

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ З ГОСТРИМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПЕРИТОНІТОМ ЗА УМОВ ДІЇ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ ТА ДАЛАРГІНУ

Кафедра анестезіології, реаніматології та урології (зав.- проф. В.М.Коновчук), кафедра медичної хімії
(зав.- проф. І.Ф.Мещишен) Буковинського державного медичного університету,
Чернівецька обласна клінічна лікарня.

Резюме. Вивчено стан глутатіонової системи (ГС) печінки щурів з гострим експериментальним перитонітом (ГЕП) за дії гіпербаричної оксигенації (ГБО) та опіоїдного пептиду даларгіну. Встановлено, що за умов ГЕП у печінці щурів знижується рівень відновленого глутатіону (ВГ) та активність глутатіонредуктази (ГР), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонтранс-

ферази (ГТ). Поєднане застосування гіпербароксії та даларгіну за умов перитоніту активізує захисну глутатіонову систему.

Ключові слова: щури, гострий експериментальний перитоніт, глутатіонова система, гіпербароксія, даларгін.

Вступ. Проблема лікування хворих на перитоніт залишається однією з актуальних задач сучасної абдомінальної хірургії. Численні експериментальні та клінічні дослідження, наукові публікації, присвячені перитоніту, не дали відповіді на багато питань, що пов'язано із збільшенням кількості штамів мікроорганізмів, резистентних до сучасних антибіотиків, різноманітним віковим складом хворих, зниженням імунобіологічної резистентності організму, різним ступенем метаболічних порушень системи гомеостазу [1].

За умов розвитку поширеного гнійного перитоніту спостерігається порушення функцій практично всіх органів і систем. Серед найбільш типових порушень слід відмітити ті, які ініційовані гіпоксією, що робить необхідним застосування кисневої терапії. Одним із вискоєфективних методів оксигенотерапії є ГБО, застосування якої в комплексній терапії перитоніту активізує моторику кишечника, знижує метеоризм, покращує життєздатність кишкової стінки, відновлює функції паренхіматозних органів, призводить до зменшення спайкового процесу в черевній порожнині [5]. Проте застосування сеансів ГБО навіть у стандартних терапевтичних режимах може призвести до токсичної дії гіпербаричного кисню у вигляді надмірного утворення активних форм кисню (АФК), що активують процеси вільнорадикального окиснення фосфоліпідів клітинних мембран і окиснювальної модифікації білків (ОМБ). Вивчення біохімічних та патофізіологічних механізмів розвитку оксидантного стресу та розробка заходів щодо профілактики і лікування визначає одну з проблем ГБО. У зв'язку з цим заслугоує на увагу даларгін – синтетичний опіоїдний пептид, який володіє різнобічними метаболічними властивостями [2].

Експеримент на щурах одного віку, статі і маси дав можливість провести рандомізоване дослідження впливу ГБО та даларгіну на глутатіонову систему печінки щурів за умов ГЕП [3].

Мета дослідження. Вивчити стан оксидантно-антиоксидантної системи крові та печінки щурів з гострим експериментальним перитонітом за умов застосування гіпербароксії та даларгіну.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені на 204 білих щурах-самцях масою 180-200 г. Через 1,3,5 днів після моделювання перитоніту проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. У зразках тканини печінки проводили дослідження стану глутатіонової системи – визначали вміст ВГ, активність ГР, ГП, ГТ, Г-6-ФД [4]. Експериментальний перитоніт моделювали шляхом уведення в очеревинну порожнину 30% калової суміші із розрахунку 0,5мл на 100г маси тварини.

Результати дослідження та їх обговорення. Через одну добу після моделювання в щурів гострого експериментального перитоніту спостерігалось зниження вмісту ВГ на 18% і активності ГР, ГП і ГТ (на 20,27,30% відповідно) за рахунок надмірного утворення активних форм кисню і виснаження антиоксидантної системи за умов розвитку запального процесу в очеревинній порожнині. Застосування даларгіну та ГБО окремо у вигляді монотерапії істотно не впливало на вміст ВГ і активність ферментів АОЗ. Але поєднане застосування ГБО і даларгіну призводило до підвищення рівня ВГ і активності ГР, ГП і ГТ до рівня контрольної групи.

Пік запального процесу в очеревинній порожнині при моделюванні в щурів ГЕП припадає на третю добу. Отримані дані свідчать про подальше виснаження антиоксидантної системи, зменшення вмісту в печінці відновленого глутатіону та активності антиоксидантних ферментів. Застосування даларгіну як самостійно, так і в поєднанні із сеансами гіпербароксії призводило до вірогідного збільшення вмісту ВГ відносно груп тварин, які не отримували цей опіоїдний пептид. Сама гіпербароксія сприяла зростанню активності глутатіонпероксидази і глутатіонтрансфера-

зи, що спостерігалось і при залученні до лікування даларгіну.

Таким чином, при поєднаному застосуванні гіпербарооксії та даларгіну у тварин із гострим експериментальним перитонітом через три доби спостерігається найвищий рівень відновленого глутатіону і висока активність ферментів антиоксидантного захисту, що свідчить про достатньо високу активність антиоксидантної системи печінки щурів цієї групи в пік запального процесу. ГЕП супроводжується пригніченням синтезу відновленого глутатіону в печінці. Підвищення активності Г-6-ФД за умов перитоніту можна розглядати як адаптивну реакцію організму тварин, яка спрямована на підтримання рівня відновлених еквівалентів (НАДФН), необхідних для регенерації окисненого глутатіону глутатіонредуктазою у його відновлену форму. Гіпербарооксія на фоні перитоніту не впливала на вміст у печінці відновленого глутатіону та на активність глутатіонредуктази (вони залишалися зниженими відповідно на 22 і 19% порівняно з тваринами контрольної групи). За цих же умов експерименту активність ГП і ГТ досягала величин контролю, а глюкозо-6-фосфатдегідрогеназна активність мала чітку тенденцію до нормалізації, хоча і залишалася вірогідно підвищеною на 13% відносно контролю.

Отже, позитивний вплив ГБО на перебіг ГЕП спрямований у першу чергу на знешкодження пероксидів, посилене утворення яких має місце при цій патології. Внутрішньом'язове уведення тваринам даларгіну на фоні перитоніту призводило до підвищення рівня відновленого глутатіону й активності ГР відповідно на 20 і 22% порівняно з перитонітом, хоча і залишалися вірогідно зжиганими відносно тварин контрольної групи відповідно на 25 і 8% ($p \leq 0,05$). Не виявлено впливу даларгіну на порушену при ГЕП активність ГП, ГТ та Г-6-ФД.

Поєднана дія ГБО та даларгіну на фоні ГЕП у щурів підвищувала рівень відновленого глутатіону в печінці до рівня тварин контрольної групи переважно за рахунок впливу даларгіну. Активність Г-6-ФД (ферменту, який продукує відновлені еквіваленти) і ГР (ферменту, який утилізує відновлені еквіваленти для утворення відновленого глутатіону із його окисненої форми) не відрізнялася від показників контролю. Що стосується активності ГП та ГТ, то вона була підвищеною відносно і до перитоніту, і до контролю. Важливо підкреслити, що зростання активності цих ферментів у печінці за сумісної дії даларгіну і гіпербарооксії на фоні перитоніту відбувалося, в основному, за рахунок дії ГБО.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження показали, що розвиток гострого перитоніту супроводжується істотним пригніченням глутатіонової системи захисту від активних форм кисню та продуктів ліпопероксидації, накопичення яких має місце при цьому виді стресу. Такий стан сприяє розвитку в організмі порушень у ліпідному оточенні мембранозв'язувальних клітинних ферментів, рецепторів та іонних каналів, внаслідок чого розвивається структурна перебудова клітинних мембран, змінюється їх проникність для різних іонів, настає загибель клітин. Вплив ГБО на стан глутатіонової системи печінки тварин спрямований на індукцію активності ГП і ГТ як результат дії "оксидантного стресу". Антиоксидантна дія даларгіну реалізувалася шляхом підвищення в печінці рівня відновленого глутатіону та активності глутатіонредуктази. Максимальний позитивний вплив на стан глутатіонової системи на фоні експериментального перитоніту спостерігався за сумісної дії ГБО і даларгіну.

Висновки

1. Гострий каловий перитоніт у щурів супроводжується активацією оксидантного стресу, що виражалось у підвищенні пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків.
2. Антиоксидантна дія даларгіну реалізується за рахунок збільшення вмісту відновленого глутатіону і зростання активності глутатіонредуктази.
3. Поєднане застосування ГБО і даларгіну призводить до активації глутатіонової системи печінки щурів.

Література

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии. – К.:Чернобыльинтеринформ, 1997. – Часть 1. – 202с.
2. Боднар М.В. Эндогенные опиоидные системы и их роль в регуляции функций организма // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 1997. – №1. – С.39-53.
3. Геруш І.В., Мещишен І.Ф. Стан глутатіонової системи організму при дії спиртової настоянки ехінацеї пурпурової // Ліки. – 1998. – №3. – С.18-21.
4. Мещишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окиснювальної модифікації білків // Бук. мед. вісник. – 2000. – Т.3, №1. – С.196-205.
5. Jiang J., Tyssebotn J. Normobaric and hyperbaric oxygen treatment of acute carbon monoxide poisoning in rats // Undersea Hyperb. Med. – 1997. – Vol.24, №9. – P.107-116.

THE PECULARITIES OF THE STATE OF THE GLUTATHIONE SYSTEM OF THE RAT LIVER WITH ACUTE EXPERIMENTAL PERITONITIS UNDER CONDITIONS OF THE ACTION OF HYPERBARIC OXYGENATION AND DALARGIN

A.I. Kovtun, I.F. Meshchyshen, V.N. Konovtchuk, P.N. Karpo, S.A. Akentiev

Abstract. The authors have studied the condition of the glutathione system (GS) of the rat liver with acute experimental peritonitis (AEP) under the action of hyperbaric oxygenation (HBO) and dalargin opioid peptide. It has been established that under AEP conditions the level of reduced glutathione (RG) and the activity of glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GP), glutathione transferase (GT) decrease in the rat liver. A combined use of HBO and Dalargin in peritonitis activates the defence glutathion system.

Key words: rats, acute experimental peritonitis, hyperbaric oxygenation, glutathione system, Dalargin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Regional Clinical Hospital (Chernivtsi)