

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПОЗВОНОЧНО-СПИННОМОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Сальков Н. Н., Овчаренко Д. В., Царев А. В., Йовенко И. А., Дубина В. Н.

Резюме. Работа основывается на наблюдениях 200 больных с хреботно-спинномозговой травмой в возрасте от 17 до 73 лет, оперированных в разные периоды после травмы. Все больные с позвоночно-спинномозговой травмой были разделены на 4 клинические группы в зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства: в первые сутки (группа 2а), на 2 и 3 сутки (группа 2в), 4-6 сутки (группа 2с) и более 6 суток (группа 1). Статистические данные показывают наибольшую смертность в группе 2в, что происходит вследствие увеличения осложнений, таких как, тромбоз эмболия легочной артерии, ствола головного мозга.

Выводы. Согласно проведенному исследованию летальность преобладала в группе 2в (2-3 сутки) 25%. Тромбоз и тромбоз эмболия позвоночной артерии является причиной развития ишемии в стволе головного мозга.

Ключевые слова: позвоночно-спинномозговая травма, вторичная травма спинного мозга, интенсивная терапия, отек, ишемия.

FEATURES OF INTENSIVE CARE OF SPINAL CORD INJURY

Salkov M. M., Ovcharenko D. V., Tsarev O. V., Yovenko I. A., Dubina V. M.

Abstract. The work is based on observations of 200 patients with spinal injury aged 17 to 73 years, operated at different times after injury. For the purpose of the study, all patients with spinal injury were divided into 4 clinical groups depending on the timing of surgery: the first day (Group 2a), on 2 and 3 day (group 2b), 4-6 day (group 2c) and more than 6 days (group 1). Statistics show the highest mortality in group 2b, which is due to increase in complications such as pulmonary embolism and brainstem embolism. All patients underwent examination of the severity of their condition, functions of the cardiovascular system, respiratory system and visceral organs. Patients were examined by the related specialists (anesthesiologist, surgeon, traumatologist) for the purpose of the exclusion of combined pathology. The ASIA Neurological Impairment Scale proposed by the American Spinal Injury Association (ASIA) has been taken as a basis for classification of patients with spinal cord injury.

We conducted morphological examinations of the basilar artery and brainstem, which explain the mechanism of development of secondary spinal cord injuries and ischemic changes in the brainstem. It is our opinion that the primary endothelial injury of the vertebral artery, Lazorthes artery or anterior spinal artery is one of the leading mechanisms of formation of the vascular catastrophe, i.e. edema and ischemia of the brainstem and development of secondary stroke. According to Virchow's triad, the extended thrombus formation occurs at the site of an endothelial injury. Ascending edema of the spinal cord shall be considered as the main cause of death of patients with cervical cord injury at an early stage without complications (thromboembolism of the pulmonary artery, infectious complications etc.). However, we conducted an examination of the basilar artery and brainstem, which demonstrated the presence of thromboembolic in the basilar artery and the development of ischemia in the brainstem, which caused the death of the patients. Microscopic studies – colouring all micro-slides with Ehrlich hematoxylin – eosin x7 was conducted.

Conclusions. According to the study mortality prevailed in group 2b (2-3 days) 25%. Thrombosis and thromboembolism vertebral artery is the cause of ischemia in the brainstem. The key role of intensive care is a correction of cardiopulmonary dysfunction and venous thromboembolism.

Key words: spinal cord injury, secondary trauma of spinal cord, intensive care, ischemia, edema.

*Рецензент – проф. Малик С. В.
Стаття надійшла 08.07.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-3-1-145-172-176

УДК 612-08-092.9:615.225

Скляр Ю. О., Фоменко І. С.

ВПЛИВ ДОНОРІВ ГІДРОГЕНУ СУЛЬФІДУ НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА СИСТЕМИ НІТРОГЕНУ ОКСИДУ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ЕНАЛАПРИЛУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

Iryna.fomenko.lviv@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри біохімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Дослідження ролі газових медіаторів у процесах цито- та органопротекції та оцінка дії нових протипухлинних препаратів», № державної реєстрації: 0115U00040.

Вступ. Ентеропатії – захворювання травної системи, що супроводжуються патологічними (запальними, ерозивно-виразковими та атрофічними) змінами

в тонкій кишці. Серед чинників, що зумовлюють розвиток зазначеної патології важливе місце посідають медикаментозні засоби. Зокрема, вираженою ентеротоксичністю володіють нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), протиракові ліки та гіпотензивні засоби, що інгібують ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) [1,2,3]. Вплив останніх найчастіше пов'язують з розвитком ангіоедеми, зумовленої змінами продукції брадикініну та нітрогену оксиду (NO) [4,5]. Недавніми дослідженнями було доведено, що АПФ в тонкій кишці залучений до процесів регуляції

транспорту амінокислот, контролю запалення та діареї, стану мікрофлори тонкої кишки [6]. Окрім цього, було показано вплив інгібіторів АПФ на рівень простагландинів (ПГ) та бікарбонатів у слизовій оболонці тонкої кишки (СОТК) [7], що, в свою чергу, також може бути важливим чинником розвитку ентеропатії. У наших попередніх роботах було показано цитопротективний ефект сполук спроможних вивільняти водню сульфід (H_2S) за умов введення еналаприлу [1], а також вплив донорів H_2S за умов медикаментозної ентеропатії, зумовленої ульцерогенним впливом індометацину в СОТК [8], проте недостатньо дослідженим залишається вплив донорів H_2S на показники системи NO за умов впливу інгібіторів АПФ.

Мета роботи: дослідити вплив донорів H_2S на показники оксидативного стресу та NO-синтазної системи в СОТК за умов введення інгібітора АПФ еналаприлу.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження виконано на 40 щурах згідно з міжнародними умовами проведення експериментів з лабораторними тваринами. Щурів утримували на стандартному раціоні віварію, для проведення досліду тварин брали натще, забезпечували безперешкодний доступ до води. Експериментальні дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Тварин було розподілено на 5 груп, які включали: першу групу - контрольну, щурам якої вводили фізіологічний розчин; друга група – тварини, яким для індукції ентеропатії внутрішньоочередивно упродовж 3-ох днів вводили інгібітор АПФ еналаприл (2 мг/кг) [1,9]; тваринами третьої, четвертої та п'ятої груп на тлі дії еналаприлу інтраперитонеально двічі (через 1 год та на 2-гу добу після введення еналаприлу) вводили донори H_2S : тварини третьої групи отримували NaHS у дозі 1 мг/кг, тваринами четвертої групи вводили

NaHS у дозі 10 мг/кг, тварини п'ятої групи отримували L-цистеїн в дозі 30 мг/кг. Забій тварин проводили на третю добу експерименту.

Слизову оболонку тонкої кишки (СОТК) за допомогою скальпеля відсепарувували, гомогенізували в охолодженому 0,9% розчині натрію хлориду у співвідношенні 1:5 при швидкості обертів гомогенізатора 3000 об/хв. Для осадження грубодисперсних залишків клітин гомогенату центрифугували при 1600 g ($t=0...-4$ °C).

В гомогенатах СОТК визначали інтенсивність процесів ліпопероксидації за вмістом ТБК-активних продуктів [10], активність мієлопероксидази на основі реакції з о-діанізином [11]. Активність ферментів антиоксидантного захисту, супероксиддисмутази (СОД) і каталази визначали методами Чеварі С. [12] та Королюка [13], відповідно. Активність NO-синтази визначали за накопиченням новосинтезованого L-цитруліну [14], аргінази за змінами концентрації сечовини [15].

Статистичну обробку експериментальних результатів проводили з використанням прикладної програми ANOVA "Statistica". Статистично достовірними вважали розбіжності при $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Введення інгібітора АПФ еналаприлу не зумовлювало розвитку ерозивно-геморагічних ушкоджень СОТК, проте супроводжувалось значними метаболічними змінами. Так, активність мієлопероксидази в гомогенатах СОТК зростала майже втричі ($p \geq 0,01$) (рис. 1), що свідчить про інфільтрацію тонкої кишки нейтрофілами і може бути передумовою формування запального процесу. Введення за таких умов NaHS в обох досліджуваних дозах практично повертало показники активності мієлопероксидази до величин контрольної групи тварин (рис. 1), що узгоджується з попередньо отриманими даними про протизапальний вплив донорів H_2S [1]. L-Цистеїн такого ефекту не чинив.

Інгібування АПФ призводило до зростання концентрації ТБК-активних продуктів на 52 % ($p = 0,0087$), без впливу на активність СОД, тоді як

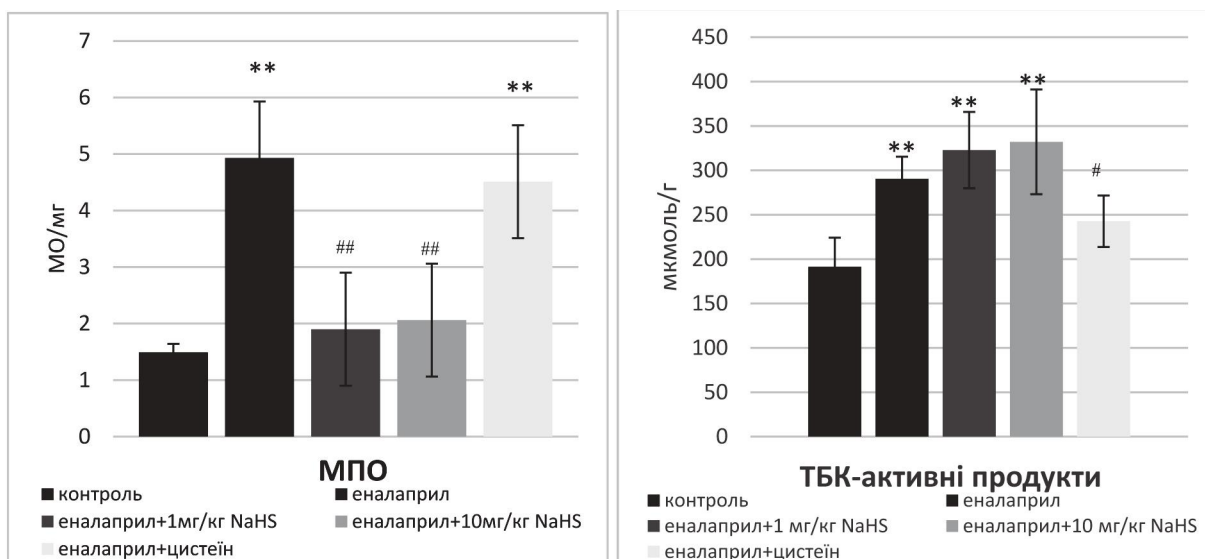


Рис. 1. Активність мієлопероксидази (МПО) та концентрація ТБК-активних продуктів в СОТК за умов впливу донорів H_2S на тлі дії еналаприлу. ** $p < 0,01$, порівняно з показниками у тварин контрольної групи, # $p < 0,05$, ## $p < 0,001$, порівняно з показниками у тварин, що підлягали самостійному впливу еналаприлу.

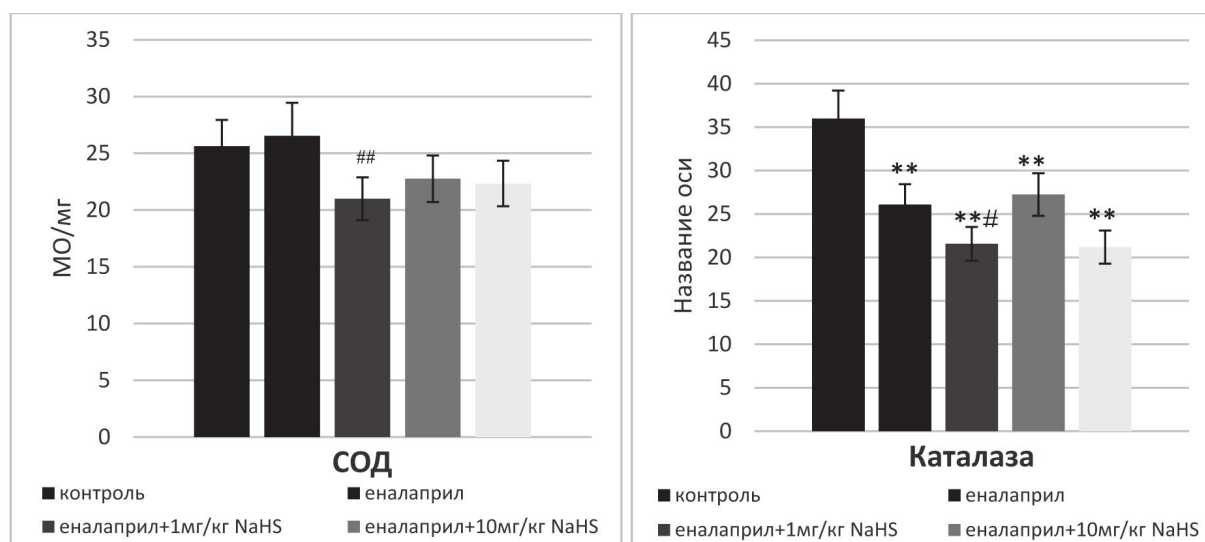


Рис. 2. Активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази СОТнК за умов впливу донорів H_2S на тлі дії еналаприлу. $** p \leq 0,01$, порівняно з показниками у тварин контрольної групи, $\# p \leq 0,05$, $## p \leq 0,01$, порівняно з показниками у тварин, що підлягали самостійному впливу еналаприлу.

активність каталази достовірно знижувалась на 27 % ($p = 0,024$) (рис. 2). У попередніх дослідженнях було показано, що введення інгібіторів АПФ щурам за умов гіперглікемії [16] чи гіпертензії [17] призвело до зниження проявів оксидативного стресу. Проте, в нашій роботі показано, що введення еналаприлу інтактним щурам контрольної групи призводить до зростання інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів та зниження активності каталази в тонкій кишці, що, імовірно є ефектом, опосередкованим через його вплив на NO-синтазну систему.

Введення NaHS в дозі 1 мг/кг не чинило вираженого впливу на рівень концентрації ТБК-активних продуктів, проте знижувало активність СОД на 20 % та каталази на 17% у порівнянні з показниками самостійного впливу еналаприлу. У попередніх дослідженнях було продемонстровано вираженішу цитопротективну дію NaHS у дозі 1 мг/кг, у порівнянні з його введенням у дозі 10 мг/кг в товстій кишці щурів при експериментальному коліті [18]. Нами раніше також було доведено переваги використання NaHS у дозі 1 мг/кг за умов індометацин-індукованої ентеропатії [8]. Стосовно використання L-цистеїну, то в наших дослідженнях мало місце суттєве зниження

рівня концентрації ТБК-активних продуктів та активності каталази. Проте ми не спостерігали кореляції вказаних показників із рівнем активності мієлопероксидази, що дозволяє припустити, що L-цистеїн впливає на процеси ліпопероксидації в СОТнК не лише у якості субстрату для синтезу ендogenous H_2S .

Враховуючи те, що ентеротоксичний вплив інгібіторів АПФ найчастіше пов'язують з формування набряку внаслідок накопичення брадикініну, що стимулює синтез NO, нашим завданням на наступному етапі було з'ясувати особливості впливу донорів H_2S на показники NO-синтазної системи за умов еналаприл-індукованої ентеропатії. Неочікувано, активність конститутивної NO-синтази (сNOS) знижувалась при інгібуванні АПФ майже удвічі, при цьому спостерігали тенденцію до зростання активності іNOS та концентрації стабільних метаболітів NO (табл.).

Таким чином, введення еналаприлу в дозі 2 мг/кг не призводило до значного зростання продукції NO. Такий результат може бути наслідком порівняно тривалого введення (упродовж 3-ох днів) інгібітора АПФ у відносно високій дозі, що імовірно зумовило активацію утворення NO Ca^{2+} -залежним шляхом на початку введення, проте призвело до її зниження

Таблиця.

Активність ізоформ NOS, аргінази та концентрація стабільних метаболітів NO в СОТнК за умов впливу донорів H_2S на тлі дії еналаприлу ($M \pm m$, n=8)

	iNOS, нмоль L-цитруліну / хв·мгбілка	sNOS, нмоль L-цитруліну / хв·мгбілка	Аргіназа, мкмоль сечовини/ хв·г	NOx мкмоль/л
Контрольна група	159,4± 27,2	447,89± 78,	0,26± 0,02	1,92± 0,31
Еналаприл	197,9± 24,7	229,4± 34,5**	0,17± 0,01**	2,04± 0,55
Еналаприл+ NaHS (1мг/кг)	152,2±24,7 32,1 [#]	311,5± 59,3 [#]	0,22± 0,02 [#]	2,07± 0,51
Еналаприл+ NaHS (10 мг/кг)	166,3± 33,8	315,9± 61,8 [#]	0,28± 0,02 ^{##}	2,27± 0,75
Еналаприл+ L-цистеїн (30 мг/кг)	183,3± 36,4	298,1± 67,0	0,22± 0,03 ^{##}	2,27± 0,45

Примітка: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, порівняно з показниками у тварин контрольної групи, $\# p \leq 0,05$, $## p \leq 0,01$, порівняно з показниками у тварин, що підлягали самостійному впливу еналаприлу.

на 3-й день, що може бути наслідком вичерпання запасів субстрату – L-аргініну, про що також свідчить зниження активності аргінази. З іншого боку, відомо, що за певних умов NO може виступати у ролі інгібітора сNOS, що призводить до перемикання ферменту з синтезу NO та продукцію супероксиду [19], що в наших дослідженнях проявлялось активуванням процесів ліпопероксидації в СОТнК при введенні еналаприлу.

Попередніми роботами було показано стимулюючий вплив еналаприлу на секрецію HCO_3^- та ПГ в тонкій кишці [7]. Враховуючи те, що головним чинником впливу інгібітора АПФ на зазначені параме-

три служить NO, регуляція його концентрації слугує важелем контролю перебігу фізіологічних процесів у тонкій кишці. Зважаючи на попередні дані, у яких було показано регуляторний вплив H₂S на активність [20], та експресію [21] NO-синтази, нами було досліджено вплив донорів H₂S на показники NO-синтазної системи.

Введення NaHS у концентраціях 1 та 10 мг/кг зумовлювало зростання рівня активності cNOS та зниження iNOS, без достовірних змін концентрації стабільних метаболітів NO. Слід відмітити, що активність аргінази практично поверталась до нормальних величин за умов введення усіх досліджуваних донорів H₂S.

Висновки. Введення еналаприлу проявлялося зростанням інтенсивності процесів ліпопероксидації, зниженням активності каталази, аргінази та конститутивної NO-синтази. Донори H₂S-NaHS та L-цистеїн на тлі еналаприл-індукованої ентеропатії

демонстрували цитопротективну активність, чинили виражений вплив на показники NO-синтазної системи. Використання NaHS в дозі 1 та 10 мг/кг повертало значення мієлопероксидази до показників контрольної групи, знижувало активність iNOS та підвищувало активність cNOS, хоч і не чинило вираженого впливу на показники ТБК-активних продуктів і проявлялося зниженням активності ензимів антиоксидантного захисту (СОД і каталази). На відміну від NaHS, L-цистеїн не впливав на показники мієлопероксидази, суттєво знижував концентрацію ТБК-активних продуктів і каталази, що дозволяє припустити, що L-цистеїн впливає на процеси ліпопероксидації в СОТК не лише у якості субстрату для синтезу ендогенного H₂S.

Перспективи подальших досліджень. З'ясувати молекулярно-біохімічні механізми впливу еналаприлу на стан NO-синтазної системи в слизовій оболонці тонкої кишки.

Література

1. Sklyarova Y, Fomenko I, Lozynska I, Lozynskiy A, Lesyk R, Sklyarov A. Hydrogen sulfide releasing 2-mercaptoacrylic acid-based derivative possesses cytoprotective activity in a small intestine of rats with medication-induced enteropathy. *Sci Pharm.* 2017;85(4).
2. McGettigan MJ, Menias CO, Gao ZJ, Mellnick VM, Hara AK. Imaging of drug-induced complications in the gastrointestinal system. *Radiographics.* 2016;36:71-83.
3. Pusztaszeri MP, Genta RM, Cryer BL. Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: Clinical and pathologic considerations. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;4(8):442-53.
4. Wilin KL, Czupryn MJ, Mui R, Renno A, Murphy JA. ACE Inhibitor-induced angioedema of the small bowel: a case report and review of the literature. *J Pharm Pract.* 2018;31(1):99-103.
5. Benson BC, Smith C, Laczek JT. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced gastrointestinal angioedema: a case series and literature review. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(10):844-9.
6. Perlot T, Penninger JM. ACE2 - from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect.* 2013;15(13):866-73.
7. Aihara E, Kagawa S, Hayashi M, Takeuchi K. ACE inhibitor and AT1 antagonist stimulate duodenal HCO₃⁻ secretion mediated by a common pathway - involvement of PG, NO and bradykinin. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(3):391-406.
8. Sklyarova U, Denysenko N, Ilkiv I, Fomenko I. Tsytoprotektyvna dja donoriv hidrogenu sul'fidu v slyzovij obolonsi tonkoi kysky za indometatsyn-enteropatij u shchuriv. *Eksperimental'na ta klinichna fiziologija ta biohimija.* 2017;77(1):38-44. [in Ukrainian].
9. Wang W, Xiao W, Sun L, Zhang C, Chen G, Yang H. Inhibition of ACE activity contributes to the intestinal structural compensation in a massive intestinal resection rat model. *Pediatr. Surg. Int.* 2012;28:533-54.
10. Timirbulatov RA, Seleznev EI. Metod povyshenia svobodnoradikal'nogo okislenia lipidosoderzhashchih komponentov krovi i ego diagnosticheskoe znachenie. *Laboratornoe delo.* 1981;4:209-17. [in Russian].
11. Bradley PP, Christensen RD, Rothstein G. Cellular and extracellular myeloperoxidase in pyogenic inflammation. *Blood.* 1982;60:618-22.
12. Chevare S, Andyal T, Shtrenger Ya. Opredelenie antioksidantnyh parametrov krovi i ih diagnosticheskoe znachenie v pozhylom vozraste. *Laboratornoe delo.* 1991;10:9-13. [in Russian].
13. Koroluk M, Ivanova L, Mayorova I, Tokorev W. Metod opredelenia aktivnosti katalazy. *Laboratornoe delo.* 1988;1:16-9. [in Russian].
14. Ravaeva MY, Chuyan EN. Izmennenie aktivnosti sistemy oksida azota pod dejstviem nizkointensivnogo izluchenia. *Uchenye Zapiski Tavricheskogo Natsional'nogo Universiteta im VI Vernadskogo Seriya Biologiya Himiya.* 2011;24:201-10. [in Russian].
15. Geyer JW, Dabich D. Rapid method for determination of arginase activity in tissue homogenates. *Anal. Biochem.* 1971;30(2):412-7.
16. Mikrut K, Kupsz J, Kozlik J, Krauss H, Pruszyńska-Oszmiatek E, Gibas-Dorna M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce oxidative stress intensity in hyperglycemic conditions in rats independently from bradykinin receptor inhibitors. *Croat Med J.* 2016;31;57(4):371-80.
17. Chandran G, Sirajudeen KN, Yusoff NS, Swamy M, Samarendra MS. Effect of the antihypertensive drug enalapril on oxidative stress markers and antioxidant enzymes in kidney of spontaneously hypertensive rat. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:608512.
18. Denysenko N, Fedevych Yu, Sklyarov A. Modeluvannja aktyvnosti NO-syntaznoi systemy hydrogen sulfidom natriu u slysovij obolonsi tovstoj kysky shchuriv za umov kolity. *Visnyk L'vivs'kogo Universytetu. Seria Biologichna.* 2016;73:286-91. [in Ukrainian].
19. Sagach VF, Baziljuk OV, Stepanenko LG, Korkach JuP, Kotsuruba AV. Vplyv enalaprylu na syntez oksydu azotu, oksydnij metabolizm i tonus sudyn u staryh shchuriv. *Fiziologichnyj jurnal.* 2007;53(4):15-29. [in Ukrainian].
20. Fomenko I, Sklyarov A, Bondarchuk T, Biletska L, Panasyuk N, Wallace JL. Effects of conventional and hydrogen sulfide-releasing non-steroidal anti-inflammatory drugs in rats with stress-induced and epinephrine-induced gastric damage. *Stress.* 2014;17(6):528-37.
21. Fomenko I, Sklyarov A, Denysenko N, Hrycevyh N, Dranitsyna A, Wallace J. Interactions between nitric oxide and hydrogen sulfide generating systems in gastric mucosa under condition of the combined action of stress and NDAIDs. *J. Appl. Pharm. Sci.* 2017;7:13-9.

ВПЛИВ ДОНОРІВ ГІДРОГЕНУ СУЛЬФІДУ НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА СИСТЕМИ НІТРОГЕНУ ОКСИДУ В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ ЕНАЛАПРИЛУ

Склярова Ю. О., Фоменко І. С.

Резюме. В дослідях на білих лабораторних щурах, яким вводили інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту еналаприл в дозі 2 мг/кг досліджували вплив донорів H₂S: NaHS у дозах 1 та 10 мг/кг та L-цистеїну (30 мг/кг). З'ясовано, що, введення еналаприлу зумовлювало активацію мієлопероксидази, зростання інтенсивності процесів ліпопероксидації та зниження активності каталази, що разом створює передумови для формування ентеропатії. Інгібування ангіотензинперетворювального ферменту призводило до зниження активності конститутивної NO-синтази та аргінази. Введення донорів гідрогену сульфіді NaHS у дозах 1 та 10 мг/кг на тлі дії еналаприлу призводило до зниження активності мієлопероксидази, підвищення активності

конститутивної NO-синтази та аргінази. L-цистеїн знижував концентрацію ТБК-активних продуктів і активність каталази, проте не впливав на активність мієлопероксидази. Отримані результати свідчать про регуляторний вплив H_2S на показники NO-синтазної системи.

Ключові слова: ентеропатія, інгібітори АПФ, ліпопероксидація, нітрогену оксид, гідрогену сульфід, слизова оболонка тонкої кишки.

ВЛИЯНИЕ ДОНОРОВ СЕРОВОДОРОДА НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ЭНАЛАПРИЛА

Склярюва Ю. О., Фоменко И. С.

Резюме. В исследованиях на белых лабораторных крысах, которым водили ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл в дозе 2 мг/кг изучали влияние доноров H_2S : NaHS в дозах 1 и 10 мг/кг и L-цистеина (30 мг/кг). Установлено, что введение эналаприла вызывало активацию интенсивности процессов липопероксидации и снижение активности каталазы, что вместе создает предпосылки формирования энтеропатии. Ингибирование ангиотензинпревращающего фермента приводило к снижению активности конститутивной NO-синтазы и аргиназы. Введение доноров сероводорода: NaHS в дозах 1 и 10 мг/кг на фоне действия эналаприла приводило к снижению активности миелопероксидазы, повышению активности конститутивной NO-синтазы и аргиназы. L-цистеин снижал концентрацию ТБК-активных продуктов и активность каталазы, при этом не влиял на активность миелопероксидазы. Полученные результаты свидетельствуют о регуляторном влиянии H_2S на показатели NO-синтазной системы.

Ключевые слова: энтеропатия, ингибиторы АПФ, липопероксидация, оксид азота, сероводород, слизистая оболочка тонкой кишки.

ACTION OF DONORS OF HYDROGEN SULFIDE ON THE PARAMETERS OF OXIDATIVE STRESS IN SMALL INTESTINAL MUCOSA OF RATS UNDER CONDITIONS OF THE ENALAPRIL ACTION

Sklyarova Yu. O., Fomenko I. S.

Abstract. Small intestinal injury is known to be one of the most commonly appearing pathologies, resulting in the use of medications such as: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), antitumor drugs and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. ACE inhibitors induce bowel angioedema, manifested in patients as abrupt-onset abdominal pain and nausea, with vomiting and sometimes diarrhea. The principal objective of this study was to evaluate the action of a H_2S donors NaHS at doses 1 and 10 mg/kg and L-cysteine at a dose 30 mg/kg on parameters of NO-synthase system and oxidative stress in small intestine of rats under condition of enalapril an ACE inhibitor (2 mg/kg/day) enterotoxic action. The structure of this study and the experimental procedures performed on the animals were approved by the Ethical Committee of Lviv National Medical University. The experimental procedures were carried out in accordance with the international guidelines for the use and care of laboratory animals. Male, outbred albino rats weighing 200–220 g were used. Enalapril, an ACE inhibitor was introduced three times in a dose 2mg/kg/day to induce enteropathy. H_2S donors NaHS at doses 1 and 10 mg/kg and L-cysteine at a dose 30 mg/kg were used for the correction of enterotoxic enalapril action. In the mucosa of small intestine were determined: malonic dialdehyde (MDA) concentration, activity of myeloperoxidase (MPO), superoxide dismutase (SOD), catalase, NO-synthases (NOS). It was shown that the introduction of enalapril didn't cause any visible changes of the small intestine surface, however led to activation of myeloperoxidase, indicating inflammatory process, the increase of lipid peroxidation processes intensity manifested by the rise of MDA concentration and the decrease of catalase activity. All this together make special preconditions leading to the development of oxidative stress in small intestine and enteropathia formation. Inhibition of angiotensin-converting enzyme led to the decrease of activity of constitutive NO-synthase and arginase. Introduction of NaHS at doses 1 and 10 mg/kg at the background of enalapril action caused to the significant decrease of MPO activity, increase of activity of the constitutive NO-synthase and arginase. L-cystein decreased MDA concentration and the activity of catalase, however didn't act on MPO activity. Received results on the one hand show that H_2S released was involved in mechanisms cytoprotection in small intestine on the other hand prove the relationship between metabolism of gaseous mediators: hydrogen sulfide and nitric oxide.

Key words: enteropathy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, lipid peroxidation, nitric oxide, hydrogen sulfide, small intestinal mucosa.

Рецензент – проф. Непорада К. С.

Стаття надійшла 18.08.2018 року