

## MATERIALELE CONFERINȚEI SPITALULUI CLINIC AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII

# Influența uleiului din semințe de struguri asupra unor indici ai stresului oxidativ la pacienții cu ulcer duodenal

L. Podgurschi<sup>1</sup>, V. Ghicavii<sup>1</sup>, D. Barba<sup>2</sup>, L. Baxan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Catedra Farmacologie și farmacologie clinică

<sup>2</sup>Catedra Boli interne nr. 6

<sup>3</sup>Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, USMF „Nicolae Testemitanu”

## Influence of Grape Seed Oil on the Oxidative Stress Indices in Patients with Duodenal Ulcer

The study analyzed 50 duodenal ulcer patients regarding the influence of grape seed oil in association with the standard triple therapy Omeprazole-Metronidazole-Clarithromycin on the dynamics of clinical manifestations, morpho-functional changes of the gastroduodenal zone mucosa. The patients were divided into 2 groups according to the treatment schemes: group I patients (n = 25) were given Omeprazole, Clarithromycin and Metronidazole, while those in group II (n = 25) supplemented the same treatment with grapes seeds oil for 14 days. Grape seed oil, used in complex treatment of duodenal ulcer, contributed to a more rapid reduction of the lipid peroxidation and increased the total antioxidant activity in gastric mucosa compared with the standard triple treatment.

**Key words:** grape seed oil, standard triple therapy, duodenal ulcer, lipid peroxidation.

## Влияние масла виноградных косточек на некоторые показатели окислительного стресса у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки

Изучено влияние масла виноградных косточек на динамику клинических проявлений и морфо-функциональных изменений слизистой оболочки gastroduodenальной зоны у 50 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на фоне стандартной тройной терапии. В зависимости от схемы терапии пациенты были разделены на 2 группы: больные I группы (n = 25) получали омепразол, кларитромицин и метронидазол, больные II группы (n = 25) – дополнительно к той же схеме получали масло виноградных косточек в течение 14 дней. Масло виноградных косточек, используемое в комплексном лечении пациентов язвенной болезнью с локализацией язвы в двенадцатиперстной кишке, способствовало более быстрому снижению липопероксидации и повышению антиоксидантной активности слизистой оболочки желудка по сравнению со стандартной тройной схемой лечения.

**Ключевые слова:** масло виноградных косточек, стандартная тройная терапия, язвенная болезнь, слизистая оболочка.

### Introducere

Ulcerul duodenal, plasându-se în structura maladiilor tractului digestiv printre primele locuri, rămâne în continuare o problemă majoră, atât din punct de vedere medical, cât și socio-economic. Conform datelor literaturii incidența ulcerului peptic se află în creștere permanentă [7].

Numărul impunător de scheme de tratament ale ulcerului gastro-duodenal, actualmente, nu rezolvă totuși problema recidivelor și complicațiilor. Deaceea, cercetările în acest domeniu continuă în diverse direcții, ce țin de elaborarea și utilizarea medicamentelor noi eficiente, inofensive și puțin costisitoare [8].

Una din direcțiile farmacoterapiei ulcerului peptic, o constituie utilizarea preparatelor medicamentoase gastro- și citoprotectoare, care accelerează capacitatea de regenerare a defectelor ulceroase ale mucoasei. Datele științifice de ultimă oră relevă, că utilizarea produselor vegetale biologic active asigură efectul farmacologic maxim, contribuind la normalizarea și stimularea proceselor metabolice, majorarea capacităților adaptive ale organismului. Una dintre grupele de preparate, care posedă acțiune citoprotectoare și regeneratoare, este constituită din uleiurile vegetale: de cătină albă, de măceș, de semințe de struguri etc [7,9].

S-a constatat, că uleiul din semințe de struguri conține aceleași componente ca și uleiul de cătină, însă în cantități mai mari. Pe lângă aceasta, conține și alte substanțe antioxidante

cu o activitate foarte înaltă proantocianide, epicatechine, fitosteroli, care prin acțiunea lor restabilesc echilibrul dintre sistemul prooxidant și antioxidant și, prin urmare, contribuie la regenerarea celulară și intensificarea mecanismelor de protecție din mucoase și piele [1, 3, 4, 5].

**Scopul studiului** - constă în studierea influenței tratamentului complex al ulcerului duodenal asociat cu ulei din semințe de struguri asupra sistemului prooxidant/antioxidant din mucoasa gastrică.

### Materiale și metode

În studiu au fost incluși 50 de pacienți (vârsta medie -  $36,2 \pm 1,3$  ani), cu ulcer duodenal, la care s-a determinat acțiunea uleiului din semințe de struguri, asociat la schema de tratament omeprazol-clarithromicină-metronidazol, asupra dinamicii manifestărilor clinice, schimbărilor morfo-funcționale ale mucoasei zonei gastroduodenale. Bolnavii au fost subdivizați în 2 loturi în funcție de schemele terapeutice utilizate: pacienții lotului I (n = 25) au administrat omeprazol (40 mg/zi), claritromicină (1000 mg/zi) și metronidazol (1500 mg/zi); iar cei din lotul II (n = 25) – au suplimentat la tratamentul lotului I uleiul din semințe de struguri, câte o lingură de masă de 4 ori pe zi, cu 30-40 minute până la mese, timp de 14 zile. Conform hotărârii de la Maastricht - 2 și -3 terapia “triplă”, considerată drept “standard de aur” în tratamentul ulcerelor asociate cu *H. pylori* a fost efectuată timp de 7 zile,

urmând ca preparatul antisecretor să fie administrat până la finele curei de tratament.

Rezultatele tratamentului au fost apreciate prin studiul indicilor sistemului prooxidant-dialdehida malonică (DAM) și a sistemului antioxidant(SAO) – superoxidismutaza (SOD) și catalaza (CAT), activitatea antioxidantă totală în mucoasa gastrică. Controlul a fost efectuat în ziua a 12 ± 2 zile de tratament.

Loturile de pacienți examinate au fost omogene după sex, vârstă, gravitatea evoluției bolii.

### Rezultate și discuții

Analiza literaturii de specialitate a relevat, că în patogeneza ulcerului duodenal un rol important revine stresului oxidativ [6]. Declanșarea acestuia la nivelul mucoasei gastrice se manifestă prin intensificarea peroxidării lipidelor (POL) și diminuarea activității sistemului antioxidant. Evoluția stresului oxidativ s-a efectuat prin studierea proceselor lipoperoxidării și a activității enzimelor sistemului antioxidant. La pacienții, incluși în studiu, activitatea sistemului prooxidant s-a apreciat prin determinarea conținutului dialdehidei malonice - produsul final al lipoperoxidării, iar a sistemului antioxidant – a superoxidismutazei și catalazei în mucoasa gastrică.

Datele obținute au demonstrat, că terapia triplă a contribuit la diminuarea conținutului DAM în mucoasă, la pacienții din lotul I, de la 23,83 ± 0,9 nmol/g până la 22,65 ± 0,71 nmol/g (4,9%, p > 0,05) (Tab.1).

La pacienții lotului II nivelul DAM s-a redus de la 24,01 ± 0,74 nmol/g până la 17,72 ± 0,68 nmol/g, (cu 26,2 %, p < 0,001). Datele studiului au demonstrat diminuarea mai intensă a dialdehidei malonice la pacienții din lotul II, care au suplimentat uleiul din semințe de struguri la schema clasică de tratament.

Peroxidării lipidelor (POL) se atribuie un rol important atât în fenomenele fiziologice, cât și în cele patologice. Procesele POL se consideră ca și o reacție de adaptare nespecifică a organismului și ca un important factor lezant în inducerea schimbărilor ireversibile și moartea celulară. Sistemul antioxidant al organismului este îndreptat împotriva caracterului exagerat al POL.

Tabelul 1

#### Influența tratamentului asupra parametrilor sistemului POL-SAO în mucoasa gastrică

Indice	Lotul I (n = 25)		Lotul II (n = 25)	
	Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
DAM, nmol/g	23,83 ± 0,9	22,65 ± 0,71	24,01 ± 0,74	17,72 ± 0,68***
SOD, uc/g	3,55 ± 0,23	3,80 ± 0,17	3,61 ± 0,25	4,87 ± 0,31**
CAT, mmol/g	19,02 ± 1,41	18,14 ± 1,25	19,38 ± 0,96	13,82 ± 0,87***
F, uc/g țesut	1,92 ± 0,12	2,12 ± 0,11	1,83 ± 0,13	3,03 ± 0,09***

Notă:\*\*-p < 0,01;\*\*\*-p < 0,001-diferența indicilor până și după tratament;

În literatură există comunicări, că la pacienții cu ulcer duodenal se constată o diminuare a activității sistemului en-

zimatic antioxidant, manifestată prin micșorarea conținutului SOD în mucoasa gastrică. Rezultatele obținute au arătat, că la pacienții din lotul I conținutul SOD în mucoasă s-a majorat de la 3,55 ± 0,23 uc/g până la 3,80 ± 0,17 uc/g (cu 7%, p > 0,05), iar la cei din lotul II nivelul SOD a crescut de la 3,61 ± 0,25 uc/g, până la 4,87 ± 0,31 uc/g, (cu 34,9 %, p < 0,01). Creșterea activității SOD în mucoasa gastrică s-a dovedit a fi invers proporțională diminuării DAM (Tab. 1). Astfel, terapia triplă standard și, îndeosebi, la asocierea uleiului din semințe de struguri a contribuit la diminuarea nivelului DAM cu majorarea SOD în mucoasa gastrică, ceea ce denotă reducerea stresului oxidativ local.

Totodată la bolnavii cu ulcer duodenal s-a depistat o diminuare a nivelului CAT în mucoasa gastrică. În studiul efectuat terapia triplă standard a manifestat o tendință de micșorare a nivelului CAT în mucoasă la pacienții din lotul I de la 19,02 ± 1,41 mmol/g până la 18,14 ± 1,25 mmol/g, (4,6 %, p > 0,05). La pacienții din lotul II, care au suplimentat uleiul la schema triplă, conținutul CAT a diminuat de la 19,38 ± 0,96 mmol/g până la 13,82 ± 0,87 mmol/g, (cu 28,6 %, p < 0,001) după cura de tratament.

În cadrul investigațiilor efectuate s-a depistat o majorare a factorului F în mucoasă la pacienții lotului I de la 1,92 ± 0,12 uc/g până la 2,12 ± 0,11 uc/g (10,4 %, p > 0,1). La pacienții din lotul II, care au suplimentat ulei din semințe de struguri, factorul F a crescut de la 1,83 ± 0,13 uc/g până la 3,03 ± 0,09 uc/g (27,3 %, p < 0,001) ( Tab. 1).

În legătură cu acest fapt au fost studiate dinamica indicilor enumerați la bolnavii cu diferite dimensiuni ale defectelor ulceroase. Rezultatele investigațiilor efectuate au relevat, că nivelul DAM, SOD, CAT se modificau în măsură mai mică la bolnavii cu defecte ulceroase până la 1 cm, decât la cei cu dimensiunile mai mari de 1 cm.

Astfel, la bolnavii cu dimensiunea defectului ulceros mai mică de 1 cm, conținutul de DAM până la începutul tratamentului a constituit 21,74 ± 0,4 nmol/g, iar la cei cu ulcere, care depășeau 1 cm - 25,93 ± 0,5 nmol/g (cu 19,3 % mai mult, p < 0,001). Concomitent se constata și o activitate mai mare a sistemului antioxidant, cu nivelurile inițiale a SOD cuprinse între 3,68 ± 0,09 uc/g la bolnavii cu defecte ulceroase până la 1 cm și 3,42 ± 0,14 uc/g - la cei cu dimensiunile peste 1 cm (cu 7,0 %, p > 0,1). Rezultate similare au fost obținute și la determinarea catalazei, care a înregistrat nivelul de 17,24 ± 0,61 mmol/g la bolnavii cu defectul ulceros până la 1 cm și 20,81 ± 0,8 mmol/g - la cei cu ulcere mai mari de 1 cm (cu 20,7 %, p < 0,01) (tab. 2).

Investigațiile efectuate au relevat o eficiență mai mare la bolnavii, în terapia complexă a cărora a fost inclus uleiul din semințe de struguri, comparativ cu cei, care au urmat doar tratament standard. Astfel, tratamentul standard al pacienților cu ulcer duodenal, cu dimensiuni de până la 1 cm a contribuit la micșorarea nivelului DAM cu 5,1% și cu 22,9% - la cei ce au suplimentat uleiul de semințe de struguri la tratamentul complex. În cazul bolnavilor cu defecte ulceroase mai mari de 1 cm, nivelul DAM a diminuat cu 4,7 % și 28,9 %, respectiv, pentru loturile I și II.

Tabelul 2

**Modificarea indicilor POL-SAO la bolnavii cu defecte ulcerose de diferite dimensiuni**

Indicii		Lotul I (n = 25)		Lotul II (n = 25)	
		Până la tratament	După tratament	Până la tratament	După tratament
DAM, nmol/g	< 1 cm	21,74 ± 0,4	20,61 ± 0,21	21,92 ± 0,31	16,88±0,42***
	> 1 cm	25,93 ± 0,5	24,69 ± 0,5	26,11 ± 0,43	18,56±0,26***
SOD, uc/g	< 1 cm	3,68 ± 0,09	3,89 ± 0,06	3,64 ± 0,07	4,78 ± 0,08***
	> 1 cm	3,42 ± 0,14	3,72 ± 0,11	3,59 ± 0,18	4,97±0,23***
CAT, mmol/g	< 1 cm	17,24 ± 0,61	16,73 ± 0,72	18,45 ± 0,37	13,43±0,29***
	> 1 cm	20,81 ± 0,8	19,56 ± 0,53	20,32 ± 0,59	14,22±0,58***

Notă: \* - p < 0,05; \*\*\* - p < 0,001-diferența indicilor până și după tratament.

Datele obținute demonstrează intensificarea activității sistemului antioxidant și diminuarea celui prooxidant la pacienții, care au administrat ulei din semințe de struguri, în comparație cu lotul, care a urmat terapia standard, probabil, datorită conținutului înalt de substanțe antioxidante.

Activitatea SOD la bolnavii cu ulcere mai mici de 1 cm a crescut cu 5,7% la administrarea terapiei antiulceroase triple I și cu 31,3% - la pacienții care au asociat ulei din semințe de struguri -II. La bolnavii cu dimensiuni ale defectului ulceros mai mare de 1 cm, indicii enumerați au crescut cu 8,7% și 38,4% respectiv.

Activitatea CAT la bolnavii cu ulcere mai mici de 1 cm, a diminuat cu 3% la administrarea terapiei antiulceroase triple I și cu 27,2% - la pacienții, care au asociat ulei din semințe de struguri -II. La bolnavii cu dimensiuni ale defectului ulceros mai mare de 1 cm, indicele enumerat s-a micșorat cu 6% și 30% corespunzător.

Analiza rezultatelor obținute relevă o corelație între diametrul ulcerului și conținutul DAM, SOD și CAT în mucoasa gastrică. Astfel, putem conchide, că la pacienții cu un diametru mai mare al ulcerelor se determină un nivel mai mare al dialdehidei malonice și catalazei, pe fundalul activității reduse a SOD. Această corelație denotă intensificarea proceselor de formare a SRO în mucoasă, posibil, prin neutrofilele din focarul inflamației, precum și prin diminuarea proceselor protectoare.

După două săptămâni de tratament, în ambele loturi, dinamica pozitivă a indicilor cercetați s-a reflectat și prin păstrarea corelației sus amintite. La pacienții, care au suplimentat ulei din semințe de struguri, s-a constatat o diminuare ceva mai vădită a dimensiunilor ulcerului și gradului eradicării infectării cu *H. pylori*, paralel cu o majorare mai intensă a activității SOD. Aceste date denotă, că uleiul din semințe de struguri potențează efectul pozitiv antiulceros, probabil, prin componența bogată în diverse substanțe antioxidante, care pot servi drept acceptori ai radicalilor liberi. Poate fi important și efectul protector direct al uleiului asupra mucoasei, care se confirmă prin reducerea intensă a dimensiunilor ulcerose pe fundalul tratamentului.

Prin urmare, putem concluziona, că la pacienții cu ulcer duodenal s-a constatat o corelație între dimensiunile ulcerului și nivelul DAM, CAT și activității SOD în mucoasă. Schema triplă de tratament, îndeosebi, cea cu asocierea uleiului din semințe de struguri, contribuie la o evoluție pozitivă a parametrilor studiați: cicatrizarea ulcerului, diminuarea POL și creșterea activității sistemului antioxidant.

Datele obținute în timpul studiului, ne permit să concluzionăm, că farmacoterapia constând din schema clasică, asociată cu ulei de semințe de struguri, contribuie la diminuarea mai intensă a proceselor peroxidării lipidelor, manifestat prin diminuarea DAM și intensificarea activității sistemului antioxidant în mucoasa gastrică.

Includerea în terapia triplă standard a uleiului din semințe de struguri crește semnificativ eficiența acesteia, contribuie la normalizarea parametrilor stresului oxidativ. Eficiența clinică înaltă, răspunsul adecvat la tratament a indicilor stresului oxidativ, suportarea bună și inofensivitatea înaltă a uleiului din semințe de struguri sunt argumente în favoarea utilizării pe larg a preparatului în terapia complexă a bolnavilor cu ulcer duodenal.

La pacienții, care au suplimentat uleiul din semințe de struguri, din lotul II DAM în mucoasă a diminuat cu 26,2%, pe când la cei din lotul I - a diminuat cu 4,9%. Aceste date relevă diminuarea procesului de lipoperoxidare în mucoasă în lotul, care a administrat uleiul din semințe de struguri de 2-4 ori mai intens, decât în lotul, care a administrat numai tratamentul clasic.

Creșterea SOD în mucoasă la pacienții cu tratament clasic din lotul I a crescut cu 7,0%. La pacienții, care au suplimentat uleiul din semințe de struguri, din lotul II - cu 34,9%. Studiul activității superoxidismutazei la pacienții cu ulcer duodenal a relevat majorarea nivelului enzimei pe fundalul tratamentului la toți bolnavii, însă aceste modificări au fost mai evidente la bolnavii loturilor, care au suplimentat uleiul din semințe de struguri și, în special, schema II. Datele obținute ne relatează despre diminuarea lipoperoxidării și intensificarea activității sistemului antioxidant la pacienții cu ulcer duodenal, sub influența tratamentului cu ulei din semințe de struguri. Aceasta poate fi explicată prin componența bogată în antioxidanți a uleiului: proantocianide, resveratrol, qvercetina, ubuquinona, epicatechine, tocoferoli, caroten etc.

Acțiunea antioxidantă este marcantă, deoarece acești compuși acționează la diferite etape de protecție antioxidantă a organismului.

**Concluzii**

1. Uleiul din semințe de struguri, utilizat în tratamentul complex la pacienții cu ulcer duodenal, a determinat o reducere mai rapidă a lipoperoxidării în mucoasa gastrică.
2. Asocierea uleiului din semințe de struguri la schema standard de tratament a determinat o activitate antioxidantă mai exprimată în mucoasa gastrică.
3. Rezultatele obținute relevă o corelație direct proporțională între diametrul ulcerului și conținutul DAM și CAT și invers proporțională cu activitatea SOD și în mucoasa gastrică.

4. Modificările dinamice ale indicilor DAM, SOD, CAT au fost mai intense la pacienții cu dimensiunile defectelor ulcerose mai mari.

#### Bibliografia

1. Briedis V, Povilaityte V, Kazlauskas S, et al. Polyphenols and anthocyanins in fruits, grapes juices and wines and their antioxidant activity. *Kaunas*. 2003;39(2):104-112.
2. Jensen JS, Demiray S, Egebo M, et al. Prediction of wine color attributes from the phenolic profiles of red grapes (*Vitis vinifera*). *J Agric. Food Chem*. 2008;56(3):1105-1115.
3. Saito M, Hosoyama H, Ariga T, et al. Antiulcer activity of grape seed extract and procyanidins. *J Agric. Food Chem*. 1998;46:1460-1464.
4. Shaker E. Antioxidative effect of extracts red grape seed and peel on lipid oxidation in oils of Sunflower. *LWT*. 2006;39:883-892.
5. Shi J, Yu J, Pohorly JE, Kakuda Y. Polyphenolics in grape seeds-biochemistry and functionality. *J Med Food*. 2003;6(4):291-299.
6. Tandon R, Mukherjee N, Dixit VK, et al. Lipid peroxidation levels in peptic ulcer and gastric carcinoma. *Indian J Physiology and Pharmacology*. 2006;50(1):83-86.
7. Богатов ЮН. Комплексное лечение язвенной болезни с применением фито – средствами: Дисс. к. м. н., Москва. 2002;130.
8. Зуева ТА. Разработка малоотходной технологии переработки семян винограда и получение на их основе лекарственных и косметических средств: Дисс. к. м. н., Махачкала. 2004;130.
9. Кулешина НВ, Перетягин СП, Достина ОВ. Индивидуальный выбор антиоксидантов для включения их в комплексную терапию язвенной болезни. Материалы первой украинско-русской научно-практической конференции: «Озон в биологии и медицине». 2003;75-77.

#### Lilia Podgurschi

Catedra Farmacologie și farmacologie clinică

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. N. Testemițanu, 27

Tel.: 205412

Recepționat 16.04.2010

## Particularitățile de debut ale spondilitei anchilozante cu manifestări oculare

G. Șoric<sup>1</sup>, L. Groppa<sup>2</sup>, A. Negară<sup>1</sup>, N. Blaja-Lisnic<sup>1</sup>, F. Lupașcu-Volentir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorul Științific de Gerontologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Catedra Medicină Internă nr. 1, USMF “Nicolae Testemițanu”

### Peculiarities of the Onset of Ocular Manifestations of Ankylosing Spondylitis

The study included 72 patients who were diagnosed with ankylosing spondylitis according to Amor criteria variation of 1984, New York. The study group (Group 1) consisted of 52 patients with ocular affection in ankylosing spondylitis, the control group (Group 2) - 20 patients diagnosed with ankylosing spondylitis without eye lesions. Study results showed that ankylosing spondylitis begins at a young age comprising the 2nd and 3rd decades of life, with an early debut in patients with AS involving ocular alterations. The most common symptoms are morning stiffness, back pain and sacroiliac joints pain. The percentage varied in patients with or without eye symptoms.

**Key words:** ankylosing spondylitis, eye lesions.

### Особенности начала анкилозирующего спондилита с поражениями глаз

В исследование были включены 72 пациента с диагнозом анкилозирующий спондилоартрит по критериям Амор, 1984, Нью-Йорк. Основная группа состояла из 52 больных анкилозирующим спондилитом с проявлениями глазных симптомов, контрольная группа из 20 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом без проявления глазных симптомов. Результаты исследования показали, что анкилозирующий спондилоартрит начинается в молодом возрасте в основном во 2-й и 3-й декадах жизни, с наличием глазных симптомов при более раннем начале заболевания. Самыми частыми симптомами заболевания были утренняя скованность, боли в спине и боли в крестцово-подвздошном суставе, которые были более выражены при наличии глазных симптомов.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, поражения глаз.

### Introducere

Spondilita anchilozantă (SA) este o boală inflamatorie cronică, care afectează predilect articulațiile sacroiliace și scheletul axial, uneori cu importantă interesare articulară periferică și manifestări extrascheletice. Gravitatea bolii este determinată de faptul, că incorect tratată, evoluează spre anchiloză, în 10-15 ani inducând un handicap major pacienților [3, 8].

Incidența SA este apreciată la 7,3 la 100000 locuitori anual pe un studiu amplu, desfășurat pe parcursul a 54 de ani [11].

În Europa prevalența corelează cu frecvența antigenului HLA-B27 și variază în limitele 0,1-1,4% [2, 4]. Această maladie afectează mai frecvent sexul masculin, decât cel feminin, în proporție de 2-3:1. [Feldkeller E.,1998; Van der Linden