

Вступ

На даний час одним з найважчих ускладнень гострих запальних захворювань органів черевної порожнини є перитоніт [1–2]. Летальність при даному патологічному процесі складає від 18,3 до 62,8% [3].

Септична реакція при розповсюдженому перитоніті і гострій ендотоксिनній агресії обов'язково розвивається за участю ендотелію.

Ендотеліальна дисфункція як явище дисбалансу основних функцій ендотелію [4] розпочинається практично з перших годин гострого захворювання органів черевної порожнини, синдрому кишкової недостатності й розвитку гострої ендотоксिनної агресії та маніфестує у вигляді розтягнення кишкових петель, порушення мікроциркуляції у стінці кишки з подальшим парезом кишківника, утворенням продуктів незавершеного метаболізму, прогресуючої гіпоксії кишкової стінки та підвищенням внутрішньокишкового тиску [5–7]. Починаючи з першої години після проходження епітеліального бар'єра відбувається взаємодія плазматичних мембран ендотеліоцитів та клітин крові з ендотоксин-білковим комплексом [8].

Мета

Дослідження розвитку ендотеліальної дисфункції при експериментальному перитоніті та порівняння її корекції за допомогою розчину декаметоксину, аміногуадину та L-аргініну.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 260 білих щурах репродуктивного віку (3 місяці), маса тварин — 180–220 г. Тварини були розподілені на 4 групи:

1 група — 20 інтактних тварин;

2 група — 60 щурів зі змодельованим каловим перитонітом;

3 група — 60 щурів зі змодельованим каловим перитонітом з подальшими антибіотикокорекцією, санацією сумішшю, до складу якої входить поєднання декаметоксину (10 мг/50 мл розчину), натрію гіалуронату (250 мг/50 мл розчину) і сукцинатного буферу, та введенням розчину L-аргініну;

4 група — 60 щурів зі змодельованим каловим перитонітом з подальшими антибіотикокорекцією, санацією розчину Декасану, до складу якого входить поєднання декаметоксину (10 мг/50 мл розчину), натрію гіалуронату (250 мг/50 мл розчину) і сукцинатного буферу, та введенням аміногуадину;

5 група — 60 щурів зі змодельованим каловим перитонітом з подальшими антибіотикокорекцією, санацією сумішшю, до складу якої входить поєднання дека-

метоксину (10 мг/50 мл розчину), натрію гіалуронату (250 мг/50 мл розчину) і сукцинатного буферу, та введенням розчину L-аргініну та аміногуадину.

Каловий перитоніт моделювали шляхом уведення 10% калової суспензії в дозі 0,5 мл на 100 г ваги тварини до черевної порожнини лабораторних тварин пункційним методом (Лазаренко В. А. та ін., 2016, патент № 233826).

Знеболеним тваринам груп № 3 та № 4 здійснювали верхню серединну лапаротомію та ревізію черевної порожнини. Запальний ексудат видаляли за допомогою електроаспіратора. Санацію здійснювали шляхом уведення розчину, який складався з декаметоксину і натрію гіалуронату. Санували наступним чином: в ілеоцекальний кут черевної порожнини вводили 5 мл гелевого антисептичного розчину (Фелештинський Я. П., Демкович О. П., Смішук В. В., Триліс О. Л., 2018). Тварини під час проведення маніпуляцій були коректно знеболені за допомогою тіопенталу натрію. Здійснювали санацію черевної порожнини до отримання чистих промивних вод. Потім рану осушували та пошарово зашивали (Повиляєва Т. Л., 2004). Тварини під час проведення маніпуляцій були коректно знеболені за допомогою тіопенталу натрію.

Введення донатора оксиду азоту — розчину L-аргініну (СІМЕСТА, виробництво Китай, стандарт якості USP32) здійснювалось шляхом внутрішньошлункового введення розчину L-аргініну на 0,9% розчині натрію хлориду в дозі 500 мг/кг [9] через шприц із внутрішньошлунковим зондом. Аміногуадин — селективний інгібітор індуктибельної NO-синтази, експериментальним тваринам давали в дозі 15 мг/кг/добу у формі розчину в режимі вільного пиття [10].

Аналіз показників проводився на першу, третю та двадцять першу доби експерименту. Дослідження проводили згідно з “Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин”, затверджених Наказом МОЗ України № 249 від 01.03.2012 та Законом України № 3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження” (зі змінами від 15.12.2009 р. та від 16.10.2012 р.).

Результати дослідження та їх обговорення

Ендотоксинемія та гостра ендотоксिनна агресія є ключовими причинами прогресуючої ендотеліальної дисфункції при перитоніті [11]. Системна запальна відповідь, ендогенна інтоксикація та поліорганна недостатність завжди пов'язані або опосередковані численними реакціями ендотелію на збудження надлишковою кількістю ендотоксинів грамнегативних бактерій [12].

За патологічних умов спостерігається значне збільшення кількості ендотеліну-1, який у взаємодії з В-ре-

цепторами викликає вазоспастичний ефект [13, 14]. Ендотелін-1, стимулюючи рецептори на клітинах гладеньких м'язів, призводить до стійкої вазоконстрикції та проліферації середніх оболонок малих за діаметром судин [13, 15]. Через активацію цитокінів ендотелін-1 посилює запальний процес, а також синтез і секрецію таких факторів, як фактор росту фібробластів, який через формування позаклітинного матриксу спричиняє розвиток судинних патологій [13, 16, 17–19]. Під час розвитку ендотеліальної дисфункції ендотелін-1 не лише бере активну участь у цьому процесі, але й може призвести до інсулінрезистентності через збільшення активних форм кисню, у першу чергу супероксид-аніона. Слід зазначити, що тісно пов'язаний з активними формами кисню Е-1 опосередковано ініціює дисфункцію серцево-судинної системи та діабетичні ускладнення [13, 20]. За фізіологічних умов продукується невелика кількість ендотеліну, що підтримує розширення мікросудин. Але при ушкодженні ендотелію кількість ендотеліну різко зростає, що викликає вазоконстрикцію. Для розвитку патологічного процесу велике значення надається впливу ендотеліну-1 на цитокіни та медіатори запалення зокрема [21, 22]. Результати динаміки даного маркера вазоконстрикції представлені у таблиці 1.

На першу добу при дослідженні рівня ендотеліну-1 встановлено виражене підвищення даного показника у всіх групах, в яких тваринам моделювали каловий перитоніт (при порівнянні з даними інтактних тварин встановлено статистичні відмінності на рівні значущості $p < 0,05$). Підвищення маркера вазоконстрикції було менш виражене у групах, в яких тварини отримували донатор оксиду азоту та інгібітор індукційної синтази оксиду азоту. Також, враховуючи вплив ендотоксичної агресії на функціональний та структурний стан ендотелію, значна увага приділяється вибору ефективного способу санації для корекції перитоніту. Це дозволяє в подальшому ефективніше оцінити допоміжні способи корекції перитоніту та його ускладнень. У нашій роботі використано розчин декаметоксину, який рівномірно розподіляється у черевній порожнині, знижує ризик виникнення міжпетльових вогнищ інфікування і займає максимальну площу вісцеральної та парієтальної очеревини, що було неодноразово доведено в ряді досліджень [23].

На третю добу підвищення показника вазодилатації збільшилось у групі, в якій моделювали каловий перитоніт без подальшої корекції ($p < 0,05$). У групах, в яких використовувались коригуючі засоби, виявля-

Таблиця 1. Динаміка рівня ендотеліну-1 у крові тварин, яким моделювали каловий перитоніт, та аналіз ефективності способів його корекції на 1-шу, 3-тю та 21-шу добу експерименту

Група Доба	1-ша доба	3-тя доба	21-ша доба
1-ша група	3,02 ± 0,08	3,02 ± 0,10	3,03 ± 0,07
2-га група	6,58 ± 0,08 $p_{1гр-2гр} < 0,05$	7,21 ± 0,09 $p_{1гр-2гр} < 0,05$ $p_{1е-2е} < 0,05$	Тварини не вижили
3-тя група	5,20 ± 0,08 $p_{1гр-3гр} < 0,05$ $p_{3гр-2гр} < 0,05$	4,15 ± 0,07 $p_{1гр-3гр} < 0,05$ $p_{3гр-2гр} < 0,05$ $p_{1е-2е} < 0,05$	3,85 ± 0,06 $p_{3гр-1гр} < 0,05$ $p_{3е-2е} < 0,05$
4-та група	6,21 ± 0,09 $p_{1гр-4гр} < 0,05$ $p_{4гр-2гр} < 0,05$ $p_{4гр-3гр} < 0,05$	5,85 ± 0,04 $p_{1гр-4гр} < 0,05$ $p_{4гр-2гр} < 0,05$ $p_{4гр-3гр} < 0,05$ $p_{1е-2е} < 0,05$	5,01 ± 0,12 $p_{4гр-1гр} < 0,05$ $p_{4гр-3гр} < 0,05$ $p_{3е-2е} < 0,05$
5-та група	4,98 ± 0,09 $p_{1гр-5гр} < 0,05$ $p_{5гр-2гр} < 0,05$ $p_{5гр-3гр} < 0,05$ $p_{5гр-4гр} < 0,05$	3,70 ± 0,07 $p_{1гр-5гр} < 0,05$ $p_{5гр-2гр} < 0,05$ $p_{5гр-3гр} < 0,05$ $p_{5гр-4гр} < 0,05$ $p_{1е-2е} < 0,05$	3,35 ± 0,08 $p_{1гр-5гр} < 0,05$ $p_{5гр-2гр} < 0,05$ $p_{5гр-3гр} < 0,05$ $p_{5гр-4гр} < 0,05$ $p_{2е-3е} < 0,05$

но зниження рівня ендотеліну-1. При цьому звертає на себе увагу те, що комплексне використання донатора оксиду азоту та розчину декаметоксину і натрію гіалуронату є ефективнішим, ніж залучення до корекції аміногуадину ($p < 0,05$).

На третьому етапі зберігається тенденція, виявлена на 3-тю добу ($p < 0,05$). Варто зауважити, що комплексне використання санації розчином декаметоксину і натрію гіалуронату з залученням L-аргініну та аміногуадину виявилось ефективнішим порівняно з залученням інгібітора індукційної синтази оксиду азоту.

При виборі декаметоксину ми спиралися на дослідження вітчизняних колег [23], які проводили аналіз ефективності на тлі розвитку калового перитоніту та довели його антибактеріальну ефективність при визначенні кількості штамів та популяційного навантаження мікроорганізмів *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, анаеробної флори [23].

Також загальновідомим є вплив ендогенної інтоксикації на підвищення маркера вазоконстрикції. Тому можна стверджувати, що одним із першочергових факторів нормалізації рівня ендотеліну-1 є вибір ефективного способу санації черевної порожнини, що обґрунтовує вибір розчину декаметоксину (10 мг/50 мл розчину), в умовах нашого дослідження.

Висновки

1. Виявлено патологічне підвищення показника вазоконстрикції, викликане експериментальним перитонітом.
2. Встановлено, що використання розчину, який складається із декаметоксину (10 мг/50 мл розчину) і натрію гіалуронату, є ефективним способом санації та основою для подальшої корекції ускладнень експериментального калового перитоніту.
3. Використання аміногуадину у поєднанні з санацією черевної порожнини розчином декаметоксину проявило позитивний вплив на зниження рівня ендотеліну-1 в умовах змодельованого перитоніту.
4. Поєднання донатора оксиду азоту з розчином декаметоксину та натрію гіалуронату виявилось ефективнішим порівняно з залученням інгібітора індукційної синтази оксиду азоту.

References

1. Kumar S, Kumar S, Kumar S, Gautam S. Spontaneous gallbladder perforation in a patient of situs inversus totalis, misdiagnosed as perforation peritonitis due to gas under the right dome of the diaphragm. *BMJ Case Reports* [Internet]. BMJ; 2015 Jun 29;2015:1-3. Available from: <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-208003>
2. Kim T, Hong SI, Park SY, Jung J, Chong YP, Kim S-H, et al. Clinical Features and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis Caused

- by *Streptococcus pneumoniae*. *Medicine* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2016 May;95(22):e3796. Available from: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003796>
3. Mazuski JE, Solomkin JS. Intra-Abdominal Infections. *Surgical Clinics of North America* [Internet]. Elsevier BV; 2009 Apr;89(2):421-37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2008.12.001>
4. Zharinova VYu. Endothelial dysfunction as a multidisciplinary problem [Endotelial'naya disfunktsiya kak mul'tidistsiplinarnaya problema]. *Circulation and hemostasis*. 2015(1-2):9-15. [In Russian]
5. Gain YuM, Leonovich SI, Alekseev SA. Enteral insufficiency in peritonitis: theoretical and practical aspects, diagnosis and treatment [Enteral'naya nedostatochnost' pri peritonite: teoreticheskiye i prakticheskiye aspekty, diagnostika i lecheniye]. *Molodechno: Victory*. 2001:265. [In Russian]
6. Ermolov AS, Popova TS, Pakhomova GV. Intestinal insufficiency syndrome in emergency abdominal surgery [Sindrom kishhechnoy nedostatochnosti v neotlozhnoy abdominal'noy khirurgii]. *MedexPress*. 2005:460. [In Russian]
7. Sukovatykh BS, Hemp AI, Blinkov Yu Yu. Mechanisms of development and methods for correcting immune and oxidative disorders in generalized peritonitis [Mekhanizmy razvitiya i sposoby korrektsii immunnykh i oksidantnykh narusheniy pri rasprostranennom peritonite]. *Surgery. Journal them. NI Pirogov*. 2015(9):91-5. [In Russian]
8. Likhoded VG, Yushchuk ND, Yakovlev MJ. The role of gram-negative bacteria endotoxin in infectious and non-infectious pathology [ol' endotoksina gramotritsatel'nykh bakteriy v infektsionnoy i neinfektsionnoy patologii]. *Archive of pathology*. 1996;58(2):8-13. [In Russian]
9. Pokrovskiy MV, Pokrovskaya TG, Kochkarov VI, Artyushkova EB. Endothelioprotective effects of L-arginine in modeling nitric oxide deficiency [Endotelioprotektornyye efekty L-arginina pri modelirovaniy defitsita oksidi azota]. *Experimental and clinical pharmacology*. 2008;71(2):29-31. [In Russian]
10. Medvedeva NA, Bonartsev AP, Postnikov AB, Slavutskaya AV, Dyakonov KB. Decreased nitric oxide (NO)-cGMP-dependent expansion reaction of the vessels of the pulmonary circulation in endothelial dysfunction [Snizheniye oksida azota (NO)-tsGMF-zavisimoy rasshiritel'noy reaktzii sosudov malogo kruga krovoobrashcheniya pri disfunktsii endoteliya]. *Russian Physiological Journal. IM Sechenov*. 2005;91(2):132-40. [In Russian]
11. Melo MCSC, Gadelha DNB, Oliveira TKB, Brandt CT. Severe autogenously fecal peritonitis in Wistar rats with permanent bilateral carotid occlusion. Response to intra peritoneal moxifloxacin combined with dexamethasone. *Acta Cirurgica Brasileira* [Internet]. FapUNIFESP (SciELO); 2014 Feb;29(2). Available from: <https://doi.org/10.1590/s0102-86502014000200001>
12. Brocco MC, Paulo DNS, Almeida CED de, Carraretto AR, Cabral SA, Silveira AC de O, et al. A study of interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) serum levels in rats subjected to fecal peritonitis and treated with intraperitoneal ropivacaine. *Acta Cirurgica Brasileira* [Internet]. FapUNIFESP (SciELO); 2012 Jul;27(7). Available from: <https://doi.org/10.1590/s0102-86502012000700011>
13. Petrishchev NN, Vlasov TD. Physiology and pathophysiology of the endothelium. endothelial dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction [Fiziologiya i patofiziologiya endoteliya. Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya]. 2003:4-38. [In Russian]
14. Itov VN. Anatomical and functional basis of endothelium-dependent vasodilation, nitric oxide and endothelin [Anatomicheskiye i funktsional'nyye osnovy endoteliy-zavisimoy vazodilatatsii, oksid azota i endotelin]. *Russian journal of cardiology*. 2008(1):71-85. [In Russian]
15. Khare A, Shetty S, Ghosh K, Mohanty D, Chatterjee S. Evaluation of markers of endothelial damage in cases of young myocardial infarction. *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier BV; 2005 Jun;180(2):375-80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.040>
16. Xu F-P, Chen M-S, Wang Y-Z, Yi Q, Lin S-B, Chen AF, et al. Leptin Induces Hypertrophy via Endothelin-1-Reactive Oxygen Species Path-

- way in Cultured Neonatal Rat Cardiomyocytes. *Circulation* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2004 Sep 7;110(10):1269–75. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000140766.52771.6d>
17. Minushkina LO, Zateishchikov DA. Are there any prospects for endothelin receptor antagonists? [Yest' li perspektivy u antagonistov retseptorov endotelina?]. *Pharmateka*. 2003;6:51-8. [In Russian]
 18. Pataraiia SA, Preobrazhensky DV, Sidorenko BA, Masenko VP. Biochemistry and physiology of the endothelin family [Biokhimiya i fiziologiya semeystva endotelinov]. *Cardiology*. 2000;40(6):78-85. [In Russian]
 19. Guidry C, Hook M. Endothelins produced by endothelial cells promote collagen gel contraction by fibroblasts. *Journal of Cell Biology* [Internet]. Rockefeller University Press; 1991 Nov 1;115(3):873–80. Available from: <https://doi.org/10.1083/jcb.115.3.873>
 20. Xu F-P, Chen M-S, Wang Y-Z, Yi Q, Lin S-B, Chen AF, et al. Leptin Induces Hypertrophy via Endothelin-1–Reactive Oxygen Species Pathway in Cultured Neonatal Rat Cardiomyocytes. *Circulation* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2004 Sep 7;110(10):1269–75. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000140766.52771.6d>
 21. Yarichkivska NV. The role of endothelin-1 in vascular hemostasis of periodontal tissues (literature review) [Rol' endotelinu-1 u sudynomu hemostazi tkanyn parodonta (ohlyad literatury)]. *Ukrainian Dental Almanac*. 2017(3):53-5. [In Ukraine]
 22. Zubachik VM, Riznyk YuB. Pathogenetic significance of vascular endothelial dysfunction of the microcirculatory tract of the periodontium in the formation and course of periodontitis [Patohenetychne znachennya dysfunktsiyi endoteliiu sudyn mikrotsyrkulyatornoho rusla parodontu u formuvanni ta perebihu parodontytu.]. *Modern dentistry*. 2013 (4): 50-3. [In Ukraine]
 23. Feleshtynsky YaP, Demkovych OP, Smishchuk VV, Trilis OL. Experimental evaluation of the effectiveness of antiseptic solutions in general peritonitis [Eksperymental'na otsinka efektyvnosti antyseptychnykh rozchyniv pry zahal'nomu perytoniti]. *Surgery of Ukraine*. 2018; 3: 29-33. [In Ukraine]

Study of endothelin-1 dynamics in the pathogenesis of experimental peritonitis and under the influence of different methods of correction

Savitsky IV, Tsyropyaz SV, Zashchuk RG, Lenik RG, Znamerovsky SG

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Abstract. Background. Currently, one of the most serious complications of acute inflammatory diseases of the abdominal cavity is peritonitis. **Objective:** to study the development of endothelial dysfunction in experimental peritonitis and compare its correction with a solution of decamethoxine, aminoguanidine and L-arginine.

Materials and methods of research. The study was conducted on 260 white rats of reproductive age (3 months), animal weight — 180–220 g. Animals were divided into 4 groups. Fecal peritonitis was simulated by introducing a 10% fecal suspension at a dose of 0.5 ml per 100 g of animal weight to the abdominal cavity of laboratory animals by puncture method.

Research results. Pathological increase in vasoconstriction caused by experimental peritonitis was revealed. It was found that the use of solution, consisting of decamethoxine (10 mg/50 ml of solution) and sodium hyaluronate, is an effective method of rehabilitation and the basis for further correction of complications of experimental fecal peritonitis. The use of aminoguanidine in combination with the rehabilitation of the abdominal cavity with a solution of decamethoxine had a positive effect on reducing the level of endothelin-1 in the simulated peritonitis. Combination of nitric oxide donor with decamethoxine solution and sodium hyaluronate nitric oxide donor effect on reducing the level of endothelin-1 in the simulated peritonitis.

Conclusions: Given the influence of endogenous intoxication on the increase of the marker of vasoconstriction, rehabilitation of the abdominal cavity, the choice of decamethoxine solution (10 mg/50 ml of solution) in the conditions of our study is justified.

Key words: experimental peritonitis, endothelial dysfunction, endothelin-1, correction, sanitation, decamethoxine, aminoguanidine, L-arginine.

Исследование динамики эндотелина-1 в патогенезе экспериментального перитонита и под влиянием различных способов коррекции

Савицкий И. В., Циповязь С. В., Защук Р. Г., Ленник Р. Г., Знамеровский С. Г.

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Актуальность. В настоящее время одним из наиболее тяжелых осложнений острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости является перитонит.

Цель. Исследование развития эндотелиальной дисфункции при экспериментальном перитоните и сравнение ее коррекции с помощью раствора декаметоксина, аминогуанидина и L-аргинина.

Материалы и методы. Исследование проведено на 260 белых крысах репродуктивного возраста (3 месяца), масса животных — 180–220 г. Животные были распределены на 4 группы. Каловый перитонит моделировали путем введения 10% каловой суспензии в дозе 0,5 мл на 100 г веса животного в брюшную полость лабораторных животных пункционным методом.

Результаты. Выявлено патологическое повышение показателя вазоконстрикции, вызванное экспериментальным перитонитом. Установлено, что использование раствора, состоящего из декаметоксина (10 мг/50 мл раствора) и натрия гиалуроната, является эффективным способом санации и основанием для дальнейшей коррекции осложнений экспериментального калового перитонита. Использование аминогуанидина в сочетании с санацией брюшной полости раствором декаметоксина оказало положительное влияние на снижение уровня эндотелина-1 в условиях смоделированного перитонита. Сочетание донатора оксида азота с раствором декаметоксина и натрия гиалуроната оказалось более эффективным по сравнению с вовлечением ингибитора индуцибельной синтазы оксида азота.

Выводы. Учитывая влияние эндогенной интоксикации на повышение маркера вазоконстрикции, можно утверждать, что одним из первоочередных факторов нормализации уровня эндотелина-1 является выбор эффективного способа санации брюшной полости, обосновывающий выбор раствора декаметоксина (10 мг/50 мл раствора), в условиях нашего исследования.

Ключевые слова: экспериментальный перитонит, эндотелиальная дисфункция, эндотелин-1, коррекция, санация, декаметоксин, аминогуанидин, L-аргинин.