

УТИЦАЈ БИЉАКА НА РАЗВОЈ СТРЕС УЛКУСА

Јанићијевић Худомал С.¹, Декански Д.², Рашић Ј.¹

¹Институт за фармакологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

²R&D Институт, Галеника а.д. Београд

EFFICACY OF PLANT KINGDOM ON STRESS - ULCER DEVELOPING

Јанићијевић Худомал С.¹, Декански Д.², Рашић Ј.¹

¹Institute of pharmacology, Medical faculty, Pristina, Kosovska Mitrovica

²R&D Institute, Galenika a.d. Belgrade

SUMMARY

Despite progress in conventional pharmacology in producing effective drugs, the plant kingdom might provide a useful source of new anti-ulcer compounds for development pharmaceutical entities or, alternatively, as simple dietary adjuncts to existing therapies. Botanical compounds with anti-ulcer activity include flavonoids (i.e. quercetin, naringin, silymarin, anthocyanosides, sophoradin derivatives) saponins (i.e. from *Panax japonicus* and *Kochia scoparia*), tannins (i.e. from *Linderae umbellatae*), gums and mucilages (i.e. gum guar and myrrh). This article reviews the gastro-protective and anti-ulcer properties of the most commonly employed herbal medicines and their identified active constituents. Among herbal drugs, liquorice, aloe gel and capsicum (chilli) have been used extensively and their clinical efficacy documented, but the documented literature has centred primarily on pharmacological action in experimental animals.

Keywords: Stress-ulcer; Gastro-protective effects, Plant kingdom.

САЖЕТАК

Упркос напретку фармакологије у производњи лекова, биљке могу бити извор нових антиулкусних једињења, значајних или за развој нових фармацеутских облика, или као додатак постојећој терапији, или исхрани. У биљне компоненте са антиулкусним деловањем спадају пре свега: флавоноиди (кверцетин, нарингин, силимарин, антоцијанозиди, софородин деривати), сапонини пореклом из *Panax japonicus* и *Kochia scoparia*, танини из *Linderae umbellatae*, лепљиве и муцилагинозне супстанце (гуар-гума и мира). У овом прегледу говори се о гастро-протективним и антиулкусним активним компонентама из биљака, које травари традиционално користе. Иако се сладић, алоја гел и капсаицин увелико употребљавају, а њихова ефикасност је и клинички потврђена, издвојили смо само оне биљке и фитогене биомолекуле чија је ефикасност доказана у експериментима на животињама.

Кључне речи: Стрес-улкус, Гастропротекција, Биљке.

УВОД

Етнофармаколошке студије говоре о многим биљним компонентама које имају антиулкусно деловање. Постоје биљни продукти који имају велику терапијску ефикасност а малу токсичност. Супстанце као што су флавоноиди, аесцин, алоја гел и многе друге, поседују и антиулкусно и антиинфламаторно деловање, па су терапијски значајне јер многи антиинфламаторни лекови показују улцерогено дејство.

Оштећења на желудачној слузници настају као последица поремећаја равнотеже агресивних (хлороводонична киселина и пепсин) и одбрамбених фактора (мукозна баријера). Многобројни фактори укључени су у патогенезу стрес-улкуса, али дефинитивног одговора по овом питању још нема. До данас су установљени различити експериментални модели на животињама који служе за изазивање стрес-улкуса, те се користе у испитивању и потенцијално активних биљних препарата, који би могли учествовати у превенцији или лечењу ових акутних лезија.

Активни принципи у биљкама са антиулкусним дејством

Флавоноиди

У биљна једињења која имају антиулкусно деловање убрајају се пре свега флавоноиди.

Флавоноиди представљају велику групу од око 4000 једињења са различитим биолошким ефектима, укључујући и антиулкусно деловање. Они су значајан део људске исхране (око 1 грам флавоноида дневно) и налазе се у многим биљкама које се употребљавају у народној медицини широм света (1). Њихово гастропротективно и антиулкусно деловање засновано је на различитим механизмима њиховог деловања као што су: подизање нивоа мукусних простагландина (2,3), смањење секреције хистамина из маст ћелија инхибицијом хистидин декарбоксилазе (4) и инхибицијом раста *Helicobacter pylori* (5), хватање слободних радикала (6) и инхибиција липидне пероксидације (7,8,9).

С обзиром на малу токсичност флавоноиди имају терапијски капацитет идеалан за гастроинтестинална обољења проузрокована *Helicobacter pylori* инфекцијом (тип Б гастритис и дуоденални улкус). Међутим њихово протективно деловање показано је и у стрес-улкусним експериментима на животињама.

Највише истраживани флавоноидни молекули су: кварцетин, нарингин, силимарин, антоцијаниди и деривати софорадина. До сада није позната тачна хемијска структура многих активних компоненти које делују гастрипротективно а налазе се у биљним производима богатим флавоноидима. Велика разноликост флавоноида може се објаснити бројним модификацијама основне структуре.

Кварцетин

Кварцетин је најраспрострањенији флавоноидни молекул који је присутан у многим биљкама (*Thea sinensis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hypericum perforatum*, *Ginkgo biloba*). Доказано је да делују превентивно на гастричне лезије изазване имобилизационим стресом и стресом изазваним подвезивањем пилоруса, као и код лезија индукованих алкохолним стресом (9,10). Кварцетин повећава количину неутралних гликопротеина у гастричној мукози који је јако важан за опоравак и одбрану мукозе од агресивног деловања апсолутног алкохола. Стимулација локалних простагландина је такође један од могућих механизма којим кварцетин делује протективно на желудачну слузницу. Сматра се да кварцетин стимулише ензим циклооксигеназу, јер индометацин (инхибитор циклооксигеназе) поништава протективно дејство кварцетина у алкохол индукованим лезијама гастричне мукозе. Повећана синтеза простагландина би могла објаснити повећану количину мукуса, који делује улцеро-протективно (11,12). Друго објашњење могла би бити инхибиција гастричне протонске пумпе, инхибиција липооксигеназних путева, инхибиција тромбоцитних активирајућих фактора синтезе, инхибиција липидне пероксидације и хватање слободних радикала који су у вези са повећањем глутатион пероксидазне активности. Кварцетин делује антиоксидантно у ћелијама гастричне мукозе. Интересантно је да кварцетин делује дозно-зависно инхибиторно и на раст *Helicobacter pylori* *in vitro*.

Нарингин

Нарингин има превентивно мукопротективно гастрично деловање, што је доказано испитивањем у неколико анималних модела, укључујући стрес-улкусне лезије настале у имобилизационом стресу, пилоричном подвезивању желуца и код алкохолем индукованих лезија. (13).

Код алкохолем изазваних лезија, нарингин значајно редукује улкусни индекс (просечну величину ерозија по животињи) и повећава садржај хексозамина у гастричној мукози, не утичући на Е-2 простагландине и укупни садржај протеина. Гастропротективни ефекат нарингина могао би се објаснити делимично улогом у повећању садржаја гликопротеина и вискозности гастричне мукозе. Он испољава и антиоксидантно деловање, добар је хватач супероксидних аниона.

Силимарин

Силимарин је флавоноидни комплекс који се може екстраховати из биљке *Cardui marie fructus* (*Silybum marianum*) или млека из чкаља биљке (14), која се већ 2000 година традиционално користи у лечењу јетре а веома је распрострањена у Европи.

Силимарин је показао ефикасност у превенцији мукусних желудачних лезија изазваних имобилизационим стресом убрзаним хладноћом (*cold-restraint stress*) и стресу изазваним лигатуром пилоруса, али није показао ефикасност у превенцији алкохолем изазваних мукозних желудачних лезија. Антиулцерогени ефекти силимарина могли би бити у вези са инхибиторним механизмом липооксигеназних путева преко синтезе леукотријена.

Антоцијанозиди

Антоцијанозиди, екстракти из боровнице (*Vaccinium myrtillus*) показују протективно деловање, у претретману улкуса индукованих подвезивањем пилоруса и улкуса изазваних имобилизационим стресом и сирћетном киселином, чак и када се примене након већ формираних лезија. (15). Антиулкусна активност није последица блокаде гастричне секреције, већ је у вези са повећањем мукуса у желудачном зиду. Антоцијанозиди учествују у биосинтези мукополисахарида.

Деривати софорадина

Софорадин је изолован из корена кинеске биљке *Sophora subprostrata*, која се у Кини традиционално употребљава већ неколико хиљада година као аналгетик, антиинфламаторни лек, антипиретик, против канцера, као диуретик и против дигестивних обољења.

Познато је да деривати флавоноида из софорадина делују протективно и поспешују зарастање мукозних гастричних лезија. Постоји и синтетички флавоноид добијен из софорадина, "солон" који повећавају ниво заштитних простагландина и гастричног мукуса. *Brzozowski* (16) је показао да SU-840, синтетички флавоноидни дериват из софорадина, редукује гастричну киселину и секрецију пепсина, као и гастричне лезије изазване алкохолем, аспирином и имобилизационим стресом, делујући делимично преко азот монооксида и продукције простагландина.

Сапонини

Сапонини, (делимична форма гликозида) се налазе у многим биљкама, а добили су име по томе што веома личе на сапуне. Ова њихова особина важна је за њихове сурфактантске ефекте, али се не смеју примењивати интаваскуларно, јер су веома токсични (хемолитичко деловање).

Када се узимају орално углавном су нешкодљиви. У зависности од агликогене или сапогенинске структуре, препознају се две врсте сапонина: стероидна и тритерпеноидна форма. Биљни материјал обично садржи тритерпеноидне сапонине у занемарљивим количинама. У биљке које су богате сапонинима а показују антиулцерогено деловање спада корен биљке сладића (слатко дрвце) или *Glycyrrhiza glabra*, који има око 2%-12% глициризичне киселине и семе дивљег кестена, *Aesculus hippocastanu* са 13% аесцина (17).

Показано је да сапуни изоловани из ризома *Panax japonicus* (јапанског гинсенга) и корена једне врсте источњачког чемпреса *Kochia scoparia* или *Summer cypress* (око 20% сапонина) имају гастропротективно дејство. Неки аутори указују да олигогликозид екстрахован из *P. japonicus* и *K. scoparia*, показује протективне ефекте на стрес-улкусе изазване алкохолном и индометацином. Метанолни екстракт из ризома биљке *P. japonicus* показао је протективно деловање на HCl стрес-индуковане лезије (18). Протективно деловање сапонина није засновано на инхибицији секреције желудачне киселине, већ је вероватно у вези са активацијом протективних фактора мукусне мембране. У *Panax japonicus* изоловано је 6 нових сапонина заједно са 11 већ познатих, а њихова структура је одређена хемијски и спектроскопски (19).

Аесцин је сапонинска микстура добијена из семена биљке дивљег кестена - *Aesculus hippocastani*. Аесцин је показао да поседује антиулкусну активност у различитим стрес моделима као што су имобилизациони стрес (*cold restraint*) и стрес изазван подвезивањем пилоруса, делујући тако што делимично инхибише секрецију желудачне киселине и пепсина. Аесцин такође делује превентивно на развој лезија изазваних алкохолним стрес-моделом (апсолутним алкохолном) у којима желудачна киселина и пепсин не играју значајну улогу, што значи да је његово протективно деловање остварено вероватно другим механизмима као што су побољшање циркулације у критичној регији. Необично је да протективно дејство сапонина у алкохолном стресу није у вези са њиховим сурфактантским особинама, јер не утичу на ниво простагландина E2, нити на количину и густину мукуса.

Танини

Танини се у медицини користе првенствено због свог адстрингентног деловања које настаје као последица њихове реакције са површинским протеинима с којима долазе у контакт (20) и чине их мање пропустљивим и отпорнијим на хемијске и механичке ноксе, међутим тачан механизам њиховог деловања није познат на молекуларном нивоу.

Танини у ниској концентрацији повећавају цитопротекцију и чине површни слој мукуса отпорнијим и непропуснијим и за бактерије, као и за хемијска и механичка оштећења, док примењени у високим концентрацијама доводе до коагулације мукусних протеина у дубљим слојевима, изазивајући инфламацију, дијареју и повраћање.

Неколицина биљака које садрже танине показују антиулкусно деловање а најбоље ефекте је показао сиров екстракт танина из кинеске биљке *Linderae umbellatae* (20). Изоловано је девет кондензованих танина (мономера, димера, тримера и тетрамера) са антиулкусним деловањем, чија је ефикасност показана у експериментима на пацовима (лигатура пилоруса) и мишевица (стрес-индуковане лезије). Примењена је значајна разлика између мономера и димера, тримера и тетрамера. Мономери и диамери не инхибишу пептичку активност *in vitro*, док тримери више инхибишу пептичку активност него тетрамери (тетрамери су јачи адстрингенти од тримера).

У експериментима *in vivo*, код пацова изложених подвезивању пилоруса, тримери и тетрамери су значајно супримирали пептичку активност у желудачном соку, док су мономери и димери лагано смањили његову активност код мишева. С обзиром да су мономери и димери инактивни *in vitro*, њихова ефикасност се не може довести у везу с директном инхибицијом пепсина, већ као утицај на механизам његове секреције.

Структура танина као и механизам њиховог адстрингентног и антиулкусног деловања нису још увек познати (21).

Лепљиве (гуме) и слузасте материје (муцилагинозна средства)

Лепљива и муцилагинозна средства су обично крте, аморфне, провидне или полупровидне супстанце које лако апсорбују воду и попримају облик гела или колоидног раствора. Колоидна особина гума и слузи и других мукоида одређује и њихову терапијску индикацију. Муцилагинозе прекривају и штите гастричну слузницу и зато се и употребљавају у протекцији гастричног улкуса. У биљке које садрже муцилагинозна средства и традиционално се употребљавају у више земаља у лечењу гастричног улкуса спадају: бели слез - *Althaea officinalis*, Исландски лишпај - *Cetraria islandica*, црни слез - *Malva sylvestris*, камилица - *Matricaria chamomilla* и - *Aloe species*.

"Гуар гума" се налази у ендосперми семена биљке *Cyamopsis tetragonolobus*, биљке која се дуго гаји у Индији и Пакистану, а последњих година и у САД-у. Гуар-гума је природни адитив, сличан брашну који се додаје храни да би се повећала њена густина, нпр. сладоледу, пудинзима и слично. Главни састојак биљке је супстанца галактоман (*galactomannan*), која је b-1,4-везујући D-маноза линеарни полисахарид са a-1,6-везујућом D-галактоза остатком, који везује сваку другу D-манозну јединицу. "Гуар гума" поспешује зарашћивање стрес-индукованих желудачних лезија код пацова, вероватно редукујући киселост и повећавајући локалну енергетску и механичку заштиту мукуса (подиже вискозност и неутрализује киселост (22,23,24).

"Мира" (миришљава смола), уљано-гумаस्ता-смола, код нас позната као "тамјан", добија се из биљке *Commiphora myrrha*, која успева у Јемену, Сомалији, источној Етиопији и Јордану. Садржи 60% лепљивих материја-гуме и до 40% смоле. Примењена у претретману, "мира" дозно-зависно протективно делује на ерозије желудачне слузнице насатле као последица деловања различитих агресивних фактора као што су етанол, индометацин, натријум хидроксид или хипертонични раствор натријум хлорида (25). Протективно деловање мире заснован је вероватно на продукцији мукозе и повећању нуклеинске киселине и непротеинских сулфхидрилних концентрата који посредују у хватању слободних кисеоничних радикала, тиреоид-стимулишућих и простагландин поспешујућих фактора.

Као биљни лекови са антиулкусним деловањем употребљавају се и алоја гел и капсаицин из чили паприке.

Алоја гел има активну компоненту гликопротеин - лецитин, који делује профилактично на развој стрес-улкуса пацова.

Капсаицин, *various Capsicum species* (26), је у широкој је употреби, а документовано је да делује и протективно на етанол и аспирин индуковане лезије желудачне мукозе. Чили у дози од 360 mg дневно, дат у току 4 недеље делује превентивно на лезије индуковане хеморагијским стрес моделом, вероватно утичући на капсаицин аферентне нервне завршетке. Он повећава проток крви у угроженом подручју, што је вероватно у вези са генерисањем калцитонин пептида и азот моноксида. Протективно деловање капсаицина доводи се и у везу са ванилоидним (капсаицин) рецепторима зато што resiniferatoxin, ултрапотентни аналог капсаицина присутан у латексу *Euphorbiaresinifera* (*Euphorbia*), такође има значајно протективно дејство (27).

Екстракт из семена грејпфрута такође делује протективно на алкохол индуковану лезију, активацијом простагландина, азот-оксида и сензорних нервних путева (28).

Бројни експериментални радови новијег датума указују и на анти-улкусно и цитопротективно дејства појединачних екстраката биљака: *Maytenus ilicifolia*, *Ocimum sanctum*, *Solanum variabile* и *Urtica salicifolia* (29,30,31), а за које се у народној медицини већ дуго зна. Потребна су међутим обимнија испитивања за потврду њиховог клиничког значаја.

ЛИТЕРАТУРА

- Di Carlo G, Mascolo N, Izzo AA, Capasso F.: Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life Sci* 1999; 64: 337-353.
- Alcaraz MJ, Hoult JR.: Actions of flavonoids and the novel antiinflammatory flavone, hypolaetin-8-glucoside, on prostaglandin biosynthesis and inactivation. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 2477-2482.
- Bronner C, Landry Y.: Kinetics of the inhibitory effect of flavonoids on histamine secretion from mast cells. *Agents Actions*. 1985;16: 147-151.
- Beil W, Birkholz C, Sewing KF.: Effects of flavonoids on parietal cell acid secretion, gastric mucosal prostaglandin production and *Helicobacter pylori* growth. *Arzneim Forsch* 1995; 45: 697-700.
- Baumann J, Wurm G, Bruchhausen F.: Prostaglandin synthase inhibition by flavonoids and phenolic compounds in relation to their oxygen scavenging properties. *Arch Pharm Weinheim*. 1980; 313: 330.
- Rice-Evans CA., Miller NJ., Bolwell PG., Bramley PM., Priddham JB.: The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radic Res*. 1995; 22: 375-378.
- Salvayre R, Braquet P, Perruchot L, Douste-Blazy L.: Comparison of the scavenger effect of bilberry anthocyanosides with various flavonoids. *Flavonoids Bioflavonoids*. 1982; 11: 437-442.
- Martin MJ, La Casa C, Alarcon de la Lastra C, Cabeza J, Villegas I, Motilva V.: Antioxidant mechanisms involved in gastroprotective effects of quercetin. *Z Naturforsch*. 1998; 53: 82-88.
- Rao, C. V. Govindarajan, R. Mehrotra, S. Pushpangadan, P. Quercetin, a bioflavonoid, protects against oxidative stress-related gastric mucosal damage in rats. *Journa l of tropical medicinal plants. Bibliographic details*. 2003; 1, 27-32.
- Alarcon de la Lastra C, Martin MJ, Motilva V.: Antiulcer and gastroprotective effects of quercetin: a gross and histologic study. *Pharmacology*. 1994; 48: 56-62.
- Martin MJ, Motilva V, Alarcon de la Lastra C.: Quercetin and naringenin: Effects on ulcer formation and gastric secretion in rats. *Phytother Res*. 1993; 7: 150-153.
- Martin MJ, Marhuenda E, Perz-Guerrero C, Franco JM: Antiulcer effect of naringin on gastric lesions induced by ethanol in rats. *Pharmacology*. 1994; 49: 144-150.
- Alarcon de la Lastra C, Martin MJ, Marhuenda E.: Gastric antiulcer activity of silymarin, a lipoxygenase inhibitor, in rats. *J Pharm Pharmacol*. 1992; 44: 929-931.
- Matsuda H, Li Y, Murakami T, Yamahara J, Yoshikawa M.: Protective effects of oleanolic acid oligoglycosides on ethanol or indomethacin-induced gastric mucosal lesions in rats. *Life Sci*. 1998; 63: PL245-250.
- Brzozowski T, Konturek SJ, Kwiecin S et al.: SU-840, a novel synthetic flavonoid derivative of sophoradin, with potent gastroprotective and ulcer healing activity. *J Physiol Pharmacol*. 1998; 49: 83-98.
- Marhuenda E, Alarcon de la Lastra C, Martin M: Antisecretory and gastroprotective effects of aescine in rats. *Gen Pharmacol*. 1994; 25: 1213-1219.
- Marhuenda E, Martin MJ, Alarcon de la Lastra C.: Antiulcerogenic activity of aescine in different experimental models. *Phytother Res*. 1993; 7:13-16.
- Kun Zou, Shu Zhu, Chihiro Tohda, Shaoqing Cai, and Katsuko Komatsu. Dammarane-type Triterpene Saponins from *Panax japonicus*. *J. Nat. Prod.*, 2002, 65 (3), pp 346-351.
- Samuelsson G.: *Drugs of Natural Origin*. Swedish Pharmaceutical Press: Sweden. 1999.
- Asuzu IU, Onu OU.: Antiulcer activity of the ethanolic extract of *Combretum dolichopetalum* root. *Int J Crude Drug Res*. 1990; 28: 27-32.
- Ezaki N, Kato M, Takizawa N, Morimoto S, Nonaka G, Nishioka I: Pharmacological studies on *Linderae umbellatae* ramus, IV. Effects of condensed tannin related compounds on peptic activity and stress-induced gastric lesions in mice. *Planta Med*. 1985; 51: 34-38.
- Capasso F, Grandolini G.: *Fitofarmacia*. Springer Verlag Italia: Milan. 1999.
- Harju E, Sajanti J.: The protective effect of guar gum against stress-induced gastric ulcer in the rat. *In Vivo*. 1991; 5: 397-400.
- Al-Harbi MM, Quereshi S, Raza M, Ahmed MM, Afzal M, Shah AH.: Gastric antiulcer and cytoprotective effect of *Commiphora molmol* in rats. *J Ethnopharmacol*. 1997; 55: 141.
- Newall CA, Anderson LA, Phillipson JD: *Herbal Medicines*. The Pharmaceutical Press: London. 1996.
- Teng CH, Kang JY, Wee A, Lee KO: Protective action of capsaicin and chilli on haemorrhagic shock induced gastric mucosal injury in the rat. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998; 13: 1007-1014.
- Szallasi A, Blumberg PM: Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev*. 1999; 51: 159-221.
- Brzozowski, Peter C Konturek, Danuta Drozdowicz, Stanislaw J Konturek, Oxana Zayachivska, Robert Pajdo, Slawomir Kwiecien, Wieslaw W Pawlik, Eckhart G Hahn. Grapefruit-seed extract attenuates ethanol and stress-induced gastric lesions via activation of prostaglandin, nitric oxide and sensory nerve pathways. *World J Gastroenterol* 2005; 11(41):6450-6458.
- Velloso, J. C., et al. "Antioxidant activity of *Maytenus ilicifolia* root bark." *Fitoterapia*. 2006 Apr; 77(3): 243-4.
- Cipriani, T. R., et al. "A polysaccharide from a tea (infusion) of *Maytenus ilicifolia* leaves with antiulcer protective effects." *J. Nat. Prod*. 2006; 69(7):1018-21.
- Ferreira, P. M., et al. "A lyophilized aqueous extract of *Maytenus ilicifolia* leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa." *Planta Med*. 2004 Jun; 219(2): 319-24.