

А.І.Ковтун, В.М.Коновчук, Є.М.Архіпов, Р.В.Плачинта, В.І.Шестаков

ВПЛИВ ГІПЕРБАРООКСІЇ ТА ДАЛАРГІНУ НА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАН КРОВІ ХВОРИХ ПІСЛЯ АБДОМІНАЛЬНИХ ОПЕРАЦІЙ, УСКЛАДНЕНИХ ПЕРИТОНІТОМ

Кафедра анестезіології, реаніматології та дитячої хірургії (зав. – проф. В.М. Коновчук)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Досліджено вплив гіпербарооксії та даларгіну на оксидантно-антиоксидантний стан крові хворих після абдомінальних операцій, ускладнених перитонітом. Гіпербарооксія викликає підвищення в крові хворих вмісту окиснювально-модифікованих білків, активності каталази та глутатіонпероксидази. Даларгін на фоні гіпербарооксії активував антиоксиданту систему крові.

Ключові слова: гіпербарооксія, даларгін, пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків, перитоніт.

Вступ. Гіпербарооксія (ГБО) знайшла широке використання в практичній медицині як самостійно, так і в поєднанні з іншими видами лікування [16]. Вона компенсує практично всі форми гіпоксії, забезпечує потребу тканин у кисні за зменшення об'ємної швидкості кровотоку, створює його резерв у тканинах. Разом з тим, ГБО викликає не тільки позитивну дію на організм людини, але має і негативні наслідки. Гіпербарооксія активує в клітинах органів і тканин оксидазний і оксигеназний шляхи утворення активних форм кисню (супероксидного аніон-радикалу, пероксиду водню, гідроксильного радикалу, синглетного кисню) [13]. Останні взаємодіють з фосфоліпідами клітинних мембран, різноманітними білками і викликають порушення їх структури та функції, що призводить до формування патологічного процесу [13,14,20, 21].

Впродовж останніх років пильну увагу клініцистів привертає вітчизняний гексапептид даларгін. Вперше цей опіоїдний пептид був запропонований для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту [19]. Виявляючи противиразкову дію, даларгін здатний впливати на імункомпетентні клітини (лімфоцити) і змінювати баланс регуляторних пептидів безпосередньо у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту. Показана висока імуномодуюча активність даларгіну [1]. Препарат є високоефективним для лікування панкреонекрозів, ускладнених ферментативним перитонітом. Експериментальні дослідження дали основу для його клінічної апробації в гепатології, кардіології, хірургії підшлункової залози [1,5,10,11,17]. Чітко виявлена висока антистрессова активність даларгіну та позитивна дія в лікуванні експериментального перитоніту у щурів [8,18]. Є повідомлення, що даларгін проявляє вищу антиоксидантну активність, ніж вітаміни Е і С [6].

Таким чином, дані літератури дозволяють зробити висновок щодо високої ефективності даларгіну. Вивчення дії даларгіну за гіпербарооксії не проводилося.

Мета дослідження. Обґрунтувати застосування ГБО та даларгіну в лікуванні хворих після операцій на черевній порожнині, ускладнених перитонітом. Вивчити стан пероксидного окиснення ліпідів та білків, вміст середніх молекул, активність антиоксидантних ферментів.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведені на 24 хворих віком від 25 до 50 років, серед яких було 10 чоловіків і 14 жінок. Всі хворі були поділені на 2 групи. Хворі першої групи (16 чоловік) прооперовані з приводу виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки, холециститу, травм та пухлин черевної порожнини, ускладнених перитонітом (група хірургічних хворих, ГХХ). Хворі другої групи (8 жінок) прооперовані з приводу запальних процесів матки та її придатків і після кесарева розтину, також ускладнених перитонітом (група гінекологічних хворих, ГГХ). Контрольну групу (КГ) склали практично здорові люди (6 чоловік).

На 2-4-ий день після операції на фоні базисної терапії (інфузія розчинів, плазмозамінників, антибіотикотерапія та інше) проводилися сеанси гіпербаричної оксигенації впродовж 50–60 хв під тиском чистого кисню 1,7–2,0 атм, за температури $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ і вологості 70%. Перший сеанс гіпербарооксії здійснювали без використання даларгіну, а наступний (через добу) з даларгіном (за 2 хв до проведення другого сеансу внутрішньом'язово вводили даларгін із розрахунку 40 мкг/кг маси тіла).

Кров для дослідження забирали із кубітальної або підключичної вен за 5 хв до сеансу ГБО та через 5 хв після нього, стабілізували гепарином і розділяли центрифугуванням на плазму і еритроцитарну масу. В плазмі крові визначали вміст середніх молекул (показник токсичності плазми крові) [2], активність церулоплазміну (основного антиоксиданту плазми крові) [7], ступінь окиснювальної модифікації білків (показник деструкції білків) [12]. В еритроцитах досліджували активність каталази [9], глутатіонпероксидази [3] та малонового діальдегіду [4]. Одержані дані обробляли методом варіаційної статистики [15].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведених досліджень наведено у таблицях 1 та 2. Дані табл. 1 свідчать, що в плазмі крові хворих після абдомінальних операцій, ускладнених перитонітом, має місце різке збільшення вмісту середніх молекул (в середньому на 50%), окиснювально-модифікованих білків (у ГХХ на 92,8%, а ГГХ на 17,0%) та малонового діальдегіду в еритроцитах (у ГХХ на 54,8%, а у ГГХ на 49,7%) у порівнянні з контрольною групою. Сеанс гіпербарооксії не викликав вірогідних змін вмісту середніх молекул і малонового діальдегіду. Разом з тим, ступінь окиснювальної модифікації білків плазми крові гінекологічних хворих на 24,4% вищий, ніж у осіб контрольної групи. Що стосується стану антиоксидантних ферментів (табл.2), то в еритроцитах хворих обох груп до ГБО мало місце зростання активності каталази (на 42,7% у ГХХ і на 33,6% у ГГХ), глутатіонпероксидази (на 33,4% у ГХХ і 22,7% у ГГХ), а в плазмі крові вмісту церулоплазміну (на 55,4% у ГХХ і на 35,8% у ГГХ) у порівнянні з практично здоровими людьми.

Досліджувані групи хворих характеризуються інтенсифікацією пероксидного окиснення ліпідів еритроцитів та ступеня окиснювальної модифікації білків плазми крові, зростанням вмісту у плазмі крові середніх молекул (інтегрального показника ендогенної інтоксикації) [2,13,16]. Проведені дослідження виявили однаковий рівень їх підвищення у обох групах хворих. Гіпербарооксія

Вплив гіпербарооксії та даларгіну на оксидантний стан та вміст середніх молекул в крові хворих після абдомінальних операцій, ускладнених перитонітом ($M \pm m$)

Показники, що вивчалися	Групи обстежених	I день		II день	
		Без даларгіну		Без даларгіну	На фоні даларгіну
		До сеансу ГБО	Після сеансу ГБО	До сеансу ГБО	Після сеансу ГБО
Середні молекули, $\Delta E/\gamma$ білка	ГХХ (n=14)	6,04±0,42*	5,10±0,36	5,95±0,41	4,02±0,51***
	ГГХ (n=10)	6,02±0,37*	5,94±0,28	6,16±0,44	5,96±0,47
	КГ (n=6)	4,01±0,32	3,47±0,14	3,97±0,36	3,24±0,42
Малоновий діальдегід, мкмоль/л еритро.	ГХХ (n=14)	14,12±1,14*	15,22±1,37	14,34±1,25	10,14±1,06***
	ГГХ (n=10)	13,66±0,98*	14,90±1,15	13,78±1,15	11,41±1,12***
	КГ (n=6)	9,12±0,86	10,37±0,92	9,04±1,8	7,84±0,88
Ступінь окиснювальної модифікації білків, $\Delta E/\gamma$ білка	ГХХ (n=14)	48,6±4,32*	50,4±3,83	49,2±4,12	31,4±3,15***
	ГГХ (n=10)	29,5±2,08*	36,7±2,06**	30,2±3,20	27,1±2,84
	КГ (n=6)	25,2±1,04	28,4±2,47	26,1±2,84	24,5±2,28

Примітка. ГХХ – група хірургічних хворих;

ГГХ – група гінекологічних хворих;

КГ – контрольна група;

* - відмінності достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою;

** - відмінності достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні до ГБО без даларгіну;

*** - відмінності достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні до ГБО з даларгіном.

Вплив гіпербарооксії та даларгіну на активність антиоксидантних ферментів крові хворих після абдомінальних операцій, ускладнених перитонітом ($M \pm m$)

Показники, що вивчалися	Групи обстежених	I день		II день	
		Без даларгіну		Без даларгіну	
		До сеансу ГБО	Після сеансу ГБО	До сеансу ГБО	Після сеансу ГБО
Капазаза, ммоль/г Нв хв	ГХХ (n=14)	157±12,4*	210±8,8**	160±11,6	106±5,8***
	ГГХ (n=10)	147±8,7*	156±7,9	146±10,3	133±7,2
	КГ (n=6)	110±9,4	108±6,5	112±8,7	106±6,6
Глутонаон-пероксидаза, мкмоль/г Нв хв	ГХХ (n=14)	240±14,6*	282±12,5**	238±11,5	334±14,8***
	ГГХ (n=10)	221±12,5*	254±11,4**	222±12,4	282±12,7***
	КГ (n=6)	180±13,3	196±9,7	181±10,3	214±11,5
Церулоплазмін, ΔЕ/г білка	ГХХ (n=14)	143±7,4*	154±7,3	138±8,8	162±10,8***
	ГГХ (n=10)	125±6,8*	131±7,1	124±7,6	143±7,3***
	КГ (n=6)	92±7,2	91±6,4	92±6,2	88±6,4

Примітка. ГХХ – група хірургічних хворих;

ГГХ – група гінекологічних хворих;

КГ – контрольна група;

* - відмінності достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою;

** - відмінності достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні до ГБО без даларгіну;

*** - відмінності достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні до ГБО з даларгіном.

не впливала на вивчені показники, окрім величини окиснювальної модифікації білків.

ГБО підвищувала активність каталази і глутатіонпероксидази, але не впливала на вміст церулоплазміну. Гіпербарооксія на фоні введення даларгіну призводила до зниження концентрації середніх молекул в плазмі крові хірургічних хворих на 24,4% і ступеня окиснювальної модифікації білків на 36,2%; рівня малонового діальдегіду в еритроцитах крові обох груп (ГХХ і ГГК) на 29,6% і 17,2% відповідно у порівнянні з контрольною групою. Слід зазначити, що в однієї гінекологічної хворої (кесарів розтин, ускладнений перитонітом) вміст модифікованих білків плазми крові після сеансу ГБО на фоні введення даларгіну підвищився на 38,4%, тобто спостерівся ефект однієї барооксигенації.

Активність антиоксидантних ферментів крові після ГБО та введення даларгіну змінювалась відповідним чином (табл.2): каталазна активність еритроцитів знижувалася на 33,7% тільки у ГХХ, тоді як активність глутатіонпероксидази підвищувалася у ГХХ і ГГХ на 40,3% і 27,0% відповідно. Вміст у плазмі крові церулоплазміну зростав у обох групах хворих на 17,4% і 15,3% відповідно.

Перебіг захворювання у хворих після абдомінальних операцій, ускладнених перитонітом, характеризується зростанням у крові антиоксидантних ферментів – каталази, глутатіонпероксидази та церулоплазміну. Такий стан розглядається як захисна реакція організму людини на дію окиснювального стресу. ГБО достовірно підвищувала активність каталази і глутатіонпероксидази в еритроцитах у відповідь на збільшення у них активних форм кисню.

Під час проведення сеансів ГБО на фоні введення даларгіну спостерігалася чітка антиоксидантна дія. Свідченням цього є зниження в еритроцитах вмісту малонового діальдегіду і величини окиснювальної модифікації білків. При цьому активність глутатіонпероксидази і церулоплазміну вірогідно підвищувалася, що свідчить про активацію систем антиоксидантного захисту.

Таким чином, даларгін на фоні ГБО має виражену антиоксидантну дію, що значною мірою зумовлює його позитивний вплив на лікування післяопераційних хворих.

Висновки.

1. У крові хворих після абдомінальних операцій, ускладнених перитонітом, активуються процеси пероксидного окислення ліпідів і окиснювальної модифікації білків.

2. Гіпербарооксія (чистий кисень 1,7-2,0 атмосфери, 50-60 хвилин) ініціює підвищення в крові величини окиснювальної модифікації білків, активності каталази та глутатіонпероксидази.

3. Даларгін (40 мкг/кг маси тіла) на фоні ГБО має виражену антиоксидантну дію.

Література. 1. Боднарь М.В. Эндогенные опиоидные системы и их роль в регуляции функций организма // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 1997. - №1. – С.39-53. 2. Габриэлян Н.И., Литатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. - №3. – С.138-140. 3. Геруш І.В., Мецишен І.Ф. Стан глутатіонової системи організму при дії спиртової настоянки снінної пурпурової // Ліки. – 1998. – №3. - С.18-21. 4. Гончаренко М.С., Латипова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лаб. дело. – 1985. - №1. – С.60-61. 5. Грекова Т.И. Влияние даларгина на течение экспериментальных аритмий сердца // Экспер. и клин. фармакология. – 1994.-

№2. – С.24-26. 6. *Иноземцева И.Ю., Павленко В.С.* Влияние даларгина на перекисное окисление липидов // Тез. докл. I Всесоюз. конф.: "Нейропептиды: их роль в физиологии и патологии". – Томск, – 1985. – С.140-141. 7. *Колб В.Г., Камышинков В.С.* Справочник по клинической химии. – Минск.: Беларусь, 1982. – 368с. 8. Коробов Н.В. Даларгин – опиоидный пептид периферического действия // Фармакол. и токсикол. – 1988. - №4. – С.35-38. 9. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г.* Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. - №1. – С.16-19. 10. *Короткина Р.Н., Фомченков Е.П., Андреев В.И. и др.* К вопросу о некоторых молекулярных механизмах антиоксидантного действия даларгина на печень в условиях холестаза в эксперименте // Экспер. биол. и мед. – 1992. – №1. – С.38-40. 11. *Короткина Р.Н., Фомченков Е.П., Бабкина Н.В. и др.* Антиоксидантное действие даларгина на печень в условиях острого холестаза в эксперименте // Пат. физ. и экпер. терапия - 1990. – № 4. – С.42-43. 12. Мецишэн І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові //Буковинський медичний вісник. – 1998. – Т.2, № 1. – С.156-158. 13. *Мецишэн І.Ф.* Механізм окиснювальної модифікації білків //Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т.3, №1. – С. 187-197. 14. *Милотина Н.П., Ананян А.А., Сапожников В.М. и др.* Влияние длительной гипербарии на активность перекисного окисления липидов и структурно-функциональное состояние эритроцитов // Биол.экспер.биол.и мед. – 1992. - №5. - С. 474-476. 15. *Ойвин И.А.* Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Пат. физ. и экпер. терапия – 1960. - №4. – С.76-85. 16. *Руководство по гипербарической оксигенации /* Под ред. С.Н.Ефуня. – М.: Медицина, 1986. – 416 с. 17. *Слепушкин В.Д., Павленко В.С., Хлестов В.В.* Влияние даларгина на морфологические и функциональные показатели при экспериментальном инфаркте миокарда // Биол.ВКНЦ АМН СССР. – 1986. - №2. - С.54-55. 18. *Слепушкин В.Д., Родионов С.А., Золотев Г.К.* Влияние синтетического аналога энкефалинов даларгина на микроциркуляцию при экспериментальном перитоните у крыс // Кровообращение. – 1988. - №4. – С.51-53. 19. *Шлозников Б.М., Короткина Р.Н., Бабкина Н.В. и др.* Влияние даларгина на некоторые показатели перекисного окисления липидов печени в эксперименте // Биол.экспер.биол. и мед. – 1990. - №6. – С.609-610. 20. *Chavko M., Harabin A.L.* Regional lipid peroxidation and protein oxidation in rat brain after hyperbaric oxygen exposure //Free Radic. Biol. Med. – 1996. – Vol.20. № 7. – P.973-978. 21. *Etlík O., Tomur A., Dendar K. et al.* The effect of antioxidant vitamins E and C on lipoperoxidation of erythrocyte membrane during hyperbaric oxygenation //J. Basic. Clin. Physiol. Pharmacol.- 1997.- Vol 8, № 4.- P.269-277.

THE EFFECT OF DALARGIN AND HYPERBARIC OXYGENATION ON THE OXIDANT - ANTIOXIDANT STATE OF BLOOD IN PATIENTS UNDERGONE ABDOMINAL SURGERIES COMPLICATED WITH PERITONITIS

A.I.Kovtun, V.M.Konovchuk, Ye.M.Arhipov, R.V.Plachinta, V.I.Shestakov

Abstract. The effect of hyperbaric oxygen exposure and dalargin on the oxidant-antioxidant state of blood has been studied in patients who underwent abdominal surgeries complicated with peritonitis. Hyperbaric oxygenation caused an elevation of oxidatively modified proteins of blood as well as the catalase and glutathione peroxidase activities. The administration of dalargin to the patients against a background of hyperbaric oxygenation turned out to activate the blood antioxidant systems.

Key words: hyperbaric oxygenation, dalargin, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, peritonitis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)