных умерщвляли под легким эфирным наркозом в холодной комнате при температуре 0 ± 4 °С. Слизистую оболочку желудка отделяли, взвешивали и промывали холодным физиологическим раствором. Затем ткань измельчали и готовили гомогенат в стеклянной посуде с тефлоновым пестиком в 3–4-кратном объеме раствора, содержащего 0,25 М сахарозу, 0,05 М Tris-HCl буфер, 0,15 М хлорид калия, ингибитор протеаз контрикал 15 ТБ/мл и гепарин 3 ТБ/мл.

Гомогенаты центрифугировали при 9000 g в течение 30 минут для осаждения ядер, митохондрий и ненужных клеточных фрагментов. Известно, что усиление ЛПО в мембранах клеток и субклеточных структурах приводит к деградации мембранных фосфолипидов, нарушению внутриклеточного гомеостаза и снижению метаболических и синтетических процессов. Основным защитным механизмом, препятствующим ЛПО, является антиоксидантная система. Жизнеспособность клеток напрямую зависит от активности факторов, усиливающих ЛПО, и ферментов АОТ [5,19].

С целью оценки состояния ЛПО определяли содержание ацилгидроперекисей (АцГП) и малонового диальдегида (МДА), а также активность ферментов АОТ — каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД) в осадочной фракции гомогената слизистой оболочки желудка.

АцГП определяли по методу В.Б. Гаврилова и соавт. [9], основанному на выделении гидроперекисей липидов смесью гептан-изопропанола в кислой среде и последующем измерении оптической плотности спектрофотометрически при длине волны 233 нм. Результаты выражались в относительных единицах на мг белка.

МДА определяли по методу Л.И. Андреевой [7], основанному на реакции с тиобарбитуровой кислотой с расчетом с использованием молярного коэффициента экстинкции $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ на 1 мг белка.

Активность каталазы определяли по методу М.А. Королюка [12], основанному на способности H_2O_2 образовывать стабильный цвет с солями молибдена. Интенсивность окрашивания измеряли спектрофотометрически при длине волны 410 нм и выражали в ммоль H_2O_2 /мин·мг белка.

Активность СОД определяли по степени восстановления нитротетразолиевого синего в щелочной среде, выражая результаты в условных единицах на 1 мг белка [15,16].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета Biostat 2009. Значимость различий оценивали по средним \pm стандартная ошибка ($M \pm m$) и с помощью критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Биохимические исследования показали, что в слизистой оболочке желудка контрольных животных содержание ацилгидроперекисей (АцГП) увеличилось на 89,0%, а малонового диальдегида (МДА) — на 71,7% по сравнению со здоровыми животными. При этом активность каталазы (КТ) снизилась на 36,8%, а супероксиддисмутазы (СОД) — на 62,7%. Эти данные указывают на то, что повреждающее действие индометацина на слизистую оболочку желудка сопровождается развитием оксидативного стресса, что проявляется повышением уровней продуктов перекисного окисления липидов и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты.

В нашем эксперименте изменения у животных, получавших гастропротекторные препараты с профилактической целью, отличались. Под влиянием мизопростола концентрации АцГП и МДА в слизистой оболочке уменьшились на 12,6% и 2,0% по сравнению с контролем, однако эти изменения не были статистически значимыми.

Согласно данным, представленным в таблице 1, у животных, леченных мукогеном, снижение АцГП и МДА составило 16,4% и 12,5% соответственно, а у животных, получавших Лесбохол, — 28,2% и 27,3%. Эти результаты свидетельствуют о более выраженном эффекте Лесбохола в снижении интенсивности свободнорадикального

липидного перекисного окисления и повышении активности ферментов антиоксидантной системы.

Влияние мизопростола, мукогена и Лесбохола на интенсивность свободнорадикального липидного окисления и активность ферментов антиоксидантной системы в слизистой оболочке желудка при гастропатии, индуцированной индометацином (M±m, n=6).

Показатели Группы	АцГП (отн. ед./мг белка)	МДА (нмоль/мг белка)	КТ (ммоль H ₂ O ₂ /мин·мг белка)	СОД (усл. ед./мг белка)
Здоровые	0,197±0,010	0,177±0,012	0,049±0,002	0,161±0,012
Контроль	0,372±0,019*	0,304±0,026*	0,031±0,002*	0,060±0,003*
Мизопростол + индометацин	0,325±0,024*	0,298±0,015*	0,033±0,003*	0,097±0,007*
Мукоген + индометацин	0,311±0,023*	0,266±0,017*	0,039±0,003	0,101±0,008*.#
Лесбохол + индометацин	0,267±0,018*.#	0,221±0,020 [#]	0,045±0,003 [#]	0,144±0,010 [#]

Примечание: * — статистически значимые различия по сравнению со здоровыми животными, # — статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (P<0,05).

Можно утверждать, что исследуемые гастропротекторы снижают интенсивность свободнорадикального окисления (СРО), что, вероятно, является результатом повышения активности антирадикальной системы. Действительно, у животных, получавших мизопростол, активность каталазы (КТ) и супероксиддисмутазы (СОД) увеличилась соответственно на 6,4% и 61,7%, у животных, получавших Мукоген — на 25,8% и 68,3%.

У животных, получавших Лесбохол, мы зафиксировали более выраженные изменения исследуемых параметров: по сравнению с контрольной группой активность КТ увеличилась на 45,1%, а СОД — на 140,0%. Очевидно, что по фармакологической активности Лесбохол превосходит не только Мизопростол, но и Мукоген.

В целом, представленные биохимические исследования показывают, что увеличение СРО вследствие снижения активности антиоксидантной системы является основным патогенетическим фактором развития деструктивно-эрозивных повреждений слизистой оболочки желудка при гастропатии, вызванной индометацином. Исследуемые препараты препятствуют развитию СРО и оказывают благоприятное воздействие на структурные компоненты защитной системы слизистой желудка. С этой точки зрения Лесбохол превосходит эффективность других препаратов, что может служить основанием для его применения при патологии желудка.

Выводы:

Одной из ключевых причин развития гастропатии под действием индометацина является усиление процессов перекисного окисления липидов вследствие резкого снижения активности ферментов антиоксидантной системы.

Синтетический аналог простагландина E1 - Мизопростол проявляет слабое антиоксидантное действие при гастропатии, вызванной индометацином.

Препарат Мукоген, стимулирующий образование простагландина E2, благодаря цитопротекторному эффекту статистически значимо снижает перекисное окисление липидов и повышает активность антиоксидантной системы слизистой желудка.

Комплекс экстрактов растений «Лесбохол» по своей фармакологической активности превосходит Мукоген, а особенно Мизопростол, при повреждениях желудка, вызванных индометацином.

Список источников

1. Allaeva M. Z. et al. Influence of lesbochol dry extract on the current of experimental neuro-reflective gastric ultra //European Journal of Molecular and Clinical Medicine. – 2020. – Т. 7. – №. 3. – С. 2749-2753.
2. Мустанов Т. Б., Алиходжаева М. И., Джанаев Г. Ю. Влияние глицирама и 3-кетометилового эфира глицирретовой кислоты на развитие рефлкторных язв желудка у крыс //Central Asian Research Journal for Interdisciplinary Studies (CARJIS). – 2024. – Т. 1. – №. 3. – С. 202-208.
3. Аллаева М. Ж., Джанаев Г. Ю. Сравнительное изучение влияния сэлр, мизопростола и мукагена на состав гликопротеинов слизистой оболочки желудка при экспериментальной гастропатии, развившейся под влиянием индометацин //Медицинский журнал молодых ученых. – 2024. – №. 12 (12). – С. 88-94.
4. Kamada T. et al. Yevidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020 //Journal of gastroenterology. – 2021. – Т. 56. – №. 4. – S. 303-322.
5. Khakimov Z. Z. Yeffect of Derivatives of Glycyrrhetic Acid on the Intensity of Free Radical Processes During Immobilizasion Stress //Пионер: Journal of Advanced Research and Scientific Progress. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – S. 7-12.
6. Omastu T. et al. Reactive oxygen species-quenching and anti-apoptotic effect of polaprezinc on indomethacin-induced small intestinal epithelial cell injury //Journal of gastroenterology. – 2010. – Т. 45. – №. 7. – S. 692-702.]
7. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой.//Лабораторное дело.- 1988.- №11.- С.41-43.
8. Балукова Е. В. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения //РМЖ. – 2017. – Т. 25. – №. 10. – С. 697-702.
9. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови.//Лабораторное дело.- 1983. - №3. - С.33-35.
10. Дроздов В. Н. Гастропатии, вызванные нестероидными противовоспалительными препаратами: патогенез, профилактика и лечение //Гастроэнтерология. Приложение к журналу Сонсилиум Медисум. – 2005. – №. 1. – С. 3-6.
11. Ивашкин В. Т. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – №. 6. – С. 40-54.

12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения каталазы.//Лабораторное дело.- 1988.- №1.- С.12-15.
13. Лоренц С.Э., Жариков А.Ю., Бобров И.П. и соавт. Гастропротекторное действие пептидного комплекса из тканей свиных почек при экспериментальной "индометациновой" язве у крыс.//Сибирский научный медицинский журнал.-2017.- №6.-С.5-9.
14. Маев И. В. и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Хелисобактер пйлори* (по материалам консенсуса Маастрихт ИВ, Флоренция, 2010) //Медицинский совет. – 2012. – №. 8. – С. 10-19.
15. Морозова О. Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: повреждающее действие на слизистую оболочку желудка и способы защиты от их ulcerогенного влияния //Интегративная физиология. – 2021. – Т. 2. – №. 4. – С. 390-398.
16. Мхитарян В.Г., Бадальян Г.Е. Определение активности супероксиддисмутазы.//Журнал клинической и экспериментальной медицины.- 1978.- №6.- С.7-11.].
17. Осадчук М. А., Осадчук А. М. Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта: оптимизация диагностики и тактики ведения //Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – №. 2. – С. 271-276.
18. Самоделкин Е. И. и др. Моделирование НПВП-гастропатии в эксперименте на животных //Аграрный вестник Урала. – 2010. – №. 11-1 (77). – С. 36-38.
19. Усманова Ш. Влияние некоторых и-апф, омепразола, сайтотека и их комбинаций на процессы окислительного стресса в слизистой желудка при индометацин-индуцированной гастропатии //Журнал проблемы биологии и медицины. – 2018. – №. 2.1 (101). – С. 118-120.
20. Циммерман Я. С. Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): НПВП-гастрит или НПВП-гастропатия? //Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27. – №. 1. – С. 14-21.