Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**КУЦЕНКО ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА**

**УДК: 615.35.015:577.15:615.243:615.272**

**ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ПРОТИВИРАЗКОВОЇ АКТИВНОСТІ СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ**

**14.03.05 – фармакологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття вченого ступеня**

**кандидата фармацевтичних наук**

**Харків 2004**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармакології Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров`я України.

|  |  |
| --- | --- |
| **Науковий керівник:** | доктор медичних наук, професор**Дроговоз Світлана Мефодіївна,** Національний фармацевтичний університет, завідувачка кафедрою фармакології |
| **Офіційні опоненти:** | доктор біологічних наук, професор**Маслова Наталія Федорівна**,Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів» МОЗ України (м. Харків), завідувачка лабораторією біохімічної фармакології |
|  | доктор медичних наук, професор**Гудивок Ярослава Степанівна**, Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, професор кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології |
| **Провідна установа:** | Харківський державний медичний університет МОЗ України, кафедра фармакології з медичною рецептурою |

Захист відбудеться «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ року о \_\_\_\_\_\_ год. на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д.64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті за адресою:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ року.

Вчений секретар Спеціалізованої

вченої ради, д. біол. н., проф. Л.М. Малоштан

**Підписано до друку 7.10.2004р.**

**Формат 60х90 1/16. Ум. друк. арк. 1,0**

**Обл.-вид. арк. 0,8. Тираж 100. Зам. № \_\_\_\_**

**Надруковано ПП «Арзамаєв В.Р.»**

**61144, м. Харків-144, вул. Героїв Праці, 17, к. 284.**

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Проблема виразкової хвороби посідає центральне місце в гастроентерології. Це пов`язане як з її поширеністю, так і з соціальною та економічною (тому що виразкова хвороба вражає здебільшого осіб працездатного віку) значущістю (Ивашкин В.Т., 2002; Бабак О.Я., 2003; Миронова К.А. и др., 2003).

В Україні у зв`язку з несприятливими соціально-економічними та екологічними факторами, урбанізацією, частими стресами захворюваність на виразкову хворобу продовжує зростати (Калугіна С.М., 2001; Скрипник І.М., 2002; Філіпов Ю.О., Шмигель З.М., 2003).

 Не дивлячись на наявність чисельних методів лікування виразкової хвороби та великої кількості противиразкових препаратів, проблема лікування даної патології залишається невирішеною (Катеренчук І.П. та ін., 2000; Барчук М.А., Прилепова І.А., 2002; Фадеенко Г.Д., 2003). Навіть нові програми лікування істотно не змінюють загальних показників захворюваності, рецидивування, госпіталізації, інвалідізації, виникнення ускладнень та летальності внаслідок виразкової хвороби (Расін М.С. та ін., 2000; Верткин А.Л. и др., 2000; Ивашкин В.Т, Рапопорт С.И., 2003). Тому продовження досліджень з пошуку та створення противиразкових засобів є актуальним.

 Особливості патогенезу виразкової хвороби вказують на необхідність створення нових (ефективних та безпечних) противиразкових засобів, здатних одночасно впливати на різні ланки патогенезу даного захворювання та бажано природного походження (Степанюк Н.Г., 2000; Yamaguchi F. et al., 2000; Бутов М.А. и др., 2003).

 Зацікавлення з цього приводу викликає антиоксидантна терапія виразкової хвороби, тому що процеси вільно-радикального окислення (ВРО), за сучасними уявленнями, відіграють важливу роль в патогенезі даного захворювання (Bandyopadhyay S.K. et al., 2000; Yamaguchi F. et al., 2000; Звягинцева Т.Д. и др., 2002). Відомо, що традиційна фармакотерапія виразкової хвороби не нормалізує баланс «ВРО-антиоксиданти», тому в світовій медичній практиці виник новий напрямок в лікуванні ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної ділянки – застосування антиоксидантних препаратів (Подопригорова В.Г. и др, 1999).

 Враховуючи вищевикладене, перспективним є вивчення та експериментальне обґрунтування доцільності застосування як потенційного противиразкового засобу представника ферментативної ланки антиоксидантної системи (АОС) організму людини – ензиму супероксиддисмутази (СОД), що й вирішувалося у нашому дослідженні.

 **Зв`язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана згідно плану науково-дослідних робіт (НДР) Національного фармацевтичного університету (НФаУ) з проблем Міністерства охорони здоров`я (МОЗ) України «Створення нових лікарських препаратів на основі рослинної та природної сировини, зокрема продуктів бджільництва, для дорослих та дітей» (№ державної реєстрації 0198U007008). Частина результатів дисертаційних досліджень є фрагментом НДР на тему: «Створення на основі СОД нового антиокислювального препарату» (Державний контракт МОЗ України № 8/1 – 99), а дисертант є співвиконавцем названої НДР.

 **Мета та завдання дослідження.** ***Метою*** даної роботи є експериментальне вивчення СОД як противиразкового засобу для обґрунтування доцільності її використання при виразковій хворобі (ВХ).

 Для досягнення вказаної мети необхідно було вирішити наступні ***завдання:***

* теоретично обґрунтувати перспективність застосування антиоксиданта СОД при ВХ;
* провести скринінгові дослідження противиразкової активності СОД;
* довести наявність та порівняти противиразкову дію СОД на різних моделях виразкового ураження шлунка;
* порівняти противиразкову дію СОД при різних режимах введення на різних моделях експериментальних виразок;
* порівняти здатність СОД пригнічувати перебіг виразкового процесу з аналогічною дією токоферолу ацетату (вітаміну Є);
* дослідити вплив СОД на функціональні показники роботи ШКТ;
* вивчити здатність СОД зменшувати гастротоксичність НПЗЗ;
* з`ясувати особливості дії СОД в комплексній терапії з класичними противиразковими препаратами;
* дослідити хронофармакологічні особливості противиразкової дії СОД.

***Об`єктом дослідження*** є рекомбінантна Cu-Zn-СОД, одержана в Санкт-Петербурзькому науково-дослідному інституті особливо чистих біопрепаратів методом генної інженерії зі штаму дріжджів-продуцентів Saccharomyces cerevisiae Y-2134.

***Предметом дослідження*** є противиразкова активність рекомбінантної Cu-Zn-СОД.

***Методи дослідження.*** При виконанні дисертаційної роботи були використані фармакологічні, біохімічні, гістологічні методи дослідження та методи математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлена та експериментально доведена противиразкова активність рекомбінантної СОД. Показано, що виражена противиразкова дія зумовлена здатністю СОД ефективно пригнічувати процеси перекисної деструкції, нормалізувати антиоксидантний статус та біоенергетичні процеси у слизовій оболонці шлунку (СОШ). Вперше встановлені особливості противиразкової дії СОД, які дозволяють раціонально застосовувати її при ВХ як в моно-, так і у складі комбінованої терапії. Доведена ефективність СОД при НПЗЗ-гастропатіях та наявність хронофармакологічної залежності противиразкової дії СОД. Також вперше досліджений вплив СОД на функціональні показники роботи ШКТ.

Проведені дослідження дозволяють рекомендувати СОД для подальшого вивчення з метою розширення асортименту противиразкових засобів.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена деклараційним патентом України на винахід № 65695А від 15.04.04р.

**Практичне значення одержаних результатів.** Одержані результати стали експериментальним обґрунтуванням доцільності використання СОД при ВХ. Матеріали проведеного дослідження використані при складанні методичних рекомендацій «Оптимізація вибору антиоксидантів при виразковій хворобі». Інформація, викладена у виданих методичних рекомендаціях, впроваджена у лікувальний процес у 11 клініках та у навчальний процес у 14 вузах України.

**Особистий внесок здобувача.** Разом з науковим керівником визначені мета та завдання дослідження, розроблені методичні підходи до фармакологічного вивчення противиразкової активності СОД. Здобувачем особисто проведені патентно-інформаційний пошук, пошук та аналіз джерел літератури для написання огляду літератури, відпрацьовані методики, здійснені експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз та систематизація одержаних результатів, зроблені висновки по дисертації. Окремі біохімічні дослідження проведені на базі та спільно з центральною науково-дослідною лабораторією (ЦНДЛ) Харківського державного медичного університету та ЦНДЛ НФаУ. Гістологічні дослідження проведені на базі та спільно з кафедрою патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**Апробація роботи.** Результати дисертаційної роботи були представлені на ІІ Національному з`їзді фармакологів України (м. Дніпропетровськ, 2001р.), ІХ Російському Національному конгресі «Человек и лекарство» (м. Москва, 2002р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Фармація - ХХІ століття» (м. Харків, 2002р.), українській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ліки – людині» (м. Харків, 2003р.), 78й підсумковій науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (м. Чернівці, 2004р.); конференціях молодих вчених (м. Харків, 2001р.) та студентів НФаУ (м. Харків, 2002р., 2003р., 2004р.); наукових засіданнях ЦНДЛ та кафедр медико-біологічного циклу НФаУ.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковані 1 монографія, 7 статей (з яких 5 статей у фахових журналах, рекомендованих Вищою атестаційною комісією України), 1 методичні рекомендації, 1 деклараційний патент на винахід, 9 тез доповідей.

**Об`єм та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 200 сторінках машинопису, містить 28 таблиць, 30 рисунків, 9 фотографій. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису об`єкту та методів дослідження, 3 розділів власних експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків. Список використаних джерел містить 159 посилок на вітчизняні та 89 – на закордонні літературні джерела.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Експериментальне вивчення СОД як противиразкового засобу, згідно методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України, включає три групи досліджень: вивчення дії СОД на різних моделях експериментальних виразок шлунку; вивчення впливу СОД на секреторну функцію шлунку; вивчення впливу СОД на моторну функцію травного каналу (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

 Досліди проводили у відповідності до вимог біоетики на щурах та мишах, вирощених у розпліднику ЦНДЛ НФаУ згідно санітарно-гігієнічних норм та вимог GLP.

Здатність СОД пригнічувати перебіг виразкового процесу (на основних моделях виразок) вивчалася за наступними критеріями:

* зменшення звиразкувань СОШ (макроскопічне дослідження СОШ);
* антиоксидантна дія (пригнічення процесів ВРО);
* нормалізуючий вплив на антиоксидантний статус (стан АОС);
* нормалізуючий вплив на біоенергетичні процеси у тканині шлунку.

На моделі аспіринової виразки, окрім перерахованих показників, вплив СОД на зміни у СОШ вивчався також гістологічно.

Такий комплекс досліджень дозволяє детально вивчити особливості противиразкової дії СОД.

Основними експериментальними моделями виразкового ураження шлунку нами були обрані 3 моделі: спирто-преднізолонова (гостре ураження шлунку), аспіринова (субхронічне) та ацетатна (хронічне) виразки (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

Скринінгове вивчення противиразкової активності СОД проводили на моделі гострої спирто-преднізолонової виразки у щурів. Досліджуваний препарат вводили внутрішньом`язово (в/м) (у вигляді водного розчину для ін`єкцій) в дозах 5 мкг/кг, 20 мкг/кг, 65 мкг/кг, 100 мкг/кг в профілактичному режимі. У подальших дослідженнях на моделях аспіринової та ацетатної виразок у щурів СОД вводили у трьох режимах (профілактичному, лікувальному, лікувально-профілактичному) в/м в дозі 20 мкг/кг.

По закінченні дослідів проводили макроскопічне дослідження СОШ щурів (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001; Яковлєва Л.В., Чікіткіна В.В., 2001), при якому показниками важкості ураження та, відповідно, фармакологічної активності досліджуваного об`єкта (на будь-якій моделі) були середня площа виразок в групі, виражена в балах; відсоток тварин з виразками в групі, які дозволили розрахувати інтегральний показник противиразкової дії– виразковий індекс, а на його основі – противиразкову активність (ПВА, %).

 Оскільки механізм дії досліджуваного об`єкта реалізується через інгібування ВРО, було необхідним вивчити інтенсивність даного процесу, а також стан АОС і біоенергетичних процесів в СОШ за наступними біохімічними показниками: інтенсивність ВРО (за рівнем МДА, ДК); стан АОС (за рівнем відновленого глутатіону (ВГ) та вітаміну Є (Віт. Є), активністю СОД та каталази (Кат)); стан біоенергетичних процесів (за активністю цитратсинтази (ЦС) та НАД-ізоцитратдегідрогенази (НАД-іЦДГ)).

В гомогенаті тканини шлунку рівень МДА визначали за методом І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі (1977); рівень ДК - за методом І.Д. Стальної (1977); кількість ВГ - за реакцією з реактивом Елмана (Beutler E. et al., 1963); рівень Віт. Є - за реакцією з 2,2`-дипіриділом та хлоридом заліза (Бурнусус З.И. и др., 1991; Скурихин М.М., Тутельян В.А., 1998); активність СОД- за процентом блокування відновлення нітросинього тетразолію (Чевари С. и др., 1985); активність Кат - за швидкістю відновлення пероксиду водню (Чевари С. и др., 1991); активність ЦС та НАД-іЦДГ - кінетичними методами (Прохорова М.И., 1982).

Гістологічне (мікроскопічне) вивчення СОШ на моделі аспіринової виразки у щурів виконане за загальноприйнятими методиками (Меркулов Г.А., 1969).

У нашій роботі більшість досліджень проведено у порівнянні з токоферолу ацетатом, який обрали як референс-препарат. Це зумовлено тим, що даний лікарський засіб, як і СОД, за механізмом дії є прямим антиоксидантом, а також, за даними літератури, має противиразкову активність та з успіхом застосовується при ВХ в клініці та експерименті (Дегтярева И.И. и др., 1991; Suzuki Y. et al., 1998; Калугіна С.М., 2001; Звягинцева Т.Д. и др., 2002). При вивченні противиразкової активності СОД у порівнянні з референс-препаратом, останній завжди вводили в аналогічних введенню СОД режимах в дозі 18 мг/кг в/м.

Вплив на секрецію шлункового соку проводили за методом Н.І. Андреєвої та С.А. Шарової (1978), а на моторно-евакуаторну функцію ШКТ - за методом J.S. Stickney та співавторів (1951) на здорових тваринах.

Вивчення хронофармакологічної залежності противиразкової дії СОД проводили на моделі спирто-преднізолонової виразки, враховуючи показники макроскопічного вивчення СОШ. СОД вводили в дозі 20 мкг/кг в/м. Експерименти проводили навесні, влітку, восени та взимку.

Для підтвердження доцільності застосування СОД (в дозі 20 мкг/кг в/м) при НПЗЗ-гастропатіях противиразкову активність останньої досліджували також на моделях індометацинової (Пентюк Н.О. та ін., 1998), бутадіонової (Остапчук Н.В., 1991) та ортофенової (Пентюк Н.О. та ін., 1998) виразок шлунку у щурів. Результати даних експериментів враховували за показниками макроскопічного вивчення СОШ щурів та порівнювали такі з дією токоферолу ацетату.

Порівняльне вивчення противиразкової дії СОД в комбінації з сучасними противиразковими засобами проводили на моделі ацетатної виразки у щурів. Для проведення комбінованої терапії були обрані противиразкові препарати, які в даний час входять до складу традиційної терапії ВХ (Рысс Е.С., Звартау Э.Э., 1998; Компендіум, 2003; Видаль, 2003): ранітидин, мізопростол, вісмуту субцитрат, які в наших експериментах вводили щоденно внутрішньошлунково в дозах 40 мг/кг, 0,3 мг/кг, 29 мг/кг, відповідно, поділивши вказану дозу на 2 прийоми (вранці та ввечері). СОД вводили щоденно 1 раз на день в дозі 20 мкг/кг в/м. Застосування комбінацій з СОД та монотерапію вказаними препаратами проводили в лікувальному режимі; ефективність оцінювали макроскопічно.

Статистичну обробку результатів проводили методами медико-біологічної статистики з використанням критерію Ст`юдента (τ).

**Результати та їх обговорення.** Першим етапом вивчення СОД як противиразкового засобу було скринінгове дослідження її активності на моделі гострого виразкового ураження шлунку, в результаті якого було встановлено умовно-терапевтичну дозу – 20 мкг/кг (рис. 1), яка переважала за всіма вивченими показниками та використана нами в подальших дослідженнях.

Вочевидь, максимальна ефективність цієї дози, порівняно з іншими дозами, може бути пояснена тим, що така кількість СОД здатна ефективно інгібувати ВРО в організмі поруч з тим, що в даній дозі СОД не чинить пригнічення продукції ендогенного однойменного ферменту та не порушує активність інших ланок АОС.

Рис. 1. Залежність противиразкової активності (ПВА, %) СОД від дози.

 В нашому дослідженні противиразкова дія СОД, в першу чергу, вивчалася за показниками впливу на стан СОШ на основі результатів макроскопічного вивчення, оскільки саме ці показники відображають ступінь репарації, тобто оцінювалася здатність загоювати виразкові дефекти (табл.1).

Аналізуючи значення противиразкової активності досліджуваного ферменту на моделях аспіринової та ацетатної виразок залежно від режиму введення слід відмітити, що режими за величиною даного показника (тобто ефективності СОД), на обох моделях можна розташувати у наступній послідовності: лікувально-профілактичний > лікувальний > профілактичний.

**Таблиця 1**

**Показники макроскопічного вивчення дії СОД на різних моделях виразкового ураження шлунку залежно від режиму введення порівняно з токоферолу ацетатом**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модельвиразки | Ре-жим | Пре-парат | Кількість тварин з ви- разками, % | Середняплоща виразок,бали / мм2\* | Вираз-ковий індекс | Противиразкова активність, % |
| Спирто-преднізо-лонова | П | СОД | 50,0 | 2,50±0,81 | 1,25 | 77,48 |
| Т | --- | --- | --- | --- |
| Аспіри-нова  | П | СОД | 66,67 | 2,00±0,65 | 1,33 | 53,00 |
| Т | 100,0 | 2,17±0,16 | 2,17 | 23,32 |
| Л | СОД | 66,67 | 1,67±0,48 | 1,11 | 63,00 |
| Т | 100,0 | 2,17±0,32 | 2,17 | 27,67 |
| Л-П | СОД | 66,67 | 1,33±0,32 | 0,89 | 70,33 |
| Т | 83,33 | 2,33±0,65 | 1,94 | 35,33 |
| Ацетатна | П | СОД | 100,0 | 26,00±3,47\* | 26,00 | 35,23 |
| Т | 100,0 | 33,28±4,19\* | 33,28 | 17,09 |
| Л | СОД | 100,0 | 16,50±2,48\* | 16,50 | 41,76 |
| Т | 100,0 | 21,43±3,21\* | 21,43 | 24,36 |
| Л-П | СОД | 80,0 | 22,60±3,70\* | 18,08 | 49,07 |
| Т | 100,0 | 24,44±3,82\* | 24,44 | 31,16 |

Примітка: П, Л, Л-П – профілактичний, лікувальний, лікувально-профілактичний режими введення, відповідно; Т – токоферолу ацетат.

При порівнянні противиразкової дії СОД та референс-препарату встановлено, що менш за все токоферолу ацетат поступався СОД при лікувально-профілактичному режимі ведення, а більш за все – при профілактичному. В середньому за величиною противиразкової активності препарат порівняння поступався СОД у 2 рази на моделях аспіринової та ацетатної виразок (враховуючи всі режими введення), незважаючи на те, що він застосовувався у дозі, майже у 1000 разів більшій, ніж доза СОД. Також потрібно зауважити, що при лікуванні тварин токоферолу ацетатом набагато частіше показник кількості тварин з виразками в групі становив 100%, ніж при використанні СОД.

Той факт, що активність препарату порівняння завжди залишається меншою, ніж противиразкова активність СОД, може бути пояснений різницею у точках прикладання механізму антиоксидантної дії цих сполук в каскаді процесів ВРО: СОД діє раніше, ніж токоферолу ацетат (Нетяженко В.З. та ін., 1999), що, можливо, й пояснює її більшу активність порівняно з ним.

Аналізуючи дані макроскопічного дослідження СОШ щурів, одержані на 3 моделях виразкового ураження шлунку, можна зробити висновок, що за даними показниками СОД мала найбільшу активність на моделі спирто-преднізолонової виразки (77,48%), не дивлячись на те, що на даній моделі СОД вводили у профілактичному режимі. Порівнюючи противиразкову активність СОД на інших моделях слід відмітити, що цей фермент на моделі аспіринової виразки діяв сильніше (середня активність за трьома режимами введення – 62,11%), ніж на моделі ацетатної виразки (в середньому 42,02%) незалежно від режиму введення. Тому можна зробити висновок, що залежно від моделі противиразкова активність СОД змінюється наступним чином: спирто-преднізолонова виразка > аспіринова виразка > ацетатна виразка (рис. 2).

Рис. 2. Середня противиразкова активність (ПВА,%) СОД на різних моделях експериментальних виразок шлунку. Примітка: С/П, АСП, АЦ – модель спирто-преднізолонової, аспіринової, ацетатної виразки, відповідно.

В результаті проведених досліджень на 3 моделях виразкового ураження шлунку при різних режимах введення, встановлено, що формування модельної патології, незалежно від виду ульцерогенного агенту, супроводжується підсиленням процесів ВРО, що виражається у достовірному (Р≤0,05) підвищенні вмісту його продуктів – МДА та ДК – в тканині шлунку, які ми обрали маркерами інтенсивності процесів пероксидації.

Оскільки СОД та токоферолу ацетат за механізмом дії є антиоксидантами, то, безумовно, їх застосування повинно призводити до зниження концентрації продуктів ВРО, що й спостерігалося у наших експериментах (табл. 2).

Проаналізувавши дію СОД та токоферолу ацетату на інтенсивність перебігу ВРО, слід вважати, що обидва препарати здатні практично однаковою мірою та досить виражено пригнічувати його, що співпадає з даними літератури (Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., 1993; Шанин Ю.Н. и др., 2003). Токоферолу ацетат, не дивлячись на те, що на відміну від СОД діє на більш пізніх стадіях ВРО, володіє не тільки сильною антиоксидантною, але й мембраностабілізуючою дією (Нетяженко В.З. та ін., 1999; Рак О.Л. та ін., 2000). Можливо, останнє забезпечує препарату порівняння виражену здатність інгібувати утворення продуктів ліпопероксидації.

**Таблиця 2**

**Зниження (у %) показників інтенсивності процесів ВРО під дією СОД на різних моделях виразкового ураження шлунку залежно від режиму введення порівняно з токоферолу ацетатом**

**(відносно відповідних груп контрольної патології)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Модельвиразки | Режим | Препарат | МДА | ДК |
| Спирто-преднізолонова | П | СОД | 28,52 | 31,09 |
| Т | --- | --- |
| Аспіри-нова  | П | СОД | 37,09 | 24,85 |
| Т | 28,61 | 28,72 |
| Л | СОД | 39,30 | 29,10 |
| Т | 46,65 | 38,18 |
| Л-П | СОД | 47,70 | 27,95 |
| Т | 45,02 | 33,07 |
| Ацетатна  | П | СОД | 23,83 | 25,36 |
| Т | 33,22 | 28,40 |
| Л | СОД | 35,45 | 19,45 |
| Т | 38,76 | 23,36 |
| Л-П | СОД | 37,84 | 20,32 |
| Т | 35,39 | 24,18 |

Примітка: П, Л, Л-П – профілактичний, лікувальний, лікувально-профілактичний режими введення, відповідно; Т – токоферолу ацетат.

Встановлено, що формування будь-якої з модельних патологій, що нами вивчаються, супроводжується достовірним (Р≤0,05) падінням антиоксидантного статусу організму (порівняно із здоровими тваринами), який виражається у зниженні рівня Віт. Є, ВГ, а також зменшенні активності СОД та Кат.

Нами проаналізований вплив СОД на антиоксидантний статус організму в умовах модельної патології, оскільки це також є однією зі складових оцінки терапевтичної дії досліджуваного фармакологічного препарату (табл. 3).

**Порівнюючи вплив СОД та токоферолу ацетату на антиоксидантний статус організму в умовах модельної патології, слід відмітити, що СОД, на відміну від референс-препарату, чинила більш виражену позитивну дію відносно всіх досліджуваних показників антиоксидантного захисту (як ферментативних, так і неферментативних), тоді як препарат порівняння лише значно підвищував вміст вітаміну Є в тканині шлунку, але слабо впливав на концентрацію ВГ та навіть дещо знижував активність ферментативної ланки АОС.**

Таблиця 3

**Зміна показників стану АОС під дією СОД на різних моделях виразкового ураження шлунку залежно від режиму введення порівняно з токоферолу ацетатом**

**(відносно відповідних груп контрольної патології)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модельвиразки | Режим | Препарат  | **Віт. Є** | **ВГ** | **СОД** | **Кат** |
| Спирто-преднізолонова | П | СОД | ↑18,52 | ↑17,20 | ↑31,04 | ↑17,17 |
| Т | --- | --- | --- | --- |
| Аспіри-нова  | П | СОД | ↑58,33 | ↑47,31 | ↑65,63 | ↑52,22 |
| Т | ↑141,67 | ↑3,59 | ↓8,59 | ↓8,89 |
| Л | СОД | ↑61,11 | ↑52,12 | ↑71,54 | ↑51,14 |
| Т | ↑150,00 | ↑9,70 | ↓13,08 | ↓9,09 |
| Л-П | СОД | ↑81,82 | ↑56,17 | ↑80,95 | ↑57,30 |
| Т | ↑209,09 | ↑11,11 | ↓6,35 | ↓7,87 |
| Ацетатна  | П | СОД | ↑57,69 | ↑39,13 | ↑59,18 | ↑50,96 |
| Т | ↑119,23 | ↑3,91 | ↓6,80 | ↓4,81 |
| Л | СОД | ↑50,00 | ↑46,31 | ↑72,73 | ↑55,67 |
| Т | ↑108,33 | ↑1,97 | ↓3,50 | ↑2,06 |
| Л-П | СОД | ↑60,87 | ↑64,57 | ↑82,24 | ↑58,76 |
| Т | ↑121,74 | ↑8,57 | ↓<1 | 0 |

Примітка: ↑, ↓ - підвищення/зниження відповідного показника (у %); П, Л, Л-П – профілактичний, лікувальний, лікувально-профілактичний режими введення, відповідно; Т – токоферолу ацетат.

**Дані літератури переконливо свідчать про порушення при ВХ біоенергетичних процесів у стінці шлунку (Подзорова А.В., 1999). У зв`язку з цим нами був вивчений вплив СОД та токоферолу ацетату на біоенергетичні процеси у СОШ за показниками активності ферментів ЦС та НАД-іЦДГ (табл. 4).**

**Нами встановлено, що при виразковому ураженні шлунку спостерігається достовірне (Р≤0,05) зниження активності вказаних ферментів.**

**За результатами наших досліджень (табл. 4) СОД виражено збільшує обидва досліджуваних показника на обох експериментальних моделях, причому набагато виразніше, ніж препарат порівняння.**

**Таблиця 4**

**Збільшення (у %) показників стану біоенергетичних процесів під впливом СОД на різних моделях виразкового ураження шлунку залежно від режиму введення порівняно з токоферолу ацетатом**

**(відносно відповідних груп контрольної патології)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель виразки | Режим  | Препарат  | ЦС | НАД-іЦДГ |
| Спирто-преднізолонова | П | СОД | --- | --- |
| Т | --- | --- |
| Аспіри-Нова | П | СОД | 86,24 | 61,39 |
| Т | 5,51 | 14,57 |
| Л | СОД | 86,94 | 66,16 |
| Т | 6,76 | 18,84 |
| Л-П | СОД | 90,22 | 85,82 |
| Т | 26,22 | 38,51 |
| Ацетатна | П | СОД | 34,15 | 29,28 |
| Т | 9,76 | 17,42 |
| Л | СОД | 65,24 | 54,84 |
| Т | 7,73 | 19,88 |
| Л-П | СОД | 70,75 | 62,29 |
| Т | 7,98 | 23,12 |

Примітка: П, Л, Л-П – профілактичний, лікувальний, лікувально-профілактичний режими введення, відповідно; Т – токоферолу ацетат.

**Таким чином, наявність вираженої противиразкової дії у СОД доведена на 3 основних моделях виразкового ураження шлунку на основі даних макроскопічного та біохімічного дослідження тканини шлунку. Терапевтичний ефект від застосування СОД може бути пояснений провідною роллю процесів ВРО в патогенезі експериментальних виразок. Так, отримані в наших експериментах дані про активацію процесів ліпопероксидації та зниження антиоксидантного статусу і біоенергетики у СОШ при виразкових ураженнях шлунку узгоджуються з великою кількістю даних літератури (Пасечников В.Д. и др., 1990; Петров Е.Е., 1996; Rastogi L. et al., 1998; Ito M. et al., 1998; Яковлєва Л.В. та ін., 1999; Демидов В.М. та ін., 2000; Звягинцева Т.Д. и др., 2002; ін.).**

**Порівняльний аналіз противиразкової дії СОД на різних моделях та режимах введення показав, що за більшістю показників найчастіше СОД була максимально ефективна на моделі аспіринової виразки, що дозволяє вважати її перспективним засобом для корекції НПЗЗ-гастропатій, які є актуальною проблемою сучасної медицини (Зиганшина Л.Е. и др., 2002; Дзяк Г.В. та ін., 2003).**

**Даний факт підтверджений також результатами мікроскопічного дослідження стану СОШ під дією СОД на моделі аспіринової виразки, які показали, що перебіг виразкового процесу у шлунку при лікуванні СОД значно пригнічується (картина, притаманна хронічному атрофічному гастриту, змінюється на стан поверхневого гастриту).**

**Крім того, дані літератури свідчать, що при ураженнях ШКТ НПЗЗ відбувається активація ВРО та пригнічення стану АОС, при яких встановлений позитивний вплив антиоксидантів (Калугіна С.М., 2001) з одночасним підвищенням протизапальної активності НПЗЗ (Зиганшина Л.Е. и др., 2002).**

**В результаті наших експериментів встановлено (рис. 3), що на всіх моделях гастропатій СОД виявила більш виражений нормалізуючий вплив порівняно з токоферолу ацетатом, що дозволяє рекомендувати останню як засіб для попередження ускладнень фармакотерапії НПЗЗ.**

 

**Рис. 3. Фармакологічна корекція СОД НПЗЗ-гастропатій.**

**Доведена ефективність СОД при 3 вивчених режимах введення дозволяє варіювати схемою терапії та пропонувати її використання як з лікувальною, так і з профілактичною метою. Так, наявність профілактичного противиразкового ефекту дозволяє рекомендувати застосування СОД в міжрецидивний період для попередження виникнення загострення ВХ.**

**Застосування з лікувальною метою може з успіхом проводитись як в моно- (при неускладненому перебігу хвороби), так і в комбінованій терапії (при ускладненому, агресивному перебігу хвороби) з класичними противиразковими засобами, оскільки нами доведено (за даними макроскопічного вивчення СОШ щурів), що при комбінуванні ранітидину, мізопростолу, вісмуту субцитрату з СОД на моделі ацетатної виразки достовірно (Р≤0,05) зменшувалася площа виразок порівняно із відповідною монотерапією (рис. 4). Одержані результати дозволяють припустити можливість зниження дози базисних препаратів або їх кількості у комплексній схемі при сумісному використанні з СОД.**



**Рис. 4. Комбінування СОД з класичними противиразковими засобами. Примітка: Р, М, В-ранітидин, мізопростол, вісмуту субцитрат, відповідно; \*, \*\*- Р≤0,05 щодо контрольної патології та відповідної монотерапії.**

**Встановлений факт узгоджується з даними літератури (Нетяженко В.З. та ін., 1999; Звягинцева Т.Д. и др., 2002) про позитивний вплив антиоксидантів у складі комплексної терапії ВХ.**

**Також слід враховувати, що найоптимальнішим, за результатами наших дослідів, є лікувально-профілактичний режим.**

**Загальновідомо, що ВХ – сезонне захворювання (Комаров Ф.И., Рапопорт М.И., 2000), а вміст та активність СОД підлягають сезонним біоритмам, пов`язаним з фотоперіодичністю (Деримедвідь Л.В., Черепак Л.М., 2000). Саме тому цікаво було вивчити вплив СОД на перебіг експериментальної виразки у щурів залежно від пори року. Одержані протягом експерименту дані свідчать про те, що противиразкова активність СОД відрізняється у різні пори року: найбільша – взимку, найменша – восени (рис. 5), тобто має хронофармакологічну залежність.**



**Рис. 5. Хронофармакологічна залежність противиразкової дії СОД.**

**Оскільки велика кількість даних літератури відмічає важливість та доцільність з`ясування хронофармакологічних особливостей дії препаратів (Arendt J., 1998; Березнякова М.Е. и др., 2001; ін.) та, зокрема, противиразкових засобів, з метою оптимізації терапії, це також може бути корисним при складанні раціональної схеми фармакотерапії ВХ залежно від сезону року (наприклад, корекції дози або частоти вживання СОД у різні пори року).**

**За даними наших експериментів щодо вивчення впливу СОД на показники роботи ШКТ встановлено, що остання не впливає на моторну та секреторну функції шлунку. Відсутність антисекреторної дії у СОД дає можливість застосовувати її при ВХ зі зниженою або нормальною кислотністю, а також у комплексній терапії ВХ з підвищеною кислотністю (разом з антисекреторними засобами).**

**Таким чином, різнобічно дослідивши вплив СОД на перебіг експериментального виразкового процесу у щурів, нам вдалося довести наявність у СОД вираженої противиразкової дії, яка реалізується через антиоксидантний механізм: здатність ефективно пригнічувати ВРО, нормалізувати антиоксидантний статус та біоенергетичні процеси, порушення яких має місце при виразкових ураженнях. Слід відмітити, що дані властивості СОД переважають такі у референс-препарату. Також встановлені особливості противиразкової дії СОД залежно від моделі виразок, режиму введення, пори року, що дозволяє визначити умови її раціонального застосування, що було використане при складанні методичних рекомендацій «Оптимізація вибору антиоксидантів при виразковій хворобі», які впроваджені у 11 клініках та 14 вузах України.**

**ВИСНОВКИ**

 В даній дисертаційній роботі теоретично обґрунтоване та експериментально проведене фармакологічне вивчення ферменту-антиоксиданту СОД як противиразкового засобу.

1.Встановлено, що СОД володіє противиразковою дією на різних моделях експериментальних виразок (гострої, субхронічної, хронічної) шлунку, яка значно (у середньому в 2 рази) перебільшує ефективність референс-препарату – токоферолу ацетату. Противиразкова активність СОД залежно від моделі виразки змінюється наступним чином: спирто-преднізолонова (77,48%) > аспіринова (62,11%) > ацетатна (42,02%). Встановлена умовно-терапевтична доза СОД за противиразковою дією – 20 мкг/кг.

2.Противиразкова дія СОД реалізується через зниження інтенсивності ВРО, підвищення антиоксидантного статусу та біоенергетичного обміну у СОШ.

3.СОД має противиразкову активність при 3 режимах введення (профілактичному, лікувальному, лікувально-профілактичному), що дозволяє використовувати останню як з профілактичною (в міжрецидивний період), так і з лікувальною (у період загострення) метою. Максимальна противиразкова активність СОД відмічена при лікувально-профілактичному режимі, мінімальна – при профілактичному.

4.Доведена здатність СОД зменшувати гастротоксичність НПЗЗ, яка у середньому майже у 2 рази перевищує аналогічну дію у токоферолу ацетату. Встановлений ефект дозволяє рекомендувати СОД як коректор фармакотерапії НПЗЗ (індометацином, бутадіоном, ортофеном, аспірином).

5.Включення СОД у схему комплексної противиразкової терапії разом з класичними противиразковими засобами дозволяє достовірно покращити результати лікування, що виражається у достовірному зниженні площі виразкового ураження порівняно з монотерапією та може бути використане для оптимізації терапії ВХ: зменшення дози або кількості базисних препаратів в комплексній схемі, підвищенні ефективності терапії при ускладненому перебігу хвороби.

6.Встановлено, що СОД не впливає на секрецію та моторику ШКТ. Відсутність антисекреторної дії у СОД дає можливість застосовувати останню при ВХ зі зниженою та нормальною кислотністю, а також в комплексній терапії ВХ з підвищеною кислотністю (у поєднанні з антисекреторними засобами).

7.Встановлена наявність хронофармакологічної залежності противиразкової дії СОД, яка має значення при складанні схем раціональної терапії даним антиоксидантом, зокрема корекції дози або частоти вживання залежно від пори року.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. Клинико-экспериментальное обоснование применения супероксиддисмутазы в медицине / Стефанов А.В., Деримедведь Л.В., Дроговоз С.М., Чурилова И.В., Куценко Т.А., Щекина Е.Г. – Харьков: Изд-во НФаУ, Золотые страницы; 2004. – 288 с. (Особистий внесок здобувача: участь у підборі теоретичного матеріалу, проведення частини експериментів, участь у аналізі зібраних та одержаних даних, участь у оформленні та підготовці до видання монографії)

2. Дроговоз С.М., Куценко Т.О. Перспективи застосування супероксиддисмутази при виразковій хворобі шлунка // Фізіологічно активні речовини. - №2 (32). – 2001. – С. 54-57. (Особистий внесок здобувача: теоретичне обгрунтування дослідження; проведення експерименту; участь у аналізі одержаних результатів, участь у підготовці статті)

3. Куценко Т.А., Дроговоз С.М., Титова А.А. Супероксиддисмутаза – перспективный фармакологический препарат для лечения язвенной болезни // Фізіологічно активні речовини. - №2 (34). – 2002. – С. 116-119. (Особистий внесок здобувача: участь у теоретичному обгрунтуванні дослідження; проведення експерименту; аналіз одержаних результатів, участь у підготовці статті)

4. Куценко Т.О., Дроговоз С.М., Прокопишак Н.І. Вивчення противиразкової активності супероксиддисмутази при різних режимах введення // Вісник фармації. - №3 (35). – 2003. – С. 74-76. (Особистий внесок здобувача: участь у теоретичному обгрунтуванні дослідження; проведення експеримента; аналіз одержаних результатів, участь у підготовці статті)

5. Дроговоз С.М., Сайфеддін М.С., Куценко Т.О., Щокіна К.Г. Експериментальне обґрунтування раціонального вибору антиоксидантів для лікування гострого виразкового ураження шлунку // Вісник фармації. - №2 (38). – 2004. – С. 55-58. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту та аналізі його результатів)

6. Сайфеддін М.С., Дроговоз С.М., Куценко Т.О., Щокіна К.Г. Патогенетичне обґрунтування необхідності застосування антиоксидантних препаратів при виразковій хворобі та їх характеристика // Клінічна фармація – Т. 8. - №2 – 2004. – С. 27-30. (Особистий внесок здобувача: участь у підборі та аналізі даних літератури)

7. Дроговоз С.М., Куценко Т.О., Кортунова Т.В., Білоусова М.В. Використання антиоксиданту супероксиддисмутази при гострому виразковому ураженні шлунка // Одеський медичний журнал. - №5 (67). – 2001. – С. 9-11. (Особистий внесок здобувача: теоретичне обгрунтування дослідження; участь у проведенні експерименту; аналіз одержаних результатів, участь у підготовці статті)

8. Куценко Т.А., Дроговоз С.М. Экспериментальное обоснование применения антиоксидантов при язвенной болезни // Сб. науч. тр. „Лекарства – человеку”. – Т. XVI. - № 1-2. – Харьков. – 2001. – С. 320-325. (Особистий внесок здобувача: теоретичне обгрунтування дослідження; проведення експерименту; участь у аналізі одержаних результатів, участь у підготовці статті)

9. Деклараційний патент на винахід № 65695А, Україна, МПК А61Р1/00. Гастропротекторний засіб / Куценко Т.О., Дроговоз С.М., Деримедвідь Л.В.; заявл. 18.11.02р.; опубл. 15.04.04р., Бюл. № 4. (Особистий внесок здобувача: проведення патентно-інформаційного пошуку, участь у виконанні експерименту, підготовка патенту)

10. Дроговоз С.М., Куценко Т.О., Харченко Н.В., Сейфеддін М.С., Деримедвідь Л.В. Оптимізація вибору антиоксидантів при виразковій хворобі: Методичні рекомендації. – Вид-во НФаУ. – Харків. – 2003. – 20с. (Особистий внесок здобувача: участь у теоретичному обгрунтуванні дослідження та підборі теоретичного матеріалу; проведення частини експериментів; участь у аналізі одержаних результатів, участь у підготовці та оформленні видання)

11. Куценко Т.А. Изучение хронофармакологической зависимости противоязвенного действия супероксиддисмутазы // Материалы науч. тр. Украинской наук.-практ. конф. с международным участием «Лекарства – человеку», 18 декабря 2003г. – Харьков. – 2003. – С. 62-63.

12. Куценко Т.О., Дроговоз С.М. Дослідження противиразкової активності супероксиддисмутази // Тез. доп. ІІ Нац. з`їзду фармакологів України, 1-4 жовтня 2001р. – Дніпропетровськ.–2001.–С. 145.

13. Дроговоз С.М., Куценко Т.О., Сейфеддін М.С. Порівняння противиразкової активності супероксиддисмутази при різних режимах її введення // Тез. доп. Всеукр. наук-практ. конф. „Фармація – ХХІ століття”, 23-24 жовтня, 2002р. – Харків. – 2002. – С. 147.

14. Дроговоз С.М., Куценко Т.А., Карташевская Р.А., Дроговоз В.В. Изучение противоязвенной активности супероксиддисмутазы // Тез. докл. ІX Российского Национального конгресса «Человек и лекарство», 8-12 апреля 2002г. – Москва. – 2002. – С.138-139.

15. Білоусова М.В., Деримедвідь Л.В., Куценко Т.О. Фармакологічне дослідження противиразкової активності супероксиддисмутази при гострому виразковому ураженні шлунку // Тез. доп. наук. конф. молодих вчених та студ. НФАУ. – Харків. – 2001. – С. 104.

16. Куценко Т.О., Сейфеддін М.С., Уланова В.А. Порівняльний аналіз та обґрунтування раціонального вибору антиоксидантів при виразковій хворобі // Тез. доп. 78ої підсумкової наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю / Хист. – Вип. 5. – 2004. – С.83.

17. Білоусова М.В., Дроговоз С.М., Куценко Т.О. Вивчення противиразкової активності супероксиддисмутази // Тез. доп. студ. наук. конф. – НФАУ. – Харків. – 2002. – С. 133.

18. Білоусова М.В., Дроговоз С.М., Куценко Т.О. Визначення альтернативи вибору антиоксидантів при виразковій хворобі // Тез. доп. межвуз. студ. наук. конф. – НФаУ. – Харків. – 2003. – С. 136.

19. Старостенко М.В., Куценко Т.О. Обґрунтування раціонального вибору антиоксидантів при виразковій хворобі залежно від стадії захворювання // Тез. доп. межвуз. студ. наук. конф. – НФаУ. – Харків. – 2003. – С. 160.

Куценко Т.О. Фармакологічне вивчення противиразкової активності супероксиддисмутази. **– Рукопис.**

**Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2004.**

**Дослідження здійснене з метою фармакологічного вивчення противиразкової активності та експериментального обгрунтування застосування в терапії ВХ ферменту-антиоксиданту – СОД.**

**Встановлено наявність вираженої противиразкової дії СОД, яка реалізується через зниження інтенсивності ВРО, підвищення антиоксидантного статусу та біоенергетичного обміну у СОШ та доведена на 3 моделях виразкового ураження шлунку за даними макроскопічного та біохімічного дослідження тканини шлунку. Ефективність при різних режимах введення дозволяє застосовувати СОД як з лікувальною, так і з профілактичною метою. Застосування з лікувальною метою може з успіхом використовуватися як в моно-, так і в комбінований терапії з традиційними противиразковими засобами.**

**Hа моделях НПЗЗ-гастропатій СОД виявила досить виражену противиразкову дію, що дозволяє рекомендувати її як засіб для попередження ускладнень фармакотерапії НПЗЗ.**

**Доведена наявність хронофармакологічної залежності противиразкової дії СОД.**

**За даними наших досліджень СОД не впливає на секреторну та моторну функції ШКТ.**

**Таким чином, в ході досліджень вивчена противиразкова дія СОД та її особливості, що доводить повною мірою перспективність застосування СОД для лікування ВХ.**

**Ключовi слова: СОД, противиразкова активнiсть, антиоксиданти, виразкова хвороба, вільно-радикальне окислення.**

**Куценко Т.А. Фармакологическое изучение противоязвенной активности супероксиддисмутазы.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2004.

Данное исследование предпринято с целью фармакологического изучения противоязвенной активности и экспериментального обоснования применения в терапии язвенной болезни фермента-антиоксиданта – супероксиддисмутазы (СОД).

Для этого изучалось противоязвенное действие СОД на различных моделях язвенного поражения желудка, при различных режимах введения, в моно- и комбинированной терапии экспериментальных язв, а также его хронофармакологические особенности и влияние изучаемого объекта на функциональные показатели работы ЖКТ.

При скрининговом изучении противоязвенной активности СОД установлена ее условно-терапевтическая доза – 20 мкг/кг, которая использовалась нами в дальнейших исследованиях.

В ходе дальнейшего изучения доказано, что СОД обладает противоязвенной активностью при всех изученных модельных патологиях. По величине противоязвенной активности СОД основные экспериментальные модели язв можно расположить следующим образом: спирто-преднизолоновая > аспириновая > ацетатная.

Анализируя результаты исследования противоязвенной активности СОД, можно сделать вывод, что последняя проявляет ее при всех режимах введения, причем значительно (в среднем в 2 раза) превышая активность референс-препарата – токоферола ацетата.

При сравнении значений противоязвенной активности, полученной при различных режимах введения (профилактическом, лечебном и лечебно-профилактическом), на обеих моделях получена одинаковая тенденция, т.е. действие СОД максимально при лечебно-профилактическом, минимально – при профилактическом режиме.

Данные макроскопического изучения состояния слизистой оболочки желудка на основных экспериментальных моделях подтверждены результатами биохимического изучения гомогената ткани желудка.

Установлено, что по способности угнетать повышенное свободно-радикальное окисление оба препарата практически равнозначны независимо от модели и режима введения – достоверно снижают уровень МДА и ДК. Относительно влияния на антиоксидантный статус в слизистой оболочке желудка, доказано, что только СОД, в отличие от токоферола ацетата, способна достоверно улучшать в большинстве случаев изучаемые биохимические показатели – уровень витамина Е, восстановленного глутатиона; активность СОД и каталазы – также независимо от модели и режима введения. Со стороны токоферола ацетата наблюдалось только достоверное повышение одноименного показателя в слизистой оболочке желудка во всех сериях экспериментов. По влиянию на биоэнергетические процессы в слизистой оболочке желудка СОД вновь проявила более выраженное, по сравнению с референс-препаратом, нормализующее действие во всех сериях опытов.

Таким образом, наличие выраженного противоязвенного действия СОД доказано на 3 основных моделях язвенного поражения желудка на основании данных макроскопического и биохимического исследования ткани желудка. Терапевтический эффект СОД при этом связан с ведущей ролью процессов свободно-радикального окисления в патогенезе экспериментальных язв и реализуется посредством угнетения пероксидации, нормализации антиоксидантного статуса и биоэнергетических процессов в ткани желудка. Эффективность СОД при 3 изучаемых режимах введения позволяет применять ее как для лечения, так и профилактики язвенных поражений желудка. Применение с лечебной целью может с успехом проводится как в моно-, так и в комбинированной терапии с классическими противоязвенными средствами, поскольку доказано, что введение СОД в схему комплексной терапии язвенной болезни достоверно повышает результаты лечения.

На моделях НПВС-гастропатий СОД проявила выраженное (превышающее влияние препарата сравнения) противоязвенное действие, что позволяет рекомендовать ее в качестве средства для предупреждения осложнений фармакотерапии нестероидными антифлогистиками.

Полученные данные свидетельствуют о том, что противоязвенная активность СОД наибольшая зимой, наименьшая – осенью, т.е. имеет хронофармакологическую зависимость.

Установленное отсутствие влияния на моторику и секрецию ЖКТ позволяет применять СОД независимо от кислотности желудка.

Таким образом, в нашей работе доказано наличие у СОД выраженного противоязвенного действия и изучены его особенности, что доказывает перспективность применения СОД для лечения язвенной болезни.

 Ключевые слова: супероксиддисмутаза, противоязвенная активность, антиоксиданты, язвенная болезнь, свободно-радикальное окисление.

Kutsenko T.A. Pharmacological investigation of antiulcer effect of superoxide dismuthase. – **Manuscript.**

**Thesis for reaching the scientific degree of candidate of pharmaceutical sciences (PhD) on speciality – 14.03.05 – pharmacology. – National University of Pharmacy. – Kharkiv. – 2004.**

**The aim of this study is the pharmacological investigation of antiulcer effect and experimental substantiation of SOD (antioxidant enzyme) usage for treatment peptic ulcer.**

**It was established that SOD has marked antiulcer effect due to its potent ability to inhibit the free radical oxidation processes, improve the state of antioxidant system and bioenergetic processes in stomach tissue. The presence of antiulcer effect was proved on 3 models of experimental peptic ulcer determining the macroscopic and biochemical parameters. SOD may be used both for prevention and treatment of gastric ulceration because of its effectiveness in different administration regimens.**

**The antiulcer effect of SOD may be used both in mono- and complex therapy (in combination with traditional antiulcer drugs) of peptic ulcer.**

**The marked antiulcer effect of SOD was also found in case of NSAIDs-induced gastric ulceration. That is why SOD may be recommended for correction of NSAIDs` side effects.**

**According to our data there is the chronopharmacological dependence of SOD antiulcer effect potency. Also it was established that SOD has no influence on motility and secretory function of gastro-intestinal tract.**

**Thus, during our experiments the antiulcer effect of SOD and its peculiarities, which allow to make the conclusion that the administration of SOD for peptic ulcer is useful, were studied.**

 Key words: superoxide dismutase, antiulcer effect, antioxidants, peptic ulcer, free radical oxidation.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>