

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНЕРГОТРОПНОЙ КОРРЕКЦИИ

ЯРОЦКАЯ Н.Н., КОСИНЕЦ В.А., КОРОЛЬКОВА Н.К.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №6. – С. 46-54.

CHANGES IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE LIVER IN EXPERIMENTAL GENERALIZED PURULENT PERITONITIS WITH THE APPLICATION OF ENERGETROPIC CORRECTION

YAROTSKAYA N.N., KOSINETS V.A., KARALKOVA N.K.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2018;17(6):46-54.

Резюме.

Цель исследования – изучить влияние энерготропных препаратов на функциональную активность печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 59 кроликах. Гнойный перитонит моделировали путем интраабдоминального введения аэробно-анаэробной смеси *E.coli* и *V.fragilis*. Через 6 часов после инициации перитонита выполняли хирургическое лечение с использованием в течение 5-ти суток в послеоперационном периоде метаболитических препаратов – цитофлавина, содержащего янтарную кислоту, никотинамида, рибоксина и рибофлавина или неотона, содержащего креатинфосфат. Животных выводили из эксперимента через 6-часов после инициации перитонита, а также на 1-е, 3-е, 5-е сутки после операции. Функциональную активность оценивали по показателям интенсивности свободно-радикального окисления, активности ферментов, продуктов углеводного обмена в гомогенатах печени.

Результаты. Полученные данные свидетельствовали о развитии в печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните метаболитических нарушений, о чем свидетельствовало изменение про-/антиоксидантного равновесия, уровня индикаторных, экскреторных, лизосомальных ферментов и их субстратов. Применение препаратов энерготропного действия позволило снизить негативный эффект действия бактериальных токсинов в послеоперационном периоде, оказываемый на функциональное состояние печени, в сравнении с контрольной группой животных, не получавших энерготропной поддержки.

Заключение. Инициация экспериментального гнойного перитонита уже через 6 часов приводит к развитию метаболитических нарушений в печени с нарастанием процессов свободнорадикального окисления и угнетением факторов антиоксидантной системы, что указывает на повреждение мембранных структур гепатоцитов. Применение в послеоперационном периоде препаратов энерготропного действия способствует повышению мощности антиокислительной системы, что сопровождается снижением выраженности цитолитических и деструктивных процессов в паренхиме печени.

Ключевые слова: экспериментальный распространенный гнойный перитонит, кролики, печень, энерготропные препараты.

Abstract.

Objectives. To estimate the effect of energotropic drugs on the functional activity of the liver in experimental generalized purulent peritonitis.

Material and methods. The experiment was performed on 59 rabbits. Purulent peritonitis was modelled by means of

intra-abdominal administration of an aerobic-anaerobic mixture of *E. coli* and *B. fragilis*. In 6 hours after the initiation of peritonitis, surgical treatment was performed with the use of metabolic drugs Cytoflavin containing succinic acid, nicotinamide, Riboxin and Riboflavin or Neotone containing creatine phosphate during 5 days in the postoperative period. The animals were taken out of the experiment in 6 hours after the initiation of peritonitis, as well as on the 1st, 3rd, 5th day after the operation. Functional activity was assessed by the indices of the intensity of free-radical oxidation, enzyme activity, and carbohydrate metabolism products in liver homogenates.

Results. The obtained data testified to the development of the liver metabolic disorders in experimental generalized purulent peritonitis, as evidenced by the change in pro/antioxidant balance, the level of indicator, excretory, lysosomal enzymes and their substrates. The use of drugs possessing energotropic action allowed to reduce the negative effect of bacterial toxins in the postoperative period, exerted on the functional state of the liver in comparison with the control group of animals that did not receive any energotropic support.

Conclusions. The initiation of experimental purulent peritonitis already in 6 hours leads to the development of metabolic disorders in the liver with an increase in free radical oxidation processes and inhibition of antioxidant system factors, which indicates the damage to the hepatocytes membrane structures. The use of the energotropic action preparations in the postoperative period contributes to an increase of the antioxidant system power, which is accompanied by a decrease in the severity of cytolytic and destructive processes in the liver parenchyma.

Key words: experimental generalized purulent peritonitis, rabbits, liver, energotropic drugs.

Печень – самая крупная железа в человеческом организме, которая играет важную роль в метаболических и иммунологических реакциях. Расстройство системы детоксикации является ранним механизмом развития печеночной дисфункции и фактором риска для неблагоприятного исхода, приводящего к развитию полиорганной недостаточности [1]. Массивная гибель гепатоцитов является основным процессом, предшествующим развитию печеночной недостаточности, который характеризуется преобладанием скорости и степени гепатоцеллюлярной смерти над регенеративными способностями печени [2]. Основной патологический процесс при поражении печени эндотоксинами разворачивается на клеточном и молекулярном уровнях и связан с изменениями свойств мембранных и цитоплазматических структур гепатоцитов [3, 4].

Выраженность нарушения функционального состояния гепатоцитов характеризуется изменениями про-/антиоксидантного равновесия, уровня индикаторных, экскреторных, лизосомальных ферментов и их субстратов. Активация процесса свободнорадикального окисления в печени приводит к разрушению мембран, высвобождению ферментов, распаду белков с последующей гибелью клетки [5, 6]. Возрастание мощности антиоксидантной системы способно снизить токсический эффект действия бактериальных токсинов при перитоните и повысить детоксикационную функцию печени [7, 8].

В этой связи большой интерес представляет возможность использования известных препара-

тов с энерготропными свойствами на функциональное состояние печени в послеоперационном периоде гнойного перитонита.

Цель исследования – изучить влияние энерготропных препаратов на функциональную активность печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 59 кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,6-3,0 кг. Животные были распределены по следующим группам: I – интактные (n=7); II – 6-часовой распространенный гнойный перитонит без хирургического лечения (n=7); III – контрольная, хирургическое лечение перитонита (n=15); IV – хирургическое лечение перитонита с применением в послеоперационном периоде препарата «Неотон» в течение 5-ти суток (n=15); V – хирургическое лечение перитонита с применением в послеоперационном периоде препарата «Цитофлавин» в течение 5-ти суток (n=15).

Моделирование гнойного перитонита осуществляли путем введения животным через переднюю брюшную стенку в брюшинную полость 6 млн/кг микробных тел аэробно-анаэробной взвеси, состоящей из равного количества микроорганизмов *E. Coli* и *B. Fragilis*. Через 6 часов после введения микроорганизмов в III-ей, IV-ой и V-ой группах животных с целью лечения перитонита и устранения энтеральной недостаточности выполняли лапаротомию, санацию брюшной

полости, декомпрессию тонкой кишки. Животные IV-ой и V-ой групп получали внутривенно капельно препараты «Неотон» (0,05 г фосфокреатина в 100 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида из расчета 10 мл/кг в/в) и «Цитофлавин» (2,0 г янтарной кислоты, 0,10 г никотинамида, 0,20 г рибоксина, 0,02 г рибофлавина в 100 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида из расчета 10 мл/кг в/в) соответственно, животные III-ей группы – эквивалентный объем 0,9%-го раствора натрия хлорида.

Оба использованных лекарственных средства являются препаратами метаболического действия с энерготропными свойствами. Неотон – метаболическое средство, содержащее креатинфосфат. Оно выполняет роль резерва химической энергии и используется для быстрого ресинтеза АТФ. Цитофлавин – препарат комплексного метаболического действия, содержащий янтарную кислоту, никотинамид, рибоксин и рибофлавин. Данный препарат стимулирует процессы клеточного дыхания, а также обладает детоксицирующим, антигипоксическим и антиоксидантным свойствами.

Работу с экспериментальными животными проводили согласно международным нормам биоэтики в лабораторном животноводстве.

Животных с распространенным гнойным перитонитом выводили из эксперимента (летальная доза пентобарбитала) через 6 часов после заражения, животных III-ей, IV-ой и V-ой групп – на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции.

Материалом для биохимического исследования служили фрагменты печени, из которых готовили гомогенаты. Для получения гомогената навеску сырой ткани печени измельчали и промывали в 0,9% физиологическом растворе для удаления остатков крови. Затем кусочки печени помещали в гомогенизатор Поттера-Эвельгейма (стекло-тефлон), добавляли буферный раствор (0,05 М фосфатный буфер, pH 7,4) и гомогенизировали до получения однородного гомогената. Полученный гомогенат центрифугировали при 3000 обр/мин, полученный супернатант фильтровали через несколько слоев марли, переносили в отдельную пробирку и использовали для определения. При изучении активности супероксиддисмутазы и кислой фосфатазы гомогенаты готовили, используя 0,9% физиологический раствор.

Функциональную активность печени оценивали по биохимическим показателям в гомогенатах печени: содержания глюкозы, лактата,

активности ферментов (щелочной фосфатазы – ЩФ, кислой фосфатазы – КФ, лактатдегидрогеназы – ЛДГ, супероксиддисмутазы – СОД, каталазы – КАТ) с использованием диагностических наборов. Оценку интенсивности свободнорадикального окисления проводили с использованием метода индуцированной хемиллюминесценции на биохемиллюменометре БХЛ-06 по показателям S , I_{max} , $S/(I_{max} \cdot t)$.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартного пакета статистических программ «STATISTICA 10.0» и «MS Excel». Величины анализируемых показателей в группах представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала [25%; 75%]. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический U-тест Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони либо дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA) в независимых выборках, в зависимых – W-критерий Уилкоксона. Различия принимались за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно полученным данным, в гомогенатах печени животных уже через 6 часов после инициации перитонита в сравнении с интактной группой увеличивались показатели интенсивности хемиллюминесценции, характеризующие процессы свободнорадикального окисления: S – в 1,2 раза ($p < 0,015$), I_{max} – в 1,7 раза ($p < 0,002$), показатель антиоксидантной защиты, напротив, снижался в 1,4 раза ($p < 0,004$) (табл. 1). Нарастала активность ферментов: КАТ – в 3,9 раза ($p < 0,002$), ЛДГ – в 1,5 раза ($p < 0,002$), КФ – в 1,7 раза ($p < 0,002$), содержание уровня лактата – в 1,5 раза ($p < 0,002$). При этом снижалась ферментативная активность ЩФ в 1,1 раза ($p < 0,002$) и СОД в 1,1 раза ($p < 0,034$). Содержание глюкозы снижалось в 1,4 раза ($p < 0,004$) (табл. 2).

На 1-сутки после операции в контрольной группе показатели интенсивности свободнорадикального окисления S и I_{max} в сравнении с группой 6-часового перитонита незначительно нарастали ($p = 0,626$; $p = 0,074$ соответственно), показатель, характеризующий АОА (антиоксидантная активность), снижался ($p = 0,193$). Определение активности ферментов показало нарастание ЛДГ в 7,8 раза ($p < 0,005$). При этом активность СОД, КАТ, ЩФ, КФ статистически значимо снижалась в 2,0, 7,6, 1,1 и 1,2 раза соответственно

Таблица 1 – Динамика показателей индуцированной хемилюминесценции в гомогенатах печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните на фоне применения энерготропной коррекции

Группа		Показатель	I _{max} , мВ	S, мВ*сек	S/(I _{max} *t), относит. ед.
Норма (n=7)		Медиана	0,68	6,15	0,289
		Min-Max	0,64-0,76	5,24-6,57	0,239-0,313
6-часовой перитонит (n=7)		Медиана	1,15 p1<0,002	7,16 p1<0,015	0,212 p1<0,004
		Min-Max	0,95-1,25	6,08-8,05	0,167-0,275
Контрольная (n=15)	1 сутки	Медиана	1,24 p1<0,005 p2=0,074	7,31 p1<0,009 p2=0,626	0,178 p1<0,005 p2=0,193
		Min-Max	1,11-1,50	6,37-8,33	0,165-0,223
	3 сутки	Медиана	1,12 p3=0,224	5,79 p3<0,043	0,173 p3=0,345
		Min-Max	1,07-1,28	4,94-6,23	0,129-0,188
	5 сутки	Медиана	1,07 p1<0,005	8,51 p1<0,005	0,239 p1=0,329
		Min-Max	0,95-1,21	7,65-9,48	0,238-0,300
С применением неотона (n=15)	1 сутки	Медиана	0,88 p1<0,005 p4<0,012	5,81 p1=1,0 p4=0,036	0,224 p1<0,002 p4=0,094
		Min-Max	0,78-1,09	5,36-6,52	0,169-0,277
	3 сутки	Медиана	0,96 p3<0,043 p4=0,036	6,41 p3=0,224 p4=0,060	0,227 p3=0,892 p4<0,012
		Min-Max	0,94-1,10	5,65-7,34	0,188-0,225
	5 сутки	Медиана	0,85 p1<0,007 p4=0,021	7,05 p1<0,005 p4<0,012	0,262 p1=0,626 p4=0,403
		Min-Max	0,76-0,97	6,66-7,51	0,241-0,329
С применением цитофлавина (n=15)	1 сутки	Медиана	1,16 p1<0,005 p4=0,143 p5=0,036	6,08 p1=0,745 p4<0,012 p5=0,036	0,170 p1<0,005 p4=0,403 p5=0,060
		Min-Max	1,04-1,30	5,66-6,34	0,163-0,190
	3 сутки	Медиана	0,98 p3<0,043 p4=0,055	6,34 p3=0,500 p4=0,170	0,205 p3<0,043 p4<0,001
		Min-Max	0,86-1,12	5,16-6,67	0,186-0,251
	5 сутки	Медиана	0,85 p1<0,003 p4<0,007 p5=0,021	6,34 p1=0,390 p4<0,008 p5<0,008	0,251 p1<0,018 p4=0,648 p5=0,082
		Min-Max	0,78-0,90	5,74-6,44	0,223-0,261

Примечание: p1 – по сравнению с нормой; p2 – по сравнению с группой 6-часового перитонита; p3 – по сравнению с предыдущими сроками аналогичной группы; p4 – по сравнению с контрольной группой аналогичных суток; p5 – по сравнению с препаратом «Неотон» аналогичных суток. Значения p при поиске парных различий приведены с учетом поправки Бонферрони.

(p<0,005; p<0,005; p<0,009; p=0,034). Содержание глюкозы и лактата снижалось в 1,1 и 1,6 раза соответственно (p=0,034, p<0,005).

Применение препарата «Неотон» на 1-сутки после операции продемонстрировало нарастающие процессы свободнорадикального окисления

Таблица 2 – Динамика изменения содержания биохимических показателей в гомогенатах печени при экспериментальном распространенном гнойном перитоните на фоне применения энерготропной коррекции

Группа	Показатель	СОД, Ед/г ткани	КАТ, нкат/г ткани	Глюкоза, моль/г ткани	ЩФ, нкат/г ткани	КФ, нкат/г ткани	ЛДГ, нкат/г ткани	Лактат, ммоль/г ткани
Интактная (n=7)	Медиана	131,69	12,88	0,137	58,81	23,77	10,66	1,61
	25% -75%	129,79-143,80	11,99-13,99	0,125-0,149	56,51-62,60	23,17-25,06	10,47-11,66	1,48-1,69
	Медиана	117,16	50,63	0,096	51,64	40,51	16,20	2,36
6-часовой гнойный перитонит (n=7)	25% -75%	101,78-124,43	43,96-54,40	p1<0,004 p1<0,004	p1<0,002 p1<0,002	p1<0,002 p1<0,002	p1<0,002 p1<0,002	p1<0,002 p1<0,002
	Медиана	55,09	6,66	0,086	45,24	33,84	126,08	1,43
	25% -75%	p1<0,005 p2<0,005	p1<0,005 p2<0,005	p1<0,005 p1<0,005	p1<0,005 p2<0,009	p1<0,005 p1<0,005	p1<0,005 p2<0,005	p1<0,031 p2<0,005
Контрольная (n=15)	25% -75%	55,09-58,04	6,22-7,55	0,079-0,090	43,03-45,61	32,97-35,21	124,22-130,28	1,43-1,46
	Медиана	21,68	7,99	0,120	56,03	24,14	96,37	1,39
	25% -75%	p3<0,043 p3<0,043	p3<0,224 p3<0,224	p3<0,079 p3<0,079	p3<0,043 p3<0,043	p3<0,043 p3<0,043	p3<0,067 p3<0,067	p3<0,465 p3<0,465
5 сутки	Медиана	64,92	10,66	0,122	64,88	28,74	6,43	1,39
	25% -75%	p1<0,057 p1<0,057	p1<0,014 p1<0,014	p1=0,073 p1=0,073	p1<0,029 p1<0,029	p1<0,034 p1<0,034	p1<0,002 p1<0,002	p1<0,014 p1<0,014
	Медиана	116,10	13,77	0,090	56,88	34,87	99,65	1,39
1 сутки	Медиана	p1<0,034 p4<0,011	p1=0,681 p4<0,011	p1<0,005 p4<0,530	p1=0,329 p4<0,012	p1<0,005 p4=0,676	p1<0,005 p4=0,021	p1<0,118 p4<0,519
	25% -75%	110,24-121,27	13,32-13,77	0,084-0,093	52,08-59,15	33,74-36,77	91,67-104,49	1,31-1,43
	Медиана	98,35	8,44	0,120	52,98	32,11	58,33	1,39
3 сутки	Медиана	p3<0,043 p4<0,012	p3<0,043 p4<0,012	p3<0,043 p3<0,043	p3=0,224 p3=0,224	p3<0,079 p4<0,012	p3<0,043 p4<0,012	p3<0,685 p3<0,685
	25% -75%	94,88-101,68	7,55-9,33	0,115-0,125	52,66-55,43	30,47-33,84	54,48-81,23	1,20-1,50
	Медиана	108,94	13,77	0,163	63,21	33,21	12,35	1,43
5 сутки	Медиана	p1<0,005 p4<0,012	p1=0,744 p4=0,027	p1<0,05 p4<0,005	p1=0,416 p4=0,255	p1=0,005 p4=0,021	p1=0,329 p4<0,005	p1=0,058 p4=0,246
	25% -75%	92,26-108,94	13,22-14,21	0,155-0,167	59,11-63,78	31,74-35,04	11,52-12,55	1,39-1,46
	Медиана	75,42	18,21	0,130	26,49	26,27	114,94	1,46
1 сутки	Медиана	p1<0,005 p4<0,015 p5<0,012	p1<0,011 p4<0,012 p5<0,021	p1=0,807 p4<0,012 p5<0,012	p1<0,005 p4<0,012 p5<0,012	p1=0,254 p4<0,012 p5<0,012	p1<0,005 p4=0,094 p5=0,094	p1=0,139 p4=0,594 p5=0,595
	25% -75%	68,95-81,31	16,43-18,65	0,125-0,137	26,06-26,56	25,74-28,01	108,81-120,54	1,39-1,58
	Медиана	92,26	30,42	0,134	43,24	29,01	74,75	1,56
3 сутки	Медиана	p3<0,043 p4<0,012 p5=0,296	p3<0,043 p4<0,004 p5<0,007	p3<0,892 p4=0,173 p5=0,120	p3<0,012 p4=0,045 p5=0,055	p3<0,012 p4=0,094 p5=0,021	p3=0,094 p4=0,124 p5=0,055	p3=0,595 p4=0,124 p5=0,099
	25% -75%	86,38-95,73	26,42-33,75	0,127-0,141	40,83-47,09	28,17-29,51	70,86-82,17	1,45-1,60
	Медиана	102,55	18,65	0,152	35,72	23,89	11,28	1,28
5 сутки	Медиана	p1<0,026 p4<0,008 p5=1,0	p1<0,014 p4<0,002 p5=0,060	p1=0,179 p4<0,021 p5<0,329	p1<0,002 p4<0,002 p5<0,005	p1=0,667 p4=0,082 p5<0,008	p1=0,798 p4<0,007 p5=0,329	p1<0,006 p4=0,604 p5=0,118
	25% -75%	99,04-104,90	14,21-18,65	0,148-0,164	29,91-36,29	23,37-26,96	11,02-12,17	1,26-1,41
	Медиана	99,04	14,21	0,148	29,91	23,37	11,02	1,26

Примечание: p1 - по сравнению с нормой; p2 - по сравнению с группой 6-часового перитонита; p3 - по сравнению с предыдущими сроками аналогичной группы; p4 - по сравнению с контрольной группой аналогичных суток; p5 - по сравнению с препаратом «Неотон» аналогичных суток. Значения p при поиске парных различий приведены с учетом поправки Бонферрони.

и снижение антиоксидантной активности, на что указывали показатели системы ПОЛ (S , I_{max}) и АОА ($p=1,0$, $p<0,005$, $p<0,002$) в сравнении с интактной группой. При этом активность антиоксидантных ферментов СОД снижалась в 1,1 раза ($p<0,034$), а КАТ повышалась 1,1 раза ($p<0,005$). Активность ЛДГ и КФ увеличивалась в 9,3 и 1,5 раза соответственно ($p<0,005$; $p=0,034$), а ЩФ незначительно снижалась ($p=0,104$). Содержание глюкозы и лактата снижалось в 1,5 и 1,2 раза соответственно ($p=0,051$; $p<0,005$).

Динамика состояния оксидантно-антиоксидантной системы на 1-сутки после операции при применении цитофлавина была аналогичной при применении неотона. Показатель I_{max} увеличивался в 1,7 раза ($p<0,005$), а показатель, характеризующий АОА, снижался в 1,7 раза ($p<0,005$) в сравнении с интактной группой. Оценка ферментативной активности продемонстрировала снижение активности СОД и ЩФ в 1,7 и 2,2 раза соответственно ($p<0,005$; $p<0,005$), увеличение активности КАТ в 1,4 раза ($p<0,011$), ЛДГ в 10 раз ($p<0,005$), КФ в 1,1 раза ($p=0,254$). Содержание глюкозы и лактата статистически не отличалось ($p=0,807$, $p=0,139$).

На 3-сутки после операции в контрольной группе в сравнении с 1-сутками отмечалась незначительное снижение интенсификации свободно-радикального окисления с падением активности антиоксидантной защиты ($p=0,224$, $p<0,043$, $p=0,345$). Данные результаты сопровождались дальнейшим снижением активности СОД в 2,5 раза ($p<0,043$), нарастанием активности КАТ в 1,2 раза ($p=0,224$), ЩФ в 1,2 раза ($p<0,043$), снижением активности ЛДГ в 1,3 раза ($p=0,067$), КФ в 1,4 раза ($p=0,465$). Увеличивалось содержание глюкозы в 1,4 раза ($p=0,079$).

На фоне применения лекарственного средства «Неотон» на 3 сутки после операции в сравнении с 1 сутками нарастало образование свободных радикалов в гомогенатах печени, о чем свидетельствовало увеличение показателей S в 1,1 раза ($p=0,224$), I_{max} в 1,1 раза ($p<0,043$). При этом показатель, характеризующий состояние антиоксидантной системы, статистических отличий от такового в 1 сутки не имел ($p=0,892$). Активность основных антиоксидантных ферментов в сравнении с 1 сутками (СОД, КАТ) снижалась в 1,2 и 1,6 раза соответственно ($p<0,043$; $p<0,043$). Также снижалась активность ЛДГ в 1,7 раза ($p<0,043$), ЩФ в 1,1 раза ($p=0,224$), КФ в 1,1 раза ($p=0,079$). Нарастало содержание глюкозы в 1,3

раза ($p<0,043$). Уровень лактата статистических отличий не имел ($p=0,685$).

Применение «Цитофлавина» на 3-сутки после операции у животных продемонстрировало снижение интенсификации процессов свободно-радикального окисления и нарастание активности антиокислительной защиты в сравнении с 1-сутками. Показатель I_{max} снижался в 1,2 раза ($p<0,043$), а показатель АОА увеличивался в 1,2 раза ($p<0,043$). Активность антиоксидантных ферментов СОД и КАТ продемонстрировала нарастание активности первой в 1,2 раза ($p<0,043$) и увеличение второй в 1,6 раза ($p<0,043$). Нарастала активность ЩФ в 1,6 раза ($p<0,012$), КФ в 1,1 раза ($p<0,012$), снижалась активность ЛДГ в 1,5 раза ($p=0,074$). Статистически значимых отличий изменения содержания уровня глюкозы и лактата обнаружено не было ($p=0,689$; $p=0,595$).

На 5-сутки после операции в контрольной группе состояние оксидантно-антиоксидантной системы статистически значимо отличалось от таковых значений в интактной группе. Показатели S и I_{max} , характеризующие свободно-радикальное окисление, превышали значения интактной группы в 1,4 и 1,6 раза соответственно ($p<0,005$; $p<0,005$). Показатель, характеризующий состояние антиоксидантной системы, приближался к значению интактной группы, однако оставался ниже ее значений ($p=0,329$). Активность СОД и КАТ в сравнении с 3 сутками нарастала в 3,0 и 1,3 соответственно ($p<0,043$; $p=0,074$), однако по-прежнему оставалась ниже значений интактной группы ($p<0,005$; $p<0,014$). Резко снижалась активность ЛДГ в сравнении с 3 сутками в 15 раз ($p<0,001$), но при этом оставалась ниже значений интактной группы ($p<0,002$). Активность ЩФ и КФ нарастала в сравнении с интактной группой в 1,1 и 1,2 раза соответственно ($p<0,029$; $p<0,034$), содержание глюкозы статистически не отличалось ($p=0,073$). Уровень лактата оставался ниже значений интактной группы ($p<0,014$).

Показатели, характеризующие состояние ПОЛ (S , I_{max}), на фоне применения неотона на 5-сутки после операции в сравнении с интактной группой были повышены ($p<0,005$; $p<0,003$), но оставались ниже значений, полученных в контрольной группе аналогичного срока наблюдения ($p<0,012$; $p=0,021$). Показатель, характеризующий состояние антиоксидантной системы, приближался к значениям интактной группы ($p<0,018$). Активность СОД оставалась в 1,2 раза ниже значений интактной группы ($p<0,005$), а активность

КАТ выше в 1,1 раза ($p=0,744$). Показатели активности ЛДГ снижались в сравнении с 3 сутками в 4,7 раза ($p<0,005$) и незначительно были выше значений интактной группы ($p=0,329$). Активность ЩФ и КФ оставалась выше значений интактной группы в 1,1 и 1,4 раза соответственно ($p=0,416$; $p<0,005$). Уровень глюкозы и лактата к 5 суткам после операции статистически не отличался от значений интактной группы ($p=0,051$; $p=0,058$).

На фоне применения лекарственного средства «Цитофлавин» на 5 сутки после операции интенсивность свободнорадикального окисления, характеризующаяся показателями S, I_{max}, АОА, приближалась к значениям интактной группы ($p=0,390$; $p<0,003$; $p<0,018$). Активность фермента антиоксидантной системы СОД продемонстрировала ее нарастание в сравнении с 3 сутками в 1,1 раза ($p=0,224$), однако данный показатель не достигал значения, полученного в интактной группе ($p<0,026$). Активность КАТ, напротив, снижалась в сравнении с 3 сутками в 1,6 раза ($p<0,043$), но оставалась выше в 1,4 раза значений интактной группы ($p<0,014$). В сравнении с интактной группой снижалась активность ЩФ в 1,6 раза ($p<0,002$), при этом активность ЛДГ, КФ, уровень глюкозы статистически не отличались ($p=0,798$; $p=0,667$; $p=0,179$). Уровень лактата был ниже значений интактной группы в 1,2 раза ($p<0,002$).

Обсуждение

Таким образом, развитие перитонита приводит к активации свободнорадикального окисления с угнетением факторов антиоксидантной системы уже через 6 часов после инициации заболевания, что сопровождается также увеличением активности каталазы и кислой фосфатазы и указывает на повреждение мембранных структур гепатоцитов. Увеличение активности антиоксидантного фермента каталазы, вероятно, связано с образованием в системе избыточного количества пероксида водорода и свидетельствует о развитии компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на защиту клеточных структур от разрушения, которое осуществляет перекись водорода.

Применение в послеоперационном периоде лекарственного средства «Неотон» способствует улучшению функционального состояния гепатоцитов уже на 1 сутки после операции по

сравнению с контрольной группой. Выявленный позитивный эффект лекарственного средства «Неотон» на функциональное состояние печени, надо полагать, связан с его защитным действием, направленным на предотвращение повреждения мембранных структур гепатоцитов при перитоните с нормализацией показателей системы ПОЛ/АОА, уровня экскреторного и индикаторного ферментов и их субстратов, что свидетельствует о восстановлении структурно-функционального состояния гепатоцитов.

Применение лекарственного средства «Цитофлавин» препятствует смещению показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в сторону превалирования ПОЛ, способствует восстановлению активности ферментов-маркеров функционального состояния печени, показателей углеводного обмена, что снижает повреждающее действие эндотоксинов при моделировании гнойного перитонита к 5 суткам послеоперационного периода, улучшая детоксикационную функцию печени.

Заключение

1. Инициация экспериментального гнойного перитонита уже через 6 часов свидетельствует об изменении функционального состояния печени со статистически значимым по сравнению с интактной группой нарастанием процессов свободнорадикального окисления ($Me=1,15$, $p<0,002$; $Me=7,16$, $p<0,015$), снижением активности антиоксидантной системы ($Me=0,212$, $p<0,004$), нарастанием активности КАТ в 4,0 раза ($Me=50,63$, $p<0,002$), ЛДГ 1,5 раза ($Me=16,20$, $p<0,002$).

2. Применение в послеоперационном периоде при экспериментальном гнойном перитоните лекарственного средства, содержащего креатинфосфат, сопровождалось нормализацией в гомогенатах печени к 5 суткам после операции уровня антиоксидантной активности ($Me=0,260$, $p=0,626$), активности КАТ ($Me=13,77$, $p=0,744$), ЩФ ($Me=63,21$, $p=0,416$), ЛДГ ($Me=12,35$, $p=0,329$), содержания лактата ($Me=1,43$, $p=0,058$) в сравнении с интактной группой.

3. Использование в послеоперационном периоде при экспериментальном распространенном гнойном перитоните лекарственного средства «Цитофлавин» сопровождается восстановлением активности КФ ($Me=23,89$, $p=0,667$), ЛДГ ($Me=11,28$, $p=0,798$), уровня глюкозы ($Me=0,152$,

$p=0,179$), интенсивности свободнорадикального окисления S (Me=6,34, $p=0,390$) в сравнении с интактной группой.

4. Использование лекарственных препаратов с энерготропными свойствами Неотон и Цитофлавин оказывает положительное влияние на функциональную активность печеночной паренхимы, способствуя нивелированию метаболических нарушений с восстановлением про-/антиоксидантного равновесия, ферментативной активности, что предотвращает развитие негативных изменений в структурной целостности паренхимы печени и ее цитоплазматических компонентов уже к 5 суткам послеоперационного периода.

Литература

1. Костюченко, М. В. Современная концепция профилактики прогрессирования эндотоксикоза и нарушений функции печени и почек в неотложной хирургии / М. В. Костюченко // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2013. – № 9. – С. 113–114.
2. Пути повышения возможностей естественных механизмов детоксикации при остром перитоните / А. П. Вла-

сов [и др.] // Кубан. науч. мед. вестн. – 2010. – № 2. – С. 17–22.

3. Перитонит : учеб.-практ. пособие / Э. Г. Абдуллаев [и др.] ; Иван. гос. мед. акад. ; Владим. гос. ун-т им. А. Г. и Н. Г. Столетовых. – Владимир : Изд-во ВлГУ, 2014. – 144 с.
4. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: certainties and doubts / I. Grattagliano [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2009 Oct. – Vol. 15, N 39. – P. 4865–4876.
5. Звенигородская, Л. А. Перекисное окисление липидов и активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 в сыворотке крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени / Л. А. Звенигородская, Т. В. Нилова, А. В. Петраков // Поликлиника. – 2015. – № 5-1. – С. 48–52.
6. Kannan, N. Protective Effect of Acacia nilotica (L.) against Acetaminophen-Induced Hepatocellular Damage in Wistar Rats / N. Kannan, K. M. Sakthivel, C. Guruvayoorappan // Adv. Pharmacol. Sci. – 2013. – N 2. – P. 987692.
7. Летуновский, А. В. Метаболические изменения в печени при экспериментальном алкогольном панкреатите и их коррекция / А. В. Летуновский // Кубан. науч. мед. вестн. – 2011. – № 6. – С. 90–94.
8. Сирота, Т. В. Активность цитоплазматической супероксиддисмутазы –чувствительный показатель состояния антиоксидантной системы печени и мозга крыс / Т. В. Сирота, М. В. Захарченко, М. Н. Кондрашова // Биомед. химия. – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 63–71.

Поступила 12.11.2018 г.

Принята в печать 29.11.2018 г.

References

1. Kostyuchenko MV. The modern concept of prevention of progression of endotoxemia and disorders of the liver and kidneys in emergency surgery. Mezhdunar Zhurn Prikladi Fundam Issled. 2013;(9):113-4. (In Russ.)
2. Vlasov AP, Tarasova TV, Kozlov IG, Loginova OV, Leshchankina NYu, Visaitov DA. Ways to improve the capabilities of natural detoxification mechanisms in acute peritonitis. Kuban Nauch Med Vestn. 2010;(2):17-22. (In Russ.)
3. Abdullaev EG, Babyshin VV, Novikov YuA, Gusev AV, Malakhov NB; Ivan gos med akad; Vladim gos un-t im AG i NG Stoletovykh. Peritonitis: ucheb-prakt posobie. Vladimir, RF: Izd-vo VIGU; 2014. 144 p. (In Russ.)
4. Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo CV, Wang HH, Wang DQ, Portincasa P. Biochemical mechanisms in drug-induced

liver injury: certainties and doubts. World J Gastroenterol. 2009 Oct;15(39):4865-76.

5. Zvenigorodskaya LA, Nilova TV, Petrakov AV. Lipid peroxidation and activity of lipoprotein-associated phospholipase A2 in serum of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Poliklinika. 2015(5-1):48-52. (In Russ.)
6. Kannan N, Sakthivel KM, Guruvayoorappan C. Protective Effect of Acacia nilotica (L.) against Acetaminophen-Induced Hepatocellular Damage in Wistar Rats. Adv Pharmacol Sci. 2013;(2):987692. doi: 10.1155/2013/987692
7. Letunovskiy AV. Metabolic changes in the liver in experimental alcoholic pancreatitis and their correction. Kuban Nauch Med Vestn. 2011;(6):90-4. (In Russ.)
8. Sirota TV, Zakharchenko MV, Kondrashova MN. The activity of cytoplasmic superoxide dismutase - a sensitive indicator of the antioxidant system of the rat liver and brain. Biomed Khimii. 2014;60(1):63-71. (In Russ.)

Submitted 12.11.2018

Accepted 29.11.2018

Сведения об авторах:

Яроцкая Н.Н. – научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2493-7653>;

Косинец В.А. – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7127-1877>;

Королькова Н.К. – к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой офтальмологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6172-6767>.

Information about authors:

Yarotskaya N.N. – research officer of the Scientific-Research Laboratory, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2493-7653>;

Kosinets V.A. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Hospital Surgery with the courses of Urology & Pediatric surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7127-1877>;

Karalkova N.K. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, acting head of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6172-6767>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, Научно-исследовательская лаборатория. E-mail: yardip@yandex.ru – Яроцкая Наталья Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Scientific-Research Laboratory. E-mail: yardip@yandex.ru – Natalia N. Yarotskaya.