

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

Зміни у функціонуванні шлунка щура після інтрагастрального введення корвітину в підвищених дозах

Внутрішньошлункове введення корвітину в дозах 10, 20 і 40 мг/кг зумовлює дозозалежне збільшення таких показників шлункової секреції, як об'єм шлункового соку і загальна продукція хлористоводневої кислоти (ХК). Концентрація останньої у шлунковому соку дозозалежно зростає лише після введення корвітину в дозах 20 і 40 мг/кг. Незначне посилення продукції гексозамінів і цистеїну спостерігалося тоді, коли досліджуваний препарат вводили в дозі 10 мг/кг, а при більших концентраціях вони знаходилися на рівні контрольних значень. Продукція білка зростає у відповідь на дію 10 і 20 мг/кг корвітину, проте зменшується до значень нижчих від контрольних після введення 40 мг/кг препарату. Об'ємна швидкість кровотоку в слизовій оболонці шлунка (СОШ) збільшується після застосування корвітину в дозі 10 мг/кг, не відрізняється від вихідних значень після введення 20 мг/кг препарату та істотно зменшується у відповідь на 40 мг/кг флавоноїду. Одержані нами результати свідчать про те, що одноразове внутрішньошлункове застосування корвітину у дозі 10 мг/кг активує роботу захисних механізмів СОШ, в дозах 20 та 40 мг/кг не впливає на них, проте поступово зменшує швидкість кровотоку у слизовій, викликає порушення синтезу білка та гіперсекрецію ХК у порожнину шлунка, що, як наслідок, може призводити до порушення процесу травлення та цілісності СОШ. Ключові слова: шлунок, корвітин, кровотік, шлункова секреція, хлористоводнева кислота, білок, гексозаміни, цистеїн.

ВСТУП

Флавоноїди – це група натуральних субстанцій, досить поширених у рослинному світі у вигляді вторинних метаболітів. У них виявлено цілу низку лікувальних властивостей, зокрема антиоксидантні, антигіпертензивні, антидіабетичні, антизапальні, антипухлинні, антиульцерогенні тощо [1]. Кверцетин (3,5,7,3',4'-пентагідроксифлавонон) є одним з найбільш відомих представників даної групи. В значних кількостях його виявлено в гречці, броколі, цибулі, яблуках, різних ягодах, червоному вині тощо. За останні роки доведено, що в організмі ссавців кверцетин взаємодіє з багатьма біохімічними сигнальними механізмами як у фізіологічних, так і в патологічних умовах. В основу біохімічного і фармакологічного ефекту кверцетину, як і більшості

флавоноїдів, закладена вибіркова пригнічувальна дія на цілу низку життєво важливих ферментів клітини, що надає цим сполукам статусу специфічних біорегуляторів великої кількості ферментних процесів [1, 2]. Наразі відомо, що спрямованість клітинних ефектів флавоноїдів часто залежить від використаної дози (парадоксальна поведінка біофлавоноїдів) [3]. Показано, що введення кверцетину в культуру клітин у малих кількостях стимулює їх розвиток, підвищує антиоксидантний статус, тоді як збільшення концентрації викликає негативні явища: зменшення кількості тіолів, зниження активності ферментів, зокрема супероксиддисмутази, каталази і глутатіон-S-трансферази, а також погіршення їх загального антиоксидантного статусу [4].

Істотним недоліком, що протягом тривалого часу заважав широкому використанню

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

кверцетину, була його мала біодоступність через слабку розчинність у воді. Тому в експерименті для досягнення потрібних ефектів при пероральному введенні цієї сполуки доводилося використовувати дози препарату 200 мг/кг і більші. За останнє десятиріччя для підвищення біодоступності флавоноїдів було розроблено різні системи доставки їх в клітину, зокрема це ліпосоми, мікросфери, наночастинки, трансферосоми, етосоми тощо. Завдяки цьому збільшилася терапевтична ефективність біофлавоноїдів [5]. В Україні створено свою модифіковану форму кверцетину – корвітин. Останній добре розчиняється у воді і фізіологічному розчині, що дає змогу йому швидко проникати в кров'яне русло і розноситися по всьому організму, до всіх тканин і клітин. У живих системах корвітин демонструє ті самі біохімічні ефекти, що й кверцетин, зокрема діє як сильний антиоксидант та інгібітор ферментів [6].

Натуральні антиоксиданти дедалі більше використовуються як терапевтичні препарати чи харчові добавки, і їх перелік постійно зростає. У зв'язку з цим постають питання щодо більш глибокого дослідження їх ефектів для встановлення оптимальних доз і норм споживання. Отримані знання можуть стати основою у створенні нових високоефективних нетоксичних препаратів для профілактики та лікування різних патологічних станів, зокрема й захворювань шлунка.

Кверцетин є превалюючим біофлавоноїдом нашого харчового раціону і потрапляє до організму через шлунок, проте його вплив на цей орган досліджений недостатньо через його низку біодоступність. Модифікована форма кверцетину – корвітин має добру розчинність, але його дія на шлунок не вивчалася. Ми вперше провели такі дослідження *in vivo* на щурах і показали, що ця сполука при введенні в шлунок у дозах 2,5 і 5 мг/кг дозозалежно посилювала роботу захисних механізмів у слизовій оболонці шлунка (СОШ) щура, при цьому не змінювала об'єму шлункового соку, загальної продукції хлористоводневої

кислоти (ХК) і загального білка [7].

Метою нашої роботи було вивчити вплив корвітину на показники шлункової секреції та об'ємну швидкість кровотоку в СОШ щура при одноразовому внутрішньошлунковому введенні препарату в дозах 10, 20 і 40 мг/кг.

МЕТОДИКА

Всю роботу проводили з дотриманням існуючих Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист тварин, що використовуються в експериментах (Страсбург, 1986). Дослідження проведено в гострих експериментах на самицях білих щурів масою 220–280 г, яких утримували у віварії в умовах природного освітлення на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до питної води. Щурів було поділено на 4 групи, по 6-8 тварин у кожній. Шлункову секрецію стимулювали 4-годинним перев'язуванням пілоруса [8]. Напередодні досліджень щурів тримали голодними протягом 24 год, оскільки досліджуваний препарат вводили інтрагастрально. Щурів наркотизували за допомогою тіопенталу натрію (35 мг/кг, внутрішньоочеревинно), після чого відкривали черевну порожнину та діставали шлунок. Пілоричну частину шлунка перев'язували лігатурою і через металеву орогастральну трубку в нього вводили: тваринам 1-ї групи (контроль) – фізіологічний розчин (5 мл/кг), 2, 3 і 4-ї груп – корвітин у дозах 10, 20 і 40 мг/кг відповідно, розчинений у фізіологічному розчині, об'ємом 5 мл/кг. Через 4 год щурів виводили з досліду цервікальною дислокацією, шлунки видаляли, а їх вміст збирали в градуйовані пробірки. У зібраних пробах шлункового соку визначали: його загальний об'єм, рН, концентрацію ХК, загальну продукцію ХК, білка, гексозамінів (у розрахунку на глюкозамін) та вільного цистеїну. Для визначення концентрації білка, гексозамінів і цистеїну від кожної проби відбирали 0,2 мл соку. Решту – центрифугували протягом 10 хв при 3500 хв⁻¹, супернатант переносили

в хімічні склянки, додавали до нього 5 мл дистильованої води, визначали його рН (іономір "рН-150") і титрували 0,01 N розчином NaOH до рН 7,0 для визначення продукції ХК. Вміст білка визначали спектрофотометрично за біуретовою реакцією [9], а гексозамінів і цистеїнів – за допомогою хроматографії на папері FN1. Для цього ХК шлункового соку нейтралізували 23%-м розчином аміаку в дистильованій воді у співвідношенні 0,2 : 0,1. Вільні амінокислоти екстрагували сумішню ацетон-етанолу (3 : 1), екстракт висушували в конусоподібній пробірці. Сухий залишок розчиняли в суміші етанол-вода (1 : 1). Невеликі порції (5 мкл) наносили на хроматограму. Розділення вільних амінокислот проводили 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 здійснювали на приладі «Денситометр ДО-1М» з попередньою побудовою калібрувальної кривої [10].

Швидкість кровотоку в СОШ реєстрували методом кліренсу водню з електрохімічною його генерацією, використовуючи полярограф LP-9, осцилограф Н071М і модифіковані нами платинові електроди [11]. Всього було 3 групи щурів (у загальному списку групи №№ 5, 6 і 7). Після 24 год голодування тварин наркотизували уретаном (1,0 г/кг, внутрішньоочередово), здійснювали лапаротомію, в шлунку робили розріз довжиною 5–6 мм, через який промивали шлунок фізіологічним розчином ($37,0 \pm 0,5$ C°), після чого в його слизову оболонку занурювали модифікований нами електрод. Корвітин вводили внутрішньошлунково тваринам 5, 6 і 7-ї груп в дозах 10, 20 і 40 мг/кг відповідно. Розрахунок об'ємної швидкості кровотоку в СОШ проводили за кривою зниження рівня напруги водню в ній після припинення генерації H₂. Вихідні значення об'ємної швидкості кровоплину в СОШ кожної тварини визначали до моменту введення корвітину.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали 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

Під впливом корвітину об'єм шлункового соку у щурів дозозалежно зростав від $3,67 \pm 0,16$ мл у контрольній групі до $4,54 \pm 0,15$ ($P < 0,01$), $5,15 \pm 0,21$ ($P < 0,001$) та $8,1 \pm 0,32$ мл ($P < 0,001$) в групах тварин, яким вводили препарат у дозах 10, 20 та 40 мг/кг відповідно (рис. 1). Разом зі збільшенням кількості соку при введенні вказаних доз корвітину так само дозозалежно зростала у порівнянні з контролем, і загальна продукція ХК: від $47,7 \pm 2,97$ до $61,7 \pm 2,9$ мкмоль/год ($P < 0,01$), $123,2 \pm 11,3$ мкмоль/год ($P < 0,001$), $253,2 \pm 12,2$ мкмоль/год ($P < 0,001$) відповідно. Проте, концентрація ХК дозозалежно зростала порівняно з контролем лише після введення щурам корвітину в дозах 20 і 40 мг/кг, тоді як у дозі 10 мг/кг цей показник не змінювався. рН соку в групах 2, 3, 4 відносно групи 1, у тварин якої воно становило $2,78 \pm 0,03$, навпаки, зменшувалося: $2,65 \pm 0,03$ ($P < 0,01$), $2,59 \pm 0,05$ ($P < 0,01$), та $2,33 \pm 0,03$ ($P < 0,001$) відповідно.

На рис. 2 наведено результати впливу корвітину, що вводили в дозах 10, 20 та 40 мг/кг, на загальну продукцію білка, гексозамінів і цистеїну. Продукція білка дозозалежно зростала після введення корвітину в дозі 10 і 20 мг/кг, тоді як при 40 мг/кг спостерігалася протилежна реакція – зменшення кількості протеїнів у шлунку до значень, що були нижчими за контроль. Корвітин у дозі 10 мг/кг посилював загальну продукцію цистеїну: якщо в контрольній групі тварин вона відповідала $0,16 \pm 0,01$ мкмоль/год, то після введення корвітину – $0,22 \pm 0,02$ мкмоль/год ($P < 0,01$). Так само збільшувалася продукція гексозамінів: з $1,6 \pm 0,07$ мкмоль/мл у контролі до $2,38 \pm 0,02$

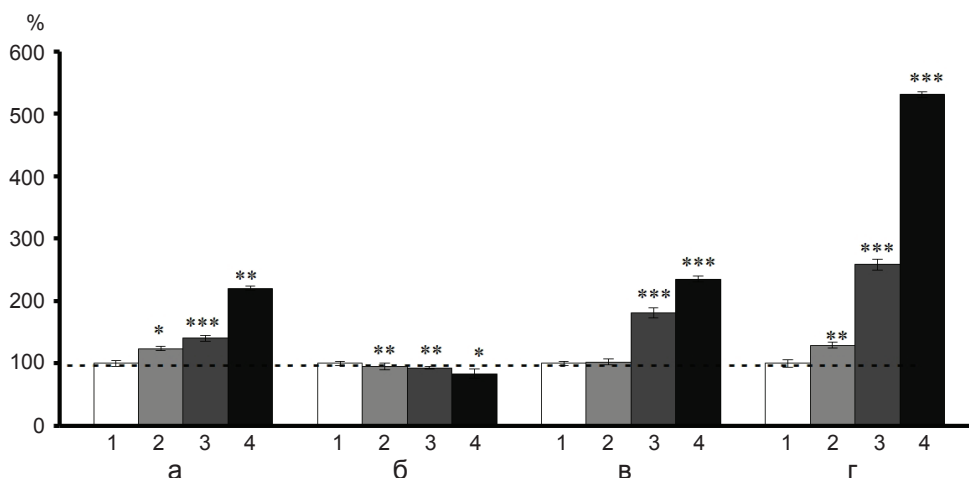


Рис. 1. Зміни показників шлункової секреції у щурів з перев'язаним пілорусом після внутрішньошлункового введення корвітину в різних дозах: а – об'єм шлункового соку, б – рН шлункового соку, в – концентрація хлористоводневої кислоти, г – загальна продукція хлористоводневої кислоти; 1 – контроль (фізіологічний розчин), 2, 3, 4 – корвітин у дозах 10, 3, 20, 4, 40 мг/кг відповідно. За 100 % прийняті значення в інтактній групі тварин (контроль). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ порівняно з контролем

мкмоль/мл ($P < 0,01$) в експериментальній групі. У відповідь на 20 і 40 мг/кг корвітину продукція як цистеїну, так і гексозамінів не відрізнялася від такої інтактної групи тварин.

Порівняння об'ємної швидкості кровотоку в СОШ до і після введення корвітину засвідчило, що останній у дозі 10 мг/кг викликав збільшення цього показника з $47,8 \pm 2,7$ до $77,75 \pm 6,26$ мл/хв · 100 г тканини ($P < 0,01$), при дозі 20 мг/кг вірогідних відмінностей не

спостерігали: $41,9 \pm 3,4$ щодо $36,8 \pm 2,7$ мл/хв · 100 г тканини, проте коли в шлунок препарат надходив у дозі 40 мг/кг, то об'ємна швидкість кровотоку в СОШ зменшувалася з $68,0 \pm 6,3$ до $26,9 \pm 0,5$ мл/хв · 100 г тканини ($P < 0,001$; рис. 3).

Шлунковий слиз, який утворюється поверхневими епітеліальними клітинами СОШ, захищає стінку шлунка від механічних і хімічних ушкоджуючих впливів. Він може

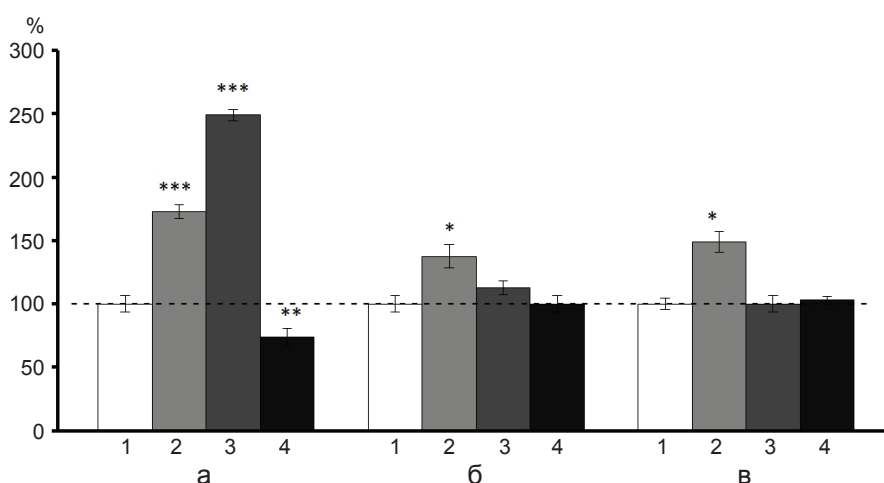


Рис. 2. Вплив корвітину на продукцію загального білка (а), гексозамінів (б) та цистеїну (в) у шлунку щура з перев'язаним пілорусом: 1 – інтактна група тварин (контроль); 2, 3, 4 – корвітин в дозах 10; 20 і 40 мг/кг відповідно. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ – порівняно з контролем

діяти як антиоксидант, нейтралізуючи вільні кисневі радикали СОШ. Протекторні можливості слизового бар'єра залежать не лише від його хімічної структури, але й від кількості чи товщини шару, який покриває поверхню СОШ. Зменшення кількості слизу робить останню вразливою до дії кислоти, аспірину чи медіаторів стресу [12]. Коли кисневі радикали генеруються поверхневим епітелієм, що містить слиз, то останній може їх вимивати. Навіть якщо слизопродукуючі клітини ушкоджуються екстрацелюлярними кисневими радикалами, внутрішньоклітинний слиз може вивільнитися в шлунок і знешкодити їх [13]. Перев'язування пілоруса супроводжується порушенням шлункового слизового бар'єра [14]. Гексозаміни є важливими компонентами шлункового слизу. В експерименті вони інактивують вільні радикали, нормалізують біосинтез білка, активність пепсину та кислотність шлункового соку. Їх також можна віднести до активних агентів травного процесу в шлунку, оскільки вони абсорбують травні ферменти. Тому зменшення кількості слизу в шлунку є передумовою не лише підвищення вразливості СОШ до дії шкідливих агентів як ендогенних, так і екзогенних, але й порушення процесу травлення [12, 15].

Шлунковий сік містить до 20 вільних амінокислот, концентрація яких тут менша,

ніж у плазмі крові. Обраний нами метод хроматографії дає змогу виявити їх у повному складі. Амінокислоти накопичуються в шлунку внаслідок секреції з клітин СОШ і внутрішнього місцевого гідролізу протеїнів і пептидів протеазами, які є в шлунковому соку. Їх вивільнення в порожнину шлунка не залежить від активності блукаючого нерва і продукції ХК [16]. З усіх виявлених нами амінокислот (19) ми розраховували лише продукцію однієї – цистеїну. Захисні властивості притаманні як цистеїну, так і сполукам, що з нього утворюються, зокрема глутатіону. Разом з простагландинами і поліамінами він є ендогенним протектором навіть при його мінімальній кількості в СОШ [17].

Кровотік, як і слиз, і сульфгідрильні сполуки, відіграє важливу роль у збереженні цілісності внутрішньої поверхні шлунка. Кров, що циркулює в мікросудинах СОШ, транспортує до клітин кисень, а також макро- і мікронутрієнти (білки, жири, вуглеводи, мінерали та вітаміни), необхідні для підтримання нормальної життєдіяльності та забезпечення функцій клітин, та виводить токсичні метаболіти. Вся СОШ пронизана густою капілярною сіткою, особливо поблизу шлункових залоз і поверхневих клітин, що продукують слиз [18]. Від стану кровотоку залежить її нормальне функціонування, тому зрозуміло,

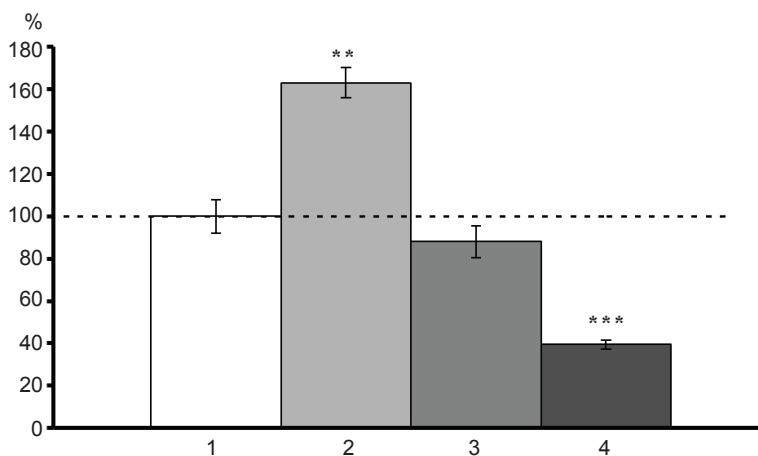


Рис. 3. Зміни об'ємної швидкості кровотоку в слизовій оболонці шлунка щурів (у відсотках від вихідного рівня – 1) після внутрішньошлункового введення корвітину в дозах 10 мг/кг – 2, 20 мг/кг – 3 та 40 мг/кг – 4. ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем

що фактори, які можуть його змінювати, будуть опосередковано впливати на всю СОШ. У попередній праці при використанні корвітину в дозах 2,5 і 5 мг/кг ми спостерігали стимуляцію секреції гексозамінів і цистеїну в порожнину шлунка на тлі дозозалежного збільшення об'ємної швидкості кровотоку в СОШ, проте як концентрація білка, так і продукція ХК не виходили за межі норми [7]. Дані літератури свідчать, що кверцетин в малих дозах захищає клітини від окисдаивних ушкоджень, а у великих – навпаки, може вступати в реакції редокс-циклу в клітинних системах, діючи як прооксидант (генерує H_2O_2) [3, 19]. В експерименті на щурах було встановлено, що внаслідок застосування кверцетину в підвищених кількостях у тканинах накопичуються продукти його аутооксидзації, які мають хіноїдальну природу та можуть реагувати в клітинах з глутатионом, змінюючи структуру та зменшуючи кількість активних молекул останнього [20].

Результати проведеної роботи свідчать, що у відповідь на введення в шлунок 10 і 20 мг/кг корвітину вміст протеїнів зростав, проте знижувався при дозі 40 мг/кг. Зменшення продукції білка в шлунку збігалось з різким погіршенням кровопостачання СОШ, а разом з цим – і надходженням амінокислот, які необхідні для синтезу білкових молекул. Одночасно з поступовим збільшенням кількості корвітину на одиницю маси зростало надходження ХК у порожнину шлунка. Незважаючи на те, що збільшувався об'єм шлункового соку, концентрація ХК істотно зростала, що вказує на її гіперсекрецію. Для пояснення тих змін у функціонуванні шлунка, які ми спостерігали при збільшенні дози корвітину, зокрема, послаблення швидкості кровотоку, гіперсекрецію ХК, можна залучити дані інших авторів, які свідчать, що в малих концентраціях кверцетин стимулює синтез простагландинів, проте збільшення його дозування викликало протилежні ефекти, тобто зменшення їх продукції [21]. Як відомо, простагландини беруть участь у

регуляції багатьох функцій шлунка, включаючи кровотік у його слизовій, секрецію слизу та ХК, зокрема простагландину E_2 [18, 22]. Згідно з даними Чіезе [23], одержаних *in vitro*, велика кількість кверцетину (220 мкмоль/л) пригнічує активність ендотеліної NO-синтази, а отже і продукцію NO. Як відомо, останній є тим фактором, який, з одного боку, регулює швидкість кровотоку в СОШ [24], а з іншого – кислу шлункову секрецію [25]. З продукцією NO в шлунку також тісно корелюють синтез і секреція гексозамінів [26]. Звісно, до тих змін, котрі викликав корвітин у функціонуванні шлунка щура і які ми спостерігали, можуть бути причетні й інші механізми, для виявлення яких варто продовжити наші дослідження.

Одержані нами результати свідчать про те, що корвітин, уведений у шлунок щура з перев'язаним пілорусом в дозах більших, ніж 10 мг/кг, поступово призводить до значного послаблення швидкості кровотоку в СОШ, порушує нормальний синтез загального білка та викликає гіперсекрецію ХК у порожнину шлунка, що може спричинювати як порушення цілісності СОШ, так і процесу перетравлювання їжі.

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

ИЗМЕНЕНИЯ В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЖЕЛУДКА КРЫСЫ ПОСЛЕ ИНТРАГА- СТРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ КОРВИТИНА В ПОВЫШЕННЫХ ДОЗАХ

В результате внутрижелудочного введения корвитина в дозах 10, 20 и 40 мг/кг дозозависимо увеличивались такие показатели желудочной секреции, как объем желудочного сока и общая продукция хлористоводородной кислоты (ХК). Усиление продукции гексозаминов и цистеина наблюдалось лишь тогда, когда исследуемый препарат вводили в дозе 10 мг/кг, а при больших количествах они находились на уровне контрольных значений. Продукция белка возрастала в ответ на действия 10 и 20 мг/кг корвитина, однако становилась ниже контрольных значений после введения 40 мг/кг препарата. Объемная скорость кровотока в слизистой оболочке желудка (СОЖ) возрастала после использования корвитина в дозе 10 мг/кг, не отличалась от исходного уровня после 20 мг/кг препарата и существенно

уменьшалась в ответ на 40 мг/кг флавоноида. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что разовое внутривентриальное применение корвитина в дозе 10 мг/кг активизирует работу защитных механизмов, в дозах 20 и 40 мг/кг не влияет на таковые, однако постепенно уменьшает скорость кровотока в СОЖ, вызывает нарушение синтеза белка и гиперсекрецию ХК в полость желудка, что может привести как к нарушению пищеварительного процесса, так и целостности СОЖ.

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

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

CHANGES IN GASTRIC FUNCTIONS IN RATS AFTER INTRAGASTRIC INTRODUCTION OF CORVITIN AT HIGH DOSES

Intragastric administration of corvutin at doses of 10, 20 and 40 mg/kg dose-dependently increased the volume of gastric juice and the total production of hydrochloric acid (HA). Amplification of hexosamines and cysteine production was observed only when the study drug was administered at a dose of 10 mg/kg. When corvutin was used at 20 and 40 mg/kg, these parameters were at the level of control values. Protein production increased in response to 10 and 20 mg/kg corvutin, but fell below the control values after administration of 40 mg/kg of the drug. The level of blood flow in the gastric mucosa increased following administration of 10 mg/kg corvutin, was not different from the baseline after 20 mg/kg of the drug and significantly decreased in response to 40 mg/kg of flavonoid. Our results indicate that a single intragastric application of corvutin at dose of 10 mg/kg activates gastric defense mechanisms. At 20 and 40 mg/kg, corvutin does not affect them but gradually reduces blood flow in gastric mucosa, causes a disturbance of protein synthesis and hypersecretion of HA into the cavity of the stomach, which can lead to disruption of the digestive process and the integrity of gastric mucosa.

Key words: stomach, gastric mucosa, corvutin, blood flow, gastric secretion, hydrochloric acid, protein, hexosamines, cysteine

Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine

REFERENCES

1. Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids of mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000;52:673-751.
2. Gutzeit HO, Henker Y, Kind B, Franz A. Specific interactions of quercetin and other flavonoids with target proteins are revealed by elicited fluorescence. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318(2):490-495.
3. Marozieni A, Nemeikaite-Ceniene A, Vidziunaite R, Ce-

- nas N. Correlation between mammalian cell cytotoxicity of flavonoids and the redox potential of phenoxyl radical/phenol couple. *Acta Biochim Pol* 2012;59(2):299-305.
4. Ranavat P, Pathak CM, Khanduja KL. A new perspective on the quercetin paradox in male reproductive dysfunction. *Phytother Res* 2013;27(6):802-10.
5. Kesarwani K, Gupta R, Mukerjee A. Bioavailability enhancers of herbal origin: an overview. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2013;4:253-266.
6. Mokhort NA, Shalamay AS, Frantsuzova SB. Study of pharmacotherapeutic properties dosage forms of quercetin. In: Moibenko AA. *Bioflavonoids as organoprotectors (quercetin, corvutin, quertin)*. Kiev: Naukova Dumka; 2012. p.74-117.
7. Vovkun TV, Yanchuk PI, Shtanova LY, Veselskiy SP, Baranowskii VA. Effect of Corvutin on secretory processes and blood flow in the gastric mucosa of rats. *Physiol Zh*. 2013;59(1):40-47.
8. Shay H, Komarov S, Fels SS, Meranze D, Gruenshtein M, Siple H. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterol*. 1945;5:43-61.
9. Kochetkov GA. *A practical guide to enzymology*. Moscow: Higher School; 1980. 272 p.
10. Korobeinikova EM, Mescherynova TV. Determination of free amino acids in the serum and urine of healthy children. *Lab Work* 1981;4:221-224.
11. Yanchuk PI, Palatniy TP, Rusinchuk YI. Modified electrode for registration of local blood flow in the gastric mucosa by hydrogen clearance. *Rus Physiol J*. 2005;91(9):1108-1110.
12. Cross C, Halliwell B, Allen A. Antioxidant protection: a function of tracheobronchial and gastrointestinal mucus. *Lancet*. 1984;1:1328 -1330.
13. Seno K, Joh T, Yokoyama Y, Itoh M. Role of mucus in gastric mucosal injury induced by local ischemia/reperfusion. *J Lab Clin Med* 1995;126(3):287-293.
14. Sairam K, Rao ChV, Babu DM, Kumar V, Agrawal VK, Goel RK. Antiulcerogenic activity of methanol extract of *Emblia officinalis*. *J Ethnopharm* 2002;82(1):1-9.
15. Santhosh S, Anandan R, Sini TK, Mathew PT. Protective effect of glucosamine against ibuprofen-induced peptic ulcer in rats. *J Gastroenter Hepatol*. 2007;22(6):949-53.
16. Komorowska M, Szafran H, Szafran Z, Popiela T. Free amino acids in basal and vagally stimulated gastric secretion. *Acta Physiol Pol* 1989;40(5):496-503.
17. Szabo S, Nagy L, Plebani M. Glutathione, protein sulfhydryls and cysteine proteases in gastric mucosal injury and protection. *Clin Chim Acta* 1992;206(1):95-105.
18. Laine L, Takeuchi K, Tarnawsky A. Gastric mucosal defence and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterol* 2008;135(1):41-60.
19. Robaszekiewicz A, Balcerzyk A, Bartosz G. Antioxidative and prooxidative effects of quercetin on A549 cells. *Cell Biol Int*. 2007;31(10):1245-50.
20. Dunnick JK, Hailey JR. Toxicity and carcinogenicity studies of quercetin, a natural component of foods. *Fundam Appl Toxicol*. 1992;19(3):423-31.
21. Banerjee N, Van der Vliet A, Ziboh VA. Downregulation

- of COX-2 and iNOS by amentoflavone and quercetin in A549 human lung adenocarcinoma cell line. Prostaglandin Leukotr Essent Fatty Acids. 202;66 Suppl 5:485-92.
22. Araki H, Ukawa H, Sugawa Y, Yagi K, Suzuki K, Takeuchi K. The roles of prostaglandin E receptor subtypes in the cytoprotective action of prostaglandin E₂ in rat stomach. Aliment Pharm and Ther. 2000;14 Suppl 1:116-124.
23. Chiesi M, Shwaller R. Inhibition of constitutive endothelial NO-synthase activity by tannin and quercetin. Biochem Pharm. 1995;49(4):495-501.
24. Whittle BJ. Neuronal and endothelium-derived mediators in the modulation of the gastric microcirculation^integrity in the balance. Br J Pharmacol. 1993;110:3-17.
25. Shtanova LY. Effects of exogenous and endogenous nitric oxide on gastric acid secretion in rats. Physics of the Alive. 2008;16(1):128-133.
26. 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):393-400.

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

Матеріал надійшов до
редакції 25.10.2013