

УДК 616.33-005.4-085.225.2/.272.4]-092.9

© А.А. ГУДИМА, І.Я. ДЗЮБАНОВСЬКИЙ, М.І. АНТОНЮК, Ю.І. БОНДАРЕНКО

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Особливості перебігу ішемічно-реперфузійного пошкодження шлунка на тлі профілактичного застосування тіотриазоліну в експерименті

A.A. GUDIMA, I.YA. DZYUBANOVSKY, M.I. ANTONYUK, YU.I. BONDARENKO

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

FEATURES OF MOTION ISHEMICHNO-REPERFUZIYNOGO DAMAGE OF STOMACH ON A BACKGROUND PROPHYLACTIC APPLICATION OF TIOTRIAZOLINU IN AN EXPERIMENT

У статті наведена динаміка показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у відповідь на ішемічно-реперфузійне пошкодження шлунка через 30 і 24 год після реперфузії на тлі профілактичного застосування тіотриазоліну в дозі 9,07 мг•кг⁻¹. Показано, що вже через 30 хв у гомогенатах печінки знижується вміст первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, збільшується активність супероксиддисмутази і каталази. Через 24 год у гомогенаті печінки меншим стає вміст первинних і вторинних продуктів, значно зростає активність супероксиддисмутази, нормалізується в сироватці крові вміст церулоплазміну.

The article shows the dynamics of indexes of lipid peroxidation and antioxidant protection is resulted in reply to the ischemic-reperfusion damage of stomach through 30 and 24 hours after reperfusion on a background prophylactic application of tiotriazoline in a dose 9,07 mg•kg⁻¹. It is shown that already in 30 minutes contents of primary products of lipid peroxidation goes down in homogenates of liver, activity of superoxidismutase and catalase is increased. In 24 hours in homogenate of liver contents primary and secondary products become less, activity of superoxidismutase grows considerably, contents of ceruloplasmin in the whey of blood is normalized.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Оперативне втручання є методом вибору в лікуванні хворих на пептичну виразку після невдалого тривалого консервативного лікування чи виникнення ускладнень. Операції на шлунку часто супроводжуються ішемією тканини органа з наступною його реперфузією [1]. До останнього часу ролі цього супутнього елемента оперативного втручання приділялася недостатня увага. Проте, за даними ряду авторів, ішемічно-реперфузійне пошкодження (ІРП) шлунка супроводжується макро- і мікроскопічними ознаками ураження органа, збільшенням проникності судин, активацією процесів вільнорадикального окиснення [2, 3]. Оскільки біологічно реактивні форми кисню вважаються на сьогодні основним фактором, який пошкоджує клітини в умовах ішемії/реперфузії, актуальним є застосування препаратів з антиоксидантними властивостями з метою попередження ІРП шлунка.

Враховуючи той факт, що в умовах оксидативного стресу одним з перших виснажується вміст речовин із сульфгідрильними групами, становить

інтерес дослідження препарату тіотриазоліну, який, завдяки наявності в структурі тіольної групи, проявляє високі відновлювальні властивості і здатний приймати від активних форм кисню електрони [4]. На сьогодні доведено, що, крім антиоксидантної, тіотриазолін володіє імуномодулювальними [5] властивостями, здатний нормалізувати обмінні процеси [6, 7] та посилювати енергетичне забезпечення тканин [8]. Анаболічний вплив, пригнічення інтенсивності перекисного окиснення ліпідів і цитолізу вважаються основними відмінними позитивними рисами тіотриазоліну [9].

Заслужують на увагу дані окремих авторів, які показали, що на тлі тіотриазоліну в умовах пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, ускладнених шлунковою кровотечею [10] в післяопераційному періоді, статистично достовірно покращувались показники клітинного і гуморального імунітету, швидше відновлювалися біохімічні показники крові, стимулювався гемопоез, прискорювалося загоєння виразкового дефекту, кількість післяопераційних ускладнень завдяки включенню в комплексне лікування тіотриазоліну зменшилась із 44,2

до 12,5 %. Враховуючи, що майже всі хворі, які оперуються з приводу пептичної виразки шлунка, вживали препарати антигелікобактерної терапії відповідно до Маастрихтського консенсусу, що володіють вираженою гепатотоксичністю [11], включення у комплексне лікування тіотриазоліну супроводжується вираженим гепатопротекторним ефектом [12].

Мета роботи: з'ясувати особливості перебігу ішемічно-реперфузійного пошкодження шлунка на тлі профілактичного застосування тіотриазоліну в експерименті.

Матеріали і методи. Експерименти виконано на 36 нелінійних білих щурах-самцях масою 180-200 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Під кетаміновим наркозом (40 мг·кг⁻¹) у тварин дослідних груп викликали ішемію слизової оболонки шлунка шляхом накладання атравматичного затискача на а. сiліаса на 30 хв, з наступною реперфузією. У контрольній групі виконувалася лише лапаротомія і "фальшиве" накладання затискача [13]. Рани на черевній стінці пошарово зашивали. В окремих групах тварин за 30 хв до моделювання ІРП внутрішньоочеревинно вводили тіотриазолін. Застосовували 2,5 % розчин у дозі 9,07 мг·кг⁻¹, яка відповідає середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини [14]. Тварин дослідних і контрольної груп виводили з експерименту через 30 хв і 24 год після ІРП шлунка шляхом кровопускання з серця. Для дослідження забирали кров та тканину печінки. У гомогенатах печінки визначали вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ: дієнових кон'югат (ДК), трієнових кон'югат (ТК) і речовин, які вступають у реакцію з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти ПОЛ) [15]. Серед показників антиоксидантного захисту в гомогенатах печінки визнача-

ли вміст SH-груп [16], активність супероксиддисмутази (СОД) [17] та каталази (КТ) [18]. Крім цього, в сироватці крові встановлювали концентрацію церулоплазміну (ЦП) [19] та загальну пероксидазну активність (ЗПА) [20].

Одержаний цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента [21]. Відмінності вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Через 30 хв після реперфузії (табл. 1) в гомогенаті печінки некорегованих тварин (група 2) порівняно із контрольною відмічали статистично достовірне збільшення вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ, істотно знижувалися активність СОД, вміст SH-груп, в крові підвищувався вміст ЦП та ЗПА. На тлі застосування тіотриазоліну (група 3) порівняно із групою 2 відмічалася тенденція до більшого накопичення ТБК-активних продуктів ПОЛ ($p_{2,3} < 0,10$), проте істотно менший виявився вміст ДК і ТК (відповідно, на 22,4 і 20,4 %, $p_{2,3} < 0,01$).

У тварин групи 3 в гомогенаті печінки вищою була активність СОД і КТ (відповідно, на 79,3 і 50,5 %, $p_{2,3} < 0,001$). Незважаючи на це, статистично достовірно нижчими у групі 3 виявилися ЗПА (на 12,6%, $p_{2,3} < 0,01$) і вміст SH-груп (на 13,3%, $p_{2,3} < 0,05$). Концентрація ЦП знаходилася на рівні некорегованих тварин.

Через 24 год (табл. 2) у некорегованих тварин ще більшим виявився вміст у гомогенаті печінки первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Проте відмічалася зростання активності СОД і КТ. Вміст SH-груп гомогенату печінки та ЦП сироватки крові знаходився на рівні контрольних тварин. ЗПА продовжувала залишатися підвищеною. На тлі тіотриазоліну порівняно із некорегованою групою відмічав-

Таблиця 1. Вплив тіотриазоліну на показники перекисного окиснення та антиоксидантного захисту тварин через 30 хв після ішемічно-реперфузійного пошкодження шлунка (M±m)

Показник	Група 1 Контроль (n=6)	Група 2 Ішемія+ реперфузія (n=6)	Група 3 Тіотриазолін+ ішемія+ реперфузія (n=6)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ТБК-акт. прод. ПОЛ, мкмоль·кг ⁻¹	2,15±0,03	2,67±0,04	2,87±0,10	<0,001	<0,001	<0,10
ДК, ум.од·г ⁻¹	0,172±0,008	0,294±0,005	0,228±0,015	<0,001	<0,001	<0,01
ТК, ум.од·г ⁻¹	0,197±0,010	0,304±0,004	0,242±0,009	<0,001	<0,01	<0,001
СОД, ум.од·мг ⁻¹	0,253±0,005	0,145±0,007	0,260±0,023	<0,001	>0,05	<0,001
КТ, мккат·кг ⁻¹	706,6±39,8	770,1±21,1	1158,8±18,2	>0,05	<0,001	<0,001
SH-групи, мкмоль·г ⁻¹	475,5±28,2	351,4±14,5	304,7±10,5	<0,01	<0,001	<0,05
ЦП, мг·л ⁻¹	18,2±2,1	30,7±1,6	27,2±1,1	<0,001	<0,001	>0,05
ЗПА, мкмоль·хв ⁻¹ ·л ⁻¹	167,5±13,6	223,0±5,6	195,0±6,5	<0,01	<0,10	<0,01

Примітка. Тут і в табл. 2: p₁₋₂ – достовірність відмінностей між показниками груп 1 і 2; p₁₋₃ – груп 1 і 3; p₂₋₃ – груп 2 і 3.

Таблиця 2. Вплив тіотриазоліну на показники перекисного окиснення та антиоксидантного захисту тварин через 24 год після ішемічно-реперфузійного пошкодження шлунка (M±m)

Показник	Група 1 Контроль (n=6)	Група 2 Ішемія+ реперфузія (n=6)	Група 3 Тіотриазолін+ ішемія+ реперфузія (n=6)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
ТБК-акт.прод. ПОЛ, мкмоль·кг ⁻¹	2,28±0,07	3,31±0,13	2,57±0,07	<0,001	<0,05	<0,001
ДК, ум.од. ·г ⁻¹	0,176±0,005	0,417±0,059	0,284±0,010	<0,01	<0,001	<0,10
ТК, ум.од. ·г ⁻¹	0,201±0,007	0,415±0,053	0,245±0,005	<0,01	<0,001	<0,01
СОД, ум.од. ·мг ⁻¹	0,263±0,004	0,551±0,017	0,945±0,116	<0,001	<0,001	<0,001
КТ, мккат·кг ⁻¹	720,8±56,9	1192,4±47,8	1532,1±240,8	<0,001	<0,01	>0,05
SH-групи, мкмоль·г ⁻¹	462,5±24,0	395,8±33,7	413,9±19,6	>0,05	>0,05	>0,05
ЦП, мг·л ⁻¹	16,5±0,5	13,6±0,2	16,5±1,1	<0,001	>0,05	<0,05
ЗПА, мкмоль·хв ⁻¹ ·л ⁻¹	176,6±19,6	345,4±10,4	366,8±41,2	<0,001	<0,01	>0,05

ся статистично достовірно нижчий у гомогенаті печінки вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ (на 22,3 %, p₂₋₃<0,001), ТК (на 41,0 %, p₂₋₃<0,01), а також тенденція до нижчого вмісту ДК (на 31,9 %, p₂₋₃<0,10). У цій групі вищою виявилася активність СОД гомогенату печінки (на 71,5 %, p₂₋₃<0,001), а також вміст ЦП у сироватці крові (на 21,3 %, p₂₋₃<0,05), який досягав рівня контрольних тварин (p₁₋₃>0,05). Активність КТ та вміст SH-груп у гомогенаті печінки, а також ЗПА крові між групами корегованих і некорегованих тварин істотно не відрізнялися.

Таким чином, введення тіотриазоліну на тлі моделювання ІРП шлунка вже через 30 хв після реперфузії супроводжується певним корегувальним ефектом: суттєво меншим у гомогенатах печінки накопиченням первинних продуктів ПОЛ, збільшенням до норми активності СОД, значним (понад норму) збільшенням активності КТ. Через 24 год після ІРП шлунка на тлі застосування тіотриазоліну в гомогенаті печінки знижується вміст і первинних, і вторинних продуктів ПОЛ, значно зростає активність СОД, нормалізується вміст ЦП у сироватці крові. Зазначений ефект препарату, очевидно, зумовлений не тільки здатністю захоплювати активні форми кисню, але й активізувати антиоксидантні ферменти СОД, КТ, глутатіонпероксида-

зу, більш економним використанням ендogenous антиоксиданту – α-токоферолу. Все це свідчить про перспективність застосування препарату з метою попередження ішемічно-реперфузійних змін під час оперативних втручань на шлунку.

Висновки. 1. Профілактичне застосування тіотриазоліну в дозі 9,07 мг·кг⁻¹ на тлі моделювання ішемічно-реперфузійного пошкодження шлунка порівняно із некорегованими тваринами вже через 30 хв після реперфузії супроводжується зниженням у гомогенатах печінки вмісту первинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, збільшенням активності супероксиддисмутази і каталази.

2. Через 24 год після ішемічно-реперфузійного пошкодження шлунка на тлі застосування тіотриазоліну в гомогенаті печінки меншим порівняно із некорегованими тваринами є вміст як первинних, так і вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, значно зростає активність супероксиддисмутази, нормалізується в сироватці крові вміст церулоплазміну.

3. Одержаний результат розширює показання до застосування тіотриазоліну, що вимагає більш поглибленого доклінічного вивчення і є перспективою подальших досліджень.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Евсеев М.А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях / М.А. Евсеев // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 29. – С. 2012-2019.
- Влияние сурфалата на повреждение слизистой желудка при ишемии с последующей реперфузией / Я. Мойжиш, А. Когуг, Л. Мирошай [и др.] // Словакфарма ревю. – 1995. – Т. 2. – С. 52-55.
- Значение ишемии-реперфузии в возникновении эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны / В.М. Ти-

- мербулатов, А.Г. Хасанов, М.А. Садритдинов [и др.] // Анналы хирургии. – 2003. – № 3. – С. 41-53.
- Механізм протиішемічної та антиоксидантної дії Тіотриазоліну / І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, М.А. Волошин [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 2.
- Дроговоз С.М. Механізм гепатозахисної дії тіотриазоліну / С.М. Дроговоз, С.І. Салтикова // Вісник фармації. – 1995. – № 1. – С. 73-76.
- Бабаджанян Е.И. Применение тиотриазолина при хронических гепатитах / Е.И. Бабаджанян // Рос. журн. гастроэнте-

- рол., гепатол., колопроктол. – 1995. – Т. 5, № 3. – С. 12-13.
7. Виговський В.П. Застосування тіотриазоліну при хронічних гепатитах / В.П. Виговський, Т.С. Олійник, І.А. Харченко // Ліки. – 1994. – № 1-3. – С. 38–40.
8. Оленицька О.С. Ефективність тіотриазоліну і антралю в комплексній терапії хворих на хронічні гепатити : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02 “Внутрішні хвороби” / О.С. Оленицька. – Луганськ, 1996. – 25 с.
9. Альтернатива вибору гепатопротекторів в умовах токсичного гепатита і частичної резекції печені / С.М. Дрогвоз, Т.В. Бородин, Л.В. Деримедведь, Е.В. Журавель // Провизор. – 1998. – Вып. 18. – С. 11-13.
10. Тіотриазолін в комплексному лікуванні ускладнених форм виразкової хвороби / В.А. Холодний, І.Ф. Сирбу, М.М. Міліца [та ін.] // Ліки. – 1997. – № 3. – С. 9-13.
11. Підгірний В.В. Гепатотоксичні прояви лансопрозолу, метронідазолу і кларитроміцину в експерименті / В.В. Підгірний // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 74-77.
12. Гудима А.А. Вплив тіотриазоліну на гепатотоксичні прояви лансопрозолу, метронідазолу і кларитроміцину на тлі гострої виразки шлунка в експерименті / А.А. Гудима, В.В. Підгірний // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 134-135.
13. Andrews F.J., Malcontenti C., O'Brien P.E. Sequence of gastric mucosal injury following ischemia and reperfusion. Role of reactive oxygen metabolites // Dig. Dis. Sci. – 1992. – Vol. 37. – P. 1356-1361.
14. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 71-74.
15. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації ; за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
16. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 311 с.
17. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.
18. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
19. Колб В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 311 с.
20. Попов Т. Метод определения пероксидазной активности крови / Т. Попов, Л. Нейковска // Гигиена и санитария. – 1971. – № 10. – С. 89-91.
21. Лакин Г.Ф. Биметрия / Г.Ф. Лакин. – М. : Высш. школа, 1990. – 352 с.

Отримано 09.05.10