

Т.В. Вовкун, П.І. Янчук, Л.Я. Штанова, С.П. Весельський, В.А. Барановський

Вплив корвітину на секреторні процеси та кровотік у слизовій оболонці шлунка щура

Вивчали об'єми секретії, біохімічні компоненти соку в шлунку щура з перев'язаним пілорусом, а також швидкість кровотоку у слизовій оболонці шлунка (СОШ) при навантаженні препаратом корвітин у дозах 2,5 і 5 мг/кг. Біохімічний аналіз шлункового соку базувався на визначенні дебіту хлористоводневої кислоти (ХК), концентрації білка, гексозамінів (у розрахунку на глюкозамін) і цистеїну. У контрольних щурів виявлено індикатори шлункового слизу гексозаміни та вільна амінокислота цистеїн, яка є сильним антиоксидантом. Внаслідок застосування корвітину концентрація цих сполук у шлунковому соку збільшувалася. Корвітин не впливав на такі показники шлункової секретії, як рН, об'єм шлункового соку, дебіт ХК, концентрація білка. Показано також, що цей препарат дозозалежно збільшує швидкість кровотоку в СОШ. Отримані результати дають підставу вважати, що корвітин можна розглядати як засіб, що забезпечує посилення роботи захисних механізмів СОШ, не впливаючи на секрецію ХК та білка.

Ключові слова: шлунок, корвітин, кровотік, шлункова секреція, хлористоводнева кислота, білок, гексозамін, цистеїн.

ВСТУП

Засоби рослинного походження, що належать до групи біофлавоноїдів – сполук, відомих своїми потужними антиоксидантними властивостями, здавна використовуються медициною багатьох країн для профілактики та лікування шлункових хвороб. Наприклад, у Китаї та Японії дуже популярними є поліфенольні екстракти з високим вмістом флавоноїдів, зокрема препарати софарадин і солон [32]. Використання сучасних синтетичних фармакологічних засобів для усунення певних захворювань шлунка має деякі обмеження, особливо при його виразці зі складною патологією, що вказує на необхідність заміни таких ліків на альтернативні сполуки природного походження. Тому багато сучасних досліджень направлені на їх пошуки не лише для лікування, а й попередження згаданих хвороб. Нині багато захворювань шлунка розглядаються з позиції вільнорадикальної патології, тому застосування флавоноїдів для профілактики і боротьби з ними обгрунтовані [31].

Аналізи шлункового соку можуть свідчити про патофізіологічні зміни діяльності органа. Розвиток хвороб шлунка, включаючи ерозивні гастрити і ульцерогенез, часто викликає надмірна продукція хлористоводневої кислоти (ХК). Проте ульцерогенні процеси в шлунку відбуваються і на тлі нормальної або зниженої кислотності шлункового вмісту. У таких випадках причиною захворювання є не гіперсекреція ХК, а порушення функціонування механізмів захисту слизової оболонки шлунка (СОШ). Основним захистом шлунка від уражень різними патогенними чинниками вважають шлунковий слиз, бікарбонати, простагландини, нормальний кровотік.

Типовим представником біофлавоноїдів є кверцетин – сильний вазодилататор і антиоксидант [15, 21]. Це сполука нетоксична, без шкідливих побічних ефектів, тому його використання безпечно для людини. Проте недоліком при його застосуванні є низька розчинність у воді [10]. Вітчизняні вчені створили розчинну форму кверцетину –

© Т.В. Вовкун, П.І. Янчук, Л.Я. Штанова, С.П. Весельський, В.А. Барановський

корвітин, який добре себе зарекомендував у клініці при лікуванні хворих з інфарктом міокарда: в ураженому атеросклерозом серці він справляв виражену антиоксидантну дію [6]. З патофізіологічної точки зору його протекторні властивості визначає здатність підвищувати вміст оксиду азоту (NO) в тканинах [3] та блокувати 5-ліпоксигеназу [4]. Раніше ми показали [7], що кверцетин, одержаний співробітниками нашого інституту з надземної частини *Fagopyrum esculentum*, запобігає гострим ураженням СОШ 80%-м етанолом чи індометацином, посилюючи в ній продукцію простагландинів, зменшуючи перекисне окиснення ліпідів і секрецію ХК. Ефекти корвітину на функціонування шлунка наразі не вивчені, тому метою нашої роботи було дослідження впливу цього препарату на об'єми шлункової секреції, біохімічний склад шлункового соку та швидкість кровотоку у СОШ щурів.

МЕТОДИКА

Гострі досліди проводили на голодних самицях білих щурів масою 200–250 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. В кожній з 5 експериментальних груп перебувало 6–8 щурів. У тварин 1, 2 та 3-ї груп досліджували секреторну функцію шлунка, у щурів 4-ї та 5-ї – кровотік. Шлункову секрецію стимулювали за Шеєм, перев'язавши на 4 год пілорус [29]. Цей метод широко використовується для дослідження шлункової секреції у дрібних лабораторних тварин, переважно щурів і мишей [14, 18, 24]. Щурів 1, 2 і 3-ї груп після 24-годинного голодування наркотизували тіопенталом натрію (35 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Пілоричну частину шлунка перев'язували лігатурою, після чого негайно, через металеву орогастральну трубку, в нього вводили: тваринам 1-ї (контрольної) групи – фізіологічний розчин (5 мл/кг), тваринам 2-ї та 3-ї груп – розчин корвітину в дозах 2,5 і 5 мг/кг (внутрішньошлунково) відповідно. В єдиній знайденій нами роботі

з вивчення впливу корвітину на шлунковий кровотік кота Чорноіван та співавт. вводили препарат внутрішньовенно в дозі 0,25; 0,5 та 1 мг/кг [5], а в шлунок зазвичай вводять дозу на порядок вищу, ніж у вену. Тому вибір нами доз препарату ґрунтувався на цих даних. Згідно з обраною нами методикою, через 4 год після перев'язки пілоруса тварин забивали, шлунки видаляли, а їх вміст збирали в градуйовані конічні пробірки. У зібраних пробах шлункового соку визначали: загальний об'єм секрету (мілілітр), рН, концентрацію білка (міліграм на мілілітр), гексозамінів (у розрахунку на глюкозамін, мілімоль на літр) та вільного цистеїну (мікромоль на літр). Для розрахунку концентрації білка, гексозамінів і цистеїну від кожної проби відбирали по 0,2 мл соку. Решту – центрифугували протягом 10 хв при 3500 хв⁻¹, супернатант обережно переносили в хімічні стакани, після чого до нього додавали 5 мл дистильованої води, визначали рН (іономір “рН-150”) і титрували 0,01 N розчином NaOH до рН 7,0, щоб розрахувати загальну продукцію ХК (мікромоль за годину). Вміст білка вимірювали спектрофотометрично за біуретовою реакцією [2], концентрацію гексозамінів і цистеїну – за допомогою хроматографії на папері FN1. Для цього ХК нейтралізували 23%-м розчином аміаку в дистильованій воді у співвідношенні 0,2 : 0,1. Вільні амінокислоти екстрагували сумішню ацетон–етанолу (3 : 1), екстракт концентрували в конусовидній пробірці досуха. Сухий залишок розчиняли в суміші етанол–вода (1 : 1). Невеликі порції (5 мкл) наносили на хроматограму. Вільні амінокислоти розділяли в системі розчинника, до складу якого входить: ізоаміловий спирт, бутанол, оцтова кислота, мурашина кислота і вода (9 : 5 : 5 : 1 : 5). Хроматограми фарбували 0,2%-м розчином нінгідрину в ацетоні. Кількісну оцінку показників проводили на приладі «Денситометр ДО-1М» з попередньою побудовою калібрувальної кривої [1].

Швидкість кровотоку в СОШ досліджували методом кліренсу водню з електро-

хімічною його генерацією за допомогою модифікованих нами платинових електродів [8]. Після 24 год голодування щурів 4-ї та 5-ї груп наркотизували уретаном (1,0 г/кг). На череві робили надріз, шлунок промивали фізіологічним розчином при $37,0\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, після чого занурювали в СОШ модифікований електрод. Корвітин вводили внутрішньошлунково в дозі 2,5 мг/кг щурам 4-ї групи і 5 мг/кг тваринам 5-ї групи. Швидкість кровотоку в СОШ розраховували за кривою зменшення напруження водню в ній після припинення генерації останнього до та після дії корвітину. Вихідну швидкість кровотоку в СОШ кожної тварини визначали до моменту введення корвітину.

Статистичний аналіз одержаних результатів проводили за стандартними методами варіаційної статистики з використанням W-тесту Шапіро–Вілка та критерію t Стьюдента. Відмінності між окремими групами вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після перев'язування пілоруса шлункова секреція збільшується внаслідок активації локальних ваго-вагальних рефлексів стимуляцією пресорних рецепторів антральної зони шлункової слизової [13]. У тварин контрольної групи об'єм шлункового соку становив $3,7\text{ мл} \pm 0,2\text{ мл}$, а після введення корвітину в дозах 2,5 мг/кг і 5 мг/кг – $3,8 \pm 0,1$ та $3,6\text{ мл} \pm 0,25\text{ мл}$ відповідно. рН шлункового соку інтактних щурів відповідав значенню $2,78 \pm 0,03$, а в групах тварин, яким вводили корвітин у вищезазначених дозах – $2,74 \pm 0,02$ і $2,83 \pm 0,14$ відповідно. Дебіт ХК у контрольних щурів сягав $47,7\text{ мкмоль/год} \pm 3,0\text{ мкмоль/год}$, а в щурів, яким негайно після перев'язування пілоруса в шлунок вводили 2,5 і 5 мг/кг корвітину цей показник був на рівні $50,8 \pm 2,5$ і $48,7\text{ мкмоль/год} \pm 2,9\text{ мкмоль/год}$ відповідно. Концентрація білка в шлунковому соку до введення корвітину в середньому дорівнювала $2,41\text{ мг/мл} \pm 0,18$

мг/мл, а після застосування 2,5 і 5 мг/кг препарату – $2,42\text{ мг/мл} \pm 0,16\text{ мг/мл}$ і $2,82\text{ мг/мл} \pm 0,17\text{ мг/мл}$ відповідно. Слід зазначити, що у щурів 3-ї групи порівняно з тваринами 1-ї групи цей показник зріс на 17 % що дає змогу говорити про тенденцію до підвищення концентрації білка в шлунковому соку зі збільшенням дози корвітину.

На відміну від вищезгаданих біохімічних компонентів шлункового секрету, дія корвітину збільшувала концентрацію гексозамінів і цистеїну відносно контролю (рис. 1). Концентрація гексозамінів після введення в шлунок 2,5 і 5 мг/кг корвітину дозозалежно зростала відносно контрольних значень на 19,5 % ($P < 0,01$) і 33,5 % ($P < 0,001$) відповідно (рис. 2). Гексозаміни – основні індикатори синтезу шлункового слизу. Пристінковий його шар підтримує певний градієнт рН між просвітом шлунка та СОШ і затримує H^+ , що надходять з порожнини шлунка [9]. Слиз зменшує ураження СОШ при дії на неї агресивних чинників через посилення синтезу глікопротеїнів, інактивацію вільних радикалів, нейтралізацію ХК, нормалізацію синтезу білка і активності пепсину [12, 26, 31]. Синтез і секреція гексозамінів тісно корелюють з продукцією простагландинів та NO [25,

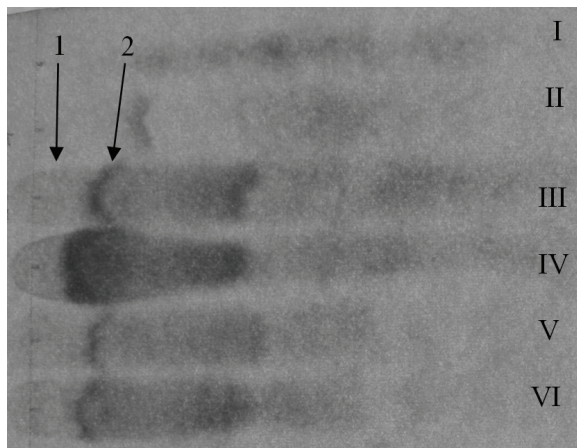


Рис. 1. Хроматограма шлункового соку щурів з перев'язаним пілорусом до і після застосування корвітину. Смуги I–II – контрольні щури; смуги III–IV – корвітин, 2,5 мг/кг; смуги V–VI – корвітин, 5 мг/кг; 1 – гексозаміни; 2 – цистеїн

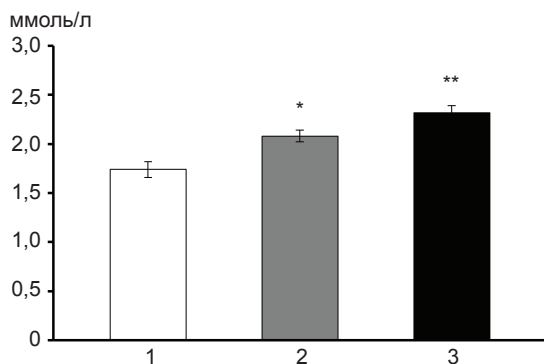


Рис. 2. Вплив внутрішньошлункового введення корвітину на вміст гексозамінів (у розрахунку на глюкозамін) у шлунковому соку щура з перев'язаним пілорусом: 1 – контроль, 2, 3 – корвітин, 2,5 і 5 мг/кг відповідно. * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$ – порівняно з контролем; *** $P < 0,05$ – порівняно зі значеннями при введенні корвітину в дозі 2,5 мг/кг

27], тому на підставі одержаних результатів можна припустити, що корвітин посилює в шлунку синтез як простагландинів, так і NO.

Корвітин у дозах 2,5 і 5 мг/кг збільшував в шлунковому соку концентрацію цистеїну порівняно з контролем на 101 і 50 % відповідно (рис. 3). У шлунковому соку наявна певна кількість вільних амінокислот, які відіграють роль не лише структурних елементів для локального синтезу білків, але мають і інші важливі функції, наприклад, модулюють кислоту шлункову секрецію чи діють як цитопротектори [16, 30]. Часто зміни амінокислот-

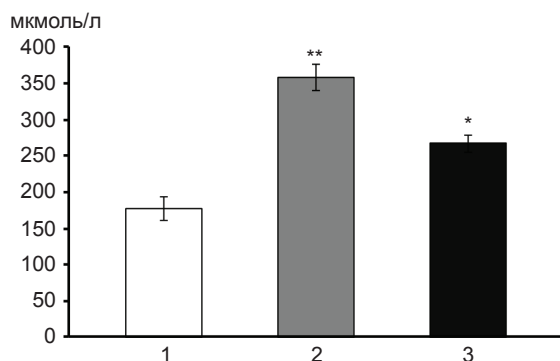


Рис. 3. Ефект внутрішньошлункового застосування корвітину на концентрацію цистеїну в шлунковому соку щура з перев'язаним пілорусом: 1 – контроль, 2, 3 – корвітин в дозі 2,5 і 5 мг/кг відповідно. * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$ – порівняно з контролем

ного складу шлункового соку корелюють із втратою білка шлунковою стінкою. Зокрема, відомо, що у людей з виразками шлунка концентрація вільних амінокислот у шлунковому соку збільшується як при базальній, так і при стимульованій шлунковій секреції, і серед інших переважають ароматичні амінокислоти. У людей, хворих на дуоденальну виразку, концентрація амінокислот у шлунку, навпаки, зменшується [20]. З 19 вільних амінокислот, які були виявлені нами в шлунковому соку контрольних щурів, ми вибрали як індикатор ефектів корвітину лише одну – цистеїн. Це – важлива сірковмісна амінокислота, яка входить до складу деяких травних ферментів. Крім того, цистеїн сприяє формуванню колагену, що має значення для прискорення заживлення виразок, а також, що було для нас особливо важливим у цій роботі, має потужні антиоксидантні і дезінтоксикаційні властивості, завдяки чому захищає шлунок від ушкоджувальної дії різних агресивних чинників, у тому числі й від ураження етанолом [23]. Ще одна важлива його роль полягає в тому, що він є попередником глутатіону – речовини, яка захищає клітини від ушкодження деякими лікарськими препаратами і токсинами, що містяться в тютюновому димі [11]. Як зазначалося вище, дія корвітину збільшувала концентрацію цистеїну на тлі стабільного білкового синтезу, що можна розглядати не як результат розпаду білка, а як можливий ефект досліджуваного нами препарату на синтетичні процеси в шлунку. Менш істотне зростання концентрації цистеїну при застосуванні корвітину у дозі 5 мг/кг, порівняно з дозою 2,5 мг/кг, може бути пов'язане з початком активації білкового синтезу, оскільки, як зазначено вище, ця амінокислота входить до складу травних ферментів, а при введенні корвітину саме в цій дозі спостерігалася тенденція до збільшення концентрації білка в шлунковому соку.

Вихідна швидкість кровотоку в СОШ у дослідних щурів становила $(61,8 \pm 9,0)$ мл/хв на 100 г тканини. Введення корвітину в

дозах 2,5 і 5 мг/кг викликало дозозалежне збільшення швидкості на 58,6 і 89,3 % відповідно (рис.4).

Кровотік відіграє важливу роль у підтриманні нормального функціонування СОШ, а саме у збереженні її цілісності та резистентності до дії шкідливих чинників, а також у забезпеченні нормальної роботи травних залоз [19]. Зареєстроване нами збільшення значень цього показника під впливом корвітину було очікуваним. З літературних джерел відомо, що рослинні екстракти з високим вмістом флавоноїдів зазвичай викликають збільшення кровотоку в СОШ, посилюючи в ній продукцію факторів розширення судин – NO і простагліцину та водночас гальмуючи синтез вазоконстриктора ендотеліну-1 в клітинах судинного ендотелію [21, 32]. Гіперемія СОШ, яка спостерігалася в наших дослідах після введення корвітину, певною мірою пояснює результати щодо збільшення продукції гексозамінів у шлунку, оскільки кровотік у СОШ, як правило, корелює з утворенням шлункового слизу [17].

Отже, корвітин активує в шлунку щурів низку таких захисних механізмів, як продукція слизу, синтез цистеїну, зростання швидкості кровотоку в слизовій оболонці, не впливаючи на секрецію ХК, і тому його можна розглядати як засіб, який підвищує резистентність слизової оболонки шлунка та покращує його загальний функціональний стан.

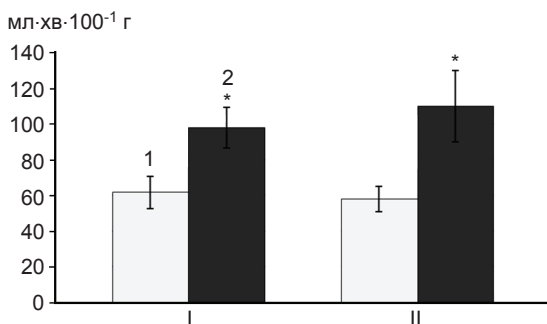


Рис. 4. Зміни швидкості кровотоку в слизовій оболонці шлунка щурів при внутрішньошлунковому введенні корвітину в дозі 2,5 (I) і 5 мг/кг (II): 1 – вихідна швидкість кровотоку, 2 – швидкість кровотоку при введенні корвітину. *P<0,05 порівняно з вихідним рівнем

Т.В. Вовкун, П.И. Янчук, Л.Я. Штанова, С.П. Весельский, В.А. Барановский

ВЛИЯНИЕ КОРВИТИНА НА СЕКРЕТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ И КРОВОТОК В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА КРЫСЫ

Изучали показатели желудочной секреции у крыс с перевязанным пилорусом, а также кровоток в слизистой оболочке желудка при нагрузке препаратом корвитин в дозах 2,5 и 5 мг/кг. Биохимический анализ желудочного сока базировался на определении дебита хлористоводородной кислоты (ХК), концентрации белка, гексозаминов и цистеина. Анализ желудочного сока контрольных животных показал наличие в нем гексозаминов – индикаторов желудочной слизи и цистеина – свободной аминокислоты, которая является сильным антиоксидантом. Вследствие применения корвитина концентрация данных соединений в желудочном соке возросла. Корвитин не влиял на такие показатели желудочной секреции, как объем желудочного сока, его рН, дебит ХК, концентрация белка. Показано также, что исследуемый препарат дозозависимо увеличивал скорость кровотока в слизистой оболочке желудка. Полученные результаты дают основание считать, что корвитин можно рассматривать как средство, обеспечивающее усиление защитных механизмов слизистой оболочки желудка без влияния на секрецию ХК и белка.

Ключевые слова: желудок, корвитин, кровоток, желудочная секреция, хлористоводная кислота, белок, гексозамин, цистеин.

T.V. Vovkun, P.I. Yanchuk, L.Y. Shtanova, S.P. Veselsky, V.A. Baranovsky

THE INFLUENCE OF CORVITIN ON SECRETORY PROCESSES AND BLOOD FLOW IN THE RAT GASTRIC MUCOSA

We studied parameters of gastric secretion in pylorus-ligated rat and blood flow in the rat gastric mucosa under the influence of drug corvitin used intragastrically in doses of 2,5 and 5 mg/kg. Biochemical analysis of gastric juice was based on the determination of pH, total hydrochloric acid production and total protein, hexosamine and cysteine concentration. Gastric juice analysis in control rats found the presence of hexosamines – a gastric mucus indicators and cysteine – free amino acid which properties of a strong antioxidant. Concentration of these compounds in the gastric juice increased as a consequence of corvitin action. However, corvitin did not affect at these parameters of gastric secretion as the volume of gastric juice, pH, hydrochloric acid output rate, protein concentration. Additionally it was shown that corvitin in dose-dependent manner increased blood flow in the gastric mucosa. This results give reason to believe that corvitin can be considered as a tool that amplifies gastric mucosal defense mechanisms without affecting the secretion of gastric hydrochloric acid and total protein.

Key words: stomach, corvitin, blood flow, gastric secretion, hydrochloric acid, protein, hexosamine, cysteine.

Kyiv Taras Shevchenko National University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Коробейникова Э.М., Мещеринова Т.В. Определение содержания свободных аминокислот в сыворотке крови и моче здоровых детей // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 221–224.
- Кочетков Г.А. Практическое руководство по энзимологии – М.: Высш. школа, 1980. – 272 с.
- Мойбенко А.А. Патогенетическое обоснование эффективности нового отечественного кардиопротектора корвитина (водорастворимого кверцетина) при остром инфаркте миокарда // Вісн. фармакології та фармації. – 2007. – № 5. – С. 38–47.
- Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Мойбенко А.А., Гавриленко Т.И. Блокатор 5-липоксигеназы корвитин: влияние на маркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных с острым инфарктом миокарда // Здоровье Украины. – 2008. – №2/1.
- Чорноіван Н.Г., Бухтіарова Т.А., Шаламай А.С. Вплив корвітину на шлунковий кровотік та утилізацію кисню шлунком // Фармакологія та лікар. токсикологія. – 2011. – №3. – С. 64–66.
- Шиш А.М., Пашевін Д.О., Досенко В.С., Мойбенко О.О. Корекція порушень перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту за допомогою біофлавоноїдів при моделюванні холестеринного атеросклерозу у кролів // Фізіол. журн. – 2011. – № 2. – С. 19–26.
- Штанова Л.Я., Говоруха Т.М., Косян А.М., Бабан В.М., Вовкун Т.В., Таран Н.Ю., Весельський С.П., Макачук М.Ю. Порівняльна характеристика гастропротекторної, антисекреторної і антиоксидантної дії кверцетину, омепразолу та ранітидину // Фітотерапія. – 2010. – № 4. – С. 47–52.
- Янчук П.И., Палатный Т.П., Русинчук Я.И. Модифицированный электрод для регистрации локального кровотока в слизистой оболочке желудка методом водородного клиренса // Рос. Физиол. журн. – 2005. – 91, №9. – С. 1108–1110.
- Allen A., Flemstrom G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin // Amer. J. Physiol. Cell Physiol. – 2005. – 288, № 1. – P. C1–19.
- Barnes S., Prasain J., Alessandro T., Arabshahi A., Botting N., Lila M.A., Jackson G., Janleb E.M., Weaver C.N. The metabolism and analysis of isoflavones and other dietary polyphenols in foods and biological systems // Food Funct. – 2011. – № 2. – P. 235–244.
- Chávez-Piña A.E., Tapia-Alvarez G.R., Navarrete A. Inhibition of endogenous hydrogen sulfide synthesis by PAG protects against ethanol-induced gastric damage in the rat // Eur. J. Pharmacol. – 2010. – 630, № 1-3. – P. 131–136.
- Gindziński A., Zwierz K., Sarosiek J. The role of mucus and its components in protection and repair within the alimentary tract mucosa: Polish experience // J. Physiol. Pharmacol. – 2003. – 54. – P. 127–144.
- Hakanson R., Hedenbro J., Liedberg G., Sundler F., Vallgren S. Mechanisms of gastric acid secretion after pylorus and oesophagus ligation in the rat // J. Physiol. – 1980. – 305. – P. 139–149.
- Hariprasath L., Raman J., Najian R. Gastroprotective effect of Senecio candicans DC on experimental ulcer models // J. Ethnopharmacol. – 2012. – 140, №1. – P. 145–150.
- Khoo N.K., White C.R., Pozzo-Miller L., Zhou F., Constance C., Inoue T., Patel R.P., Parks D.A. Dietary flavonoid quercetin stimulates vasorelaxation in aortic vessels // Free Radic. Biol. Med. – 2010. – 49, № 3. – P. 339–347.
- Komorowska M., Szafran H., Szafran Z., Popiela T. Free amino acids in basal and vagally stimulated gastric secretion // Acta Physiol. Pol. – 1989. – 40, № 5-6. – P. 496–503.
- Kwiecien S., Brzozowski T., Konturek P.C. Effect of central and peripheral actions of histamine and its metabolite N-alpha methyl histamine on gastric secretion and acute gastric lesions // J. Physiol. Pharmacol. – 2001. – 52, №4. – P. 625–638.
- Kurasawa T., Chikaraishi Y., Naito A., Toyoda Y., Notsu Y. Effect of humulus lupulus on gastric secretion in a rat pylorus-ligated model // Biol. Pharm. Bull. – 2005. – 28, №2. – P. 353–357.
- Kwiecien S., Konturek P.C., Sliwowski Z., Mitis-Musiol M., Pawlik M.W., Brzozowski B., Jasnos K., Magierowski M., Konturek S.J., Brzozowski T. Interaction between selective cyclooxygenase inhibitors and capsaicin-sensitive afferent sensory nerves in pathogenesis of stress-induced gastric lesions. Role of oxidative stress // J. Physiol. Pharmacol. – 2012. – 63, № 2. – P. 143–151.
- Liang C.R., Tan S., Tan H.T., Lin Q., Lim T.K., Liu Y., Yeoh K.G., So J., Chung M.C. Proteomic analysis of human gastric juice: a shotgun approach // Proteomics. – 2010 – 21. – P. 3928–3931.
- Loke W.M., Hodgson J.M., Proudfoot J.M., Mc Kinley A.J., Puddey I.B., Croft K.D. Pure dietary flavonoids quercetin and (-)-epicatechin augment nitric oxide products and reduce endothelin-1 acutely in healthy men // Amer. J. Clin. Nutr. – 2008 – 88, № 4. – P. 1018–1025.
- Margina D., Ilie M., Manda G., Neagoe I., Mocanu M., Ijnescu D., Gradinaru D., Ganea C. Quercetin and epigallocatechin gallate effects on the cell membranes biophysical properties correlate with their antioxidant potential // Gen. Physiol. Biophys. – 2012. – 31, №1. – P. 47–55.
- Moutaery M., Raves H., Swailam R., Elfaki I., Khan H.A., Arshaduddin M., Tariq M. Protective effect of a cysteine prodrug and antioxidant, L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate, against ethanol-induced gastric lesions in rats // Exp. Toxicol. Pathol. – 2012. – 64, № 3. – P. 233–237.
- Niero R., Molin M.M., Silva S., Damian N.S., Maia L.O., Monache F.D., Filho V.C., de Andrade S.F. Gastroprotective effects of extracts and guttiferone A isolated from Garcinia achachairu Rusby (Clusiaceae) against experimentally induced gastric lesions in mice // Naunym Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2012. – 385, №11. – P. 1103–1109.
- Nishida K., Ohta Y., Ishiguro I. Relationship between constitutive nitric oxide synthase activity and mucus level

- in the gastric mucosa of rats with stress // Pharmacol. Res. – 1998. – **38**, № 5. – P. 393–400.
26. Qader S.W., Ameen M.A., Lee S.C., Mohd H.S. Pharmacological mechanisms underlying gastroprotective activities of the fractions obtained from Polygonum minus in Sprague Dawley rats // Intern. J. Molec. Sci. – 2012. – **13**. – P. 1481–1496.
27. Sánchez-Mendoza M.E., Reyes-Trejo B., Sánchez-Gómez P., Rodríguez-Silverio J., Castillo-Henkel C., Cervantes-Cuevas H., Arrieta J. Bioassay-guided isolation of an anti-ulcer chromene from Eupatorium aschenbornianum: Role of nitric oxide, prostaglandins and sulfhydryls // Fito-terapia. – 2010. – **81**. – P.66–71.
28. Santhosh S., Anandan R., Sini T.K., Mathew P.T. Protective effect of glucosamine against ibuprofen-induced peptic ulcer in rats // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – **22**, № 6. – P. 949–953.
29. Shay H., Komarov S., Fels S.S., Meranze D., Gruenshtein M., Siplet H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat // Gastroenterology. – 1945. – **5**. – P. 43–61.
30. Subudhi B.B., Sahoo S.P. Synthesis and antiulcer activity evaluation of conjugates of amino acids with N-aryoyl- N, N'-dicyclohexyl urea // Chem. Central J. – 2011. – **5**. – 86 p.
31. Sumbul S., Ahmad M.A., Mohd A. Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview // J. Pharm. Bioallied Sci. – 2011. – **3**, № 3. – P. 361–367.
32. Zayachkivska O.S., Konturek S.J., Drozdowicz D., Konturek P.S., Brzozowski T., Ghegotsky M.R. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts // J. Physiol. and Pharmacol. – 2002. – **56**. – P. 219–231.

Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка
E-mail: shtanova@ukr.net

Матеріал надійшов до
редакції 20.08.2012