

УДК 616.381 – 002 – 085.275 – 019

**В.П. Пішак**  
**В.П. Польовий**

Буковинська державна медична академія  
м. Чернівці

## АНТИОКСИДАНТНИЙ ЕФЕКТ ДАЛАРГІНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНІТУ

**Ключові слова:** експериментальний перитоніт, даларгін, пероксидне окиснення ліпідів і білків.

**Резюме.** Після введення при експериментальному перитоніті даларгину в дозі 20 мг, у плазмі крові знижувалася активність пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), окиснювальної модифікації білків (ОМБ) і зростала активність ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ).

### Вступ

У розвитку гострого експериментального перитоніту важливу роль надають активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, відзначаючи даний чинник загальним “пусковим” моментом у патогенезі різних запальовальних процесів [1, 6, 9, 11, 15]. Саме з цими механізмами пов’язують одну з причин розвитку ускладнень, а на методи корекції покладаються великі надії щодо покращання результатів лікування. Доведено нормалізуючий вплив даларгину – синтетичного похідного опіюїдних пептидів на перебіг гострого запального процесу в черевній порожнині. Наводяться дані про позитивні лікувальні ефекти опіюїдних пептидів у хворих на гострий перитоніт та панкреатит [3, 11].

### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити антиоксидантні властивості даларгину за умов експериментального гнійного перитоніту.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Дослідження проведені на 20 безпородних собаках масою 12-16 кг – 15 тварин основної (I група) і 5 (II група) – контрольної груп. Експериментальний перитоніт викликали шляхом інтраопераційної перфорації сліпої кишки з наступним ушиванням. Через 6 і 24 год перебігу експериментального перитоніту вводили даларгін у дозі 2 мг у периферійну вену. Тваринам контрольної групи вводили в тому ж об’ємі ізотонічний розчин натрію хлориду. Кров забирали із периферійної вени передньої кінцівки до оперативного втручання та на 6-у, 7-у, 24-у і 48-у год (через 1, 18, 42 год після введення даларгину) експериментального перитоніту. У процесі експериментального перитоніту загинуло три тварини. У плазмі крові визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) [2], ступінь окиснювальної модифікації білків [10]; в еритроцитах і гомогенаті печінки вимірювали вміст малонового альдегіду (МА) [5],

активність антиоксидантних ферментів: церулоплазміну (ЦП) [КФ 1.16.3.1] [6], глутатіонпероксидази (ГП) [КФ 1.11.1.9] [4], глутатіон-S-трансферази (Г-S-T) [КФ 2.5.1.18] [16], каталази (КТ) [КФ 1.11.1.6] [7].

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гострий експериментальний перитоніт супроводжувався різкою активацією процесів ПОЛ, ОМБ та пригніченням активності антиоксидантної системи, що підтверджується значним підвищенням рівнів МА та МСМ. Слід зазначити, що пік гостроти запального процесу в черевній порожнині припадає на 48 год перебігу перитоніту.

Як вказують дані табл. 1, через 1 год після введення даларгину вміст МА знижується на 10%. Гальмується також активність ГП і КТ відповідно

Таблиця 1

Динаміка оксидантно-антиоксидантного стану еритроцитів за умов введення даларгину при експериментальному перитоніті (M±m)

Строки досліджень	Глутатіон-пероксидаза, мкмоль/хв гНв		Каталаза, ммоль/хв гНв		Малоновый альдегід, мкмоль/мл ер.	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
Групи тварин						
До операції	188± 4,7	183± 6,82	169± 3,8	154± 17,6	11,6± 0,7	10,8± 0,62
6 год Введення даларгину	238± 4,4	232± 16,3	203± 5,8	182± 15,7	13,9± 0,3	14,8± 0,9
7 год	229± 3,8*	192± 8,86	226± 3,6*	206± 11,6	12,8± 0,6*	14,7± 0,62
24 год Введення даларгину	224± 4,6*	146± 10,2	214± 5,2*	91± 7,6	13,4± 0,7*	15,2± 0,84
48 год	184± 7,4*	132± 9,2	142± 7,8*	86± 8,9	13,6± 0,9*	20,6± 1,62

Примітка. \* – вірогідні відмінності у порівнянні з контролем (p<0,05); I – основна група; II – контрольна група.

Таблиця 2

Оксидантно-антиоксидантний стан плазми крові собак за умов введення даларгіну при експериментальному перитоніті (M±m)

Строки Дослідження	Молекули середньої маси, ΔЕ/г білка		Окиснювальна модифікація білків, ΔЕ/г білка		Церулоплазмін, ΔЕ/г білка	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
Групи тварин						
До операції	3,3±0,71	3,44±0,31	41,1±2,2	37,6± 3,07	104±5,5	101,2±6,1
6 год Введення даларгіну	3,7±0,8	3,76±0,32	45,7±4,6	42,3±3,7	141±7,2	128,6±6,6
7 год	3,9±0,4*	4,69±0,38	46,6±3,8*	54,6±4,22	142±6,9	134,7±8,6
24 год Введення даларгіну	4,2±0,2*	4,84±0,24	55,3±5,4*	65,4±3,16	162±9,2*	146,4±6,7
48 год	4,4±0,4	4,98±0,36	62,1±4,8*	72,2±4,74	117±5,7*	97,0±11,6

Примітка. \* – достовірні відмінності у порівнянні з контролем (p&lt;0,05); I – основна група; II – контрольна група.

Таблиця 3

Активність антиоксидантних ферментів печінки собак за умов введення даларгіну при експериментальному перитоніті (M±m)

Строки дослідження	Глутатіонперок- сидаза, мкмоль/хв мг білка		Глутатіон-S-транс- фераза, мкмоль/хв мг білка		Каталаза, мкмоль/хв мг білка	
	I група	II група	I група	II група	I група	II група
Групи тварин						
До операції	127±8,4	148,8±4,3	52±2,6	47,5±2,64	87±3,7	85,2±2,68
6 год	291±7,7	306,7±7,1	65,7±4,0	57,8±3,62	161±5,2	151,8±5,57*
7 год	264±8,1*	235,4±9,4	47,4±4,2	40,4±4,96	155±4,1*	122,8±4,34*
24 год	303±9,4*	176,6±14	69,7±2,8*	58,4±4,27	182±6,1*	122,4±4,05*
48 год	281±11,0*	132,5±9,8	51,3±3,1*	39,6±2,39	159±7,4*	74,5±3,64

Примітка. \* – достовірні відмінності у порівнянні з контролем (p&lt;0,05); I – основна група тварин; II – контрольна група.

на 8% і 6%. Введення даларгіну через 24 год з часу моделювання перитоніту підтримує активність зазначених ферментів, у порівнянні з контрольними показниками перебігу перитоніту, де спостерігалось різке виснаження їх активності.

Слід відмітити, що впродовж перебігу токсичної стадії (24-48 год) експериментального перитоніту, активність антиоксидантних ферментів (ГП, КТ, ЦП) катастрофічно знижується, що вказує на прорив токсинами печінкового бар'єру [11].

Рівень малонового альдегіду при розлитому експериментальному перитоніті постійно зростає. Після введення даларгіну його зростання призупиняється. Молекули середньої маси, які виступають як маркери ендогенної інтоксикації [13], мають тенденцію до зростання (табл. 2).

Дані табл. 2 показують, що ступінь окиснювальної модифікації білків у процесі розвитку розлитого перитоніту зростає. Через 1 год після ендопортального введення даларгіну величина ступеня ОМБ залишалась майже, на рівні попереднього показника. При переході патологічного процесу в токсичну стадію, ступінь

ОМБ вірогідно зростає, незалежно від введення антиоксидантного препарату. Це є свідченням того, що ступінь ОМБ може бути діагностичним критерієм ендогенної інтоксикації.

Активність антиоксидантних ферментів (ГП, Г-S-T, КТ) печінки (табл. 3) підвищується в ранні терміни перебігу перитоніту. У подальшому настає виснаження їх резервів з переходом процесу в токсичну стадію. Вірогідний позитивний вплив даларгіну на активність антиоксидантних ферментів проявляється через одну год після його введення. Застосування препарату гальмує активність ГП та Г-S-T на 14%. Активність каталази знижується на 30% в основній групі тварин і на 78% у контрольній відповідно, що вказує на протекторну функцію даларгіну щодо антиоксидантних ферментів печінки.

Експериментальні дослідження показали, що розвиток гострого експериментального перитоніту супроводжується значною активацією процесів ПОЛ та ОМБ у крові тварин. Цей факт підтверджується різким накопиченням у крові продуктів пероксидації та зниженням активності

маркерів антиоксидантної системи [12]. Слід зазначити, що отримані дані узгоджуються з результатами Барабой В.Н. (1991) [1], які доводять можливість трансформації ліпотропного ефекту стресу на уражуючий фактор. Під впливом надлишку катехоламінів при тяжкому стресовому стані, яким, безперечно, є перитоніт, реалізується функціональна тріада, яка складається з активації процесів ПОЛ і ОМБ, активації фосфоліпаз та ліпаз, детергентної дії лізофосфатидів та надлишку жирних кислот. У процесі розвитку перитоніту виникають глибокі зрушення у ліпідному оточенні мембранозв'язувальних клітинних ензимів, змінюється їх проникність для іонів, гальмується енергетичний метаболізм, триває загибель клітин [14]. За цих умов введення даларгіну надає помітних антиоксидантних властивостей – знижується надмірне накопичення продуктів ПОЛ і ОМБ, активується система АОЗ.

### Висновки

1. У патогенезі перебігу гострого експериментального перитоніту ключового значення набуває інтенсифікація процесів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та пригнічення системи антиоксидантного захисту.

2. Застосування даларгіну нормалізує активність антиоксидантної системи, що призводить до прискорення ліквідації запального процесу в очеревинній порожнині.

**Література.** 1. Барабой В.Н. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов // Успехи соврем. биол. – 1991. – №6. – С.49–53. 2. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. – №3. – С.138–140. 3. Георгиевский В.И., Короткина Р.И., Помелов В.С. и др. Даларгин в профилактике острого послеоперационного панкреатита // Клини. хирургия. – 1989. – №1. – С.9–12. 4. Геруш Г.В., Мецишен Г.Ф. Стан глутатионовой системы организма при дѣ спиртовой настойки ехінацеї пурпуровой // Ліки. – 1998. – №3. – С.18–21. 5. Гончаренко М.С., Латчинова А.М. Метод оценки пере-

кисного окисления липидов // Лаб. дело. – 1985. – №1. – С.60–61. 6. Ельский В.Н., Мареева Т.Н., Заведова Т.Л., Колесникова С.В. Регуляторная роль антиоксидантов в коррекции липидной перекисидации при синдроме длительного раздувания // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1993. – №1. – С.21–23. 7. Колб В.Г., Камышников В.Г. Справочник по клинической химии. – Минск: Беларусь, 1982. – 368 с. 8. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С.16–19. 9. Меерсон Ф.З., Миняйленко Т.Д., Подаров В.И. и др. Нарушение внешнего дыхания, транспорта и утилизации кислорода при стрессе // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1989. – №6. – С.20–26. 10. Мецишен Г.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т.2, №1. – С.156–158. 11. Мецишен Г.Ф., Польовий В.П. Механізм окиснювальної модифікації білків // Бук. мед. вісник. – 1999. – Т.3, №1. – С.196–205. 12. Петров В.И., Пауков В.С. Новое в проблеме патогенеза и лечения перитонита // Архив патол. – 1992. – Т.54, №1. – С.30–36. 13. Стальная И.Д. Метод определения лиеновой копьюгации ненасыщенных жирных кислот // Совр. методы в биохимии. – М.: Медицина. 1977. – С.62–63. 14. Тутикова З.А. Влияние молекул средней массы, выделенных из сыворотки крови обожженных, на процессы перекисного окисления липидов // Вопр. мед. химии. – 1983. – №3. – С.108–110. 15. Banerje A.K., Steel R.J. Current views on the pathophysiology of acute peritonitis // J. Gut. – 1995. – Vol.36, №6. – P.803–805. 16. Habig W.H., Parst M.J., Jacoby W.B. Glutathione-S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation // J. Biol. Chem. – 1974. – Vol.249, №22. – P.7130–7139.

### АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ ДАЛАРГИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

*В.И. Пишак, В.П. Польовой*

**Резюме.** После введения при экспериментальном перитоните даларгина в дозе 20 мг в плазме крови снижается активность пероксидного окисления липидов (ПОЛ), окислительной модификации белков (ОМБ) и повышается активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ).

**Ключевые слова:** экспериментальный перитонит, даларгин, пероксидное окисление липидов и белков.

### THE ANTIOXIDANT EFFECT OF DALARGIN UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL PERITONITIS

*V.P. Pishak, V.P. Polyovy*

**Abstract.** The activity of lipid peroxidation (LPO) and oxidative protein modification (OMP) decreased in the blood plasma after a course of treatment of experimental peritonitis by means of dalargin at a dose of 20 mg whereas the activity of the enzymes of the antioxidant protection increased (AOP).

**Key words:** experimental peritonitis, dalargin, peroxide lipids and protein oxidation.

**Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. – 2002. Vol.1, №1. – P.29–31.*

*Надійшла до редакції 28.05.2002*