

О.С. Заячківська

Молекулярні механізми цитопротекторного впливу проантоціанідинів рослинного походження при пошкодженнях слизової оболонки шлунка

Исследовали влияние растительных проантоцианидинов экстракта зерен грейпфрута на молекулярные механизмы резистентности слизистой оболочки желудка (СОЖ) во время этанолового и стресс-индуцированного повреждения у крыс. Показано, что потребление животными экстрактов в дозозависимый способ (8–64 мг/кг) приводит к уменьшению площади повреждения СОЖ (ED_{50} – 28 мг/кг для этанолового и 36 мг/кг для стресс-индуцированного повреждений), а также к улучшению скорости желудочного кровотока, антирадикальному влиянию, активизации синтеза простаноидов СОЖ и антиоксидантной защиты.

ВСТУП

Серед наукових проблем сьогодення особливе місце займають молекулярні механізми цитопротекції системи травлення, пов'язані з базальною функціональною активністю локальної стрес-лімітуючої системи ефекторних структур. Гомеостаз мікросередовища органів травлення (клітин стромы, судин і крові) забезпечується універсальними механізмами міжклітинної взаємодії чинників мембранного походження згаданої системи простагландинів–циклооксигенази, про- та антиоксидантного балансу, ендотелійзалежної активності оксиду азоту (NO), стрес-білків теплового шоку, аденозинергічної активності, а також повноцінним нейрогуморальним функціонуванням [1]. Множинна дія етіологічних чинників пошкодження слизової оболонки шлунка (СОШ) відбувається через спільний шлях альтерації локальної стрес-лімітуючої системи. Особливий інтерес викликає можливість застосування рослинних засобів як цитопротекторів, оскільки їхня дія лише токсична [2]. До позитивних ефектів рослинних цитопротекторів нале-

жить широкий спектр захисного впливу, властивість швидко метаболізуватися, змінювати чутливість клітин до різних лігандів, витіснити ксенобіотики з відповідних білків-транспорттерів, рецепторів, ензимів, відсутність віддаленої побічної дії [5]. Оскільки такі побічні дії антисекреторних препаратів (блокаторів протонної помпи, H_2 -блокаторів гістамінових рецепторів, M_2 -холінолітиків), як атрофія СОШ, гіперплазія ентерохромафінних клітин і гіперпродукція гастрину, порушення мікробіоценозу та небезпечні наслідки цих явищ, обмежують їхнє застосування, існує потреба в пошуку та вивченні моделювального впливу рослинних гастропротекторів на резистентність СОШ. Численні дослідження показали виразний цитопротекторний вплив проантоціанідинів – метаболітів рослинного походження, що є полімерами флаван-3-олів, які також відомі як конденсовані таніни та містяться в різноманітних фруктах, овочах, горіхах, зернятах, квітах, корі [5, 9, 13, 17]. Нарінгенін – проантоціанідин грейпфрута (*Citrus paradise*) відомий завдяки своєму антиоксидантному впливу [5, 18], згодом доведено його антибакте-

© О.С. Заячківська

ріальну [12, 17, 19], цитопротекторну [7, 14], антиатеросклеротичну [11], протизапальну та вазотропну [10] дії. Водночас встановлено, що проантоціанідини модулюють активність фосфоліпази А2, циклооксигенази, ліпооксигенази, є промоторами вуглеводного метаболізму [20]. Простий перелік лише основних властивостей проантоціанідинів вказує на необхідність детального вивчення їх ефектів і механізмів дії.

Мета нашої роботи – дослідження впливу екстракту зернят грейпфрута на СОШ і шлунковий кровотік у щурів в умовах індукції топічного (етанол) і нетопічного (стрес) ураження, а також особливостей стану системи простагландинів – циклооксигенази та NO, активності супероксиддисмутази (СОД) і процесу ліпопероксидації при різних варіантах модуляції локальної стреслімітуючої системи.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на білих лабораторних дорослих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г з дотриманням Європейської конвенції щодо гуманного відношення до тварин. Тварин утримували за умов віварію на стандартному раціоні в індивідуальних клітках Боллмана для попередження копрофагії. Гострі топічні ураження СОШ моделювали внутрішньошлунковим введенням тварині 1 мл 100%-го етанолу за допомогою спеціальної орогастральної металевої трубки, нетопічні – з використанням стандартної методики (3,5-годинний) водноімобілізаційного стресу. Щурам контрольної групи внутрішньошлунково вводили плацебо (1 мл фізіологічного розчину на кожну тварину) за 30 хв до моделювання пошкодження СОШ, щурам інших груп – екстракт зернят грейпфрута (Citro-kvarqu, “HERB-PHARMA”, spol s.r.o., “Welke Ludince”, Словачія) за добу 8, 16, 32, 64 мг/кг для визначення ефективної цитопротек-

торної дози препарату. Через 1 год після моделювання ураження тваринам під анестезією (пентобарбітал, 50 мг/кг) проводили лапаротомію та експонували шлунок для дослідження швидкості шлункового кровотоку за допомогою лазерного доплерівського флоуметра (RBF-2, “Biotechnical Science”, Японія). Електроди накладали на неушкоджені ділянки передньої та задньої стінки шлунка. Швидкість шлункового кровотоку вимірювали у трьох місцях, отримані результати обраховували та подавали у відсотках відносно значень контрольних тварин. Після вимірювання шлункового кровотоку та етаназії тварин шлунок видаляли, промивали водою й обраховували площу гострих уражень на СОШ методом планіметрії. Для встановлення ролі сенсорних аферентних нервів у механізмах пошкодження СОШ використовували тварин з капсаїциновою денервацією, яким за 2 тиж до індукування ураження вводили підшкірно протягом 3 діб капсаїцин (“Sigma Co.”, Польща) в дозах 25, 50 і 50 мг/кг. Усі ін’єкції капсаїцину виконано під ефірним наркозом для нейтралізування порушень дихання. Для перевірки ефективності кансаїцинової денервації застосовували інстиляцію 0,1 мг/мл розчину капсаїцину в око кожного щура та підраховували захисні рухи-витирання. Для порівняння цитопротекторної дії екстракту зернят грейпфрута під час капсаїцинової денервації також використовували кальцитонін-генспоріднений пептид (CGRP) у дозі 10 мкг/кг підшкірно. Для модуляції активності системи простагландини–циклооксигенази вводили неселективний і селективний блокатори циклооксигенази: індометацин (5 мг/кг, внутрішньоочеревинно) та рофекоксиб (10 мг/кг, внутрішньоочеревинно) відповідно, а також синтетичний аналог простагландин (ПГ)E₂ (16,62-диметил-(ПГ)E₂ мкг/кг, внутрішньошлунково). Для вивчення системи NO використовували інгібітор N^G-нітро-L-аргінін (L-NNA, 20 мг/кг,

внутрішньоочеревинно), який також вводили в поєднанні з L-аргініном (200 мг/кг, внутрішньошлунково).

У гомогенатах СОШ визначали вміст (ПГ)E₂ за допомогою радіоімунологічного методу, виражаючи в нанограмах щодо маси тканини. Оцінку про- та антиоксидантної системи проводили колориметричним методом, вимірюючи вміст малонового діальдегіду (МДА) в гомогенаті СОШ (центрофугування при 4 °С протягом 10 хв); отримані супернатанти зберігали при -80 °С до спектрофотометрії) при 37 °С на довжині хвилі 586 нм. Для визначення активності головного ензиму антиоксидантного захисту – СОД у СОШ застосовували набір СОД 525 (“OXIS International, Inc.”, США). Спочатку шлунок промивали 0,9%-м розчином NaCl, що вміщував гепарин (0,16 мг/мл) для видалення еритроцитів, далі зразки тканин переносили на фільтрувальний папір, зважували та остаточно гомогенізували в 400 мкл стандартного фосфатного буферного розчину (рН 7,4) у змішувачі для тканин (Ultra Turax, “Janke and Kunkel GmbH Co.”, Німеччина). Принцип вимірювання активності СОД ґрунтується на індукованому збільшенні швидкості самоокиснення 5, 6, 6б, 11в-тетрагідро-3,9,10-тригідробензофлюрену з максимумом абсорбції на довжині хвилі 525 нм при 37 °С. Етанол-хлороформну екстракцію застосовували для інактивування Mn-СОД та Fe-СОД і підтвердження специфічності до Cu/Zn-СОД. Для визначення експресії СОД у СОШ застосовували полімеразну ланцюгову реакцію за допомогою зворотної транскрипції. Зразки СОШ видаляли швидко зіскрібаючи за умов охолодження, і та негайно заморожували рідким азотом і зберігали до використання при -80 °С. Тотальну РНК із зразків СОШ виділяли гуанідинізоціанатним методом за допомогою набору для екстракції Stratagene (“Stratagene GmbH”, Німеччина). Для переводу тотальної клітинної РНК 5 (мкг) у кДНК використовували

вали 200 ОД Strata Script™ зворотну транскриптазу (“Stratagene GmbH”, Німеччина) й оліго-(dT)-праймери (“Stratagene GmbH”, Німеччина). Після зворотної транскрипції, активність транскриптази припиняли нагріванням і зберігали кДНК при -20 °С до полімеразної ланцюгової реакції. Для 496-по фрагмента СОД проведено ампліфікацію полімеразної ланцюгової реакції з використанням двох олігонуклеотидних праймерів для СОД. Допоміжним прямим праймером для СОД був 5’CGAGTTATGGCGACGAAG3’, протилежно спрямованим – 5’GTCAGCAGTCAGTCACATTGCC3’. Для СОД і в-актину використовували праймери фірми “Biometra” (Німеччина). Ампліфікацію в-актину (Clon Tech, “Palo Alto”, США), (764-по) у інтактних щурів проводили на тих самих зразках для підтвердження цілісності РНК. Ампліфікацію ДНК проводили в гіпертермічних умовах (денатурацію при 94 °С протягом 1 хв, анеалінг при 60 °С протягом 45 с, екстензію при 72 °С протягом 45 с). Кількість ампліфікаційних циклів для СОД була 29. Аналіз кожного продукту полімеразної ланцюгової реакції (8 мкл) проводили після забарвлення спеціальним (флуоресцентним) барвником за допомогою електрофорезу в агарозі в ультрафіолетовому світлі. Локалізацію продукту полімеразної ланцюгової реакції підтверджували за допомогою стандартного 100-по драбинчастого маркера (“Giblo BRL/Life Technologies”, Німеччина). Інтенсивність смуг виявляли напівкількісним методом за допомогою денситометра (“LKB, Ultrascan”, Швеція) та швидко фотографували гель під час ультрафіолетової транслюмінації. Інтенсивність продуктів полімеразної ланцюгової реакції вимірювали за допомогою відеосистеми візуального аналізу (Kodak Digital Science). Сигнали СОД мРНК стандартизовано відносно сигналів в-актину мРНК для кожного зразка і результати подано як співвідношення активності СОД мРНК до в-актину мРНК.

Результати досліджень аналізували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з визначенням критерію t Стьюдента між середніми значеннями. Значення $P < 0,05$ вважали достовірними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На рис. 1,а показано дозозалежний вплив

екстракту зернят грейпфрута на середню площу уражень СОШ і зміни швидкості шлункового кровотоку за умов дії 100%-го етанолу. Останній спричинював типові некротичні пошкодження різної глибини з середньою площею $86 \text{ мм}^2 \pm 5 \text{ мм}^2$ і зменшував швидкість шлункового кровотоку на 38 % (вплив плацебо) в порівнянні з інтактними тваринами. Введення екстракту

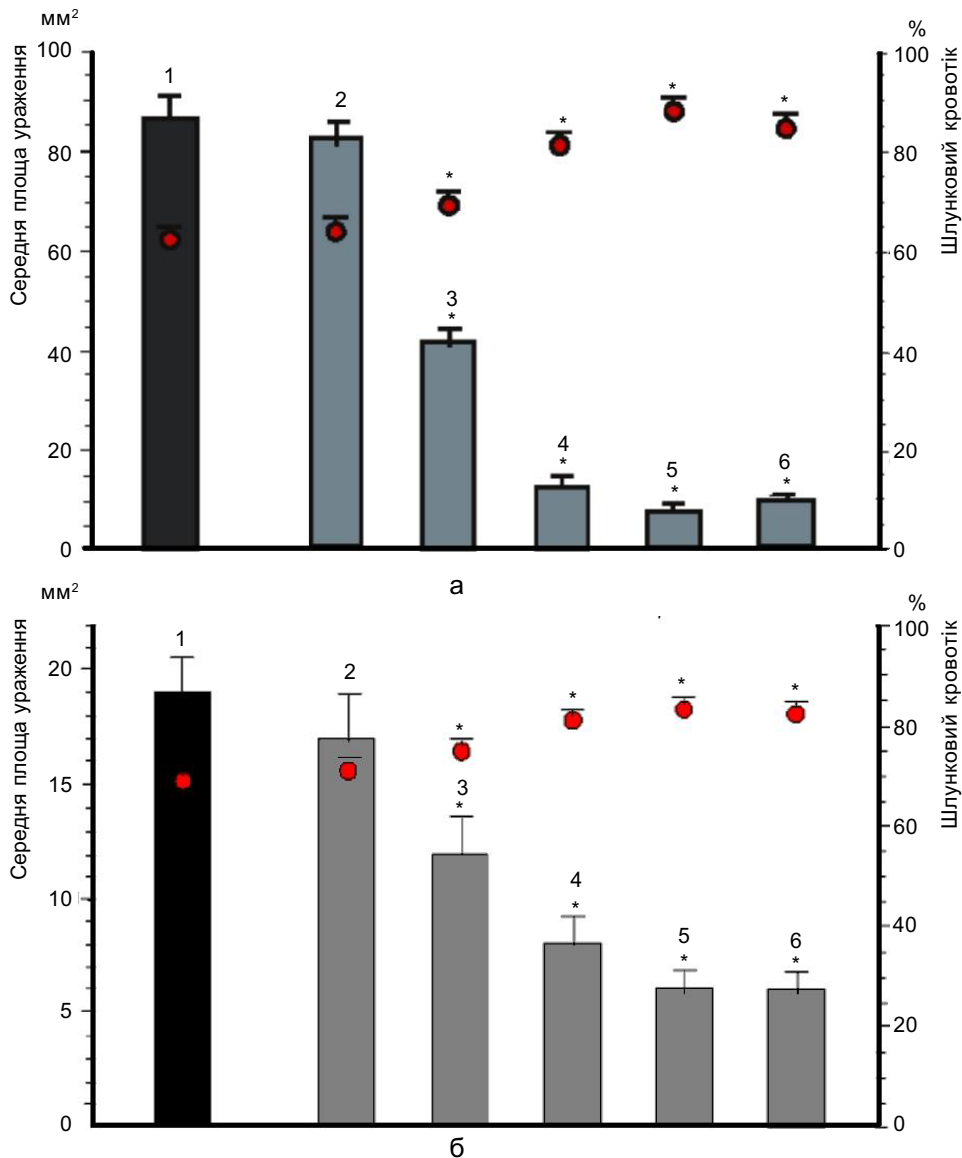


Рис. 1. Дозозалежний вплив екстракту зернят грейпфрута (від 8 до 64 мг/кг) і 16,62 диметил простагландину E₂ на середню площу ураження слизової оболонки шлунка та зміни швидкості шлункового кровотоку щурів, викликані дією етанолу (а) та водно-імобілізаційного стресу (б): 1 – плацебо, 2, 3, 4, 5 – введення екстракту зернят грейпфрута 8, 16, 32 і 64 мг/кг відповідно, 6 – введення 16,62-диметил простагландину E₂ (5 мг/кг).

* $P < 0,05$ різниця достовірна відносно контролю

Таблиця 1. Вплив екстракту зернят грейпфрута (32 мг/кг) на загальну площу ураження слизової оболонки шлунка та зміни швидкості шлункового кровотоку у щурів різних експериментальних груп (M±m, n = 6–8)

Схема досліджу	Середня площа ураження, мм ²	Швидкість шлункового кровотоку, %
	Без введення L-NNA	
Плацебо	82±5	63±3
Екстракт зернят грейпфрута	8±1,5*	81±4*
	Введення L-NNA	
Плацебо	88±4	58±3
Екстракт зернят грейпфрута	76±3**	66±5**
L-аргінін та екстракт зернят грейпфрута	12±2***	79±3***

* P<0,05 порівняно з плацебо, ** P<0,05 порівняно з відповідною групою без введення L-NNA, *** P<0,05 порівняно з відповідною групою без введення L-аргініну.

зернят грейпфрута в дозі 28 мг/кг зменшувало на 50 % ураження (ЕД₅₀). Гастропротекторний вплив екстракту супроводжувався значним збільшенням швидкості кровотоку та був аналогічним до дії синтетичного аналога (ПГ)Е₂, який застосовували в такий самий спосіб (за 30 хв до внутрішньошлункового введенням етанолу). Отримані результати можна трактувати як посилення захисного муцинового бар'єра, пов'язаного з синтезом і вивільненням ПГ. Застосування екстракту за умов водно-імобілізаційного стресу (рис. 1,б), який викликав ерозивно-геморагічні ураження дрібно геморагічного та лінійного виду, виявило, що ЕД₅₀ становить 36 мг/кг. При цьому екстракт достовірно збільшував швидкість шлункового кровотоку у тварин, яким моделювали стресові пошкодження СОШ, причому гастропротекторний вплив проантіцианідинів був тотожним до (ПГ)Е₂. При модифікації синтезу ПГ екзогенно застосовували вплив блокаторів циклооксигенази: індометацин, який статистично достовірно суттєво зменшує синтез ендогенного (ПГ)Е₂ (близько 85 %), нівелює гастропротекторну дію екстракту зернят грейпфрута та погіршує шлунковий кровотік; рофекоксиб проявляє подібний, але менш виражений вплив (рис. 1, 2), що пояснюється високоспецифічною селективною антициклогеназною (циклооксигенази-2) дією та меншим гальмуванням синтезу

цитопротекторного (ПГ)Е₂. Наші результати збігаються з даними інших дослідників, які довели, що деякі флавоноїди стимулюють продукцію (ПГ)Е₂ внаслідок гальмування кислотопродукції через прямий вплив на активність Н⁺, К⁺-АТФази [6]. Інгібітор NO-синтази (NOS) L-NNA різко зменшував протекторний вплив екстракту зернят грейпфрута (32 мг/кг), що проявлялось у достовірному збільшенні площі уражень і зменшенні швидкості шлункового кровотоку при етанолових пошкодженнях СОШ (табл. 1). Додавання L-аргініну за умов дії екстракту відновлювало гастропротекцію та покращувало перфузію СОШ внаслідок ендотеліязалежного розслаблення її судин. Пошкодження судинного тонусу під впливом L-NNA та відновлення за умов поєднаної дії з L-аргініном демонструє виразний вазомодельований вплив на СОШ проантіцианідинів екстракту зернят грейпфрута. Подібні дані про реактивність судин були отримані іншими дослідниками [4]. Відомо про важливу роль капсаїцинчутливих нервів у гастропротекції та зміну активності системи NO–NOS у разі їхньої деаферентації [8]. Використання в дослідженнях щурів з капсаїциновою денервацією виявило, що як під час водно-імобілізаційного стресу (табл. 2) так і етанолового пошкодження [3] зареєстровано збільшення площі уражень СОШ і погіршення стану шлункового кровотоку

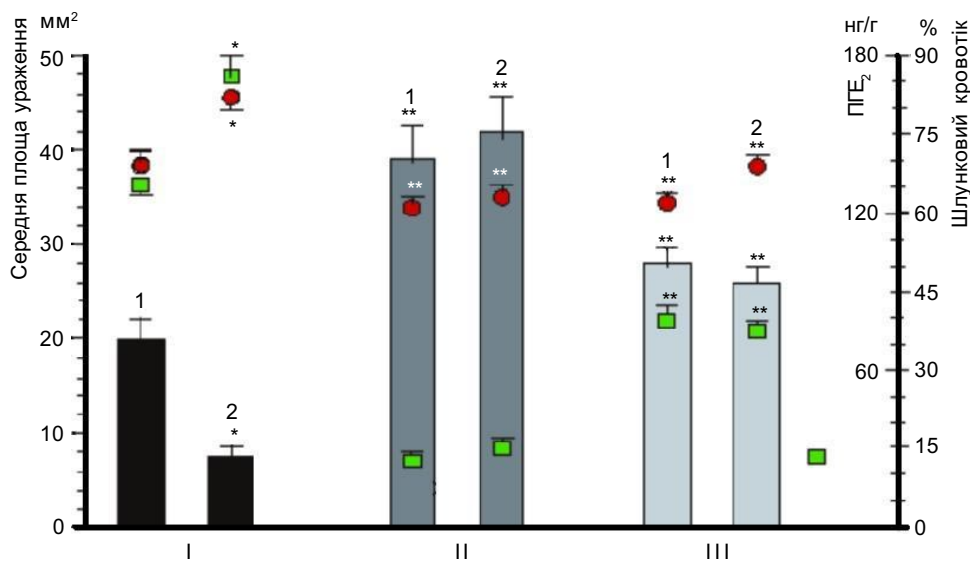


Рис. 2. Вплив екстракту зернят грейпфрута (32 мг/кг) на середню площу ураження слизової оболонки шлунка, зміни швидкості шлункового кровотоку та вміст простагландину E₂ (ПГЕ₂) в слизовій оболонці шлунка щурів, що споживали індометацин (5 мг/кг) і рофекоксиб (10 мг/кг) відносно контролю з плацебо на фоні дії водно-імобілізаційного стресу: 1 – плацебо, 2 – екстракт зернят грейпфрута; I – контроль, II – екстракт і індометацин, III – екстракт і рофекоксиб.

*P<0,05 різниця достовірна відносно контролю, ** P<0,05 різниця достовірна відносно відповідних значень тварин, що не споживали індометацин і рофекоксиб

порівняно з тваринами контрольної групи, яким не робили капсаїцинової денервації. Зважаючи на такі значні зміни резистентності СОШ, застосування екзогенного введення CGRP разом з екстрактом зернят грейпфрута достовірно відновлювало протекторний і гіперемічний ефекти рослинного проантоціанідину. Таким чином, результати досліджень доводять вазотроп-

ний вплив на СОШ рослинних проантоціанідинів при пошкодженнях різного генезу.

При вивченні системи про- та антиоксидантного захисту ми виявили в обох моделях пошкодження СОШ статистично значиме підвищення інтенсивності процесу ліпопероксидації під час введення плацебо. Так, у щурів вміст МДА збільшився до 14,8 нмоль/г ± 2,3 нмоль/г при тонічному

Таблиця 2. Зміни площі ураження слизової оболонки шлунка та швидкості шлункового кровотоку за умов введення екстракту зернят грейпфрута (32 мг/кг) у щурів з нормальною іннервацією та капсаїциновою денервацією (M±m, n = 6–8)

Схема досліджу	Середня площа ураження, мм ²	Швидкість шлункового кровотоку, %
Нормальна іннервація		
Контроль (плацебо)	18±3	67±4
Екстракт зернят грейпфрута	8±0,5*	78±3*
Капсаїцинова денервація		
Контроль (плацебо)	28±4	54±3
Екстракт зернят грейпфрута	16±3**	64±4**
Екстракт зернят грейпфрута та CGRP (10 мкг/кг)	9±1,3***	74±3***

* P<0,05 порівняно з плацебо, **P<0,05 порівняно з відповідною групою з нормальною іннервацією, *** P<0,05 порівняно з відповідною групою з капсаїциновою денервацією без введення CGRP.

ураженні (етанол) і $16,8 \text{ нмоль/г} \pm 2,3 \text{ нмоль/г}$ у разі нетонічного ураження (водно-імобілізаційний стрес) порівняно з інтактними тваринами ($0,5 \text{ нмоль/г} \pm 0,02 \text{ нмоль/г}$). Відомо, що новоутворені продукти мають мембранотоксичні властивості й цим пояснюються деструктивні явища СОШ описані вище. Екзогенний дозозалежний вплив екстракту зернят грейпфрута (16 мг/кг) супроводжувався достовірним зниженням вмісту МДА до $10,4 \text{ нмоль/г} \pm 2,8 \text{ нмоль/г}$, а при дозі 64 мг/кг – у разі етанолового пошкодження до $6,6 \text{ нмоль/г} \pm 0,7 \text{ нмоль/г}$ та з водно-імобілізаційного стресу до $8,8 \text{ нмоль/г} \pm 0,8 \text{ нмоль/г}$. Одночасно спостерігалися зміни активності СОД у гомогенаті СОШ. Нами виявлено, що цей показник у щурів, які отримували плацебо, різко знижується ($425 \text{ од/г} \pm 32 \text{ од/г}$, $P < 0,05$) порівняно з інтактними щурами ($733 \text{ од/г} \pm 43 \text{ од/г}$). Після введення екстракту зернят грейпфрута він підвищується, сягаючи максимуму $695 \text{ од/г} \pm 32 \text{ од/г}$ ($P < 0,05$) при дозі 64 мг/кг . Дослідження мРНК для СОД були також проведені за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, оскільки перевагою цього методу є висока точність і специфічність. Сила сигналу була суттєво більшою для СОШ інтактних тварин порівняно зі щурами, яким моделювали етанолове пошкодження і вводили фізіологічний розчин. Попереднє застосування екстракту зернят грейпфрута в дозозалежний спосіб ($16,32$ і 64 мг/кг) перед введенням етанолу призводило до посилення сигналу, що свідчить про потужне експресування мРНК СОД, а отже підтверджує виразну антиоксидантну активність проантоціанідинів екстракту зернят грейпфрута, що також доведено літературними даними [2, 5]. Водночас спостерігали достовірні зміни співвідношення мРНК СОД до мРНК β -актину у тварин, яким вводили екстракт зернят грейпфрута в порівнянні зі значеннями у щурів, що отримували фізіологічний розчин. Наші результати можна інтерпретувати, як такі,

що підтверджують антирадикальну дію екстракту зернят грейпфрута (зменшення вмісту МДА) та одночасне активування ключового ензиму антиоксидантного захисту – СОД, що призводить до цитопротекторного впливу на СОШ. Водночас засвідчено, що рослинні проантоціанідини сприяють розвитку більш тісної інтеграції дій інших компонентів локальної стрес-лімітуючої системи (система NO–NOS і простагландинів–циклооксигенази) для збільшення резистентності СОШ під час пошкодження.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що екстракт зернят грейпфрута створює ефективний гастропротекторний захист у разі пошкоджень СОШ різного генезу. Отримані результати дають можливість припустити, що використання рослинних проантоціанідинів призводить на молекулярному рівні до підвищення синтезу цитопротекторних простаноїдів, покращення ендотеліязалежної активності, антирадикальної дії та посилення генної експресії ензимів антиоксидантного захисту. Можливість модифікації синтезу ейказаноїдів, посилення мембраностабілізуючих, репаративних і білковосинтетичних процесів у клітинах і виразна антиоксидантна дія створює перспективу застосування проантоціанідинів для профілактики та лікування ерозивно-виразкових захворювань травної системи.

Дослідження виконано завдяки підтримці Інституту фізіології Ягелонського університету, м. Краків, Польща.

O.S.Zayachkivska

MOLECULAR MECHANISMS OF PLANT PROANTHOCYANIDINS CYTOPROTECTIVE ACTION ON GASTRIC LESIONS OF DIFFERENT GENESIS

The molecular defence mechanisms against ethanol- and stress-induced (WRS) gastric lesions under the action of plant

proanthocyanidins from grapefruit-seed extract (GSE) were investigated. Pre-treatment with GSE (8-64 mg/kg/day) in dose-dependent manner attenuated gastric lesions induced by 100% ethanol and WRS; the doses of GSE reducing these lesions by 50% (ID₅₀) were 28 and 36 mg/kg/day, respectively and this protective effect was similar to that obtained with PGE2 analogue. Lesions reduction was also accompanied by improvement of gastric blood flow, antiradical action, increased mucosal generation of PGE2, antioxidant activity.

Lviv National Medical University named after D. Galytskyi, Lviv, Ukraine.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гжегоцький М.Р., Заячківська О.С. Роль капсаїцин-чутливих сенсорних нервів та оксид азоту у гастропротекції, індукованій екстрактом насіння амаранту // Експерим. і клін. фізіологія та біохімія. – 2004. – 4. – С.92–95.
2. Зиновьева В.Н., Спасов А.А. ДНК-протекторная активность природных и синтетических антиоксидантов. – Биомед. химия. – 2004. – 50 (3). – С.231–242.
3. Заячківська О.С. Вплив кальцитонінгенспродіреного пептиду на гастропротекцію, індуковану екстрактом грейпфрута // Експерим. і клін. фізіологія та біохімія. – 2005. – 4. – С. 44–49.
4. Сагач В.Ф., Присяжна О.Д., Ткаченко М.М., Коцюрuba А.В. Вплив L-аргініну на функціональну активність ендотелію за умов експериментального цукрового діабету // Фізіол. журн. – 2005. – 51, № 2. – С.3–7.
5. Ariga T. The antioxidative function, preventive action on disease and utilization of proanthocyanidins // Biofactors. – 2004. – 21(1–4). – P.197–201.
6. Beil W., Birkholz C., Sewing K.F. Effects of flavonoids on parietal cell acid secretion, gastric mucosal prostaglandin production and Helicobacter pylori growth // Arzneimittelforschung. – 1995. – 45. – P. 697–700.
7. Blankson H., Grotterod E.M., Seglen P.O. Prevention of toxin induced cytoskeletal disruption and apoptotic liver cell death by the grapefruit flavonoid, naringin // Cell Death Differ. – 2000. – 7. – P.739–746.
8. Dembinski A., Warzecha Z., Ceranowicz P. et al. Role of capsaicin-sensitive nerves and histamine H1, H2, and H3 receptors in the gastroprotective effect of histamine against stress ulcers in rats // Eur. J. Pharmacol. – 2005. – 31; 508 (1–3). – P.211–221.
9. Dixon R.A., Xie D.Y., Sharma S.B. Proanthocyanidins – a final frontier in flavonoid research? // New Phytol. – 2005. – 165(1). – P.9–28.
10. Folts J.D. Potential health benefits from the flavonoids in grape products on vascular disease // Adv. Exp. Med. Biol. – 2002. – 505. – P. 95–111.
11. Gorinstein S., Caspi A., Libman I. et al. Red Grapefruit Positively Influences Serum Triglyceride Level in Patients Suffering from Coronary Atherosclerosis: Studies in Vitro and in Humans // J. Agric. Food Chem. – 2006. – 54 (5). – P. 1887–1892.
12. Heggers J.P., Cottingham J., Gusman J. et al. The effectiveness of processed grapefruit-seed extract as an antibacterial agent: II. Mechanism of action and in vitro toxicity // J. Altern. Compl. Med. – 2002. – 8. – P. 333–340.
13. Iwasaki Y., Matsui T., Arakawa Y. The protective and hormonal effects of proanthocyanidin against gastric mucosal injury in Wistar rats // J. Gastroenterol. – 2004. – 39(9). – P.831–837.
14. Kanno S., Shouji A., Asou K., Ishikawa M. Effects of naringin on hydrogen peroxide-induced cytotoxicity and apoptosis in P388 cells // J. Pharmacol. Sci. – 2003. – 92. – P.166–170.
15. Konturek S.J., Drozdowicz D., Konturek P.C. et al. Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts // J. Physiol. and Pharmacol. – 2005. – 56 (1). – P.219–231.
16. Kwiecien S., Brzozowski T., Konturek P.C. et al. The role of reactive oxygen species and capsaicin-sensitive sensory nerves in the pathomechanisms of gastric ulcers induced by stress // Ibid. – 2003. – 54. – P. 423–437.
17. Leitao D.P., Polizello A.C., Ito I.Y., Spadaro A.C. Antibacterial screening of anthocyanic and proanthocyanic fractions from cranberry juice // J. Med. Food. – 2005. – 8(1). – P.36–40.
18. Proteggente A.R., Pannala A.S., Paganga G. et al. The antioxidant activity of regularly consumed fruit and vegetables reflects their phenolic and vitamin C composition // Free Radic Res. – 2002. – 36. – P. 217–233.
19. Reagor L., Gusman J., McCoy L. et al. The effectiveness of processed grapefruit-seed extract as an antibacterial agent: I. An in vitro agar assay // J. Altern. Complement Med. – 2002. – 8. – P.325–332.
20. Tirillini B. Grapefruit: the last decade acquisitions // Fitoterapia. – 2000. – 71(1). – P.S29–S37.

Львів. нац.мед. ун-т ім. Данила Галицького

Матеріал надійшов до редакції 5.04.2006