

В.П. Польовий

АНТИОКСИДАНТНА ТЕРАПІЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНІТІ

Кафедра факультетської хірургії, ЛОР та очних хвороб (зав. – проф. І.Ю.Полянський)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Розлитий перитоніт в експерименті на собаках викликає посилення процесів пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) крові, а також активацію ступеня окислювальної модифікації білків (ОМБ) плазми крові, яка є чутливим маркером ендогенної інтоксикації. Розвиток розлитого перитоніту стимулює у крові і печінці індукцію антиоксидантних ферментів (церулоплазміну (ЦП), каталази (КТ), глутатіон-пероксидази (ГПО), глутатіон-S-трансферази (ГТФ) в реактивній фазі перитоніту з наступним зменшенням вмісту їх в токсичній фазі, рівень яких необхідно підтримувати включенням у комплексне лікування таких хворих антиоксидантної терапії.

Ключові слова: перитоніт, тіосульфат натрію, даларгін, антиоксидантні ферменти, пероксидне окислення ліпідів, окислювальна модифікація білків.

Вступ. Проблема лікування перитоніту залишається однією із найактуальніших у невідкладній хірургії. Не дивлячись на суттєвий прогрес в удосконаленні методик хірургічної санації очеревинної порожнини, введенням в клінічну практику нових антибактеріальних препаратів, летальність при розлитому перитоніті складає від 10 до 78% [15, 16]. Структурні і функціональні особливості очеревини створюють умови для швидкого всмоктування у кров токсинів різноманітного походження. Така ситуація може призводити до виникнення окислювального стресу, внаслідок чого порушується рівновага між швидкістю утворення активних форм кисню і їх утилізацією.

В літературі відсутній глибокий аналіз щодо оксидантно-антиоксидантного стану (ОАС) організму в динаміці перитоніту на основі оцінки не тільки ліпопероксидації, а й ОМБ. Такі дані необхідні для визначення ролі ОАС в механізмах пошкодження і для його регуляції з допомогою антиоксидантних препаратів.

Мета дослідження. На основі дослідження в динаміці ОАС крові та тканин печінки собак за умов експериментального розлитого перитоніту вивчити можливість його корекції локальним введенням антиоксидантів.

Матеріал та методи. Дослідження проведено на 25 безпородних собаках масою 12-14 кг, із яких 5 склали контрольну групу. Експериментальний перитоніт викликали під внутрішньовенним тіопенталовим наркозом після лапаротомії шляхом перфорації сліпої кишки. Собакам однієї групи (5 тварин) через 6 год. після моделювання перитоніту вводили тіосульфат натрію (ТСН) 30% 20 мл на 100 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно крапельно і 5 мл на 20 мл фізіологічного розчину в брижові вени. Собакам інших 3 груп вводили даларгін наступним чином: 1 групі - ендолімфатично, шляхом пункції лімфатичного вузла брижі кишки в дозі 2 мг; 2-ій групі - ендопортально, шляхом введення в брижові вени в дозі 2 мг; 3-ій групі - ендопортально 1 мг

і в периферійну вену 1 мг. Введення даларгіну проводили на 6 і 24 год розлитого перитоніту.

Для дослідження проводили забір крові з периферійної (ПВ), нижньої порожнистої (НПВ), ворітної вен (ВВ), а також забір тканини печінки через 6, 7, 24, 48 год після моделювання перитоніту. Проводили визначення: активності ГПО [3], КТ [9], Г-S-T [19], ЦП [8], вмісту молекул середньої маси (МСМ)[2], ОМБ [12] та маленового альдегіду (МА). Білок визначали біуретовим методом. Отримані дані оброблялись методом варіаційної статистики [14].

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз ОАС еритроцитів собак у реактивній фазі перитоніту свідчить про підвищення активності антиоксидантних ферментів, особливо у крові ВВ: через 6 год моделювання перитоніту активність ГПО зростає з $191 \pm 4,3$ до $246 \pm 4,4$ мкмоль/хв·гНб, КТ - із $160 \pm 4,8$ до $222 \pm 6,3$ ммоль/хв·гНб, що є доказом значної токсичності крові ВВ і високої дезінтоксикаційної спроможності печінки [5,13]. Активність ГПО в крові периферійної вени складає $202 \pm 5,2$ мкмоль/хв·гНб, КТ - $169 \pm 5,2$ ммоль/хв·гНб. В НПВ ці показники підвищуються незначно.

Через одну годину після введення ТСН у крові ВВ активність ГПО знижується до $202 \pm 4,1$ мкмоль/хв·гНб, КТ - до $193 \pm 4,9$ ммоль/хв·гНб. Активність ГПО і КТ в НПВ і ПВ залишається без змін.

Через 24 год. після моделювання перитоніту на фоні введення ТСН, активність ГПО і КТ знижується, більше всього у крові ВВ (25,5%), проте в НПВ і ПВ ці показники залишаються без змін.

Рівень МА, одного з кінцевих продуктів ПОЛ, підвищується з перших годин перитоніту, що свідчить про активацію процесів ПОЛ. Так, через 6 год після моделювання перитоніту вміст МА в крові ВВ зростає з $11,3 \pm 0,81$ до $16,5 \pm 0,8$ мкмоль/л еритроцитів. Після введення ТСН рівень МА в крові ворітної вени знижується до $13,3 \pm 0,4$ мкмоль/л еритроцитів, а в крові НПВ і ПВ - залишається на рівні контрольної групи. Через 24 год рівень МА зростає в крові ВВ, НПВ та ПВ. Ці дані свідчать, що ТСН лише тимчасово гальмує активність процесів ПОЛ [7].

Результати проведених біохімічних досліджень показують, що в плазмі крові рівень МСМ, який вважають об'єктивним критерієм ступеня ендогенної інтоксикації [1,11], підвищується протягом всього експерименту.

Найбільш чутливими до дії окислювального стресу є білки плазми крові, які під дією активних форм кисню зазнають окислювальної модифікації і, таким чином, втрачають свою структуру і функцію [13]. За нашими даними, ступінь ОМБ у процесі розвитку перитоніту зростає. Через 1 год після введення ТСН, ступінь ОМБ знижується на 10% у ВВ, що, можливо, пов'язано з дією ТСН [7].

ЦП, як основний антиоксидант плазми крові, в реактивній фазі перитоніту підвищує свою активність. При введенні ТСН відмічено зниження рівня ЦП в крові ВВ. У крові НПВ і ПВ вміст ЦП залишається на рівні тварин контрольної групи.

Активність антиоксидантних ферментів печінки собак (ГПО, Г-S-T, КТ) в реактивній фазі перитоніту зростає, особливо на 6 год з часу моделювання перитоніту. Через 1 год після введення ТСН активність ГПО знизилась з $300 \pm 6,2$ до $204 \pm 5,81$ мкмоль/хв·мг білка; ГТФ - з $62 \pm 2,2$ до $53 \pm 2,5$ мкмоль/хв·мг

білка; КТ - з $151 \pm 4,0$ до $100 \pm 3,0$ ммоль/хв·мг білка. Через 24 год активність цих ферментів зростає: ГПО - до $248 \pm 4,8$ мкмоль/хв·мгбілка; Г-S-T - до $79 \pm 2,5$ мкмоль/хв·мг білка; КТ - до $129 \pm 4,3$ ммоль/хв·мг білка.

Даларгін при перитоніті має антиоксидантні властивості [10]. Так, через 1 год після введення даларгіну ендолімфатично активність ферментів в еритроцитах крові ВВ знижується: ГПО - з $246 \pm 4,4$ до $215 \pm 4,71$ мкмоль/хв·гНв, КТ - з $236 \pm 4,0$ до $215 \pm 4,71$ мкмоль/хв·гНв. При ендопортальному введенні даларгіну активність ГПО залишається на рівні контрольних тварин. Активність ГПО і КТ в еритроцитах крові НГВ і ПВ не змінювались, як і вміст ЦП в плазмі крові.

Введення даларгіну через 24 год з часу моделювання перитоніту не змінює тенденції досліджуваних показників, у порівнянні з контрольними даними токсичної фази перитоніту, при якій спостерігалось зниження рівня ЦП, що свідчить про виснаження резервів антиоксидантної системи.

У токсичній фазі перитоніту активність антиоксидантних ферментів у НГВ, ПВ стає приблизно однаковою з ферментами крові ВВ, що вказує на прорив токсинами печінкового бар'єру [4,5,14,16].

Рівень МА при перитоніті зростає і через 1 год після введення даларгіну не змінюється. Рівень МСМ, які виступають в ролі маркера ендогенної інтоксикації [11], при перитоніті зростають незалежно від введення даларгіну.

Ступінь ОМБ в процесі розвитку перитоніту постійно зростає. Через 1 год після ендопортального введення даларгіну ступінь ОМБ не змінювався, а через 24 і 48 год суттєво зростає.

Аналіз стану антиоксидантних ферментів печінки (ГПО, Г-S-T, КТ) свідчить про підвищення їх активності в реактивній фазі з наступним зниженням у токсичній фазі перитоніту. Найсуттєвіший вплив даларгіну на активність досліджуваних антиоксидантних ферментів печінки собак спостерігається через 1 год після введення препарату. Так, активність ГПО при ендолімфатичному введенні знизилась з $301 \pm 11,5$ до $282 \pm 9,6$ мкмоль/хв·мг білка, при ендопортальному введенні - з $290 \pm 9,2$ до $278 \pm 8,7$ мкмоль/хв·мг білка, при введенні в ПВ - з $271 \pm 7,7$ до $264 \pm 8,1$ мкмоль/хв·мг білка. Активність Г-S-T в печінці тварин при різних шляхах введення даларгіну знизилась на 14%. Така ж закономірність виявлена і в активності каталази.

Висновки.

1. При перитоніті має місце активація процесів ПОЛ і ступеня ОМБ, що викликає індукцію активності антиоксидантних ферментів у реактивній стадії перитоніту з наступним їх виснаженням в токсичній стадії.

2. Тіосульфат натрію і даларгін володіють антиоксидантними властивостями - введення їх у шляхи розповсюдження токсемії при розлитому перитоніті сприяє зниженню активності процесів ПОЛ і ступеня ОМБ.

Література. 1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. - К: Чернобильинтеринформ, 1997. - Ч. 1. - 202 с. 2. Габрихлян 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 глутатионової системи організму при дії спиртової настоянки ехінацеї пурпурової // Ліки. - 1998. - № 3. - С. 18-21. 4. Гринев М.В., Кулибаба А.М., Новожилков В.Н. Клинические аспекты токсико-септического шока при перитоните // Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. - 1995. - Т. 154, № 1. - С. 7-11. 5. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Вагнер В.К. Воспаление как общебиологическая реакция. - Л.: Наука, 1989. - 262 с. 6. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Ханевич М.Д. Перекисное окисление липидов в генезе эндотоксикоза при остром разлитом перитоните и возможность его коррекции гемосорбцией // Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. - 1987. - № 10. - С. 106-109. 7. Каралова Е.М., Капаян А.С., Арсратян І.А.

Цитологическое исследование действия тиосульфата натрия на процесс индуцированного острого панкреатита у крыс // Цитология.-1990.- Т. 32, № 12.- С. 1205-1211. 8. Колб. В.Г., Камышиников В.С. Справочник по клинической химии. -Мн.: Беларусь, 1982.- 368с. 9. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения каталазы // Лаб. дело.- 1988.- № 1.- С. 16-19. 10. Короткина Р.Н., Фотченков Е.П., Бабкина А.В. Антиоксидантное действие даларгина на печень в условиях острого холестаза в эксперименте // Пат. физ. и Экспер. терапия.- 1990.- № 4.- С. 42-43. 11. Кузнецов В.А., Чуприн В.Г., Анисимов А.Ю. Молекулы средней массы до и после детоксикации у больных перитонитом // Хирургия.- 1993.- №9.- С. 12-15. 12. Меццишен I.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми крові // Буковинський медичний вісник.- 1998.- Т. 2, №1.- С. 156-158. 13. Меццишен I.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків // Буковинський медичний вісник.- 1999.- № 1.- С.196-206. 14. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Пат. физ и эксп. тер.- 1960.- №4.- С. 76-84. 15. Острый разлитой перитонит / Под редакцией А.И.Струкова, В.И.Петрова, В.С.Паукова; АМН СССР.- М.: Медицина, 1987.- 288 с. 16. Острый перитонит / А.А.Шалимов, В.И.Шапошников, М.П.Пинчук - К.: Наукова думка, 1981.- 288 с. 17. Петров В.И., Пауков В.С. Новое в проблеме патогенеза и лечения перитонита // Архив патол.- 1992.- Т. 54, N 1.-С. 30-36. 18. Glauser M.P., Zannett G., Baumgartner J.-D., Cohen J. Septic shock: pathogenesis // Lancet.-1991.- Vol. 338.- P. 732-736. 19. Habig W.H., Parst M.L., Jakoby W.B. Glutathione-S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation // J. Biol. Chem.- 1974.- Vol. 249, № 22.- P. 7130-7139. 20. Tuncel P., Kagal E., Olbek R. et al. Effect of vitamin E and cimetidine on peritonitis - induced lipid peroxidation // Res.-Exp.Med.(Berl.).- 1997.- Vol. 197., № 4.- P. 235-241.

ANTIOXIDANT THERAPY IN EXPERIMENTAL GENERALIZED PERITONITIS

V.P.Poliivyi

Abstract. Generalised peritonitis in experiments on dogs causes an increase of processes of blood lipid peroxidation as well as an activation of the degree of the oxidation modification of blood plasma proteins which is a sensitive marker of endogenous intoxication. The development of generalised peritonitis caused an induction of antioxidant enzymes in the blood and liver (ceruloplasmin, catalase, glutathioneperoxidase, glutathione-S-transferase) at the reactive stage of the disease followed by a decrease of their content at the toxic stage.

Their level must be maintained by means of including a course of antioxidant therapy in multimodality treatment of such patients.

Key words: peritonitis, antioxidant enzymes, lipid peroxidation, protein oxidative modification, sodium thiosulfate, dalargin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)
