

ВПЛИВ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДИНОНУ НА СТАН NO-СИНТАЗНОЇ СИСТЕМИ ЗА УМОВ ІНГІБУВАННЯ ЦОГ-1/ЦОГ-2 У СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ

І. Ільків, Р. Лесик, О. Склярів

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів 79000, Україна
e-mail: ira9ilkiv@gmail.com*

I. Ilkiv, R. Lesyk, O. Sklyarov. THE EFFECT OF NOVEL 4-THIAZOLIDINONE DERIVATIVES ON THE NO-SYNTASE SYSTEM UNDER COX-1/COX-2 BLOCKAGE IN SMALL INTESTINAL MUCOSA OF RATS. Administration of indomethacin caused significant destructive damages in distal part of small intestine and increase in activity of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and intensity of lipoperoxidation processes in comparison to control were observed. Administration of 4-thiazolidinone derivatives on the background of indomethacin induced injury reduce the activity of iNOS, myeloperoxidase, intensity of lipid peroxidation and increase generation of H₂S.

Вступ. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) викликає розвиток ulcerогенних ушкоджень у слизових оболонках травного тракту, механізм яких полягає в інгібуванні циклооксигенази, відповідальної за синтез простагландинів. На сьогоднішній день було досліджено, що введення НПЗП також супроводжується пригніченням синтезу гідроген сульфід (H₂S), який інгібує адгезію лейкоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез прозапальних цитокінів та виявляє антиоксидантну дію. Тому на сьогоднішній час є актуальним пошук нових високоактивних сполук, що володіють вираженою антиоксидантною і цитопротекторною дією, серед яких виділяють похідні 4-тіазолідинону, що модулюють вивільнення H₂S.

Матеріали та методи. Дослідження проводилися на 32 щурах згідно з міжнародними умовами проведення експериментів з лабораторними тваринами. Інгібування ЦОГ-1/ЦОГ-2 під впливом індометацину у дозі 35 мг/кг підшкірно упродовж 72 год викликало деструктивні ураження слизової оболонки тонкої кишки (СОТнК) щурів. Введення похідних 4-тіазолідинону (сполуки Les-5054 та Les-5055) проводили тричі протягом 72 год у дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково. У СОТнК визначали активність NO-синтази, аргінази, вміст ТБК-активних продуктів та нітрит-аніона. У плазмі крові визначали концентрацію H₂S та L-аргініну.

Результати. Застосування інгібітора ЦОГ-1/ЦОГ-2 викликає ерозивні ушкодження СОТнК (74 ± 5,94 мм²). Індометацин викликав зростання активності iNOS втричі (P < 0.01), при цьому активність аргінази знижувалась у 4 рази (P < 0.01), а концентрація L-аргініну в плазмі крові знижувалася на 33% (порівняно з контролем). Застосування сполуки Les-5054 виявило пригнічення активності iNOS на 35 % (P < 0.01) та МПО у 3 рази (P < 0.01), підвищення вмісту L-Arg до контрольних значень, нормалізації активності eNOS та підвищенні активності аргінази в 3 рази (P < 0.01) порівняно з показниками індометацину. Введення сполуки Les-5055 знижує рівень МДА на 17 % (P < 0.01) та активність iNOS на 20 % (P < 0.05) порівняно з показниками другої групи.

Висновки. Введення індометацину викликало значні деструктивні ураження в дистальному відділі тонкої кишки і збільшення активності індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), інтенсивність процесів ліпопероксидації порівняно з контрольною групою тварин. Також введення індометацину супроводжувалося зменшенням рівня H₂S і L-аргініну у сироватці крові. Введення похідних 4-тіазолідинону за умов індометацин індукованих уражень призводить до зниження активності мієлопероксидази, iNOS, інтенсивності перекисного окислення ліпідів і підвищення вмісту H₂S, що може бути пов'язаним зі структурою цих сполук.