

УДК 612.015.11:612.1:615.835.13

*М.Р.Гжегоцький, Л.В.Паніна, О.І.Терлецька, С.М.Ковальчук***ХАРАКТЕРИСТИКА ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ПАРАМЕТРІВ КРОВІ ПРИ ПОПЕРЕДНЬОМУ ЗАСТОСУВАННІ КОРИГУВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ЗА УМОВ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ**Кафедра нормальної фізіології (зав. – проф. М.Р.Гжегоцький)
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Резюме. Досліджено механізми впливу гемічної гіпоксії при попередньому застосуванні олії амаранту та інтервального гіпоксичного тренування на перебіг вільнорадикальних процесів у крові високо- і низькорезистентних до дії гіпоксії шурів. Установлено, що ефективність профілактичного застосування коригувальних засобів у тварин із різною резистентністю до гіпоксії

виявляється специфічною мобілізацією системи антиоксидантного захисту, що в сумарному прояві сприяло гомеостатуванню параметрів системи пероксидне окиснення ліпідів – антиоксидантна активність.

Ключові слова: гемічна гіпоксія, олія амаранту, інтервальне гіпоксичне тренування, вільнорадикальний гомеостаз.

Вступ. На даний час розробка методів профілактики стресорних пошкоджень із метою збереження гомеостазу організму за умов дії різноманітних уражаючих чинників, у тому числі гіпоксії, є одним із головних завдань експериментальної фізіології та медицини. Значним поступом у вирішенні цього питання є застосування методів підвищення адаптивної здатності організму шляхом пристосування до киснедефіциту – інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ), а також використання адаптогенів, що містять високоенергетичні субстрати та різноманітні біологічно активні речовини [1, 3, 7, 8]. Відомо, що при дії стресорів саме виснаження антиоксидантного захисту значно знижує якість адаптаційного процесу [5]. Тому серед основних вимог застосування високоефективних протекторних чинників є підтримання антиоксидантного статусу як для забезпечення відповідної інтенсивності процесів ліпопероксидації, так і підвищення адаптаційних можливостей організму.

Мета дослідження. Дане комплексне дослідження змін про- та антиоксидантних параметрів крові за умов попереднього, щодо гемічної гіпоксії, застосування ІГТ та олії амаранту проведено з метою оцінки відповідності застосування коригувальних засобів до даної функціонально-метаболічної ситуації.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на нелінійних щурах-самцях масою 180-220 г, евтаназію яких проводили шляхом швидкої декапітації. Всі маніпуляції проведені відповідно до вимог гуманного відношення до експериментальних тварин. Щури розподілені за резистентністю до гіпоксії за методом Березовського В.А. (1978). Критерієм резистентності до дефіциту кисню при експозиції в припливно-витяжній барокамері на умовній „висоті” 11000 м був час від моменту „підняття” (швидкість 180 м/с) до появи другого агонального вдиху. У досліджуваній популяції щурів, які б за часом “перебування на висоті” відповідали високій резистентності (до 20 хв), не виявлено, тому тварини розподілені на дві групи: до 2 хв – умовно-низькорезистентні (НР) і до 12 хв – умовно-високорезистентні (ВР). Гемічну гіпоксію моделю-

вали за методом Реутова В.П. (1998) шляхом доочеревиного введення розчину нітриту натрію (NaNO_2) у дозі 20 мг/кг маси тіла [6]. Дослідження проводили через 1 год після введення нітриту натрію – в період піка утворення метгемоглобіну (близько 40 % від загального вмісту гемоглобіну).

Окремим групам контрольних і дослідних щурів попередньо вводили олію амаранту або застосовували курс ІГТ, після чого викликали гемічну гіпоксію. Олію амаранту (НВО “Даніка” м. Харків) тварини отримували з їжею в дозі 38 мг/кг маси тіла впродовж 10 днів. ІГТ проводили 10 днів у припливно-витяжній барокамері при “піднятті на висоту” 3000 м (I день – 1000 м, II – 2000 м, III і наступні – 3000 м) у такому режимі: 5 сеансів по 10 хв з перервою 15 хв, за принципом Коваленко Е.А. (1993). Спектрофотометрично оцінювали рівень Fe^{2+} -індукованого нагромадження ТБК-активних продуктів (ТБКАП) методом Тімірбулатова Р.А. (1981) у модифікації [4], загальну антиоксидантну активність (АОА) за індексом $I_{\text{АОА}}$, згідно з методом [4]; супероксиддисмутазну (СОД) активність визначали методом Костюка В.А. (1990), каталазну (К) – методом Корольока М.А. (1988) та глутатіонпероксидазну – методом Моїна В.М. (1986); реєстрували рівень відновленого глутатіону [2], концентрацію похідного оксиду азоту – нітрит-іону – методом Гріна (1982). У даній роботі вірогідних відмінностей про- та антиоксидантних параметрів у ВР та НР щурів контрольної групи не виявлено, тому контролем при аналізі слугували середньостатистичні показники загальної вибірки тварин. Вірогідні зміни метаболічних показників між групами щурів різної резистентності зафіксовані лише після введення нітросполуки.

Для порівняння параметричних показників між різними групами застосовували непарний t-критерій Стьюдента, результати подавали як середньоарифметичне значення (M) ± стандартна похибка середнього (m). Опрацювання результатів здійснювали з використанням електронних таблиць Microsoft Excel та статистичної програми STATISTICA FOR WINDOWS.

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що для гемічної гіпоксії, спричиненої

інтоксикацією нітросполуками, характерним є розвиток дестабілізуючих процесів, початковими етапами яких є зміни параметрів вільнорадикального гомеостазу [6]. У даній роботі за умов гемічної гіпоксії в крові ВР та НР тварин виявлено різноспрямований характер змін процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Зокрема, у крові ВР шурів вміст ТБКАП перевищував норму на 17 % ($129,89 \pm 9,25$ vs $111,02 \pm 7,49$ мкмоль/мл, $p < 0,05$), а в НР – спостерігалось вірогідне зниження даної величини щодо контролю ($97,26 \pm 7,41$ vs $111,02 \pm 7,49$ мкмоль/мл, $p < 0,05$). Відомо, що в процесі розвитку стрес-реакції одночасно з посиленням ПОЛ відбувається мобілізація ендогенних антиоксидантних ресурсів організму, що проявляється підвищенням вмісту в крові складників антиоксидантної природи [4, 5]. У наших дослідженнях у крові ВР тварин спостерігалась активація майже усіх досліджуваних параметрів АОА, на відміну від НР. Це виявлялось в збільшенні, відносно норми, I_{AOA} ($1,62 \pm 0,11$ vs $1,29 \pm 0,05$ відн. од., $p < 0,05$), активності ГПО ($2,60 \pm 0,17$ vs $1,25 \pm 0,07$ мкмоль GSH/мл \times хв, $P < 0,01$), рівня ГВ ($2,12 \pm 0,14$ vs $1,75 \pm 0,09$ мкмоль GSH/мл, $p < 0,05$), каталазної активності на 15 %. Активність СОД у крові ВР шурів знижена на 42 %. Поряд із цим, у крові НР тварин у досліджуваній період піка розвитку гемічної гіпоксії нами відмічено односпрямоване зниження майже усіх досліджуваних параметрів системи ПОЛ-АОА.

За умов попереднього, щодо нітритної інтоксикації, застосування олії амаранту, порівнянно з тваринами, яким вводили лише нітрит натрію, відмічено низку позитивних змін досліджуваних параметрів, які свідчили на користь інтенсифікації окисно-відновних процесів, специфічної для ВР та НР шурів (рис. 1).

Зокрема, характерним для ВР тварин із нітритною інтоксикацією при попередньому застосуванні олії амаранту було вірогідне збільшення СОД активності, яка при цьому наближалася до контрольних величин, а також на 81,3 % – рівня відновленого глутатіону, щодо ВР тварин із нітритною інтоксикацією. При цьому рівень відновленого глутатіону, а також активність ГПО за вказаних умов у цієї групи тварин перевищували контрольні величини вдвічі та на 95,3 % і 53 % відповідні показники в шурів із контрольним застосуванням олії амаранту (табл. 1). Водночас ефект попереднього уведення препарату даної олії для НР дослідних шурів, порівнянно з групою НР тварин, яким вводили лише нітрит натрію, виявився в інтенсифікації пероксидних процесів на 21,5 %, згідно зі змінами вмісту ТБКАП, із відновленням при цьому до контрольних величин, та в активації практично усіх досліджуваних складових антиоксидантного захисту.

Вірогідним для цієї групи тварин, за даних умов, – збільшення вдвічі СОД активності, на 12,2 % каталазної, а також приріст показників досліджуваних складових глутатіонового комплексу, зокрема: рівня відновленого глутатіону та активності ГПО відповідно на 45,1 і 70,4 %, щодо уведення нітриту натрію. Вміст нітритіонів в обох групах тварин, яким вводили олію амаранту та нітрит натрію, перевищував контрольні величини на 60,2 % та 33,4 % відповідно у ВР та НР шурів, проте такі зміни не вірогідні, стосовно аналогічних груп тварин, яким вводили тільки нітрит натрію. При дослідженні змін прота антиоксидантних процесів у крові контрольних шурів, яким провели курс олії амаранту, не відмічено статистично значимих змін вмісту ТБКАП, проте спостерігали вірогідне підвищен-

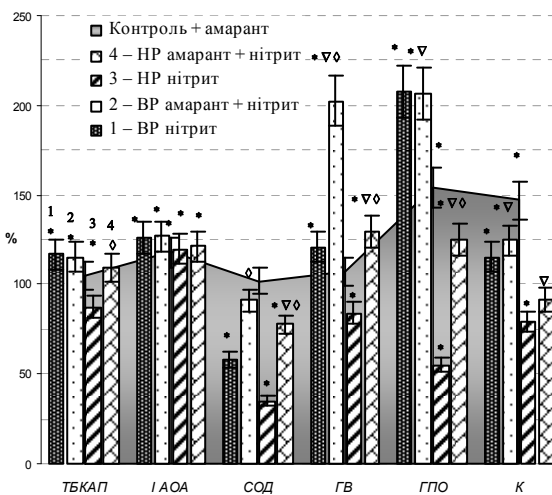


Рис. 1. Зміни параметрів вільнорадикального гомеостазу в крові високо- (ВР) та низькорезистентних (НР) тварин за умов попереднього, щодо гемічної гіпоксії, застосування олії амаранту, відносно контролю – 100 %; * – вірогідність ($p < 0,05$) відносно контролю; ∇ – вірогідність ($p < 0,05$) відносно застосування олії амаранту; ◊ – вірогідність ($p < 0,05$) відносно нітритної інтоксикації

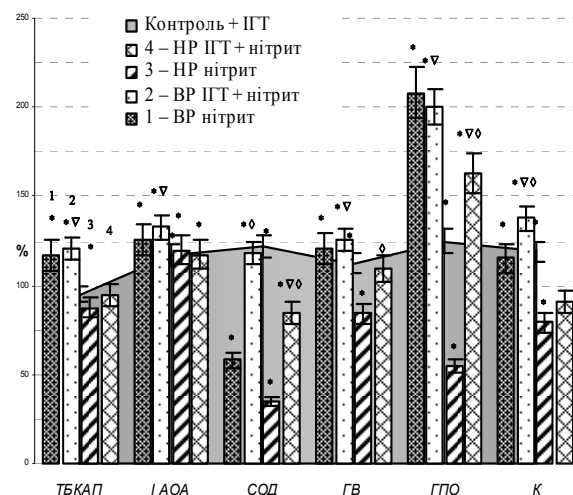


Рис. 2. Зміни параметрів вільнорадикального гомеостазу в крові високо- (ВР) та низькорезистентних (НР) тварин за умов попереднього, щодо гемічної гіпоксії, застосування інтервального гіпоксичного тренування, відносно контролю – 100 %; * – вірогідність ($p < 0,05$) відносно контролю; ∇ – вірогідність ($p < 0,05$) відносно застосування ІГТ; ◊ – вірогідність ($p < 0,05$) відносно нітритної інтоксикації

Таблиця 1

Показники про- та антиокисної активності крові високо- (ВР) та низькорезистентних (НР) тварин за умов попереднього, щодо гемічної гіпоксії, застосування олії амаранту ($M \pm m, n = 9$)

	Контроль	Контроль + амарант	ВР амарант + нітрит	НР амарант + нітрит
ТБКАП, мкмоль/мл	111,02±7,49	116,57±8,49	128,69±9,23*	121,46±8,95
I_{AOA} , відносні одиниці	1,29±0,05	1,52±0,07*	1,65±0,08*	1,57±0,05*
СОД, ум.од.акт./ мл·хв	547,55±37,75	558,50±45,52	497,29±39,35	422,75±32,29* [∇]
Глутатіон відновлений, мкмоль GSH/мл	1,75±0,09	1,87±0,11	3,65±0,19* [∇]	2,28±0,10* [∇]
ГПО, мкмоль GSH/мл × хв	1,25±0,07	1,93±0,12*	2,95±0,14* [∇]	1,38 0,08* [∇]
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /мл × год	0,103±0,005	0,151±0,008*	0,117±0,007* [∇]	0,067 0,005 [∇]
NO ₂ ⁻ , мкмоль/мл	11,2±0,72	11,5±0,67	18,07±0,97* [∇]	15,12±0,85* [∇]

Примітка. * – вірогідність (p<0,05) відносно контролю;

[∇] – вірогідність (p<0,05) відносно застосування олії амаранту

Таблиця 2

Показники про- та антиокисної активності крові високо- (ВР) та низькорезистентних (НР) тварин за умов попереднього, щодо гемічної гіпоксії, застосування інтервального гіпоксичного тренування ($M \pm m, n = 9$)

	Контроль	Контроль + ІГТ	ВР ІГТ + нітрит	НР ІГТ + нітрит
ТБКАП, мкмоль/мл	111,02±7,49	105,47±8,53	132,20±9,85* [∇]	104,77±7,54
I_{AOA} , відносні одиниці	1,29±0,05	1,51±0,07*	1,74±0,09* [∇]	1,52±0,06*
СОД, ум.од.акт./ мл·хв	547,55±37,75	667,01±45,87*	639,70±49,32*	418,21±35,97* [∇]
Глутатіон відновлений, мкмоль GSH/мл	1,75±0,09	1,96±0,12*	2,23±0,14* [∇]	1,92±0,11
ГПО, мкмоль GSH/мл × хв	1,25±0,07	1,56±0,09*	2,73±0,17* [∇]	2,16±0,12* [∇]
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /мл × год	0,103±0,005	0,120±0,007*	0,143±0,012* [∇]	0,085±0,005 [∇]
NO ₂ ⁻ , мкмоль/мл	11,2±0,47	12,99±0,52*	19,74±1,14* [∇]	18,21±1,16* [∇]

Примітка. * – вірогідність (p < 0,05) відносно контролю;

[∇] – вірогідність (p < 0,05) відносно застосування ІГТ

ня I_{AOA} , а також ГПО та каталазної активності на 54 і 47 % відповідно, щодо контролю.

Збільшення показників антиоксидантного захисту в крові реєстрували також після курсового проведення контрольним тваринам ІГТ (табл. 2).

При цьому відмічено вірогідне підвищення активності складових як з антипероксидними, так і з антирадикальними властивостями. Водночас рівень нагромадження ТБКАП залишався в межах норми. Уведення нітриту натрію при попере-

дньому застосуванні ІГТ виявило певні характерні особливості перебігу окисно-відновних процесів у крові ВР та НР щурів. Зокрема, у крові ВР щурів, порівняно з відповідною групою тварин, яким вводили лише нітрит натрію, спостерігалися вірогідні позитивні зміни СОД та каталазної активності (збільшення відповідно на 59,9 % та 22,3 %). Активність СОД при цьому на 18 % перевищувала норму, вірогідно не відрізняючись від контрольних тварин, яким провели курс ІГТ.

Водночас як відносно норми, так і щодо застосування ІГТ, у даної групи щурів виявлено вірогідні позитивні зміни каталазної, ГПО активності та рівня відновленого глутатіону. На фоні зазначеного вміст ТБКАП перевищував норму на 20,3 %, проте, вірогідно не відрізнявся від аналогічної групи тварин із уведенням нітриту натрію. У крові НР щурів із нітритною інтоксикацією та попередньо проведеним курсом ІГТ, щодо аналогічної групи тварин із уведенням нітриту натрію, відмічено лише тенденцію до збільшення вмісту ТБКАП, із наближенням при цьому до норми, а також двократне підвищення активності СОД, проте вказана величина залишалася нижчою за контрольну на 15 % (рис. 2).

Водночас приріст досліджуваних складових глутатіонового комплексу перевищував як контрольні значення, так і на 25,81 % ГВ та 108,3 % ГПО аналогічні показники при нітритній інтоксикації. Очевидно, значний вплив на зміни параметрів вільнорадикального гомеостазу в щурів обох груп за умов нітритної інтоксикації та проведеного курсу ІГТ мали окисно-відновні процеси за участі оксиду азоту та його вільнорадикальних похідних. Зокрема, проведення ІГТ контрольним тваринам призвело до вірогідного збільшення вмісту в крові нітрит-іонів, ймовірно, зумовленого інтенсифікацією ендогенних нітрит-залежних процесів при адаптації до інтервальної гіпоксії. На фоні цього екзогенне уведення нітриту натрію тваринам, що попередньо пройшли курс ІГТ, спричинило зростання вмісту іонів NO_2^- на 68 % та 56,2 % відповідно у ВР та НР щурів, стосовно норми. При цьому у ВР тварин дані вірогідно не відрізнялися від аналогічної групи з нітритною інтоксикацією, а в НР щурів спостерігався вірогідний приріст, щодо відповідної дослідної групи щурів ($18,21 \pm 1,16$ vs $15,26 \pm 0,77$ мкмоль/мл, $p < 0,05$).

Таким чином, застосування адаптогенів, які відрізняються природою та механізмами дії, у кінцевому результаті призвело до пристосувальної, щодо гіпоксичного впливу, мобілізації окремих ланок обмінних антиоксидантних та пероксидних процесів, виявляючи у ВР та НР щурів свої особливості при дії кожного з чинників зокрема. При цьому, попереднє застосування як олії амаранту, так і ІГТ в обох групах тварин супроводжувалось однотипною вірогідною мобілізацією СОД-активності. У НР щурів при попередній дії кожного з чинників відмічено однотипну активацію глутатіон-залежної ланки, відносно нітритної інтоксикації, значення якої перевищували і контрольні показники. Окрім того, проведено комплексне дослідження змін про- та антиоксидантних параметрів крові за умов попереднього, щодо гемічної гіпоксії, застосування ІГТ та олії амаранту дало змогу виявити низку вагомих особливостей, наведених в узагальнюючих висновках.

Висновки

1. Ефект попереднього курсу ІГТ, як і уведення олії амаранту, реалізувався специфічною у високо- і низькорезистентних тварин мобілізацією системи антиоксидантного захисту, що в су-

марному прояві сприяло гомеостатуванню параметрів системи пероксидне окиснення ліпідів – антиоксидантна активність.

2. Застосовані нами тестові показники виявилися чутливим індикатором змін функціонально-метаболічних параметрів організму за даних умов експерименту і доводять ефективність проведених профілактичних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Все вищесказане актуалізує необхідність поглибленого вивчення параметрів вільнорадикального гомеостазу із врахуванням особливостей їх перебігу в різних органах, а також у тварин, що різняться вихідним рівнем пристосувальних можливостей, для з'ясування найбільш чутливих ланок, котрі потребують протекторного впливу.

Дані дослідження проведені за підтримки WUBMRC (West-Ukrainian BioMedical Research Center).

Література

1. Адаптация к периодическому действию гипоксии и гипероксии. Повышение резистентности мембранных структур печени и мозга при различных видах адаптации к изменению уровня кислорода / Т.Г.Сазонтова, А.Г.Жукова, Т.А.Зенина [и др.] // Нур. Мед. Ж. – 2003. – Т. 11, № 1-2. – С. 2-8.
2. Гадзиева И.Н. Методические рекомендации по дифференциальной диагностике различных форм ишемической болезни сердца с использованием определения компонентов глутатионовой противоперекисной каталитической системы в эритроцитах крови / И.Н.Гадзиева. – Одесса: Изд-во МЗ СССР, 1982. – 25 с.
3. Горанчук В.В. Гипокситерапия / В.В.Горанчук, Н.И.Сапова, А.О.Иванов. – СПб., 2003. – 536 с.
4. Индекс антиокислительной активности биологического материала / В.Б.Мартынюк, С.М.Ковальчук, М.Ф.Тимочко [и др.] // Лаб. дело. – 1991. – № 3. – С. 19-22.
5. Тимочко М.Ф. Роль співвідношення параметрів перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантна активність у оцінці напрямку адаптаційного процесу / М.Ф.Тимочко, О.І.Терлецька, С.М.Ковальчук // Механізми фізіологічних функцій в експерименті та клініці. – Львів, 2001. – С. 45-46.
6. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / [Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С.]. – М.: Наука, 1998.
7. Чиркова Т.В. Оценка устойчивости различных видов амаранта к недостатку кислорода / Т.В.Чиркова, В.А.Белоногова, И.М.Магомедов // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 3. – 1992. – Вып. 3, № 17. – С. 79-82.
8. Amaranth oil application for coronary heart disease and hypertension / D.M.Martirosyan, L.A.Miroshnichenko, S.N.Kulakova [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2007. – V. 6. – P. 1-10.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ ПРИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ КОРРЕГИРУЮЩИХ СРЕДСТВ В УСЛОВИЯХ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

М.Р.Гжегоцкий, Л.В.Панина, О.И.Терлецкая, С.Н.Ковальчук

Резюме. Исследованы механизмы влияния гемической гипоксии при предварительном применении масла амаранта и интервальной гипоксической тренировки на интенсивность свободнорадикальных процессов в крови высоко- и низкорезистентных к действию гипоксии крыс. Установлено, что эффективность профилактического применения корригирующих средств у животных с различной резистентностью к гипоксии реализуется посредством специфической мобилизации системы антиоксидантной защиты, что в суммарном проявлении способствовало гомеостатированию параметров системы пероксидное окисление липидов – антиоксидантная активность.

Ключевые слова: гемическая гипоксия, масло амаранта, интервальная гипоксическая тренировка, свободно-радикальный гомеостаз.

CHARACTERISTIC OF BLOOD PRO- AND ANTIOXIDANT PARAMETERS AFTER A PREVIOUS APPLICATION OF CORRECTIVE MEANS UNDER HEMIC HYPOXIA

M.R.Gzhegots'kyi, L.V.Panina, O.I.Terlets'ka, S.M.Koval'chuk

Abstract. The authors have investigated the influencing mechanisms of hemic hypoxia following a previous application of the amaranth oil and interval hypoxic training on the course of free radical processes in the blood of high and low resistant to the action of hypoxia rats. It has been established that the efficacy of a prophylactic use of corrective means in animals with a diverse resistance to hypoxia turns out to be a specific mobilization of the system of antioxidant defence and as a total effect it contributed to homeostasizing the parameters of the system of lipid peroxidation – antioxidant activity.

Key words: hemic hypoxia, amaranth oil, interval hypoxic training, free radical homeostasis.

Danylo Halats'kyi National Medical University, (L'viv)

Рецензент – проф. Г.І.Ходоровський

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 2.–P. 91-95

Надійшла до редакції 18.03.2008 року

УДК 616.33./342-089.87-089.86

Ф.Г.Кулачек, Н.Г.Ковальчук

МЕТОД ФОРМУВАННЯ ГАСТРОДУОДЕНОАНАСТОМОЗУ ЗА УМОВ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА

Кафедра загальної хірургії (зав. – проф. Ф.Г.Кулачек)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Для покращання результатів резекції шлунка, запобігання розвитку постгастрорезекційних синдромів пропонується розроблений та впроваджений у практику спосіб формування термінолатерального

анастомозу, який забезпечує порційно-ритмічну евакуацію шлункового вмісту.

Ключові слова: виразкова хвороба, резекція шлунка, термінолатеральний анастомоз.

Вступ. Показання до хірургічного лікування ускладнених форм виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки виникають у 20-30 % пацієнтів [1, 2]. Резекція шлунка залишається одним з основних методів лікування даної категорії хворих. Питома вага резекції шлунка в різних її модифікаціях становить 10-14 % [1]. Недоліком резекційних методик є порівняно високий і стабільний рівень післяопераційної летальності (2-5 %) та в 15-40 % оперованих хворих виникають післяопераційні розлади функціонального та органічного характеру, що значно погіршують результати лікування [3]. Постгастрорезекційні синдроми погіршують якість життя, знижують працездатність і нерідко призводять до інвалідизації хворих [4, 7, 8].

Рефлюкс-гастрит та демпінг-синдром є найбільш частими ускладненнями оперативних втручань на шлунку, що виконуються за класичними методиками, як за першим, так і другим варіантами методик Більбота [5]. У профілактиці дуоденогастрального рефлюксу важливе значення відіграє формування гастродуоденального анастомозу [5, 7]. Фізіологічним у цьому відношенні вважається виконання пілорусзберігаючих чи органозберігаючих операцій [2]. Проте при виразках пілоричної частини шлунка, коли зберегти воротар при резекції неможливо, для профілактики дуоденогастрального рефлюксу запропоновані різні види клапанних і жомних анастомозів [6].

Таким чином, вибір оперативного лікування при ускладнених формах виразкової хвороби та