

УДК 616.34-002.2:615.017  
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.1.8>

## ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЕНТЕРОКОЛІТІ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

**Мялюк Оксана Петрівна,**  
кандидат біологічних наук,  
завідувач кафедри фундаментальних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР  
ORCID: 0000-0002-5090-6607

**Бухальська Світлана Євгенівна,**  
кандидат педагогічних наук,  
професор кафедри фундаментальних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР  
ORCID: 0000-0003-2804-6441

**Захарко Наталя Володимирівна,**  
кандидат фармацевтичних наук,  
доцент кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР  
ORCID: 0000-0003-1925-8485

**Невгадовська Павліна Миколаївна,**  
асистент кафедри фундаментальних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР  
ORCID: 0000-0003-4104-3253

**Єгер Олександр Йосипович,**  
старший викладач кафедри фундаментальних дисциплін  
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР  
ORCID: 0000-0002-1268-7888

*Хронічний ентероколіт – це одне з таких захворювань, в основі якого лежить поєднання елементів запалення і дистрофії слизової оболонки з функціональними розладами тонкої і товстої кишки. В патогенезі інтоксикації ентероцитів основну роль відіграє оксидативний стрес, який характеризується порушенням обміну речовин і енергії, накопиченням активних пошкоджуючих агентів, ініціюючих патологічні зміни в клітинах і які ведуть до розвитку різних патологічних станів. Тому метою нашої роботи було визначити ефективність застосування антиоксидантної терапії (емоксипін) при експериментальному хронічному ентероколіті у щурів. Дослідження виконане на 18 білих безпородних самцях-щурах, яких поділили на 3 групи: контрольна група – 6 щурів (інтактні тварини), 1-ша дослідна група – 6 тварин з хронічним ентероколітом, 2-га – 6 щурів з хронічним ентероколітом, які піддавалися терапії емоксипіном. Хронічний ентероколіт відтворювали шляхом вільного доступу тварин до 1,0% розчину карагінану у питній воді протягом 1 місяця. Тваринам з хронічним ентероколітом внутрішньоочеревинно 1 раз на добу протягом 10 днів вводили 60 мг/кг емоксипіну. Визначали активність супероксиддисмутази і каталази у 10% гомогенаті тканини тонкої кишки. У 1-ій дослідній групі було відзначено значне зниження активності супероксиддисмутази на 42,7% і каталази на 57,9% ( $p < 0,05$ ), стосовно контролю. У 2-ій дослідній групі активність СОД статистично значимо зросла як стосовно контролю на 40,9%, так і стосовно 1-ої дослідної групи – на 146,8%, активність каталази була аналогічною: стосовно контролю вона зросла на 44,3%, стосовно 1-ої дослідної групи – на 242,4% ( $p < 0,05$ ). Отже, емоксипін є ефективним лікарським препаратом вибору при хронічному ентероколіті.*

**Ключові слова:** хронічний ентероколіт, супероксиддисмутаза, каталаза, антиоксидантна система, емоксипін, вільнорадикальне окиснення.

**Oksana Mialiuk, Svitlana Bukhalska, Nataliia Zakharko, Pavlina Nevgadovska, Oleksandr Yeher.**  
**Changes in indicators of antioxidant protection in chronic enterocolitis and their correction**

*Chronic enterocolitis is one such disease, the basis of which is a combination of elements of inflammation and dystrophy of the mucous membrane with functional disorders of the small and large intestines. In the pathogenesis of enterocyte*

*intoxication, the main role is played by oxidative stress, which is characterized by a violation of the metabolism of substances and energy, the accumulation of active damaging agents, initiating pathological changes in cells, and leading to the development of various pathological conditions. Therefore, our work aimed to determine the effectiveness of the use of antioxidant therapy (emoxipin) in experimental chronic enterocolitis in rats. The study was performed on 18 purebred white male rats, which were divided into 3 groups: the control group - 6 rats (intact animals), the 1st experimental group - 6 animals with chronic enterocolitis, the 2nd - 6 rats with chronic enterocolitis, which were subjected to emoxipin therapy. Chronic enterocolitis was reproduced by the free access of animals to a 1.0% solution of carrageenan in drinking water for 1 month. Animals with chronic enterocolitis were injected with 60 mg/kg of emoxipin intraperitoneally once a day for 10 days. Superoxide dismutase and catalase activity were determined in 10% homogenate of small intestine tissue. In the 1st experimental group, a significant decrease in superoxide dismutase activity by 42.7% and catalase by 57.9% ( $p < 0.05$ ) was noted, compared to the control. In the 2nd experimental group, the activity of SOD increased statistically significantly both about the control by 40.9% and about the 1st experimental group - by 146.8%, the activity of catalase was similar: about the control, it increased by 44.3%, in relation about experimental group - by 242.4% ( $p < 0.05$ ). Therefore, emoxipin is an effective drug of choice for chronic enterocolitis.*

**Key words:** *chronic enterocolitis, superoxide dismutase, catalase, antioxidant system, emoxipin, free radical oxidation.*

**Вступ.** Хвороби, що входять до класу вільнорадикальної патології, широко поширені, до них відносять і ентероколіти [1; 2]. Хронічний ентероколіт (ХЕК) – це одне з таких захворювань, в основі якого лежить поєднання елементів запалення і дистрофії слизової оболонки з функціональними розладами тонкої і товстої кишки [3]. Вчені довели, що при чотирьохтижневому безперервному вживанні карагінану відбувається зростання інтенсивності вільнорадикального окиснення і, перш за все, пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), яке сприяє розвитку різних патологічних процесів, які чітко проявляються в ентероцитах кишківника. Найбільш інформативними показниками наявності активації ПОЛ є ТБК-активні продукти. Встановлено, що при ХЕК спровокованому вживанням карагінану зростає рівень ТБК-активних продуктів, концентрація дієнових кон'югатів. Дані результати свідчать про активацію вільнорадикальних процесів, що обумовлено генерацією АФО, і процесів ліпідної пероксидації. [4]. Як бачимо, в патогенезі інтоксикації ентероцитів основну роль відіграє оксидативний стрес, який характеризується порушенням обміну речовин і енергії, накопиченням активних пошкоджуючих агентів (вільних радикалів, прооксидантів, активних форм кисню), ініціюючих патологічні зміни в клітинах і які ведуть до розвитку різних патологічних станів [5]. Основний негативний ефект вільних радикалів полягає в пошкодженні мембран клітин, модифікації білків РНК і ДНК. Тому цікавим і перспективним в якості медикаментозної терапії ураження ентероцитів спробувати використовувати антиоксиданти, які на сьогодні розглядаються як маловивчені засоби в лікуванні ХЕК [6].

**Мета дослідження.** Визначити ефективність застосування антиоксидантної терапії (емоксипін) при експериментальному хронічному ентероколіті у щурів.

**Матеріали та методи.** Дослідження виконане на 18 білих безпородних самцях-щурах. Тварин утримували у віварію ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» на стандартному раціоні у відповідності до санітарно-гігієнічних норм та вимог GLP. Експериментальна робота проведена з дотриманням норм Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин (Страсбург, 1986), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Щурів поділили на 3 групи: контрольна група – 6 щурів (інтактні тварини), 1-ша дослідна група – 6 тварин з хронічним ентероколітом, 2-га – 6 щурів з хронічним ентероколітом, які піддавалися терапії емоксипіном. ХЕК відтворювали шляхом вільного доступу тварин, до 1,0% розчину карагінану у питній воді протягом 1 місяця [7]. Розвиток ентероколіту підтверджували морфологічно. Дозування 3-окси-6-метил-2-етилпіридину гідрохлориду (емоксипіну) для щурів здійснювали за методом Ю.Р. Риболовлева та співавт. (1979 р.). Згідно з методикою тваринам з ХЕК внутрішньоочередово 1 раз на добу протягом 10 днів вводили 60 мг/кг емоксипіну. Евтаназію тварин проводили шляхом пункції серця під глибокою анестезією [8]. Смертність при моделюванні ХЕК не зареєстрована. Визначали активність супероксиддисмутази (СОД) і каталази у 10% гомогенаті тканини тонкої кишки [9, 10]. Достовірність різниці значень визначали за критерієм Стьюдента.

**Результати.** Пригнічення процесів вільнорадикального окиснення залежить від активності антиоксидантної системи, ензимна складова якої представлена СОД і каталазою. Оскільки є значна кількість досліджень, які підтверджують розвиток оксидативного стресу при ХЕК і про те, що тканини тонкої кишки перебувають у стані гіпоксії, у 1-й дослідній групі було відзначено значне

**Показники антиоксидантної системи у стінці тонкої кишки щурів  
із хронічним ентероколітом та їх корекція емоксипіном**

Показники	Контроль	1-ша дослідна група (ХЕК)	2-га дослідна група (ХЕК+емоксипін)
Активність СОД, ум.од/мг білків	15,14 (14,22;16,84)	8,63* (7,25;10,02)	21,30*** (20,43;22,95)
Активність каталази, ммоль*хв/мг білків	40,62 (39,28;41,58)	17,12* (16,16;17,94)	58,62*** (57,88;59,95)

Примітка 1. \* – відмінність між контролем і дослідними групами.

Примітка 2. \*\* – показник достовірності між 1-ю і 2-ю групами.

зниження активності СОД на 42,7% і каталази на 57,9% ( $p < 0,05$ ), стосовно контролю. Зменшення активності СОД може бути пов'язано з пошкоджуючим впливом вільних радикалів на металопротеїновий комплекс ензиму, що містить мідь, цинк або марганець. Каталаза – фермент класу оксидоредуктаз, який володіє як каталазою, так і пероксидазою активністю і міститься практично у всіх тканинах. Низька активність каталази може бути пов'язана з підвищенням концентрації водневих іонів, які приводять до появи протонної форми ферменту, що володіє зміненою каталітичною активністю [11]. (Таблиця 1.)

У 2-ій дослідній групі активність СОД статистично значимо зросла як стосовно контролю на 40,9%, так і стосовно 1-ої дослідної групи – на

146,8%. Якщо розглядати активність каталази у тканинах тонкої кишки щурів, які піддавалися корекції емоксипіном, то ситуація аналогічна: стосовно контролю активність каталази зросла на 44,3%, стосовно 1-ої дослідної групи – на 242,4% ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Отже, згідно з нашим дослідженням застосування 3-окси-6-метил-2-етилпіридину гідрохлориду за умови змодельованого ХЕК зумовлювало позитивну динаміку ферментної ланки антиоксидантного захисту в стінках тонкої кишки організму щурів. Відтак емоксипін є ефективним лікарським препаратом вибору при ХЕК, проте даний експеримент потребує розширення і більш ретельного дослідження на інших тканинах внутрішніх органів тварин, серед яких печінка і шлунок.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Oxidative stress and metabolism in animal model of colitis induced by dextran sulfate sodium / Damiani C. R., Benetton C. A., Stoffel C. et al. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 22, № 11. P. 1846–1851. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04890.x>.
2. Kruidenier L., Verspaget H. W. Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease – radicals or ridiculous? *Aliment Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16, № 12. P. 1997–2015. URL: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01378.x>.
3. Li X., Fang P., Mai J. Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers. *J. Hematol. Oncol.* 2013. Vol. 6. P. 1–19. URL: <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-19>.
4. Clinical trial: once-daily mesalamine granules for maintenance of remission of ulcerative colitis – a 6-month placebo-controlled trial / Lichtenstein G. R., Gordon G. L., Zakko S. et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32, № 8. P. 990–999. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04438.x>.
5. Mesenchymal stem cells and conditioned medium avert enteric neuropathy and colon dysfunction in guinea pig TNBS-induced colitis / Robinson A. M., Sakkal S., Park A. et al. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2014. Vol. 307, № 11. P. G1115–G1129. URL: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00174.2014>.
6. Autoantibodies to GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, are new markers in Crohn's disease / Roggenbuck D., Reinhold D., Wex T. et al. *Clin. Chim. Acta.* 2011. Vol. 412, № 9-10. P. 718–724. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.12.029>.
7. Мялюк О.П., Кліщ І.М., Заєць В.В. Порушення енергозабезпечення тканини печінки як один із механізмів аліментарного ожиріння. *Наукові доповіді НУБіП України.* 2016. № 58 (Лютий). URL: [http://nd.nubip.edu.ua/2016\\_1/5.pdf](http://nd.nubip.edu.ua/2016_1/5.pdf).
8. Резніков О. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. *Endokrynolohiya.* 2003. № 8(1). P. 142–145.
9. Макаренко Е.В. Комплексное определение активности супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы в эритроцитах у больных с хроническими заболеваниями печени. *Лаб. дело.* 1988. № 11. С. 48–50.
10. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майоровая И.Г. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело.* 1988. № 1. С. 16–18.
11. Assessment of inflammatory markers in patients with diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection / Skowronski M., Zozulinska D., Juszczyk J., Wierusz-Wysocka B. *Diabetologia.* 2004. Vol. 47(Suppl. 1). P. A296.

## REFERENCES

1. Damiani, C. R., Benetton, C. A., Stoffel, C., Bardini, K. C., Cardoso, V. H., Di Giunta, G., Pinho, R. A., Dal-Pizzol, F., & Streck, E. L. (2007). Oxidative stress and metabolism in animal model of colitis induced by dextran sulfate sodium. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 22(11), 1846–1851. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2007.04890.x>
2. Kruidenier, L., & Verspaget, H. W. (2002). Review article: oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease--radicals or ridiculous?. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16(12), 1997–2015. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01378.x>
3. Li, X., Fang, P., Mai, J., Choi, E. T., Wang, H., & Yang, X. F. (2013). Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers. *Journal of hematology & oncology*, 6, 19. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-19>
4. Lichtenstein, G. R., Gordon, G. L., Zakko, S., Murthy, U., Sedghi, S., Pruitt, R., Merchant, K., Shaw, A., Bortey, E., & Forbes, W. P. (2010). Clinical trial: once-daily mesalamine granules for maintenance of remission of ulcerative colitis - a 6-month placebo-controlled trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 32(8), 990–999. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04438.x>
5. Robinson, A. M., Sakkal, S., Park, A., Jovanovska, V., Payne, N., Carbone, S. E., Miller, S., Bornstein, J. C., Bernard, C., Boyd, R., & Nurgali, K. (2014). Mesenchymal stem cells and conditioned medium avert enteric neuropathy and colon dysfunction in guinea pig TNBS-induced colitis. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 307(11), G1115–G1129. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00174.2014>
6. Roggenbuck, D., Reinhold, D., Wex, T., Goihl, A., von Arnim, U., Malfertheiner, P., Büttner, T., Porstmann, T., Porstmann, S., Liedvogel, B., Bogdanos, D. P., Laass, M. W., & Conrad, K. (2011). Autoantibodies to GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, are new markers in Crohn's disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 412(9-10), 718–724. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.12.029>
7. Mialiuk O. P., Klishch I. M., Zayets V. V., Marushchak M. I. (2016). Porushennia enerhozabezpechennia tkanyny pechinky yak odyń iz mekhanizmiv alimentarnoho ozhyrinnia [Violation of energy supply of liver tissue as one of the mechanisms of alimentary obesity]. *Naukovi dopovidi NUBiP Ukrainy*, 58. [http://nd.nubip.edu.ua/2016\\_1/5.pdf](http://nd.nubip.edu.ua/2016_1/5.pdf)
8. Reznikov O. (2003). Zahalni etychni pryntsyipy eksperymentiv na tvarynakh [General ethical principles of animal experiments]. *Endokrynolohiya*, 8 (1), 142–145. [in Ukrainian]
9. Makarenko E. V. (1988). Kompleksnoe opredelenye aktyvnosti superoksyddysmutazh y hlutatyonreduktazu v erytrotsyakh u bolnykh s khronycheskymy zabelevanyamy pecheny [Comprehensive determination of the activity of superoxide dismutase and glutathione reductase in erythrocytes in patients with chronic liver diseases.]. *Lab. Delo*, 11, 48–50.
10. Koroliuk M. A., Yvanova L. Y., Maiorovap Y. H. (1988). Metod opredeleniya aktyvnosti katalazu [Method for determining catalase activity]. *Lab. Delo*, 1, 16–8.
11. Skowronski M., Zozulinska D., Juszczak J., Wierusz-Wysocka B. (2004). Assessment of inflammatory markers in patients with diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection *Diabetologia*, 47(Suppl. 1), A296.