

ДИНАМІКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ОКИСНО-ВІДНОВНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ПЕРИТОНІТУ ТА ЙОГО РОЗВИТКУ НА ТЛІ ПОЄДНАНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Ф.В. Гринчук

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

У роботі представлено результати дослідження співвідношення активності окисної та відновної систем крові щурів за умов гострого перитоніту. Встановлено, що поєднання останнього з цукровим діабетом та ураженням печінки і нирок має характерні закономірності – спотворення окисно-відновних процесів та швидкий розвиток недостатності антиоксидантних систем.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перитоніт, поєднана патологія, окисно-відновна система.

ВСТУП. Вільнорадикальне окиснення – одна з найважливіших ланок метаболізму. Зумовлено це роллю таких реакцій у підтриманні стабільності біологічних мембран, процесах мітозу, апоптозу, некрозу, детоксикації, формуванні реакцій неспецифічної резистентності, утворенні біологічно активних речовин тощо [1, 9]. Відповідно, відновна система, що включає численні фактори, до яких відносять ферменти, вітаміни, білки крові й т. ін., є важливим чинником підтримання гомеостазу, оскільки врівноважує процеси пероксидації [5, 8].

Змінам співвідношення активності про- та антиоксидантної систем відводиться важлива роль у розвитку численних захворювань [4, 6, 13]. Зокрема, порушення редокс-рівноваги є однією з провідних ланок патогенезу гострого перитоніту, що пов'язують із недостатністю антиоксидантного захисту [12]. Однак особливості таких процесів в умовах, коли перитоніт розвивається на тлі попередніх змін окисно-відновних реакцій, зумовлених супровідною патологією, залишаються нерозкритими. Окрім того, в більшості робіт, присвячених перитоніту, такі процеси часто розглядаються дещо уособлено, відокремлено від змін інших систем. Разом із тим, зростання захворюваності на різноманітні, перш за все хронічні, захворювання робить такі дослідження актуальними.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Матеріал досліджень становили 123 білих статевозрілих щурів лінії Вістар масою від 180 до 200 г. Перитоніт © Ф.В. Гринчук, 2007.

моделювали за розробленою методикою, шляхом черезстравохідної перфорації шлунка спеціальним пристроєм [11]. Супровідною патологією (СП) було одне з найпоширеніших захворювань – цукровий діабет (ЦД), який моделювали шляхом підшкірного введення 1,6 % розчину алоксану на дистильованій воді в дозі 16 мг на 100 г маси [2]. Крім того, враховуючи значну розповсюдженість патології печінки та нирок, ми моделювали їх ураження шляхом підшкірного введення 5 % розчину нітриту натрію на дистильованій воді в дозі 0,5 мг на 100 г маси, що викликало розвиток гломерулонефриту та гепатиту [10].

Тварин поділили на такі групи. До 1-ї групи ввійшли 20 щурів із перитонітом, контролем для яких були 5 інтактних та 12 псевдооперованих тварин, яким вводили пристрій без перфорації шлунка. До 2-ї – 20 щурів із перитонітом на фоні гепатиту та гломерулонефриту, контролем для яких були 17 тварин, яким вводили нітрит натрію, з них 12 псевдооперованих. До 3-ї – 20 щурів із перитонітом на фоні цукрового діабету, контролем для яких були 17 тварин із моделлю діабету, з них 12 псевдооперованих. Окрему групу склали 12 тварин, яким підшкірно вводили дистильовану воду в кількості 1 мл на 100 г маси.

При виконанні роботи дотримували основних вимог Ванкуверської конвенції (1979, 1994) про біомедичні експерименти. Виводили тварин з експерименту шляхом декапітації. Усі маніпуляції проводили під хлороформним наркозом.

Для оцінки активності процесів пероксидації визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) в еритроцитах та окиснювальну модифікацію білка (ОМБ) у плазмі. Активність антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за вмістом у плазмі церулоплазміну (ЦП) та SH-груп, що входять до складу багатьох біологічних сполук, у тому числі відновленого глутатіону, альбуміну, які є важливими компонентами антиоксидантного захисту [8].

Активність системи неспецифічного захисту оцінювали за вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Токсичність плазми визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що вихідний вміст МДА в еритроцитах піддослідних тварин практично не відрізнявся від інтактних (рис. 1). Разом із тим, ОМБ (рис. 2)

у щурів із ЦД та, особливо, токсичним ураженням була вірогідно нижчою, ніж у інтактних. Причиною цього могла бути надмірна активація ферментативних механізмів АОС, що проявлялось різким зростанням вмісту ЦП при цукровому діабеті (рис. 3) та не менш вираженим збільшенням вмісту SH-груп (рис. 4) у тварин із токсичним ураженням. Такі зміни активності редокс-системи можуть викликати патологію обміну при ЦД, захворюваннях печінки та нирок внаслідок недостатності ОМБ, яка є обов'язковим компонентом цілої низки метаболічних процесів [1, 9].

Білки із зміненою біологічною структурою можуть набувати антигенних властивостей. Звертає на себе увагу суттєва перевага рівня ЦІК (рис. 5) у тварин із токсичним ураженням та ЦД порівняно з інтактними, що свідчить про активацію гуморальної ланки імунної системи,

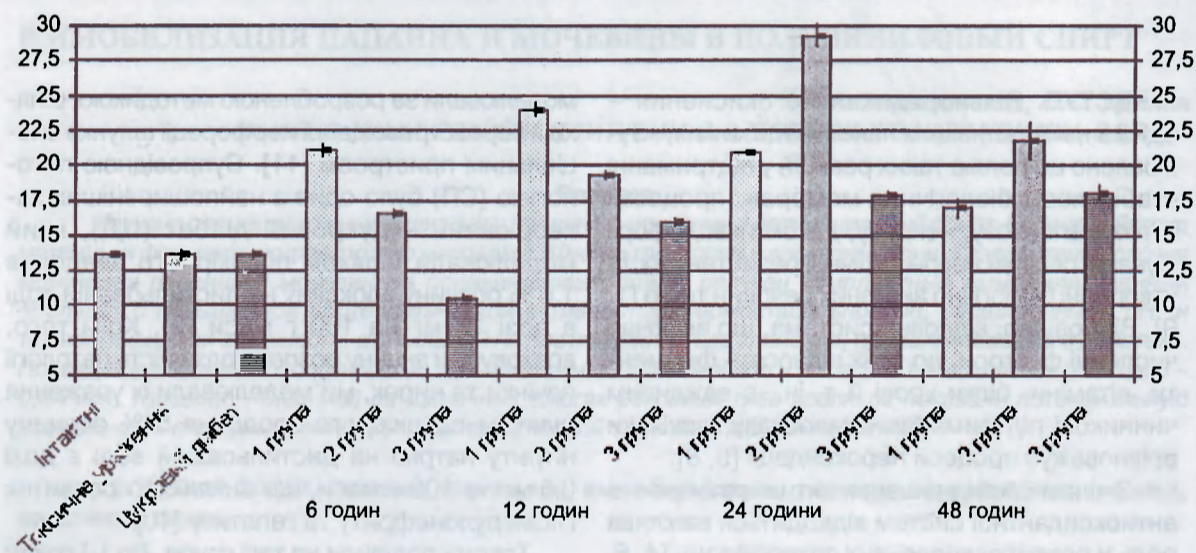


Рис. 1. Динаміка вмісту малонового діальдегіду (мкмоль/л) в еритроцитах експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту.

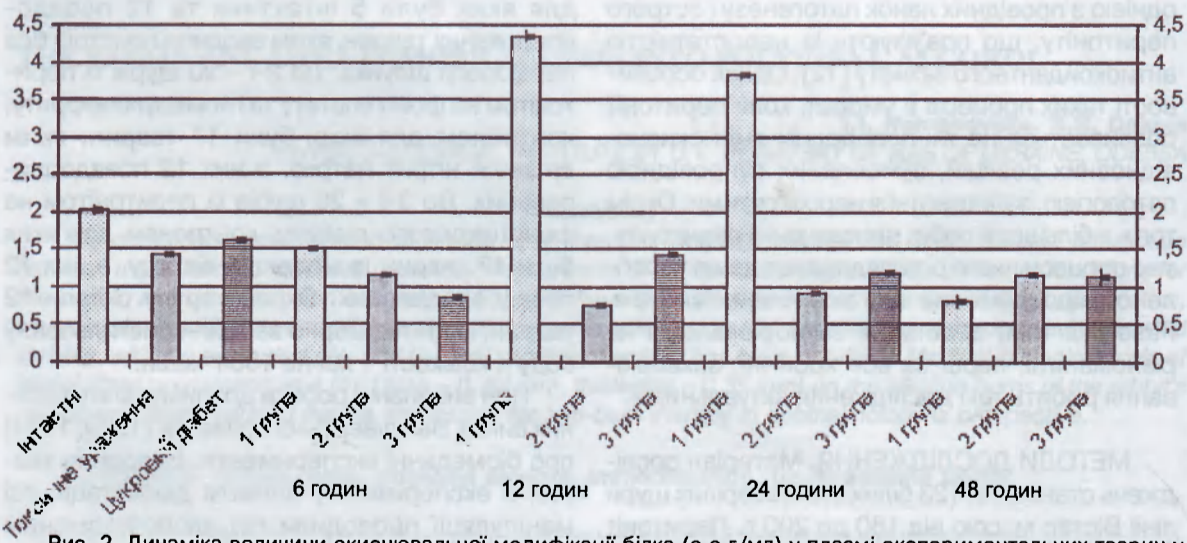


Рис. 2. Динаміка величини окиснювальної модифікації білка (о.о.г/мл) у плазмі експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту.

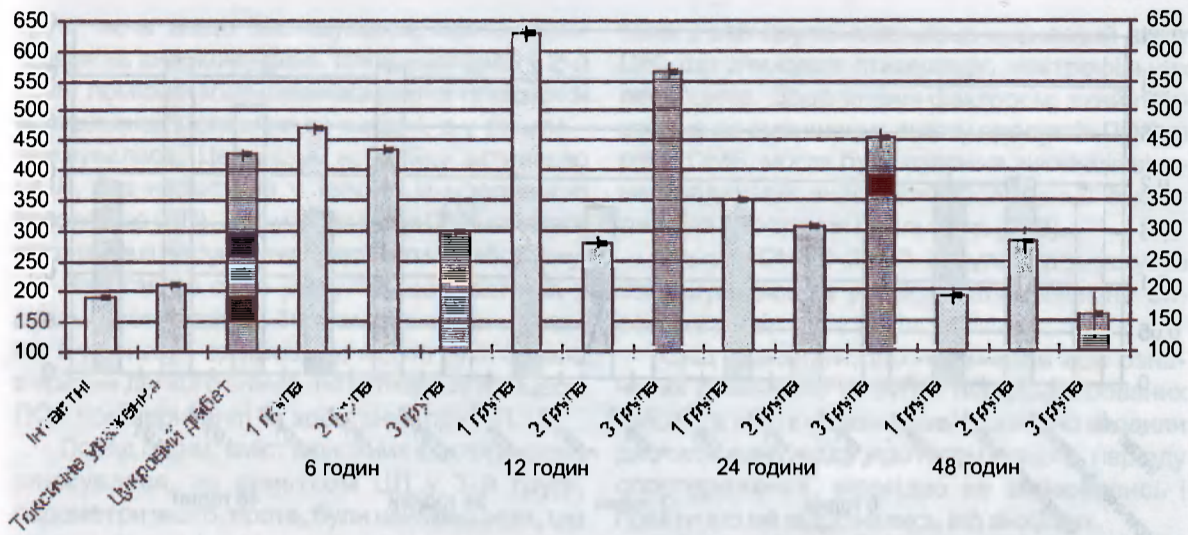


Рис. 3. Динаміка вмісту церулоплазміну (мг/л) у плазмі експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту.

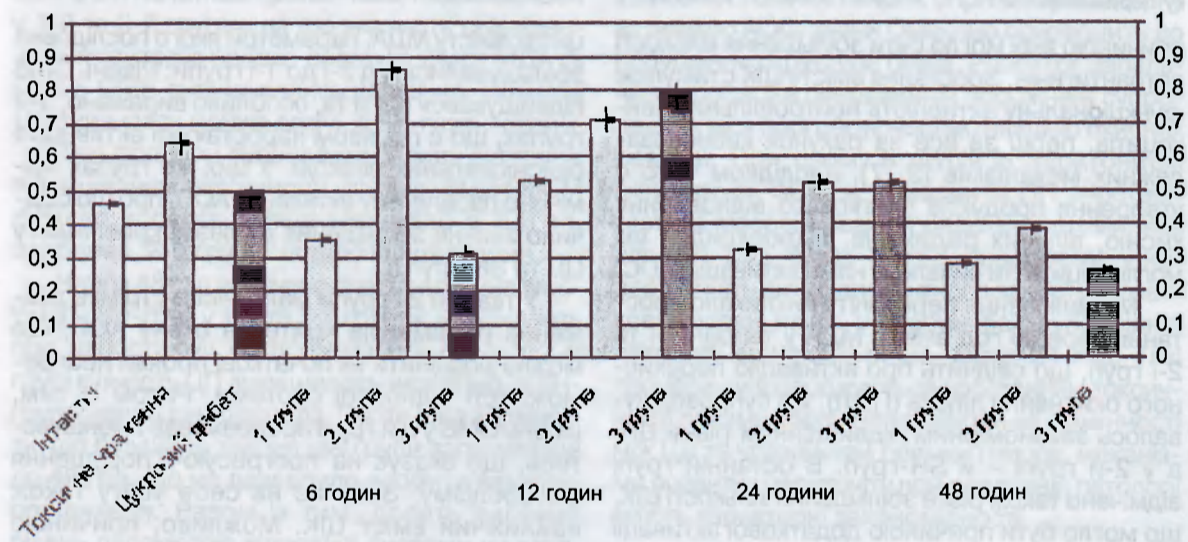


Рис. 4. Динаміка вмісту SH-груп (мкмоль/мл) у плазмі експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту.

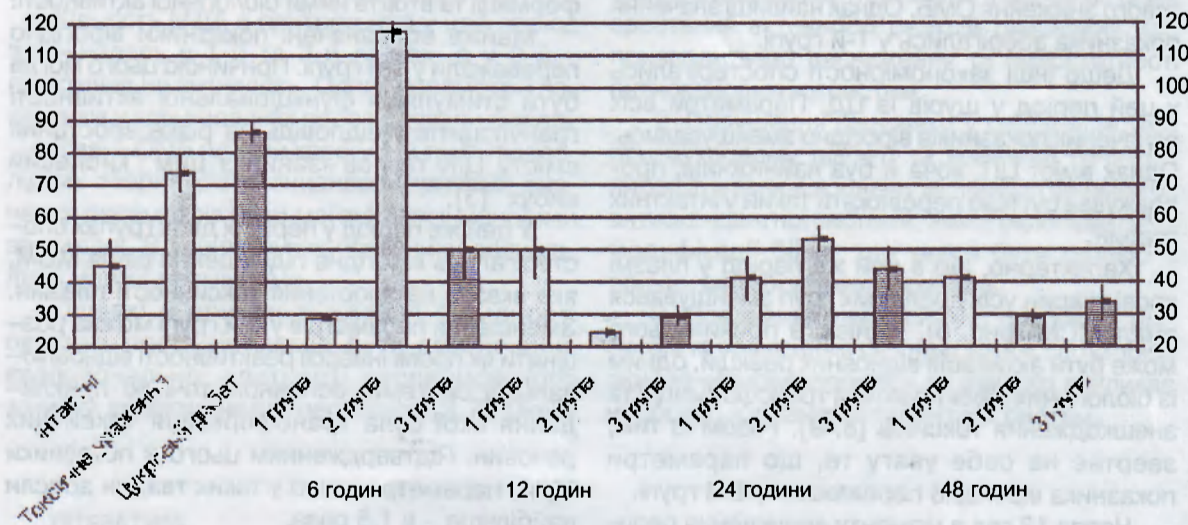


Рис. 5. Динаміка рівня циркулюючих імунних комплексів (од.) у плазмі експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту.

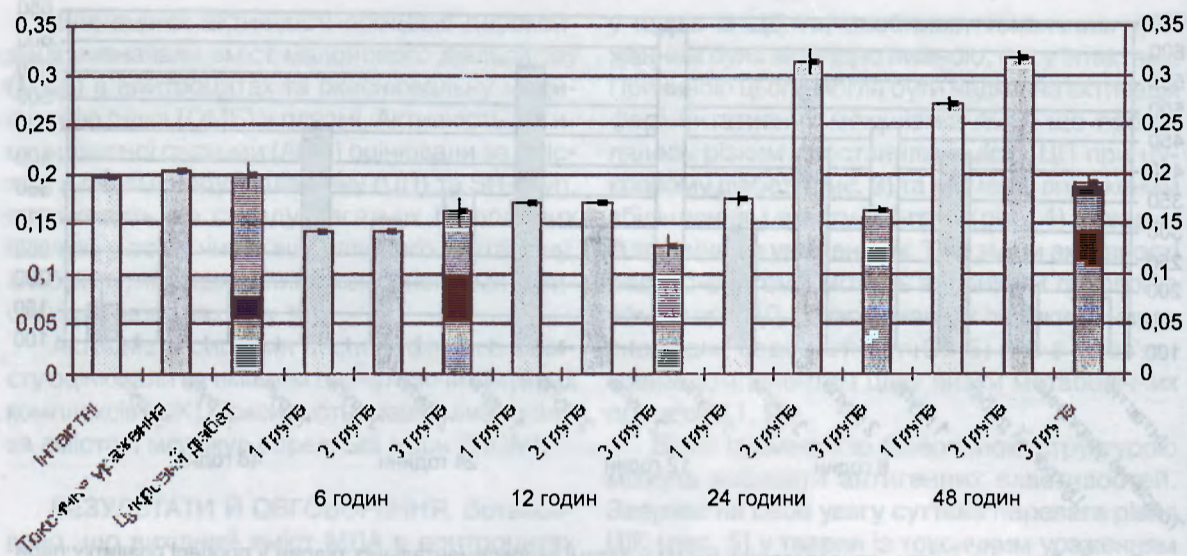


Рис. 6. Динаміка рівня молекул середньої маси (ум.од.) у плазмі експериментальних тварин у процесі розвитку перитоніту.

причиною якої могло бути збільшення кількості автоантигенів. Зростання вмісту ЦІК стимулює функціональну активність нейтрофільних лейкоцитів, перш за все за рахунок кисневозалежних механізмів [3, 7], наслідком чого є утворення продуктів часткового відновлення кисню, вільних радикалів, гідрооксидів, які могли ініціювати виявлену нами активацію АОС.

Моделювання перитоніту викликало зростання через 6 год вмісту МДА у тварин 1-ї та 2-ї груп, що свідчить про активацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Це супроводжувалось закономірним підвищенням рівня ЦП, а у 2-й групі – й SH-груп. В останній групі відмічено також різке збільшення кількості ЦІК, що могло бути причиною додаткової активації неферментних відновлювальних механізмів. Зростання активності АОС призводило до суттєвого зниження ОМБ. Однак найвищі значення показника зберігались у 1-й групі.

Деякі інші закономірності спостерігались у цей період у щурів із ЦД. Параметри всіх означених показників вірогідно зменшувались. Однак вміст ЦП, хоча й був найнижчим, продовжував суттєво переважати такий у інтактних тварин.

Характерно, що в цей же період у плазмі крові тварин усіх дослідних груп зменшувался вміст МСМ (рис. 6). Однією з причин цього може бути активація відновних реакцій, одним із біологічних ефектів яких є трансформація та знешкодження токсинів [8, 9]. Разом із тим, звертає на себе увагу те, що параметри показника вірогідно переважали у 3-й групі.

Через 12 год з моменту виникнення перитоніту в усіх піддослідних тварин відмічено прогресуюче вірогідне зростання в еритро-

цитах вмісту МДА, параметри якого послідовно збільшувались від 3-ї до 1-ї групи. Рівень ОМБ підвищувався в 3-й та, особливо виражено, 1-й групах, що є проявом наростаючої активності окиснювальних реакцій. У цих же групах відмічено паралельну активацію АОС, про що свідчило значне збільшення в плазмі крові вмісту ЦП та SH-груп.

У тварин 2-ї групи мало місце стрімке зниження параметрів критеріїв стану АОС, що можна розцінити як початкові прояви неспроможності відновної системи. Разом із тим, рівень ОМБ у цій групі продовжував зменшуватись, що вказує на прогресуючі порушення метаболізму. Звертає на себе увагу також найнижчий вміст ЦІК. Можливо, причиною цього були структурні зміни імуноглобулінів внаслідок порушення їх окиснювальної трансформації та втрата ними біологічної активності.

Майже всі означені показники вірогідно переважали у 1-й групі. Причиною цього могла бути стимуляція функціональної активності гранулоцитів у відповідь на різке зростання вмісту ЦІК та пов'язаний з цим "кисневий вибух" [3].

У цей же період у перших двох групах спостерігалось вірогідне підвищення рівня МСМ, яке вказує на зростання токсичності плазми. Зменшення параметрів у 3-й групі можна розцінити як прояв інверсії реактивності відновлювальної системи, основною точкою прикладання якої була трансформація токсичних речовин. Підтвердженням цього є показники МДА, параметри якого у таких тварин зросли найбільше – в 1,5 раза.

Через 24 год рівень МДА у 2-ї та 3-ї групах продовжував прогресивно зростати, а у 1-й

групі, хоча дещо зменшувався, проте залишався на високому рівні. Величина ОМБ у 2-й групі помірно збільшувалась, хоча показники залишались меншими за вихідні, а у решти – знижувалася. Це вказує на стійку активацію ПОЛ, яка наростала у тварин із поєднаною патологією (ПП). Зміни у них рівня ОМБ свідчать про тривалі порушення білкового метаболізму.

Звертає на себе увагу те, що вміст ЦІК у плазмі крові тварин 1-ї групи також зменшувався, а у решти – зростав, що могло бути однією з причин деякого зниження активності процесів ПОЛ при перитоніті та зростання при ПП.

Поряд із цим, вміст відновних факторів різко знижувався, за винятком ЦП у 3-й групі, параметри якого, проте, були найменшими, що може свідчити про прогресуючу недостатність АОС у тварин з токсичним ураженням печінки та нирок і початкові прояви такої недостатності у 1-й та 3-й групах, на що вказують співвідношення критеріїв редокс-системи. Вміст МДА та рівень ОМБ зменшувались незначно, кількість ЦП знизилась майже вдвічі, а SH-груп – втричі.

Такі процеси супроводжувались суттєвим підвищенням токсичності плазми. Вміст МСМ суттєво зростав, більш виражено в 3-й та, особливо, 2-й групах піддослідних тварин.

Через 48 год відмічено різке зниження вмісту ЦП і SH-груп у 1-й та 3-й групах, що свідчить про наростаючу неспроможність АОС. У 2-й групі кількість ЦП зменшилась незначно, а SH-груп – навіть дещо зросла. Проте слід зауважити, що більшість тварин цієї групи загинула ще до 48 год, що не дозволило зробити вірогідні порівняння. Разом із тим, досить високий рівень параметрів відновної системи у щурів, які вижили, свідчить про значну роль останньої у процесах розвитку перитоніту.

Кількість МДА в еритроцитах у цей період зменшилась у 1-й та 2-й групах, а у 3-й – практично не змінилась. Однак параметри показників у всіх випадках перевищували вихідні.

Рівень ОМБ плазми крові у 1-й групі піддослідних тварин різко знизився, причому значення параметрів були майже вдвічі меншими за вихідні. В інших групах показники залишались майже незмінними.

Однією з причин зниження активності окисних процесів могло бути пригнічення функціональної здатності неспецифічного захисту, характерне для перитоніту [3, 7]. Окрім

того, у всіх групах мав місце невисокий вміст ЦІК, що знижував стимуляцію нейтрофільних лейкоцитів. Додатковим фактором, який призводив до зменшення вмісту продуктів ПОЛ та рівня ОМБ, могла бути взаємна анігіляція вільних радикалів внаслідок попереднього критичного зростання їх кількості [1, 9].

Вміст МСМ у 1-й та 3-й групах продовжував збільшуватись, а у 2-й – залишався на високому рівні.

Слід зазначити, що параметри всіх означених показників у групах псевдооперованих тварин, а також у таких, яким підшкірно вводили дистильовану воду протягом всього періоду спостереження, вірогідно не змінювались і практично не відрізнялись від вихідних.

Проведений аналіз дозволяє зробити висновки, що розвиток у тварин ЦД та токсичного ураження печінки і нирок спричиняє надмірну активацію АОС, зміни ОМБ, що призводить до порушення структури білків. Розвиток запального процесу в очеревинній порожнині супроводжується прогресуючою активацією окисних реакцій. При цьому в щурів із перитонітом активується АОС, а у тварин із ПП спостерігається інверсія реакцій редокс-системи, яка швидко, вже через 12 год, переростає у недостатність антиоксидантного захисту, початкові прояви якого у тварин без супровідної патології відмічено лише через 24 год. Такі процеси супроводжуються зростанням токсичності плазми крові. Незважаючи на відмінності між ЦД та ураженням печінки і нирок, механізми розвитку перитоніту при поєднаній патології мають характерні закономірності.

ВИСНОВКИ. 1. Розвиток запального процесу в очеревинній порожнині спричиняє різке зростання активності реакцій окиснення, що призводить до виснаження та недостатності антиоксидантних систем.

2. Порушення рівноваги у редокс-системі при цукровому діабеті та ураженні печінки і нирок зумовлює хронічну активацію ферментів антиоксидантної системи, зміни окиснювальної модифікації білка, що може бути однією з причин метаболічних порушень.

3. Поєднання перитоніту з цукровим діабетом та ураженням печінки і нирок спотворює окисно-відновні процеси та швидко викликає недостатність антиоксидантних систем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии. -- К.: Чернобыльинтеринформ, 1997. -- Ч. 1. -- 202 с.

2. Баранов В.Г., Соколова И.М., Гаспарян Э.Г. и др. Экспериментальный сахарный диабет. Роль в клинической диабетологии. – Л.: Наука, 1983. – 240 с.
3. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завада Н.В. и др. Иммуный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. – Мн: ООО "Юнипресс", 2001. – 256 с.
4. Геруш І.В., Мецишен І.Ф. Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настойки ехінацеї пурпурової // Вісник проблем біології і медицини. – 1998. – № 7. – С. 10-15.
5. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Укр. биохим. журн. – 1992. – 64, № 2. – С. 3-15.
6. Кришталь Н.В., Кухарчук А.Л., Роговой Ю.Е. Патогенетическая роль перекисного окисления липидов в развитии эндотоксической нефропатии // Доклады АН Украины. – 1994. – № 3. – С. 161-163.
7. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. – Новосибирск: Наука, 1983. – 254 с.
8. Мецишен І.Ф. Глутатионова система організму за умов норми та патології. – Чернівці, 1999. – 26 с.
9. Мецишен І.Ф., Пішак В.П. Обмін речовин у людини. – Чернівці: Медінститут, 1995. – 193 с.
10. Пат. 31164А, Україна, МКИ А61В10/00, АС31/515. Спосіб моделювання гострої ниркової недостатності / О.С. Федорук. – Опубл. 16.04.2001. – Бюл. № 3. – 2 с.
11. Пат. 4766, Україна, МКИ А61В17/00, А61М27/00. Спосіб моделювання гострого перитоніту / Ф.В. Гринчук, І.Ю. Полянський – Опубл. 15.02.2005. – Бюл. № 2. – 3 с.
12. Полянський І.Ю., Мецишен І.Ф., Польовий В.П. Оксидантно-антиоксидантний стан крові та печінки за умов експериментального перитоніту // Шпитальна хірургія. – 1999. – № 2. – С. 101-105.
13. Христин Т.М. Хронічний панкреатит у геріатричних хворих: особливості стану пероксидації ліпідів та антиоксидантної системи // Мед. хімія. – 2002. – 4, № 1. – С. 80-82.

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПЕРИТОНИТА И ЕГО РАЗВИТИЯ НА ФОНЕ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Ф.В. Гринчук

БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Резюме

В работе представлены результаты исследования соотношения активностей окислительной и восстановительной систем крови крыс в условиях острого перитонита. Установлено, что сочетание последнего с сахарным диабетом и поражением печени и почек имеет характерные закономерности – извращение окислительно-восстановительных процессов и быстрое развитие недостаточности антиоксидантных систем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перитонит, сочетанная патология, окислительно-восстановительная система.

DYNAMICS OF BIOCHEMICAL INDEXES OF REDOX SYSTEM IN RAT BLOOD AT PERITONITIS AND ITS DEVELOPMENT ON BACKGROUND OF ASSOCIATED PATHOLOGY

F.V. Hrynychuk

BUCOVYNIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

Summary

The results of research of correlation of redox system activity in rat blood at acute peritonitis has been presented in the article. It has been stated that association of the acute peritonitis with diabetes mellitus and pathology of liver and kidneys has specific characteristics – distortion of redox processes and rapid development of the antioxidant systems insufficiency.

KEY WORDS: peritonitis, associated pathology, redox system.

Адреса для листування: Ф.В. Гринчук, вул. Українська, 2, кв. 4, Чернівці, 58001, Україна.