

КИЇВСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ТАРАСА  
ШЕВЧЕНКА

*На правах рукопису*

**КОВАЛЬЧУК НЕЛЯ АНТОНІВНА**

**СТАН КРОВООБИГУ І ПЕРЕКИСНОГО  
ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ В СЛИЗОВІЙ  
ОБОЛОНЦІ ШЛУНКА ПРИ ГОСТРОМУ  
СТРЕСОВОМУ ВПЛИВІ І КОРЕКЦІЯ  
ПОРУШЕНЬ**

03.00.13. — фізіологія людини / Варин

**АВТОРЕФЕРАТ**

Дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук

Київ - 1996



Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Тернопільському медичному інституті ім. І.Я.Горбачевського

**Науковий керівник:** Заслужений працівник вищої школи України, доктор медичних наук, професор  
**СКАКУН М.П.**

**Офіційні опоненти:** доктор біологічних наук,  
професор **ГРОЙСМАН С.Д.**

доктор медичних наук,  
**ХАРЧЕНКО Н.В.**

**Провідна організація:** Український національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, м. Київ

Захист відбудеться " 20 " травня 1996 р.  
о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 01.01.10 при Київському університеті імені Тараса Шевченка (252022, Київ-22, пр.Глушкова, 2, НДІ фізіології).

З дисертацією можна ознайомитися у науковій бібліотеці Київського університету імені Тараса Шевченка (252033 м.Київ-33, вул. Володимирська, 58).

Автореферат розісланий " 4 " квітня 1996 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради кандидат біологічних наук

*Гушинець*  
ЛННБ ім. В.П.Гушинець  
АН України

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Сьогодні в масовому масштабі люди все частіше стикаються з різного роду стресовими екстремальними та субекстремальними факторами, механізм і наслідки дії котрих на організм вивчені недостатньо. В зв'язку з цим однією з важливих проблем сучасної фізіології і медицини є вивчення сомато-вегетативних розладів в умовах гострого та хронічного стресу.

Тепер нагромаджено багато матеріалу про стресові пошкодження шлунково-кишкового тракту, проте до цього часу не існує єдиної думки про їх ульцерогенез. Одні дослідники важливого значення в генезі стресових пошкоджень шлунка надають нейрогуморальним порушенням, зміні холінергічних і адренергічних процесів (П.Ф.Кришень і співавт., 1975; Е.Н.Бергер і співавт., 1976; Е.Н.Бергер, 1980; Ф.З.Меерсон, 1981; Kodama et al., 1994), інші виникнення ерозій і виразок пояснюють порушенням захисного бар'єру слизової шлунка в результаті дії кислотно-пептичного фактору (Л.М.Тарасенко і співавт., 1991; Ritchie, 1990; Derrida, Sicot, 1991; Natelson, Tapp, 1993).

Ряд авторів вказує на роль зміни шлункового кровообігу в стресовому ульцерогенезі (Pruitt et al., 1987; Schumpelick et al., 1990; Boven et al., 1990; Semb, 1994).

Чергування різких змін швидкості кровообігу при стресі (гіпоксія-гіпероксія) приводить до утворення надлишку вільних радикалів, які здатні ініціювати перекисне окислення ліпідів (М.Г.Айрапетянц, Н.В.Гуляєва, 1988). Токсичні продукти перекисного окислення ліпідів підвищують проникність клітинних мембран (А.П.Шепелев, 1976; В.Ю.Куліков, А.В.Семенюк, 1988) і, внаслідок високої реакційної здатності, інгібують ряд ферментів, викликають деградацію і лізис субклітинних часток, загибель клітин і виникнення ділянок некрозу в тканинах (Ю.А.Владіміров, А.І.Арчаков, 1972), в тому числі і в слизовій оболонці шлунка (Ф.З.Меерсон, 1981; Naglund et al., 1990).

Для пригнічення цих процесів при стресі застосовують як синтетичні, так і біологічні антиоксиданти

(О.В.Воскресенський і співавт., 1984; Д.А.Суткова, 1987; Graser, 1994), які позитивно впливають на обмін речовин і внутрішньоклітинні регенеративні процеси та енергетичне і пластичне забезпечення функцій (Т.А.Дев'яткіна, Ю.В.Безуглий, 1987).

Проте, не дивлячись на численні роботи по вивченню механізмів і профілактики стресорного ульцерогенезу, систематизація цілісності знань з цього питання ще не завершена. Зокрема, не вивчена швидкість кровообігу слизової оболонки шлунка, перекисне окислення ліпідів в ній та стан антиоксидантної системи в ранньому післястресовому періоді. Відсутні дані про кореляційний зв'язок між цими процесами. Не висвітлені ультраструктурні основи дистрофічних уражень слизової. Недостатньо ефективними залишаються методи профілактики таких пошкоджень. Не вивчено ряд питань, пов'язаних як із застосуванням окремих антиоксидантів, так і їх комбінації з простогландином  $E_2$ , препаратом, що покращує шлунковий кровообіг. Не встановлено їх вплив на динаміку перекисного окислення ліпідів в ранньому післястресовому періоді.

Актуальність теми роботи ще і в тому, що в ній вивчаються зміни в тканинах у віковому аспекті, що має важливе значення, оскільки стресова реакція за інтенсивністю і наслідками неодинаково протікає в молодому і старечому віці. Тому вивчення шлункового кровообігу, перекисного окислення ліпідів, стану антиоксидантної системи, активності деяких клітинних ферментів а також ультраструктури слизової при гострому стресі має велике теоретичне та практичне значення.

**Мета роботи** — дослідити роль регіонарного кровообігу і перекисного окислення ліпідів в реалізації стресових пошкоджень слизової оболонки шлунка з урахуванням віку тварин та розробити ефективну профілактику дистрофічних уражень цього органу, основу на застосуванні антиоксидантів і простагландинів.

**Основні завдання роботи:**

- в експерименті на тваринах вивчити швидкість кровообігу слизової оболонки шлунка в різних його відділах з урахуванням віку;

- в'яснити роль порушень регіонарного кровообігу і перекисного окислення ліпідів в слизовій оболонці шлунка у молодих і старих щурів при гострому стресовому впливі;

- визначити ефективність антиоксидантів ( $\alpha$ -токоферолу, селеніта натрію, аскорбінової кислоти), а також простагландину  $E_2$  і їх поєднання в попередженні небажаних наслідків стресового впливу на слизову оболонку шлунка.

**Наукова новизна роботи.** Вперше встановлена нерівномірність швидкості кровообігу в різних відділах слизової оболонки шлунка молодих і старих щурів. Виявлено, що за умов гострого стресового впливу проходить перерозподіл шлункового кровообігу, який значно понижується переважно у фундальному відділі органа. Виявлена більш виражена післястресова ішемія слизової шлунка у старих щурів. Показано, що вивчене в динаміці в ранньому післястресовому періоді зниження швидкості кровообігу супроводжується активацією перекисного окислення ліпідів, носить зворотній характер і корелює з тяжкістю ерозивного поразення слизової оболонки шлунка. Встановлено, що більш низькі показники кровообігу у старих щурів в порівнянні з молодими, як і більш високий ступінь ініціювання перекисного окислення ліпідів, сприяє виникненню значно тяжчих некробіотичних змін слизової. Доведено, що попереднє введення препарату, який підвищує кровообіг, зокрема простагландину  $E_2$ , є ефективним засобом профілактики дистрофічних змін шлунка. Показано, що застосування антиоксидантів значно пригнічує рівень вільнорадикального окислення ліпідів і, тим самим, зменшує деградацію слизової. Встановлено перевагу спільного застосування антиоксидантів  $\alpha$ -токоферолу, селеніта натрію, аскорбінової кислоти з простагландином  $E_2$ , при якому спостерігається більша захисна дія на слизову оболонку шлунка, ніж при їх нарізному введенні.

**Теоретичне і практичне значення роботи.** Отримані дані обґрунтовують значення порушень кровообігу в виникненні дистрофічних уражень слизової оболонки шлунка, розширюють існуючі уявлення про механізм

пошкоджуючої дії стресу на слизову оболонку цього органа. Отримані результати експериментально обґрунтовують доцільність використання  $\alpha$ -токоферолу, селеніта натрію, аскорбінової кислоти і простагландину  $E_2$  для обмеження негативного впливу гострого стресу на слизову оболонку шлунка.

Застосування цих антиоксидантів дає можливість прискорити нормалізацію метаболічних зрушень, викликаних впливом гострого стресу, шляхом пригнічення підвищеного вільнорадикального окислення ліпідів і зменшення ушкодження клітинних мембран.

Вивчення активності мембранозахисних ферментів в крові і тканинах можна використати для оцінки структурно-функціональних зрушень в клітинних мембранах при стресовому впливі. Для визначення інтенсивності вільнорадикального окислення з метою прогнозування стресових ускладнень рекомендується досліджувати в крові малоновий діальдегід — один із кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів.

### **ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ, ЩО ВИНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ**

1. Наявність вікових особливостей кровообігу і перекисного окислення ліпідів в різних відділах слизової оболонки шлунка в нормі і при впливі гострого стресу.

2. Залежність важкості стресових уражень шлунка від швидкості кровообігу слизової оболонки і зміни метаболізму, який проявляється ініціюванням перекисного окислення ліпідів і порушенням тіолдисульфідної рівноваги.

3. Протективний вплив простагландину  $E_2$  на слизову оболонку шлунка при дії гострого стресу — наслідок покращення шлункового кровообігу.

4. Доцільність спільного застосування жиро- і водорозчинних антиоксидантів прямої і непрямої дії з простагландином  $E_2$  для захисту від стресових пошкоджень.

**Апробація роботи.** Матеріали дисертації були викладені і обговорені на:

III з'їзді Республіканського товариства лікарів-ла-

борантів (Ужгород, 1983);

III всесоюзному з'їзді лікарів-лаборантів (Москва, 1985);

XIV Всесоюзній конференції з фізіології травлення і всмоктування (Тернопіль-Львів, 1986);

підсумкових наукових конференціях Тернопільського медінституту 1984-1987 рр.;

звітній науковій конференції професорсько-викладацького складу Тернопільського педінституту з суспільних, природничих, технічних та гуманітарних наук (Тернопіль, 1992);

спільному засіданні кафедр фармакології, нормальної фізіології, біохімії, гістології, анатомії, патологічної фізіології Тернопільського медичного інституту та кафедри природничих і математичних дисциплін Тернопільського педагогічного інституту (Тернопіль, 1993).

**Впровадження результатів дослідження.** Результати роботи впроваджені у навчальний процес на кафедрі госпітальної хірургії Тернопільського медичного інституту, а також в практику роботи Тернопільської обласної клінічної лікарні, Тернопільської центральної райлікарні та Рівненського діагностичного центру.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 179 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, опису методів дослідження і матеріалу, чотирьох глав власних досліджень, обговорення і висновків. Список літератури складають 147 вітчизняних і 220 зарубіжних робіт. Текст дисертації ілюстровано 21 рисунком і 26 таблицями.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць.

**Особистий внесок дисертанта** полягає у формулюванні мети і основних завдань роботи, проведенні експериментальних досліджень, обробці, аналізі і узагальненні одержаних результатів.

## **ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Досліди виконані на 250 щурах-самцях двох вікових груп:

молодих (3-х міс.) і старих (24 міс.) масою тіла 130-220 г. Для відтворення гострого стресу використовували модель емоційно-больового впливу по Desiderato (1974). Цей вид стресу, так званий невроз тривоги, поєднує конфлікт і тривогу очікування, тобто фактори, які часто спостерігаються в житті сучасної людини і сприяють розвитку стрес-синдрому. Модель стресу створювалася за допомогою електричного струму силою 4-6 мА, який подавався періодично на протязі шести годин у спеціальну камеру, де знаходилися тварини. Досліджувані показники визначали в динаміці через 1, 2, 4, 6, 24, 48 годин після закінчення дії електричного струму. Контролем служили інтактні тварини аналогічного віку.

Швидкість кровообігу визначали методом водневого кліренсу, запропонованим Auckland і співавт. (1964) і удосконаленим Murakami Motonobu і співавт. (1982). Внутрішньошлунковий пристінковий рН досліджували за допомогою спеціально сконструйованого мікросконда з сур'ямним електродом.

Стан слизової оболонки враховували візуально у відбитому світлі під малим збільшенням мікроскопу (x15) і з допомогою лупи. Некробіотичні зміни тканин шлунка оцінювали по п'ятибальній системі: 1 бал — наявність декількох ерозій, 2 — одна-дві виразки, 3 — три-п'ять виразок, 4 — більше п'яти виразок, 5 — перфорація виразки.

Ультраструктурні зміни в тканинах слизової оболонки шлунка вивчали за допомогою електронної мікроскопії.

Про активність перекисного окислення ліпідів судили по вмісту малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів, які визначали за методом Placer (1968).

Активність аланін- і аспартатамінотрансферази, як маркерів плазматичних мембран, визначали за методом Reitman і Frenkel (1957), а мембранозалежного ферменту — лужної фосфатази методом В.Г.Колб (1982).

Про захисно-компенсаторні сили організму в умовах гострого стресу свідчила активність супероксидис-

мутази (Beauchamp, Fridovich, 1974) в модифікації Е.Е.Дубініної і співавт. (1983).

Визначення сульфгідрильних (SH-) груп проводили за методикою Ю.М.Торчинського (1977), а дисульфідних (-S-S) за методом Kolthoff, Strichs (1951).

Статистичну обробку даних проводили з використанням критерію Стьюдента. Для визначення залежності між змінами декількох показників використовували метод кореляційного аналізу (М.П.Деркач, 1963), при якому підраховували коефіцієнт кореляції з блоку програми ЕОМ "БЗ-21" (Л.І.Францевич, 1979).

Для оцінки характеру взаємодії препаратів використовували метод Uebba (1966), запропонований для вирішення наявності аддиції, потенціювання чи антагонізму при взаємодії декількох факторів на кінетику ферментативних реакцій.

### **Результати досліджень і їх обговорення**

Встановлено, що гострий стрес викликає значні зміни слизової оболонки шлунка, які більш виражені у 24-х місячних щурів порівняно із 3-х місячними. У старих тварин виразки виникали у 80 відсотків випадків, тоді як у молодих частота пошкоджень шлунка в результаті дії гострого стресу не перевищувала 45 відсотків. Спостерігалось також збільшення важкості і чисельності пошкоджень стінки шлунка старих щурів, а у восьми (3,2%) тварин були випадки її перфорації. Виявлено, що у щурів обох вікових груп виразки розміщувались переважно в залозистій частині тіла та дна і рідше в пілоричному відділі шлунка. Однак у молодих тварин зустрічались в основному поодинокі ерозії, рідше зливні ерозивні ділянки та виразки, що було більш характерно при поразенні слизової старих щурів.

При дослідженні регіонарного кровообігу слизової оболонки шлунка інтактних тварин виявлена нерівномірність його розподілу в різних відділах органа. Найбільш високі показники швидкості кровообігу реєструвались у фундальному відділі. В передшлунку і пілоричній його частині швидкість кровообігу була нижчою відповідно на 42,5 і 22,4 відсотки ( $P < 0,05$ ). При цьому

у тварин старшої вікової групи кровообіг у досліджуваних відділах шлунка був нижчим, ніж у молодих відповідно на 28,3 ( $P < 0,05$ ), 28,0 ( $P < 0,05$ ) і 23,2 ( $P < 0,05$ ) відсотків.

Нами виявлено різке зниження кровообігу фундального відділу шлунка як у молодих, так і старих щурів через 2 години після дії гострого стресу (рис.1).

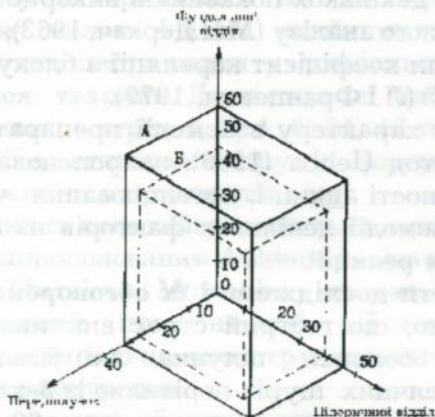


Рис.1 Зміна об'ємної швидкості кровообігу в слизовій оболонці шлунка щурів через 2 години після стресового впливу (Б), контроль (А).

Крім того, нами встановлено взаємозв'язок ступеня дистрофічних уражень слизової оболонки з даними локального кровообігу. Показник кореляції становив  $r = +0,65$  ( $P < 0,05$ ).

Одночасно відмічено стабільність кислотоутворення в шлунку щурів у відповідь на вплив гострого стресу незалежно від віку тварин. Після закінчення дії електричного струму значення пристінкового рН знаходились в межах 1,2-3,4. Зміни виявились статистично недостовірними, що свідчить про стабільність кислотоутворення.

Отримані дані спонукали нас до дослідження стресових уражень слизової шлунка в умовах стимуляції гістаміном і пригнічення атропіном шлункової сек-

реції.

Результати наших досліджень показали, що при дії гострого стресу підвищена гістаміном кислотність шлункового вмісту, при зниженні кровообігу на 45% ( $P < 0,001$ ) в меншій мірі чинить вплив на частоту уражень шлунка, але значно відбивається на їх глибині. Це підтверджує виявлений нами достовірний обернений кореляційний взаємозв'язок між тяжкістю пошкоджень і показниками пристінкового рН ( $r = -0,67$   $P < 0,05$ ).

Вивчення впливу гострого стресу на щурів обох вікових груп в умовах інгібування секреції солянокислим атропіном показало, що попереднє введення препарату обмежує пошкоджуючу дію стресу на слизову оболонку шлунка.

У більшості тварин післястресова реакція слизової оболонки характеризувалась незначним набряком, гіперемією, зменшенням величини виразкових дефектів у 1,8 рази.

На наш погляд визначальним фактором в прояві протективної дії атропіну на слизову шлунка в умовах гострого стресу виступає зниження шлункової секреції.

Таким чином, стресогенне утворення виразок в умовах збереженого килотоутворення обумовлене пошкоджуючою дією ішемії, в результаті якої слизова втратила резистентність до перетравлюючої дії шлункового соку.

В значній мірі отримані зміни співпадають з даними електронної мікроскопії слизової оболонки шлунка піддосліних тварин. Як у молодих, так і у старих щурів пошкодження слизової оболонки шлунка (СОШ) розвиваються на фоні порушення мікроциркуляції. Виявлена дистонія кровоносних судин морфологічно проявляється зміною їх просвіту, стазом, повнокрів'ям і вираженим порушенням стінок гемокапілярів з ушкодженням їх ультраструктури.

Порушення гемоциркуляції негативно впливає на трофіку залозистого апарату слизової, що проявляється пошкодженням плазматичних мембран, просвітленням цитоплазми, порушенням ультраструк-

тури апарату білкового синтезу і енергозабезпечення, зміною структури ядерної речовини клітин залоз шлунка. При цьому у старих щурів виявлені більш значні зміни ультраструктури мікроциркуляторного русла, відмічено пригнічення внутрішньоклітинної регенерації, розвиток деструкції плазматичних і внутрішньоклітинних мембран, що обумовлено значним зниженням шлункового кровообігу та більшим порушенням процесів обміну у цих тварин.

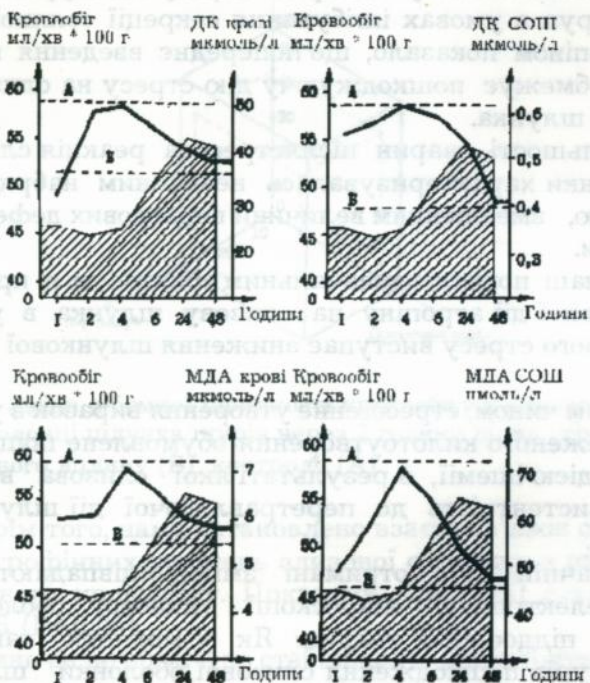


Рис.2. Динаміка швидкості кровообігу в слизовій оболонці фундального відділу шлунка і ПОЛ після дії гострого стресу у молодих щурів. А- контроль кровообігу; Б- контроль ПОЛ.

Зокрема, внаслідок впливу гострого стресу змінювалась інтенсивність перекикисного окислення ненасичених жирних кислот ліпідів клітинних мембран.

Нашими дослідженнями показано, що підвищення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) після дії стресу було більш виражене у старих тварин, ніж у молодих і простежувалось протягом тривалішого часу. Як і зміни шлункового кровообігу, підвищення вмісту продуктів ПОЛ відмічалось вже через годину після дії стресу, хоча характеризувалось дещо іншою динамікою. Максимального рівня концентрація малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югатів (ДК) у молодих щурів досягала через 4 години і перевищувала показники контрольних тварин відповідно у 1,3 і 1,4 рази в крові і у 1,5 і 1,6 рази в гомогенатах слизової оболонки шлунка (рис.2).

Через 24 години ці показники знижувались і наближались до контрольних величин під кінець другої доби спостереження.

У старих щурів вміст ДК і МДА значно зростає уже через 1 годину після дії стресу і перевищував контрольні показники в СОШ відповідно на 45 і 26 відсотків, та в крові на 21 і 11 відсотків. Через 4 години значення ДК і МДА досягли максимального рівня і перевищували контрольні величини в СОШ в 2,4 і 2,2 рази та в крові відповідно в 1,9 і 1,5 рази. На протязі 6 годин показники ПОЛ у старих щурів практично не змінювались і починали знижуватись лише через 24 години.

Через 2 доби після початку спостережень кількість продуктів ДК і МДА ще перевищувала контрольні значення в СОШ на 40 і 35% та в крові на 34 і 20% (рис.3).

В механізмі індуктивної дії гострого стресу на ПОЛ важливим є той факт, що стрес підвищує активність симпатoadреналової системи (Ф.З.Меерсон, 1981), яка в свою чергу стимулює ліполіз і нагромадження неестерифікованих жирних кислот, що особливо виражено у старих щурів (Machol et al, 1990), надлишок яких є субстратом перекисного окислення ліпідів.

Активація ПОЛ після стресу приводить до підвищення проникності клітинних мембран і порушення їх структури.

Згідно даних літератури (Д.С.Саркісов, 1977; Л.Х.Ейдус, 1977) саме порушення проникності мембран є пусковим механізмом патологічних змін в клітинному метаболізмі. Очевидно, зміною проникності плазматичних мембран і можна пояснити встановлене нами підвищення активності лужної фосфатази в сироватці крові та цитоплазматичних форм аміотрансфераз, яке спостерігалось як у старих, так і молодих тварин.

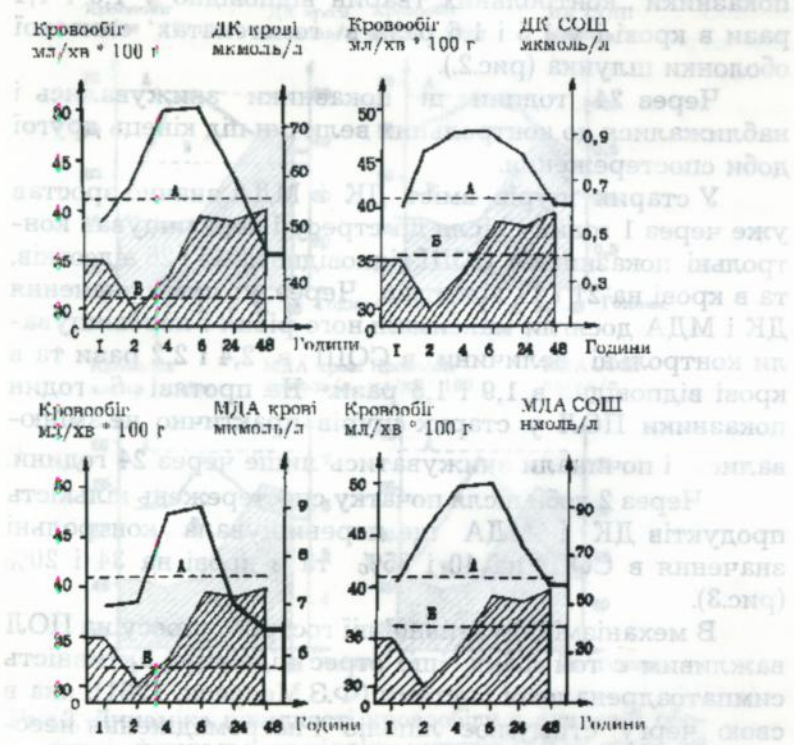


Рис.3 Динаміка швидкості кровообігу в СО фундаментального відділу шлунка і ПОЛ після стресорної дії у старих щурів. А-контроль кровообігу; Б-контроль ПОЛ.

Під впливом гострого стресу активність аланінами-

нотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) значно зростала вже під кінець першої доби спостереження, досягаючи максимальних величин через 4 години і перевищуючи контрольні показники обох ферментів у молодих щурів у 3 рази, а у старих відповідно в 4,1 і 3,8 рази. Активність лужної фосфатази в цей період в обох групах досліджуваних тварин зростала у 2 рази. Все це свідчить про значне пошкодження плазматичних мембран, які починають пропускати із клітин не тільки низькомолекулярні метаболіти, але й високомолекулярні білки-ферменти. До того ж у старих щурів це проявляється в більшій мірі, очевидно, в зв'язку з віковими морфологічними і функціональними зрушеннями, та більш глибокими пошкодженнями плазматичних мембран, що підтверджується даними електронної мікроскопії.

Одночасно з цим як у молодих, так і у старих щурів спостерігалась зміна вмісту сульфгідрильних та дисульфідних груп білкових і низькомолекулярних речовин у обох досліджуваних біосубстратах. Зокрема знижувався рівень сульфгідрильних (-SH) груп, але зростав рівень дисульфідних (S-S-), особливо під кінець четвертої години спостереження, тобто тоді, коли інтенсивність ПОЛ була найвищою. Через 48 годин відмічалась тенденція до встановлення контрольного рівня як -SH, так і S-S- груп.

Ці зміни вказують як на порушення окисно-відновних процесів, так і зниження функціональної активності антиоксидантної системи організму, яка в фізіологічних умовах перешкоджає активації ПОЛ. Встановлена в наших дослідках залежність між інтенсивністю ПОЛ, зниженням сульфгідрильних і підвищенням дисульфідних груп свідчить про можливість окисного перетворення тіолових сполук. Виснаження в зв'язку з цим запасів глутатіону (Ф.А.Звершхановський і співавт., 1987) само по собі ініціює ПОЛ (Anundi et al., 1980) і замикає таким чином ланцюг патологічних процесів.

Отже, токсичні продукти ліпопероксидації здійснюють багатосторонню негативну дію на структуру і функцію слизової оболонки з розвитком вогнищевих

некрозів залозистого епітелію і утворенням виразок.

Про важливу роль ініціювання вільнорадикальних реакцій окислення ліпідів в патогенезі стресових уражень слизової оболонки шлунка свідчать також результати наших досліджень, які вказують на високу ефективність антиоксидантів. Так, попереднє трьохденне введення токоферола ацетату, селеніта натрію і аскорбінової кислоти тваринам, які підлягали під вплив шестигодинної дозованої дії електричного струму, зменшує некротичні зміни в слизовій оболонці шлунка, попереджує підвищення активності амінотрансфераз і лужної фосфатази, зниження активності супероксиддисмутази, приводить до менш вираженого нагромадження продуктів ПОЛ і порушення тіолдисульфідної рівноваги в крові та тканинах. Однак нарізне застосування вказаних препаратів лише частково зменшувало негативну дію гострого стресу, практично не впливаючи на стан шлункового кровообігу. Більш повний захисний ефект отримали лише при спільному застосуванні антиоксидантів з простагландином  $E_2$ . Цей препарат проявляє захисну дію на слизову оболонку шлунка. У тварин, які отримували простагландин  $E_2$ , кількість стресогенних уражень знижувалось в 2 рази. Зменшувалась як загальна кількість морфологічних дефектів, так і глибина і тяжкість уражень. Отримані результати в значній мірі можна пояснити впливом простагландину  $E_2$  на шлунковий кровообіг. За нашими даними у відповідь на введення препарату у щурів підвищувалась швидкість кровообігу в слизовій оболонці. Причём, через 1 годину після стресу в групі тварин, яким за 15 хвилин до початку дії електричного струму вводили простагландин  $E_2$ , швидкість кровообігу була вищою від показників контролю у 1,5 рази і не знижувалась протягом 4 годин (рис.4).

За даними літератури (Bommelaer et al., 1987), посилення кровообігу в слизовій шлунка, в тому числі викликане простагландином  $E_2$ , захищає її від пошкоджень за рахунок покращення оксигенації та видалення  $H^+$ . Однак введення лише самого простагландину  $E_2$  при його позитивному впливі на шлунковий крово-

обіг, не відбивалося на рівні продуктів ліпопероксидації, активності ферментів та тіолдисульфідній рівновазі. І лише при спільному введенні  $\alpha$ -токоферолу, селеніта натрію, аскорбінової кислоти в комбінації з простагландином  $E_2$  отримано найкращі результати.

У тварин, яким паралельно з антиоксидантами, за 15 хвилин до початку впливу гострого стресу вводили простагландин  $E_2$ , протективна дія такої комбінації виявилась найбільш ефективною. Реакція слизової оболонки



Рис.4. Вплив простагландину  $E_2$  на об'ємну швидкість кровообігу в слизовій оболонці шлунка щурів при дії гострого стресу. А - контроль, Б - після введення простагландину  $E_2$  інтактним тваринам, В - після введення простагландину  $E_2$  + гострий стрес.

характеризувалась незначним набряком і гіперемією, зменшилась кількість, діаметр і глибина виразкових дефектів. Частота, важкість і чисельність пошкоджень знизилась відповідно в 3,2; 2,9; 1,7 рази. В цій групі тварин значно покращилась швидкість шлункового кровообігу, яка через 6 годин після дії стресу в 1,5 рази перевищувала показники контрольних вели-

чин.

Комбіноване введення антиоксидантів з простагландином  $E_2$  благотворно впливає на активність амінотрансфераз, що проявляється зниженням підвищеної у стресових тварин активності АлАТ і АсАТ у 3,8 і 3,2 рази відповідно, та зростанням активності супероксиддисмутази - ферменту антиоксидантного захисту. Очевидно, важлива роль в нормалізації названих ферментів належить мембранозахисній, а можливо і мембрановідновній функції використаних антиоксидантів.

Ефективність застосування даних препаратів проявляється в значному пригніченні інтенсивності перекисного окислення ліпідів, а також підвищенні сульфгидрильних та зниженні дисульфідних груп в слизовій оболонці відповідно на 22,2 і 50 відсотків (рис.5).

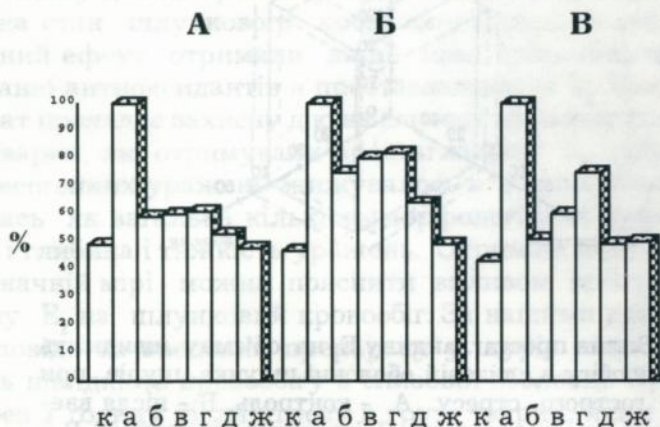


Рис.5. Вплив  $\alpha$ -токоферолу, селеніта натрію, аскорбінової кислоти, їх сумісного введення та введення антиоксидантів з простагландином  $E_2$  на вміст ДК (А), МДА (Б) і S-S-груп (В) в слизовій оболонці шлунка при її стресогенному пошкодженні. Умовні позначення: К — контроль; а) гострий стрес (дані прийнято за 100%); б) токоферолу ацетат; в) селеніт натрію; г) аскорбінова кислота; д) б+в+г; ж) б+в+г+простагландин  $E_2$ .

Висока ефективність комбінованого застосування зазначених препаратів обумовлена тим, що антиоксиданти стимулюють синтез простагландину  $E_2$  (шляхом активації простагландинсинтетази), який підвищуючи кровообіг та знижуючи кислотність соку, проявляє виражену цитопротективну дію на слизову оболонку шлунка при гострому стресовому впливі.

Додаткове введення екзогенних антиоксидантів доцільне в зв'язку з інтенсифікацією ПОЛ при дії стресу. Токсичні продукти ліпопероксидації на фоні підвищеної мобілізації і витрати тканинних антиоксидантів здійснюють мембранолітичну дію, що спричиняє пошкодження покривно-епітеліального шару слизової оболонки шлунка з розвитком місцевого некрозу залозистого епітелію та утворенням виразок.

Поскілки комперсаторні сили організму при цьому знижуються і виснажується його ендогенна антиоксидантна система, то запобігти агресивній дії вільних радикалів можна тільки шляхом введення в організм додаткової кількості антиоксидантних компонентів.

Звичайно, антиоксиданти не можуть запобігти всім стресогенним порушенням, але збереження структури мембран і зменшення їх проникності, яке настає під впливом останніх, створює необхідні умови і сприяє прискоренню регенеративних процесів. Кожен із використаних препаратів благотворно впливає на досліджувані нами показники: знижує підвищене стресом вільнорадикальне окислення ліпідів, нормалізує змінену активність ферментів мембран, підвищує захисно-компенсаторні сили організму. Дія антиоксидантів направлена таким чином проти пускових механізмів, які лежать в основі розвитку стресових пошкоджень.

Наше припущення щодо підвищення ефективності спільного використання антиоксидантів і простагландину  $E_2$  при дії гострого стресу на слизову оболонку підтвердилось значним зменшенням загальної кількості її морфологічних дефектів, їх розмірів і глибини, покращенням шлункового кровообігу та зниженням інтенсивності перекисного окислення ліпідів.

Таким чином, результати проведених досліджень

свідчать про те, що внаслідок дії гострого стресу настає зниження кровообігу шлунка, яке при стабільному кислотоутворенні та активації ПОЛ з обов'язковим супутнім пошкодженням плазматичних мембран, відіграє важливу роль в порушенні трофіки слизової оболонки шлунка і спричиняє виникнення гострих ерозій та виразок. Отриманий позитивний ефект при застосуванні антиоксидантів з протостандином  $E_2$  дозволяє рекомендувати ці препарати для використання в клінічній практиці з метою профілактики та лікування стресогенних уражень шлунка.

## ВИСНОВКИ

1. Як у молодих, так і у старих білих щурів кровообіг слизової оболонки в різних відділах шлунка здійснюється нерівномірно. Найвищі його показники реєструються у фундальному відділі.

2. В результаті гострого стресового впливу відбувається перерозподіл шлункового кровообігу, який значно знижується у фундальній частині цього органу, особливо у старих щурів.

3. Зниження швидкості кровообігу в слизовій оболонці шлунка супроводжується активацією перикисного окислення ліпідів, носить зворотній характер і корелює з тяжкістю ерозивного пошкодження.

4. Стресогенні ураження слизової оболонки шлунка у щурів розвиваються на фоні порушеної мікроциркуляції, морфологічно проявляються змінами стінок кровоносних капілярів і супроводжуються значним ушкодженням секреторних клітин залозистого апарату та інших структур шлунка.

5. Попереднє трьохденне застосування антиоксидантів ( $\alpha$ -токоферолу, селеніта натрію і аскорбінової кислоти) обмежує ініціацію перекисного окислення ліпідів, активності мембранозалежних ферментів (лужної фосфатази, амінотрансфераз), тим самим зменшує пошкоджуючу дію гострого стресу на слизову оболонку шлунка.

6. При спільному використанні  $\alpha$ -токоферолу, се-

леніта натрію і аскорбінової кислоти в комбінації з простагландином  $E_2$ , який значно підвищує швидкість шлункового кровообігу і знижує величину пристінкового рН, їх антиоксидантний і цитопротективний ефект зростає, тому таке поєднання слід вважати раціональним.

7. Інтенсифікація вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, кореляція вмісту продуктів цього процесу з тяжкістю ураження слизової оболонки, тим більше на фоні дії антиоксидантів, вказує на можливість використання визначення продуктів ліпопероксидації як діагностичного тесту.

8. Визначення супероксидисмутази в крові — ферменту антиоксидантного захисту, активність якої пригнічується при дії гострого стресу і підвищується та нормалізується під впливом антиоксидантів, доцільно використовувати для оцінки стану антиоксидантної системи організму при стресогенному ураженні шлунка.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. При стресових впливах на організм слід враховувати, що в цих випадках може значно знижуватися кровообіг слизової оболонки шлунка, особливо в старечому віці; з метою його підвищення рекомендується застосовувати простагландин  $E_2$ .

2. Визначення інтенсивності перекисного окислення ліпідів за вмістом малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів в крові рекомендується використовувати в клінічній практиці як діагностичного показника при стресогенних ураженнях слизової оболонки шлунка.

3. Визначення активності антиоксидантного фермента супероксидисмутази в крові можна рекомендувати використовувати для оцінки адаптаційно-компенсаторних можливостей організму при стресових впливах.

4. Для обмеження негативної дії гострого стресу на слизову оболонку шлунка доцільно застосовувати  $\alpha$ -токоферол, селеніт натрію, аскорбінову кислоту в поєднанні з простагландином  $E_2$ .

## СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ковальчук Н.А., Ковальчук Л.А. Определение регионарного кровотока слизистой оболочки желудка человека по водородному клиренсу //Новое в лабораторной диагностике хронических болезней внутренних органов: Тезисы докл. III съезда респ. об-ва врачей-лаборантов, 1983 г. -Ужгород, 1983. -С.127-128.
2. Ковальчук Л.А., Бенедикт В.В., Ковальчук Н.А. Способ регистрации внутрижелудочного рН //Лабораторная диагностика. Клиническая биохимия, коагулология: Тезисы докл. III Всесоюзного съезда врачей-лаборантов, 15-17 мая 1985 г. -Москва, 1985. -С.78-79.
3. Ковальчук Н.А. Взаимосвязь кровотока и процессов перекисного окисления липидов в слизистой оболочке желудка при экспериментальном стрессе //XIV Всесоюзная конференция по физиологии пищеварения и всасывания. Тезисы докладов, Тернополь - Львов, 1986. -С.147.
4. Ковальчук Л.А., Ковальчук Н.А. Возрастные изменения регионарного кровотока слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки //Физиология человека. -1987. -Т. 13, N1. -С.73-76.
5. Ковальчук Н.А. Реакция слизистой оболочки желудка и ее кровотока на острый стресс у молодых и старых крыс //Физиологический журнал. -1988. -Т.34, N6. -С.76-79.
6. Ковальчук Н.А. Роль антиоксидантів і простагландину  $E_2$  в захисті слизової оболонки шлунка від стресових уражень //Нові методи діагностики і профілактики: Тези обл. наук. практ. конф. 30 травня 1989 р. -Тернопіль, 1989. -С.63.
7. Ковальчук Н.А. Стан кровотоку і перекисного окислення ліпідів у слизовій оболонці шлунка при гострому стресі у щурів різного віку // Нові методи діагностики, лікування і профілактики захворювань органів травлення: Тези обл. наук. конф. 31 травня 1990 р. -Тернопіль, 1990. -С.67-68.
8. Ковальчук Л.А., Ковальчук Н.А. Состояние кро-

вотока слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях болевого стресса при ожоговой болезни // Вісник наукових досліджень. -1995. N1.

9. Ковальчук Л.А., Ковальчук Н.А. Влияние ваготомии на кровоток слизистой оболочки желудка и перекисное окисление липидов в условиях экспериментального стресса // Вісник наукових досліджень. -1995. -N2.

Ковальчук Н.А. Состояние кровотока и перекисного окисления липидов в слизистой оболочке желудка при остром стрессорном воздействии и коррекция нарушений.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 — физиология человека и животных. Киевский университет имени Тараса Шевченко, Киев, 1996.

Защищается научная работа, содержащая результаты экспериментального исследования состояния кровотока и перекисного окисления липидов в слизистой оболочке желудка при ее стрессорном поражении и коррекции этих нарушений. Показано, что вследствие острого стрессорного воздействия происходит снижение желудочного кровотока, которое сопровождается активацией перекисного окисления липидов, носит обратимый характер, коррелирует с тяжестью эрозивного поражения слизистой и более выражено у старых животных по сравнению с молодыми. Доказано, что предстрессорное совместное применение антиоксидантов ( $\alpha$ -токоферола, селенита натрия, аскорбиновой кислоты) и простагландина  $E_2$  повышает желудочный кровоток, ингибирует уровень свободнорадикального окисления липидов и тем самым оказывает защитное действие на слизистую оболочку желудка, уменьшая ее дегенерацию.

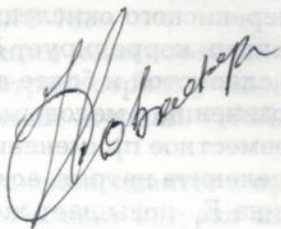
Kovalchuk N.A. Blood flow and lipid peroxidation state in the mucous membrane of the stomach in an acute stress influence and its lesion correction.

Thesis for Ph. D. degree in biological sciences by speciality 03.00.13 — the Human and Animal Physiology. Taras

Shevchenko Kyiv University, Kyiv, 1996.

There has been maintaining a thesis, containing experimental investigation finding of blood flow and lipid peroxidation state in the mucous membrane of the stomach its stress lesions and these one correction. Gastric blood flow reduction (GBFR) has been shown to be due to an acute stress influence. GBFR is followed by lipid peroxid activation, has a reversible character, correlates with the mucous erosive lesion severity and is more pronounced in old animals that in young ones. Prestress usage of antioxidants (Vitamin E, sodium selenit, ascorbic acid) in combination with pro-staglandin  $E_2$  has been proved to increase the gastric blood flow and to inhibit lipids free radical oxidation level; it having a protective influence on a mucous membrane of the stomach, reducing its degradation.

Ключові слова: кровообіг, перекисне окислення ліпідів, слизова оболонка шлунка, гострий стрес.









AB34.580

**AB 34.580**

---

Підп. до друку *18.03.96.*      Формат  $60 \times 84 \frac{1}{16}$ . Папір  
друк. № *1* . Друк офсетний. Умовн. друк. арк. *1.0*  
Умовн. фарбо-відб. *1.0*      Облік.-вид. арк. *1.0*  
Тираж *100* . Зам. № *1 - 028.*

---

Друкарня ТМІ  
282001, Тернопіль, майд. Волі, 1.