

**ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ЯК ПРОВІДНА ЛАНКА
ПАТОГЕНЕЗУ ПЕРИТОНІТУ ТА МЕТОДИ ЇЇ КОРЕКЦІЇ**

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	3
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. Огляд літератури	
Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції	5
Зв'язок дисфункції ендотелію з хірургічними втручаннями	7
Роль оксиду азоту у розвитку ЕД	8
Ендотеліїн-1	9
Еритроцитарний індекс інтоксикації	10
L-аргінін	12
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи	
Характеристика груп дослідження	16
Досліджувані показники	17
Статистична обробка отриманих результатів	17
РОЗДІЛ 3. Експериментальне дослідження динаміки показників крові при змодельованому перитоніті та способах його корекції	
Результати дослідження динаміки еритроцитарного індекса інтоксикації	18
Рівень ендотеліну-1	20
Рівень фактора Віллебранда	22
Результати дослідження змін функціонального стану ендотелію	24
РОЗДІЛ 4. Аналіз та узагальнення результатів дослідження	
Динаміка еритроцитарного індексу інтоксикації	25
Ендотелін 1	26
Фактор Віллебранда	26

ВИСНОВКИ	27
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	28
ДОДАТКИ	32
АНОТАЦІЯ	38
Наукова новизна отриманих результатів	40
Практичне значення одержаних результатів	41
Загальна характеристика роботи	41

Перелік умовних скорочень

ЕД –ендотеліальна дисфункція

ЕТ – ендотоксин

СКН – синдром кишкової недостатності

ЕІ – ендогенна інтоксикація

ЛІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації

ЕІІ – еритроцитарний індекс інтоксикації

ФВ –фактор Віллебранда

ВСТУП

Перитоніт на сьогоднішній день є одним з найбільш важких ускладнень гострих запальних захворювань органів черевної порожнини із високим відсотком летальності [1,2]. Зарубіжні автори наводять цифри летальності при розлитих формах перитоніту в межах – 20 – 25 % [3].

Ендотеліальна дисфункція є дисбалансом між системами регуляції гомеостазу і судинного тонуусу, медіаторами анти- і прокоагуляції. Головною умовою її розвитку є зниження секреції ендотеліоцитами оксиду азоту, що може перш за все бути зумовлено пригніченням синтезу NO [4].

Протягом перших 5 років після перенесеного перитоніту у 35% пацієнтів виникають ускладнення з боку судинного дисметаболізму, з яких 65% помирають протягом 10 років [5]. Основним етіопатогенетичним фактором ендотеліальної дисфункції є розвиток ендотоксинової агресії [4]. До останнього часу проблема віддалених ускладнень після перитонітів у вигляді судинних катастроф (інфарктів та інсультів) практично не розглядалась в контексті іншої хірургічної патології.

Причиною розвитку ендотеліальної дисфункції є хронічна ендотоксिनна агресія. Ендотеліальна дисфункція при перитоніті не обмежується судинними реакціями окремого органу, і призводить, в результаті, до поліорганної недостатності. Тому саме підвищення концентрації ендотоксину в плазмі крові необхідно вважати основним тригером ендотеліальної дисфункції і пов'язаних з нею захворювань в віддаленому післяопераційному періоді. [6].

Вивчення дисметаболических наслідків перитоніту показало, що при хірургічному інтраабдомінальному сепсисі, що супроводжує практично усі абдомінальні катастрофи, як і при атеросклерозі, ініціююча роль належить ендотоксину грамнегативної мікрофлори, який реалізує свій патологічний потенціал через дисфункцію ендотелію. Ендотеліальна дисфункція була визначена В.С.Савельєвим (2009) головною причиною серцево-судинних захворювань і смерті від них у пацієнтів після перенесеного перитоніту [6].

Механізми розвитку ендотеліальної дисфункції

Ендотелій являє собою тонку напівпроникну мембрану, яка постійно секретує велику кількість біологічно активних речовин і, як на сьогоднішній день доведено, є самостійним ендокринним, паракринним та аутокринним органом. В основі бар'єрної ролі ендотелію лежить активна регуляція системи гомеостазу шляхом досягнення рівноваги протилежних процесів: гемостазу (синтез або інгібування факторів фібринолізу та агрегації тромбоцитів; анатомічна архітектоніка судин (синтез чи інгібування факторів пошкодження чи проліферації; тону судин (вазоконстрикція та вазодилатація); синтез про- та протизапальних факторів [7].

Важливий фактор, який регулює судинний гомеостаз, підтримує нормальний базальний тонус судин, регулюючи їх реактивність, рівень артеріального тиску та спроможність до дилатації – це оксид азоту. NO також має антиадгезивні та антиагрегаційні властивості та має виражений антитромботичний ефект. Він забезпечує нормальну проникність ендотелію, гальмує проліферацію гладком'язових клітин та колагену, зменшує адгезію лейкоцитів до ендотелію, гальмує трансендотеліальну міграцію ендотеліоцитів, активує тканинний активатор плазміногену і найголовніше – є потужним вазодилататором та антиоксидантом [8].

Під впливом факторів агресії ендотелій трансформується в потужну прокоагулянтну субстанцію. Це відбувається за рахунок синтезу та виділення прокоагулянтних сполук. Тканинний тромбопластин є високомолекулярним ліпопротеїдом, який знаходиться у судинах (переважно в ендотеліальних клітинах) та головному мозку, нирках, печінці та легенях, звідки вивільняється при травмах. Він приймає активну участь в утворенні протромбінази, що сприяє швидкому утворенню згустка фібрину. Ендотеліни являють собою біциклічні поліпептиди. В основі механізму їх дії лежить вивільнення кальцію, що стимулює всі фази гемостазу, починаючи з агрегації тромбоцитів і завершуючи утворенням червоного тромбу, а також скорочення і ріст гладких м'язів судин, що призводить до вазоконстрикції [8].

Інгібітори фібринолізу знайдені в аорті людини, а також у інших судинах та легенях. Вони належать до антиплазмінів, антиактиваторів та інгібіторів активації плазміногену

Фактор Віллебранда (ФВ) синтезується в ендотелії та мегакаріюцитах. Це глікопротеїд із великою молекулярною масою, який стимулює початок тромбоутворення. Він сприяє прикріпленню рецепторів тромбоцитів до колагену і фібронектину судин, тобто підсилює адгезію та агрегацію тромбоцитів. Синтез фактора Віллебранда та його виділення зростає під впливом вазопресину, а також при ушкодженні ендотелію. Оскільки усі стресорні стани підвищують секрецію вазопресину, то при екстремальних станах тромбогенність судин збільшується, чому сприяє у першу чергу активація синтезу фактора Віллебранда. Також ФВ стабілізує молекулу фактора згортання VIII, збільшуючи період її напівіснування та транспортуючи до місця утворення гемостатичної пробки. Тромбоспондин представляє собою глікопротеїд, який секретується ендотелієм судин, але знаходиться у тромбоцитах. Він утворює комплекси із гепарином, колагеном і є сильним агрегуючим фактором, опосередковуючи адгезію тромбоцитів до субендотелія [9].

Таким чином, у фізіологічному стані ендотелій створює умови для нормального місцевого кровотоку, синтезуючи потужні антикоагулянти та вазодилататори. В нормі ендотелій забезпечує трофіку органів та виконує захисну функцію завдяки наявності в ньому механізмів саморегуляції. При порушенні структури або функцій ендотелію різко змінюється кількість секретованих ним біологічно активних сполук і починають продукуватись коагулянти, агрегати та вазоконстриктори. При несприятливих умовах, таких як атеросклероз, гіпоксія, порушення метаболізму, ендотелій стає ініціатором багатьох патологічних процесів в організмі [10]. Тому дослідження стану ендотелію у патогенезі захворювань є актуальним сучасним науковим напрямком.

Незалежно від етіологічних факторів, ключовими ланками патогенезу ендотеліальної дисфункції при хірургічній патології є дисбіоз, надлишкове надходження токсинів до портального і системного кровотоку, порушення метаболічних функцій печінки та системна запальна реакція. Вони утворюють замкнену патологічну систему, ключовою мішенню якої є ендотелій (у першу чергу синусоїді ретикулоендотеліальної системи печінки). При оперативних втручаннях на органах черевної порожнини ендотеліальну дисфункцію можна представити у вигляді дисбалансу основних функцій ендотелію – антитромбінової, вазодилатуючої, антипроліферативної та протизапальної. Дисфункція ендотелію починається практично з перших годин після оперативного втручання. На цьому тлі швидко розвивається дисбіоз кишківника, колонізація проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту, посилений транспорт ендотоксинів до лімфатичної системи, портальний та системний кровотік до черевної порожнини. При цьому різко змінюються бар'єрні властивості кишкової стінки. В даному випадку ендотоксинемія стає основною причиною прогресуючої ендотеліальної дисфункції при хірургічних травмі та хворобах [11].

Зв'язок дисфункції ендотелію з хірургічними втручаннями.

Загальноприйнятою на сьогоднішній день є теорія академіка В.С. Савельєва про розвиток серцево-судинних катастроф під час абдомінальних операцій [6]. Чисельними хірургічними втручаннями було доведено ключову роль ендотоксину грамнегативної мікрофлори у розвитку судинних катастроф, при якому дисфункція ендотелію відіграє роль пускового механізму. Цей патофізіологічний ефект був сформульований у вигляді ліпідного дистрес синдрому (ЛДС) [12]. Достеменно відомо, що головною причиною смерті пацієнтів після перенесеного перитоніту є саме ендотеліальна дисфункція (ЕД), а не дисліпопротеїнемія [13].

Патофізіологічні зрушення, які виникають в організмі пацієнта, під час оперативних втручань формують перш за все синдром кишкової недостатності, який формується при таких патофізіологічних ускладненнях, як перитоніт,

панкреонекроз, кишкова непрохідність та ін. Також, синдром кишкової недостатності виникає при порушенні бар'єрних та травно-транспортних функцій кишківника під час травм черевної порожнини та гострої хірургічної патології, внаслідок чого кишківник перетворюється у джерело інтоксикації та головну причину абдомінального сепсису [14]. Синдром кишкової недостатності спричиняє поліорганну недостатність, прогресуючу ендогенну інтоксикацію і, як наслідок, високу летальність. Оперативне втручання на сьогоднішній день є ключовою ланкою лікування СКН. Незалежно від етіології абдомінальної катастрофи ключовими ланками її патогенезу є ішемія стінки кишки, парез кишківника, біль, це пов'язано з тим, що синдром кишкової недостатності формується задовго до операції [15].

Надходження ендотоксинів у системний та порталний кровотоки до черевної порожнини і, як наслідок- пов'язана з ендотоксемією та спричинена нею системна запальна реакція [16]. При цьому окремі ланки патогенезу утворюють патологічну систему, яка найбільш ушкоджує ендотелій, а отже, найбільш важливою ланкою синдрому кишкової недостатності є ендотеліальна дисфункція.

Роль оксиду азоту у розвитку ЕД.

Саме цей медіатор є ключовим фактором патологічних зрушень при розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) у багатьох не хірургічних ситуаціях, в тому числі і атерогенезі. Синтезований оксид азоту при сполученні із киснем утворює надзвичайно токсичні сполуки пероксинітри. Обмеження патологічної дії оксиду азоту та його інактивація відбуваються за допомогою супероксидрадикалу O_2 , проте слід зауважити, що збільшення секреції супероксидрадикалу O_2 під впливом ендотеліальних клітин або активних макрофагів у кровоносній системі може спровокувати спазм ендотеліоцитів, що в свою чергу призводить до порушення проникності моношару ендотелію і у подальшому призводить до ЕД [17].

Ендотеліальна дисфункція завжди починається раніше порушення або пошкодження функціонування будь якої судини, в незалежності від його

органної локалізації. Це стосується вен, артерій а також всіх структурних компонентів системи мікроциркуляції. В її основі лежить пригнічення синтезу NO в ендотеліоцитах [18]. Оксид азоту є ключовим фактором ендотеліальної клітини, який впливає на розвиток та прогресування ендотеліальної дисфункції.

Корекцію ендотеліальної дисфункції необхідно впроваджувати як можна раніше після хірургічного втручання із профілактичною метою щодо запобігання розвитку ЕД (Петухов 2008). Доведено, що позитивний ефект на ендотелій судин спричиняють антиоксидантні вітаміни, поліненасичені жирні кислоти, а також L-аргінін, який є донатором оксиду азоту [19].

Ряд науковців (Волошин, 2006) досліджували вплив на стан ендотелію нітратвмістких препаратів. Вони одержали дані, що нітрати частково компенсують дефіцит ендогенного оксиду азоту і це дозволяє в певній мірі вирівняти дисбаланс між вазодилітаторами та вазоконстрикторами, який спостерігається при ендотеліальній недостатності.

Експериментально доведені доцільність та ефективність профілактичного використання біофлаваноїдів, а також ГАМК похідних сполук для профілактики ендотеліальної дисфункції при цукровому діабеті, серцево-судинній патології, а також з метою профілактики ускладнень після хірургічних втручань [20]. Формування уявлень про роль ендотеліальної дисфункції в післяопераційній відповіді черевини дає нам можливість з нової точки зору подивитися на патогенез післяопераційного спайкоутворення. Враховуючи велику площу очеревини, її функціональну специфічність та наявність мікроциркуляторної системи, можна зробити висновок про суттєву роль ендотеліального комплексу у функціонуванні очеревини [21]. Саме у ній реалізується адгезіогенез, тому дослідження мікроциркуляторної системи очеревини та її ендотелію в умовах операційного стресу відкриває перед нами нові можливості вивчення патогенезу утворення спайок після операції [8].

Ендотеліїн-1

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

Ендотеліальна дисфункція, як явище дисбалансу основних функцій ендотелію розпочинається практично з перших годин гострого захворювання органів черевної порожнини, синдрому кишкової недостатності та розвитку гострої ендотоксичної агресії та маніфестує у вигляді розтягнення кишкових петель, порушення мікроциркуляції у стінці кишки із подальшим парезом кишківника, утворенням продуктів незавершеного метаболізму, прогресуючої гіпоксії кишкової стінки та підвищенням внутрішньо кишкового тиску [15]. На цьому тлі стрімко розвиваються бактеріальні транслокації, дисбіоз кишківника та колонізація проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту, які різко змінюють бар'єрні функції кишкової стінки, сприяючи при цьому підсиленому надходженню ендотоксину грамнегативних бактерій до порталного та стистемного кровотоку, лімфатичної системи, та в черевну порожнину [16].

У зв'язку із вищезазначеним інформативним є аналіз динаміки ще одного маркера дисфункції ендотелію та показника патологічної вазоконстрикції – ендотеліну 1

Еритроцитарний індекс інтоксикації

Ендотоксинемія та гостра ендотоксична агресія є ключовими причинами прогресуючої ендотеліальної дисфункції при розповсюдженному перитоніті та синдромі кишкової недостатності. Системна запальна відповідь, ендогенна інтоксикація та полі органа недостатність завжди пов'язані або опосередковані чисельними реакціями ендотелію на збудження надлишковою кількістю ендотоксинів грам негативних бактерій. Ініціюючими моментами цих реакцій є хемотаксис нейтрофільних лейкоцитів до ендотеліоцитів за допомогою особливих рецепторів – селектинів, які знаходяться на їх поверхні, та міграція нейтрофілів у переваскулярний простір.

Доведено, що нейтрофіли також активуються під впливом ендотоксину. У них виникають метаболічні зрушення, спрямовані на лізис бактерій, інактивацію ендотоксину та медіаторів запалення, які одержали назву «дихальний вибух»: це інтенсивне поглинання кисню, активація мієлопероксидазної активності, активація продукції супероксидрадикалу кисню

та перекису водню [22]. Основою септичної відповіді та ендотеліальної дисфункції при синдромі кишкової недостатності та гострій ендотоксинівій агресії є комплекси реакцій, які виникають в організмі у відповідь на бактеріальну агресію, тобто відбувається продукція мікроорганізмами каталази в якості ефективного захисту від кисневого та перекисного впливу нейтрофілів, а також гіалуронідази, яка збільшує проникність біологічних мембран та сприяє проникненню інфекційних агентів крізь епітеліальні бар'єри [15]. Під час синтезу гепарінази мікрофлора ініціює порушення внутрішньостінкового кровотоку і системи мікроциркуляції, гіперкоагуляцію та ДВЗ синдром [23]. Головним стимулом системної запальної реакції за участі ендотеліоцитів та клітин крові є ендотоксини грамнегативної мікрофлори [15]. Якщо коротко, то септична реакція при розповсюдженому перитоніті та синдромі кишкової недостатності являє собою безперервний ланцюг багатьох патологічних реакцій [23]:

- 1) розмноження мікроорганізмів у просвіті кишківника та черевній порожнині;
- 2) наростаюча ендотоксинемія та ендотоксемія;
- 3) екстримальний викид протизапальних медіаторів;
- 4) секреція протизапальних медіаторів;
- 5) патологічний вплив бактеріальних токсинів, у першу чергу ендотоксину та прозапальних цитокінів на тканинні структури;
- 6) тканинні та функціональні ушкодження, пригнічення імунітету, яке відбувається на тлі активного розмноження збудника;
- 7) більший викид про- та протизапальних медіаторів.

В результаті дії цього патологічного каскаду захисні механізми організму перетворюються у патологічну запальну реакцію [23].

Слід підкреслити, що ендотоксинемія при лікуванні гнійно-септичного джерела при розповсюдженому перитоніті та синдромі кишкової недостатності значно підсилюється під впливом антибіотиків, так звана антибіотикоіндукована ендотоксемія [23]. Доведено, що ініціюючим фактором усіх можливих реакцій, які виникають в організмі завдяки мікробній інвазії, є

утворення ліпополісахаридного комплексу грамнегативних бактерій під назвою ендотоксин [22].

Починаючи з першої години після проходження епітеліального бар'єру відбувається взаємодія плазматичних мембран ендотеліоцитів та клітин крові із ендотоксин-білковим комплексом [22, 23]. Цей ефект септичної реакції при перитоніті та синдромі кишкової недостатності вважається кульмінацією розвитку судинної недостатності внаслідок пошкодження ендотеліоцитів за рахунок активної участі поліморфноядерних лейкоцитів та тромбоцитів.

Мембрани еритроцитів є більш чутливими до токсинів, чим обумовлений вибір дослідження еритроцитарного індексу інтоксикації в нашій роботі. Усе вищезазначене обґрунтовує вибір індексу інтоксикації еритроцитів в цьому дослідженні.

L-аргінін.

В фізіологічних умовах ендогенний оксид азоту синтезується ендотеліальною конститутивною синтазою. Цей Ca^{2+} залежний фермент у присутності кисню постійно генерує NO з L-аргініну. Слід підкреслити, що NO-синтаза з одного боку активує кисень, а з іншого – сприяє сполученню цього кисню із гуанідиновим азотом L-аргініну і, як результат, секретуючи NO із зазначеної амінокислоти. При гіпоксії роль NO-синтази різко зменшується декретується більш активна, майже на три порядки у порівнянні з е NO-синтазою, нітритредуктазна компонента [24].

Завдяки цьому механізму ланка метаболічних перетворень L-арганін- NO -NO₂/NO₃ утворює цикл, який на сьогодні отримав назву цикл оксиду азоту. За властивостями індукції дії NO-синтаза розподіляється на три ізоформи, кінцевим продуктом яких є L-цитрулін та радикал NO. NO-синтаза першого типу, або нейрональна конститутивна, - Ca залежна форма представлена у 2% нейронів мозку. NO-синтаза другого типу, або індукцибельна, -Ca незалежна форма, місцем локалізації якої є нейтрофіли, макрофаги, активовані клітини мікро- і астроглії [25]. Для порівняння, активність цього фермента у 100 разів вища активності ендотеліальної ізоформи. Ключовим стимулом експресії

індуцибельної NO-синтази є активація вільно радикальних процесів, котра при гіпоксії тісно пов'язана з активацією синтезу цитокінів, а також із пригніченням активності глутатіонпероксидази і антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази [26]. Цитокіни, вільні радикали та фактор некрозу пухлин у свою чергу активують фактор транскрипції NF-κB, який у свою чергу є важливим фактором експресії гену іNO-синтази. NO- радикали стимулюють хемотаксис нейтрофілів та підсилюють індукований TNF синтез інтерлейкіну-8 у ендотеліальних клітинах людини. Утворення макрофагами NO активується цитокінами та бактеріальними ліпополісахаридами [13].

NO-синтаза третього типу – ендотеліальна конститутивна Ca-залежна форма, розповсюджена головним чином у клітинах ендотелію судин мозку. Утворення оксиду азоту часто проходить разом з утворенням синглетного радикалу (O^{2-}), які взаємодіють між собою з подальшим утворенням основного цитотоксичного фактору – пероксинітриту ($ONOO^{\cdot}$), для якого характерна потужна окислювальна дія [12]. Гіперпродукція NO у першу чергу зумовлена експресією індуцибельної NO-синтази під дією медіаторів запалення, ендо- і екзотоксинів, а також активаторів вільно радикального окислення. Доведено, що активація макрофагів та нейтрофілів супроводжується посиленням синтезом NO. Це відбувається завдяки тому, що оксид азоту в імунокомпетентних клітинах регулює NADPH оксидазну систему і модулює імунну відповідь [23]. Водночас гіперпродукція NO в макрофагаї і нейтрофілах має позитивне значення при гнійно-запальних захворюваннях. Під час цих патологічних станів NO виступає основним ефектором системи клітинного імунітету, який спрямований на знешкодження в організмі патогенних мікробів та пухлинних клітин. Оксид азоту, як вільний радикал, здатен реагувати із більшістю біологічних молекул. Однак, його окислювальний потенціал значно нижчий, ніж у інших вільних радикалів. Маючи високу реакційну здатність, NO спроможний як активізувати, так і інгібувати ланцюгові вільнорадикальні реакції [23].

На відміну від хронічної інфекції для сепсису при СКН властива надлишкова продукція оксиду азоту. Як наслідок, ендотелій не реагує на вазопресинні препарати, фактор некрозу пухлин поглиблює неконтрольоване вивільнення NO, а та сприяє вазоплегії [23].

Після того, як була ендотеліальна дисфункція була визнана основною причиною розвитку та прогресування судинних патологій розпочався активний пошук медикаментозної корекції ушкодження ендотелію.

Основні принципи корекції ендотоксичної агресії зумовлюють відновлення бар'єрної функції слизової оболонки кишківника, нормалізацію метаболічних та жовчовивідних функцій печінки, відновлення мікробіоцинозу, попередження шунтування портального кровотоку, нормалізацію імунної системи, активізація роботи ендотоксинвіділяючих органів (кишківника, печінки, нирок, легень), блокування пост агресивного ендотоксичного синдрому, до якого необхідно віднести ендотеліальну дисфункцію після перенесеної абдомінальної катастрофи та відновлення проникності ендотелію [27].

Етіопатогенетична терапія при перитоніті та гострих абдомінальних захворюваннях враховує усі особливості ендотоксичної агресії та подальші ускладнення постагресивного ендотоксичного синдрому.

Роль L-аргініну

L-аргінін може метаболізуватись:

шляхом перетворення у гуанідін ацетат і креатинін

шляхом окислення до L-цитруліну

за участю ендотеліальної синтази оксиду азоту, в ролі донатора оксиду азоту.

Тому введення L-аргініну збільшує вироблення ендотеліального оксиду азоту та покращує функцію ендотелію [18]. Продукти метаболізму аргініну також

можуть етилюватися різними засобами на три типи з'єднань: 1 –асиметричний диметиларгінін

2 – симетричний диметиларгінін

3 – N-амонометил – L-аргінін

Метилування L-аргініну може каталізуватися двома типами ферментів – L-аргінін метилтрансферазою (PRMT), діяльність якого може залежати від S-аденозинметіаніну в якості метильних груп. В результаті активності типу I PRMT продукується асиметричний диметіларгінін, який у свою чергу виробляється у всіх клітинах організму і використовується усіма ізоформами NO-синтаз. Одночасно тип II PRMT сприяє перетворенню N-монометилу L-аргініну у симетричний диметіларгінін, який безпосередньо не впливає на активність NOS, проте може конкурувати з L-аргініном у транспортних системах. Тип I PRMT експерсується переважно в ендотелії та гладкомязових клітинах серцево-судинної системи [28]. При окислювальному стресі ЛПНЩ та окислені ЛПНЩ збільшують ферментативну активність в ендотеліальних клітинах, що призводить до збільшення вироблення асиметричного диметіларгініну [29]. Не розщеплені АДМА вивільняються у кровотік за допомогою мембранної транспортної системи. Невеличкий % утилізації АДМА проходить шляхом екскреції. Незважаючи на те, що симетричний диметіларгінін не пригнічує синтез NO безпосередньо, він в змозі конкурувати із транспортером катіонної амінокислотної мембрани ендотеліальних клітин. І як результат цього, спостерігається зниження концентрації оксиду азоту [30].

У зв'язку з тим, що АДМА в основному екскретується через нирки, багато науковців асоціюють його кореляцію із функцією нирок [28-30] із запальними цитокінами [29], з екскрецією кретиніну [28] а також з механізмами, які регулюють артеріальний тиск [30]. Тож асиметричний диметіларгінін є визнаним маркером серцево-судинних захворювань [28, 30]. Більшість АДМА перетворюються на цитрулін та диметіламін під дією диметіларгініндциметиламіногідролази «DDAH», які розповсюджені по всьому тілі, але найбільша їх концентрація зосереджена в печінці та нирках . Зниження активності DDAH вважається основним механізмом, який призводить до збільшення концентрації асиметричного диметіларгініну [25].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Характеристика груп дослідження

Дослідження проведено на 40 білих щурах репродуктивного віку (3 місяці), маса тварин – 180–220 г. Тварини були розподілені на 4 групи:

- 1 група – 10 інтактних тварин
- 2 група – 10 щурів зі змодельованим каловим перитонітом.
- 3 група – 10 щурів зі змодельованим каловим перитонітом з подальшими антибіотикокорекцією та санацією розчином хлоргексидину
- 4 група – 10 щурів зі змодельованим каловим перитонітом з подальшими антибіотикокорекцією, санацією хлоргексидином та корекцією ендотеліальної дисфункції за допомогою використання донатора оксиду азоту.

Каловий перитоніт моделювали шляхом введення 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). Суспензію отримували шляхом змішування ізотонічного розчину та калу із сліпої кишки інтактних тварин, з подальшою фільтрацією через подвійний шар марлі. Отриману суспензію не пізніше ніж через 20 хвилин після приготування вводили щурам під наркозом пункційним способом. Для запобігання пошкодження внутрішніх органів при введенні калової суспензії у черевну порожнину тварин розміщували вертикально, каудальною частиною тулуба вгору. Пункцію здійснювали по вентральній стінці, у центрі середньої лінії черева, направляючи кінець голки по черзі у праве та ліве підребер'я, праву та ліву здухвинні ділянки, вводячи суспензію [1].

Знеболеним тваринам груп №3 та №4 здійснювали верхню серединну лапаротомію та ревізію черевної порожнини. Запальний ексудат видаляли за допомогою електроаспіратора. 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.

За для проведення антибіотикокорекції внутрішньом'язово в праве стегно вводили цефтріаксон, розчинений у 0,2 мл розчину натрію хлориду, в дозі 5 мг/100 грам (Попов П.В. та співавт., 2012).

Введення донатора оксиду азоту – розчину L-аргініну (СІМЕСТА, виробництво Китай, стандарт якості USP32) здійснювалось шляхом внутрішньошлункового введення розчину L-аргініну на 0,9% розчині натрія хлориду в дозі 500 мг/кг [2] через шприц з внутрішньошлунковим зондом. Об'єм розчину залежав від маси тварини і не перевищував 1 мл. Препарат вводили 1 раз на добу до вранішнього годування, щоденно протягом 10 днів [2].

Аналіз показників проводився на першу та третю добу 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.)

Досліджувані показники

Еритроцитарний індекс інтоксикації визначали аналізуючи сорбційну здатність еритроцитів при взаємодії їх метиленовим синім, який в фізіологічних умовах практично не проникає через їх мембрану [3].

Рівень фактора Віллебранда визначали імуноферментним методом по ристоцитиновому часі [5, 6].

Визначення вмісту ендотеліну-1, який є маркером вазоконстрикції [9], проводили імуноферментним методом в сироватці крові [8].

Статистична обробка отриманих результатів

Перед тим, як використовувати параметричні, базовані на нормальності статистичного розподілу, методи, були використані методи перевірки досліджуваних рядів кількісних даних на нормальність за допомогою критерія Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's W test). У зв'язку з нормальним розподілом цифрових даних в вибірках використовували параметричний критерій Стьюдента.

РОЗДІЛ 3
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ
ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ПРИ ЗМОДЕЛЬОВАНОМУ ПЕРИТОНІТІ ТА
СПОСОБАХ ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Результати дослідження динаміки еритроцитарного індексу інтоксикації

У Таблиці 1 відображені значення еритроцитарного індексу інтоксикації, який є маркером розвитку ендогенної інтоксикації в організмі на кожному із етапів експерименту.

Таблиця 1

Група /доба	Кінець 1-ї доби	3-я доба
1-а група	44,40±0,70	44,60±0,70
2-а група	88,60±1,20 p _{1гр-2гр} <0,001	94,90±0,50 p _{1гр-2гр} <0,001 p _{2е-2е} <0,001
3-я група	65,0±0,9 p _{1гр-3гр} <0,001 p _{3гр-2гр} <0,001	53,3±0,7 p _{1гр-3гр} <0,001 p _{3гр-2гр} <0,001 p _{е-1е} <0,001
4-а група	62,1±0,7 p _{1гр-4гр} <0,001 p _{4гр-2гр} <0,001 p _{4гр-3гр} <0,01	49,8±0,7 p _{1гр-4гр} <0,001 p _{4гр-2гр} <0,001 p _{4гр-3гр} <0,01 p _{е-1е} <0,001

Детальніше розглянемо зміни еритроцитарного індексу інтоксикації у тварин, в яких моделювали перитоніт. На кінець першої доби в групі №2 встановлене збільшення еритроцитарного індексу інтоксикації уже на 99,5 %, встановлені відмінності на рівні значущості p<0,001 у порівнянні з даними

інтактних тварин, що свідчить про дуже виражений розвиток ендогенної інтоксикації при не коригованому перитоніті. На третю добу виявлене прогресування ендогенної інтоксикації в патогенезі розвитку експериментального перитоніту: у порівнянні з даними інтактних тварин встановлене збільшення ЕП уже на 112,8 % ($p < 0,001$).

При аналізі даних третьої групи, в якій змодельований каловий перитоніт коригували антибіотикотерапією та санацією розчином хлоргексидину, виявлені виражені відмінності у порівнянні з даними інтактних тварин – ЕП більший в третій групі на 46,4 %, але значно менші, ніж у групі тварин №2 на цьому ж етапі – на 26,6 %. На третю добу в групі №3 встановлена більш виражена тенденція до нормалізації даного показника: виявлені відмінності на рівні значущості $p < 0,001$ у порівнянні з даними попереднього етапу, також встановлене зменшення ЕП на 43,8 % ($p < 0,001$) порівняно з даними групи №2, в якій не коригували змодельований перитоніт, що свідчить про ефективність коригуючих засобів. Але при цьому еритроцитарний індекс інтоксикації залишається підвищеним у порівнянні з даними інтактних тварин – його значення відрізняється на 19,5 % ($p < 0,001$).

При дослідженні динаміки ЕП у 4-й групі, в якій патологічний процес коригували антибіотикокорекцією, санацією хлоргексидином та корекцією ендотеліальної дисфункції за допомогою використання донатора оксиду азоту встановлено, на користь ефективності запропонованої корекції вже на початковому етапі свідчить зменшення ЕП на 29,9 % у порівнянні з даними групи №2, в якій не коригували патологічний процес ($p < 0,001$). Також встановлена більша результативність комплексної корекції на рівні значущості $p < 0,01$ у порівнянні з корекцією патологічного стану тварин 3-ї групи. На третю добу встановлене більш виражене зменшення ендогенної інтоксикації на 19,8 % ($p < 0,001$) у порівнянні з даними цієї ж групи на попередньому етапі та на 47,5 % ($p < 0,001$) у порівнянні з результатами 2-ї групи на даному етапі. Відмінність з даними групи №3 зберігається на рівні значущості $p < 0,01$. Також звертає на себе увагу те, що еритроцитарний індекс інтоксикації на третю добу

в групі №4 збільшений на 11,7 % у порівнянні з інтактними тваринами. Це свідчить про те, що обидва способи корекції є ефективними, і аналізуючи вплив на ЕІ, дані 4-ї групи є лише дещо більш кращими у порівнянні з групою №3.

Рівень ендотеліну-1

У Таблиці 2 представлені результати дослідження рівня ендотеліну-1, який є одним із загальноприйнятих маркерів ендотеліальної дисфункції. Збільшення концентрації даного показника свідчить про залучення патологічних механізмів підвищення вазоконстрикції.

Таблиця 2

Група /доба	Перша доба	3-я доба
1-а група	3,03±0,10	3,02±0,11
2-а група	6,34±0,07 p _{1гр-2гр} <0,001	7,04±0,07 p _{1гр-2гр} <0,001 p _{2е-1е} <0,01
3-я група	6,00±0,07 p _{1гр-3гр} <0,001 p _{3гр-2гр} <0,001	5,61±0,09 p _{1гр-3гр} <0,001 p _{3гр-2гр} <0,001 p _{2е-1е} <0,01
4-а група	5,24±0,09 p _{1гр-4гр} <0,001 p _{4гр-2гр} <0,001 p _{4гр-3гр} <0,001	4,35±0,08 p _{1гр-4гр} <0,001 p _{4гр-2гр} <0,001 p _{4гр-3гр} <0,001 p _{2е-1е} <0,001

На кінець першої доби картина патологічного процесу предстала в такому вигляді: в групі, в якій моделювали патологічний процес без подальшої корекції (Група №2) виявлене ще більш виражене збільшення ендотеліну-1 у порівнянні з даними, отриманими на початок першої доби (p<0,001). Про посилення патологічної вазоконстрикції на тлі розвитку некоригованого

перитоніту свідчить також те, що на даному етапі у порівнянні з результатами інтактних тварин рівень досліджуваного показника збільшився на 109,2 %. У третій групі, в якій змодельований патологічний процес коригували за допомогою антибіотикотерапії та санації розчином хлоргексидину, виявлене теж дуже високозначуще підвищення маркера вазоконстрикції у порівнянні з попереднім етапом ($p < 0,001$), але його рівень на 5,4 % менший в даній групі у порівнянні з групою № 2 ($p < 0,001$). Порівнюючи із даними інтактних тварин рівень ендотеліну-1 на кінець першої доби підвищений на 98 %. У порівнянні з даними інтактних тварин встановлене підвищення на 72,9 % ($p < 0,001$). Але варто зауважити, що трьохкомпонентна корекція більш ефективна порівнюючи з даними групи без залучення L-аргініну ($p < 0,001$). Також встановлено, що в групі №4 рівень досліджуваного показника на 17,4 % ($p < 0,001$) менший у порівнянні з даними групи №2.

На третю добу отримані наступні результати. У групі без корекції на цьому етапі виявлене більш виражене погіршення балансу вазодилатаційно-вазоконстрикторного потенціалу — переважання патологічної вазоконстрикції ($p < 0,01$). У порівнянні з даними інтактних тварин рівень ендотеліну-1 підвищений на 133,1 %. У групі, яка отримувала двокомпонентну корекцію виявлене зниження патологічної вазоконстрикції на 20,3 % ($p < 0,01$) у порівнянні з попереднім етапом. Виявлено, що рівень даного показника на цьому етапі на 85,8 % ($p < 0,001$) більший ніж у інтактних тварин (на попередньому етапі різниця складала 98 %). Відмінності при порівнянні з результатами групи без корекції також є дуже високозначущими ($p < 0,001$). У четвертій групі виявлене виражене зменшення ендотеліну-1 на 17 % ($p < 0,001$) у порівнянні з попереднім етапом. Рівень даного показника на 44 % перевищує значення групи №1. Порівнюючи з даними групи без корекції встановлено, що показник вазоконстрикції є нижчим на 38,2 %. Також встановлено, що трьохкомпонентна корекція є більш результативною, ніж двокомпонентна ($p < 0,001$).

Рівень фактора Віллебранда

У Таблиці 3 представлені результати дослідження рівня фактора Віллебранда, який, як і ендотелін-1, є одним із загальноприйнятих маркерів ендотеліальної дисфункції. Збільшення концентрації даного показника свідчить про пошкодження структурного та функціонального стану ендотеліоцитів.

Таблиця 3

Група /доба	Кінець першої доби	3-я доба
1-а група	84,2±0,9	84,1±0,9
2-а група	99,1±0,6 $p_{1гр-2гр} < 0,001$	108,2±0,7 $p_{1гр-2гр} < 0,001$ $p_{2е-1е} < 0,001$
3-я група	96,2±0,3 $p_{1гр-3гр} < 0,001$ $p_{3гр-2гр} < 0,001$	102,4±0,7 $p_{1гр-3гр} < 0,001$ $p_{3гр-2гр} < 0,001$ $p_{е-1е} < 0,001$
4-а група	92,4±0,5 $p_{1гр-4гр} < 0,001$ $p_{4гр-2гр} < 0,001$ $p_{4гр-3гр} < 0,001$	96,1±0,6 $p_{1гр-4гр} < 0,001$ $p_{4гр-2гр} < 0,001$ $p_{4гр-3гр} < 0,001$ $p_{2е-1е} < 0,001$

На кінець першої доби у другій групі рівень фактора Віллебранда був підвищений на 17,7 % у порівнянні з інтактними тканинами ($p < 0,001$). Рівень досліджуваного маркера на 2,9 % нижчий, ніж у 3-й групі, ніж у групі №2. У четвертій групі рівень фактора Віллебранда на 4,4 % підвищений у порівнянні з попереднім етапом. Вже на даному етапі проявляється виражений ефект

корекції ендотеліальної дисфункції за допомогою залучення донатора оксиду азоту до коригуючих засобів - у порівнянні з інтактними тваринами рівень ФВ підвищився менш виражено, ніж в групі №3 – на 9,7 % (а у 3-ї групі – на 14,3 %). Результат групи №4 на цьому етапі на 6,8 % кращий, ніж у групі щурів №2 ($p < 0,001$). Відмінності між даними групи №3 та №4 виявлені на рівні значущості $p < 0,001$ на користь корекції, яка використовувалась у четвертій групі.

На третю добу ситуація була наступною. У групі, в якій у лабораторних щурів не коригували змодельований перитоніт прогресує розвиток пошкодження ендотелію – на даному етапі рівень ФВ підвищений на 28,7 % ($p < 0,001$), також про це свідчить збільшення досліджуваного маркера в 2-й групі на цьому етапі у порівнянні з попереднім на рівні значущості $p < 0,001$. В третій групі рівень ФВ також підвищився (на рівні значущості $p < 0,001$ у порівнянні з попереднім етапом), але на 5,9 % менш виражено, ніж у другій групі. У порівнянні з результатами контрольної групи рівень показника ендотеліальної дисфункції у групі №3 збільшений на 21,8 % ($p < 0,001$), а у четвертій групі результати дещо кращі – у порівнянні з інтактними тваринами значення ФВ підвищене на 14,3 % ($p < 0,001$) (відмінності між даними 3-ї та 4-ї групи встановлені на рівні статистичної значущості $p < 0,001$). Також результат 4-ї групи на 11,7 % ($p < 0,001$) кращий у порівнянні з даними 2-ї групи лабораторних щурів. Вищезазначене свідчить про те, що залучення L-аргініну до складу коригуючих засобів є результативним. Але на даному етапі рівень фактора Віллебранда ще не нормалізувався – він збільшений на 4,0 % у порівнянні з попереднім етапом, що свідчить про необхідність більш тривалого використання донатора оксиду азоту для нормалізації функціонального стану ендотелію, який порушився під впливом ендогенної інтоксикації, спричиненої розвитком експериментального перитоніту.

Результати дослідження змін функціонального стану ендотелію

Встановлене значне підвищення рівня фактора Віллебранда та ендотеліну-1 у судинному руслі тварин ($p < 0,001$), що свідчить про порушення функцій та структури ендотелію під час експериментального перитоніту. Виявлена односпрямована тенденція зміни еритроцитарного індексу інтоксикації при дослідженні патологічних змін організму лабораторних тварин, викликаних експериментальним перитонітом. Доведене послаблення вазодилатаційного процесу на тлі патогенезу перитоніту. Досліджено, що під час експерименту значно підвищилася концентрація у крові ендотеліну-1 ($p < 0,001$), тобто зріс вазоконстрикторний потенціал судин. Доведена ефективність застосування донатора оксиду азоту у складі комплексної корекції перитоніту та дисфункції ендотелію, як його ускладнення. Найбільш виражений позитивний ефект був виявлений на 3-ю добу експерименту, що свідчить про доцільність тривалого використання L-аргініну, як коригуючого засобу. Встановлений виражений вплив запропонованого нами способу корекції на нормалізацію показників ендогенної інтоксикації.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Динаміка еритроцитарного індекса інтоксикації

На кінець першої доби (2-й етап дослідження) встановлене прогресування ЕІІ, що свідчить про розвиток патологічного процесу (група 2). При порівнянні між собою груп, в яких коригували експериментальний перитоніт, більш виражена тенденція до нормалізації виявлена у групі №4, яка додатково отримувала L-аргінін, що підтверджує не лише ендотелійпротективні, а і антиоксидантні властивості застосованого донатора оксиду азоту (дод. 1).

На другому етапі у групі №2, в якій не коригували змодельовану патологію спостерігається значний розвиток ендогенної інтоксикації організму експериментальних тварин, про що свідчить виражене збільшення еритроцитарного індекса інтоксикації. При аналізі даних групи №3 та №4 на цьому етапі виявлено виражену результативність коригуючи засобів. Рівень ендотеліну-1 у четвертій групі є більш наближеним до даних інтактних тварин (дод. 2).

Мембрани еритроцитів є чутливими до токсинів, чим обумовлений вибір дослідження еритроцитарного індексу інтоксикації в нашій роботі. Отримані нами дані підтверджують раціональність вибору ЕІІ, як маркера розвитку інтоксикації при перитоніті: в умовах нашого експерименту встановлене підвищення даного маркера на рівні статистичної значущості $p < 0,001$ не лише з даними інтактних тварин, а і при проведенні аналізу динаміки цього показника у експериментальній групі на кожному з етапів експерименту. Вищезазначене свідчить не лише про чутливість еритроцитарних мембран до виникнення перитоніту, а й про здатність за допомогою ЕІІ прослідкувати зміни в динаміці цього патологічного процесу.

Ендотелін 1

На першому етапі (кінець першої доби експерименту) найбільш виражене підвищення рівню ендотеліну-1 встановлене у групі №2, менш виражене – у третій групі, і, в порівнянні з іншими групами в яких моделювали перитоніт, найменш виражене – у групі №4, в якій експериментальні тварини окрім антибіотикотерапії та санації хлоргексидиною отримували розчин L-аргініну (дод. 3).

На третю добу дослідження зберігається тенденція, сформована на попередньому етапі, з більш вираженою нормалізацією рівня досліджуваного маркера у групах з корекцією патологічного стану та підвищенням у групі №2 (в якій змодельований перитоніт не коригували) (дод. 4).

Фактор Віллебранда

На першому етапі найбільш виражене підвищення рівня фактора Віллебранда встановлене в групі №2, в якій тваринам не коригували змодельовану патологію. Уже на цьому етапі проявляється позитивний ефект коригуючих засобів, який є більш вираженим у групі №4 (дод. 5).

На другому етапі зберігається тенденція виявлена на попередньому. Виявлена ще більш виражена позитивна динаміка у групі, в якій змодельований перитоніт коригували антибіотикокорекцією, санацією хлоргексидином та корекцією ендотеліальної дисфункції за допомогою використання донатора оксиду азоту (дод. 6).

ВИСНОВКИ

1. Ендотеліальна дисфункція є ключовим патогенетичним чинником розвитку судинних катастроф після перенесеного експериментального перитоніту.
2. Встановлене значне підвищення рівня фактора Віллебранда та ендотеліну-1 у судинному руслі тварин ($p < 0,001$), що свідчить про порушення функцій та структури ендотелію під час експериментального перитоніту.
3. Виявлено, що під час експерименту значно підвищилася концентрація у крові ендотеліну-1 ($p < 0,001$), тобто зріс вазоконстрикторний потенціал судин.
4. Доведена ефективність застосування донатора оксиду азоту у складі комплексної корекції перитоніту та дисфункції ендотелію, як його ускладнення.
5. Встановлений виражений вплив запропонованого нами способу корекції на нормалізацію показників ендогенної інтоксикації ($p < 0,001$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

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 Rep* [Internet]. 2015 Jun [cited 2017 Sep 22]; 2015:1-3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/26123454/> doi: 10.1136/bcr-2014-208003
2. Kim T, Hong SI, Park SY, Jung J, Chong YP, Kim SH, et al. Clinical Features and Outcomes of Spontaneous Bacterial Peritonitis Caused by *Streptococcus pneumoniae*: A Matched Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 May [cited 2017 Sep 22]; 95(22): e3796. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900721/> doi: 10.1097/MD.00000000000003796
3. Riché FC, Dray X, Laisné MJ, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Critical Care* [Internet]. 2009 [cited 2017 Sep 22];13(3):R99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19552799> doi:10.1186/cc7931
4. Дзюбановський ІЯ, Беденюк АД, Бурак АЄ, Романюк ТВ. Діагностика ендотеліальної дисфункції в умовах синдромів ентеральної та печінково-клітинної недостатності у хворих з поширеним перитонітом. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2014;13;2:34-37.
5. Inagami T, Naruse M, Hoover R. Endothelium as an endocrine organ. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:171-189.
6. Савельев ВС, Петухов ВА, Ан ЕС, Семенов ЖС, Миронов АВ. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита. *РМЖ*. 2009;14:881
7. Fuster V, Lewis A. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. *Circulation*. 1994;90:2126-2146.

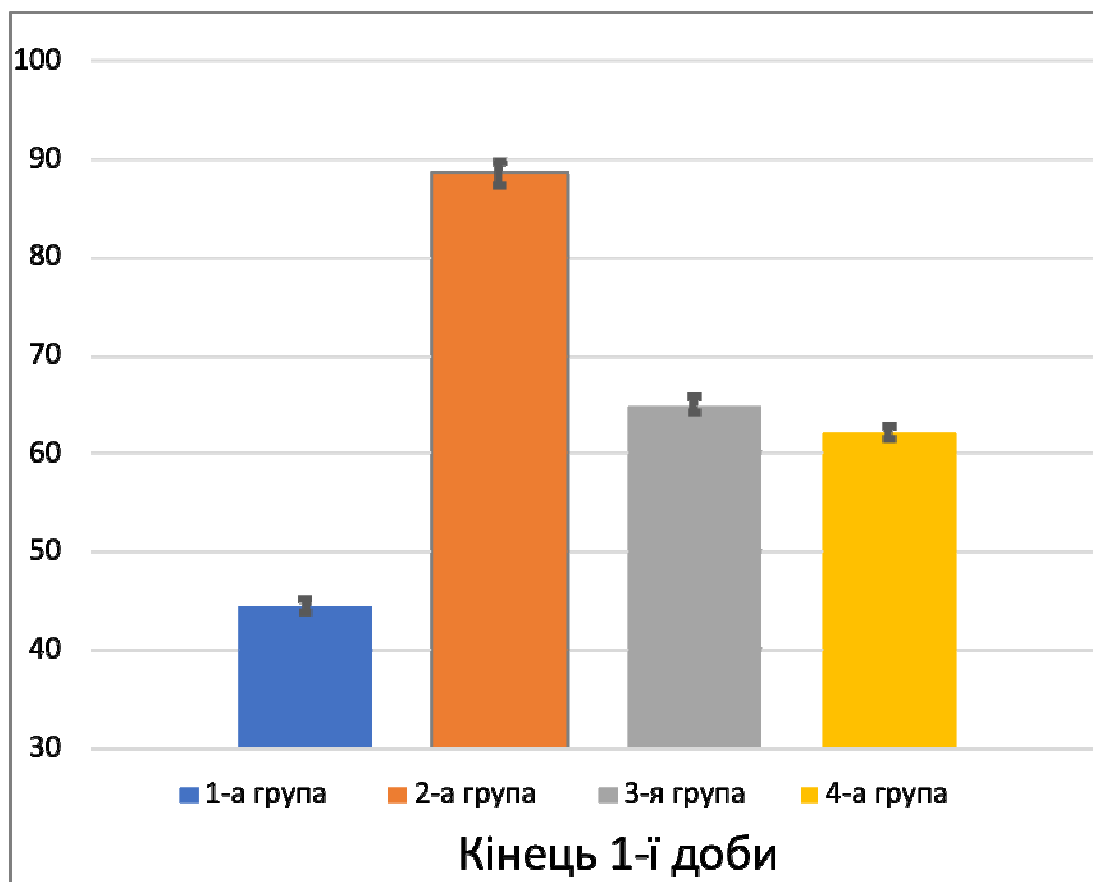
8. Поройский СВ, Воронков АВ, Тюренков ИН, Булычева ОС, Самойлова ОС. Эндотелиальная дисфункция в хирургии. Современный взгляд на проблему. Вестник ВОЛГГМУ. 2011;3;39:13-17.
9. Поройский СВ, Воробьев АА, Засыпкина ОА, Дворецкая ЮА. Саратовский научно-медицинский журнал. 2009;5;4:497-498.
10. Koh KK, Ahn JY, Han SH et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2003;42;5:905.
11. Yakovlev MYu. J Endotoxin Research. 2000;6;2:120.
12. Bell DM. Markers for progression of coronary disease. Pharmacotherapy. 2001;2;9;2:190-194.
13. Семенов ЖС. Диагностика и оценка результатов лечения эндотелиальной дисфункции при распространенном перитоните. Дис. кандидата медицинских наук. 2010.
14. Савельев ВС, Лубянский ВГ, Петухов ВА. Дисметаболические последствия синдрома кишечной недостаточности в абдоминальной хирургии. Анналы хирургии. 2005;6:39-42.
15. Гаин ЮМ, Леонович СИ, Алексеев СА. Энтеральная недостаточность при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. Молодечно. 2001:265.
16. Савельев ВС, Петухов ВА. Перитонит и эндотоксиновая агрессия. Москва. 2012:326.
17. Денисюк ТА. Фармакотерапевтические стратегии коррекции эндотелиальной дисфункции с использованием статинов при эндотоксин-индуцированной патологии. Автореферат дис. доктора медицинских наук. Курск. 2019:48.
18. Kalman DS, et al. A clinical evaluation to determine the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of an inositol-stabilized arginine silicate dietary supplement in healthy adult males. Clin. Pharmacol. 2015;7:103-109.
19. Петухов ВА. Хирургия. Прил Consilium medicum. 2008;1:3-11.

- 20.Тюренков ИН, Воронков АВ, Снигур и др. Вестник новых медицинских технологий. Тула. 2011;1:197-200.
- 21.Воробьев АА, Поройский СВ, Тюренков ИН и др. Вестник ВолГМУ. 2008;3:34-37.
- 22.Лиходед ВГ, Ющук НД, Яковлев МЮ. Роль эндотоксинов грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии. Архив патологии. 1996;58;2:8-13.
- 23.Cohen J. Pathological processes at a Gram-negative sepsis. Proceeding of satellite symposium held March 26, 1995, in Vena, Austria, in conjunction with the 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 4-7.
- 24.Купреева МС, Петросян ЭА, Сухинин АА и др. Оценка состояния красной крови при желчном перитоните. Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2008;2:49-51.
- 25.Бурмасова ПИ. Сравнительный анализ лейкоцитарных индексов клеточной реактивности у больных язвенной болезнью ДПК в стадии обострения, ремиссии и здоровых людей. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2015;5(8):1113-1114.
- 26.Тинькова ЕЛ. Лейкоцитарный индекс интоксикации (лии) как показатель интенсивности инфекционного процесса у беременных. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». Серия медицина. 2012;14:93-94.
- 27.Berk BC, Min W, Yan C, Surapisitchat J, Liu Y, Hoefen R. Atheroprotective Mechanisms Activated by Fluid Shear Stress in Endothelial Cells. Drug News Perspect. 2002;15(3):133-139.
- 28.Monti L, et al. Influence of circulating endothelin-1 and asymmetric dimethylarginine on whole brain circulation time in multiple sclerosis. Electronic recourse. Biomark. Insights. 2017;12. Art 1177271917712514. Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5462479>.

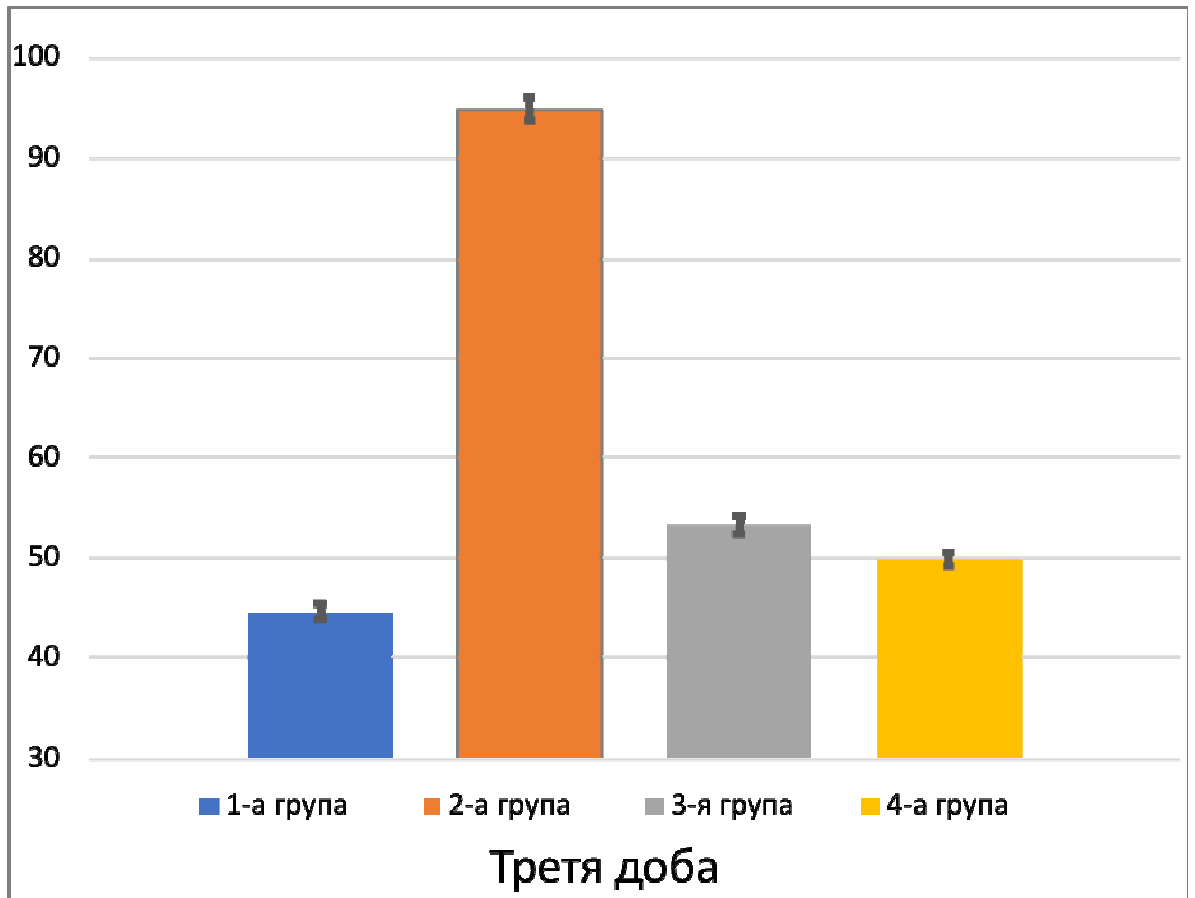
29. Zewinger S, et al. Symmetric dimethylarginine, high-density lipoproteins and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2017;38(20):1597-1607.
30. Rodionov RN, et al. Acetylation of asymmetric and symmetric dimethylarginine: an undercharacterized pathway of metabolism of endogenous methylarginines. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016;31(1):57-63.

ДОДАТКИ

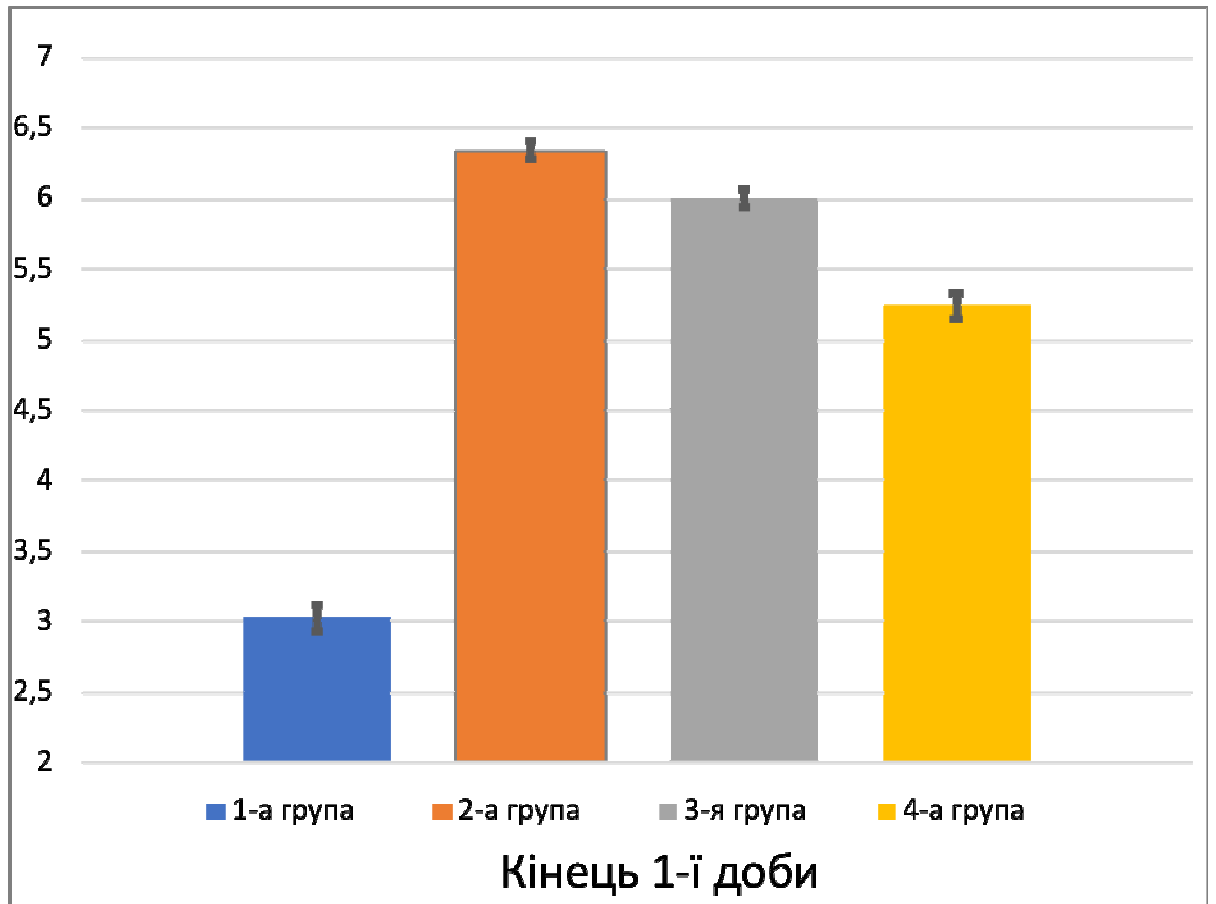
Додаток 1



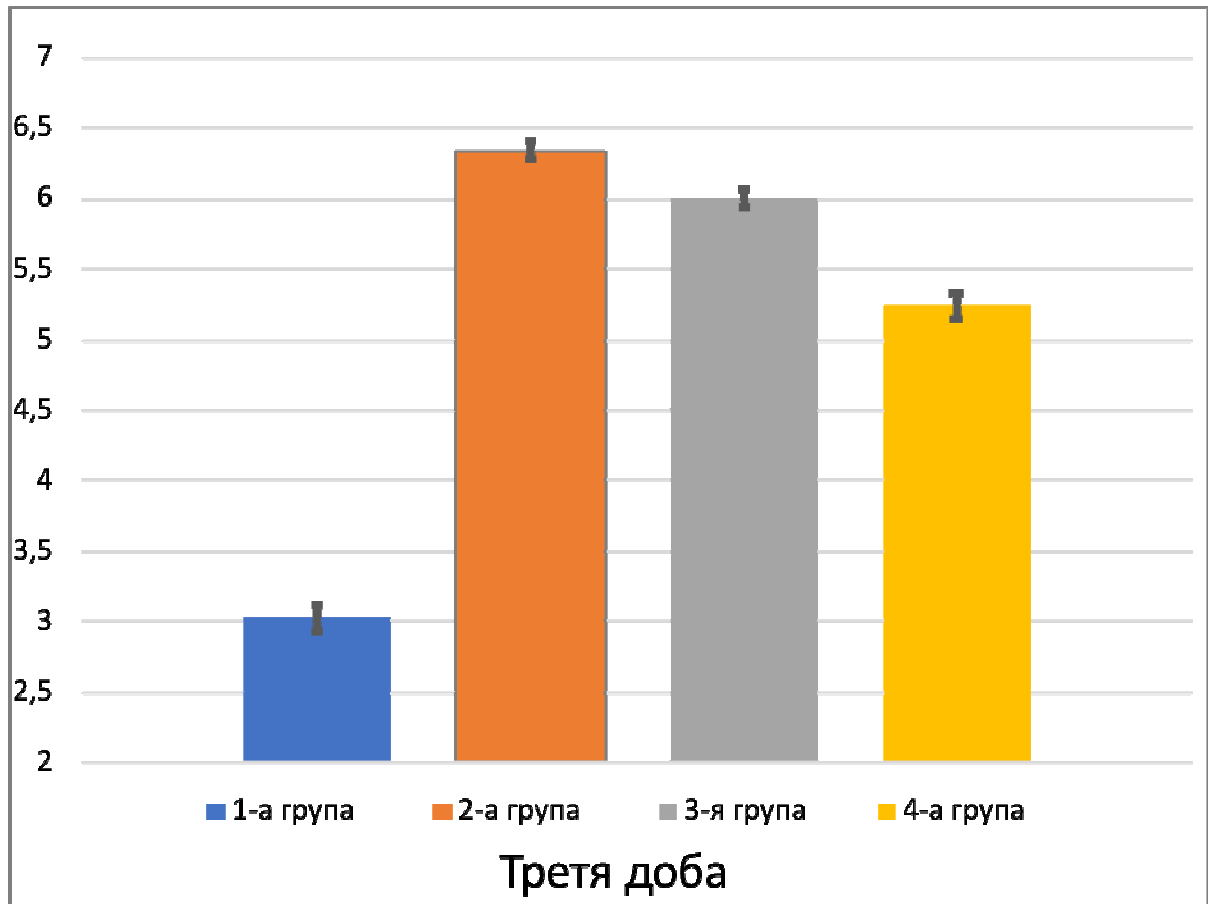
Динаміка еритроцитарного індексу інтоксикації у тварин, яким моделювали каловий перитоніт на 1-у добу експерименту



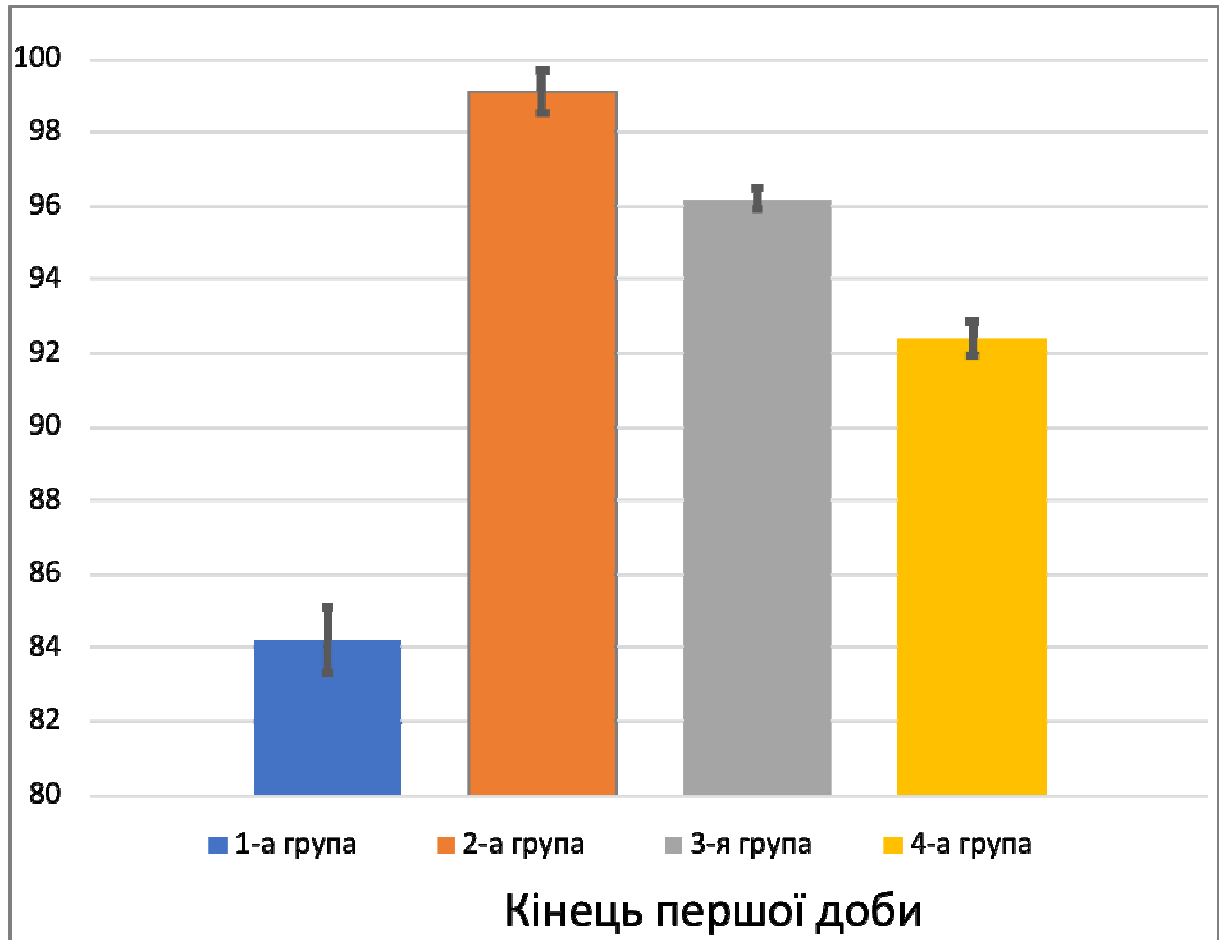
Динаміка еритроцитарного індексу інтоксикації у тварин, яким моделювали каловий перитоніт на 3-ю добу експерименту



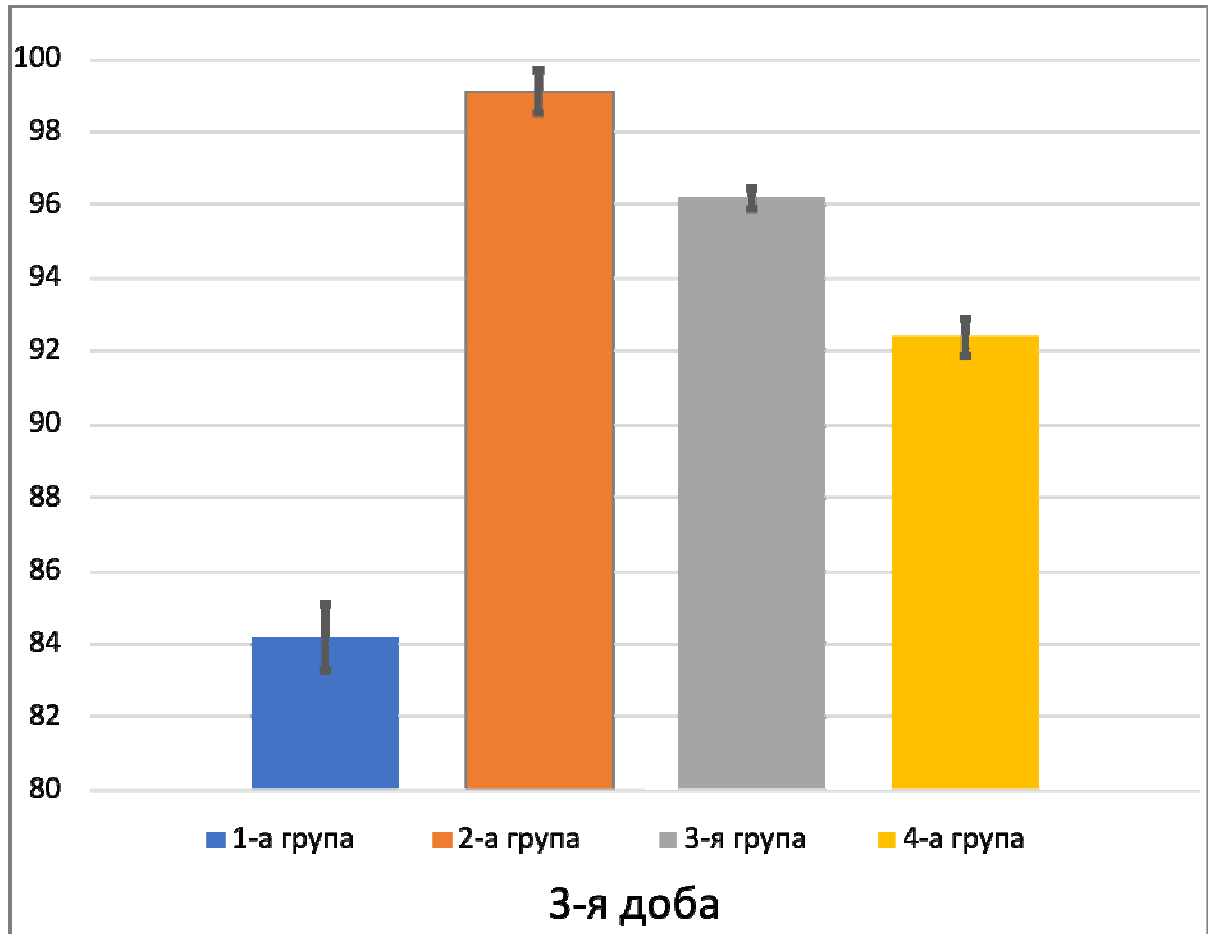
Динаміка вазоконстрикторного потенціалу у тварин, яким моделювали каловий перитоніт та аналіз ефективності способів його корекції на 1-у добу експерименту



Динаміка вазоконстрикторного потенціалу у тварин, яким моделювали каловий перитоніт та аналіз ефективності способів його корекції на 3-ю добу експерименту



Динаміка рівня фактора Віллебранда у тварин, яким моделювали каловий перитоніт та аналіз ефективності способів його корекції на 1-у добу експерименту



Динаміка рівня фактора Віллебранда у тварин, яким моделювали каловий перитоніт та аналіз ефективності способів його корекції на 3-ю добу експерименту

АНОТАЦІЯ

Перитоніт на сьогоднішній день є одним з найбільш важких ускладнень гострих запальних захворювань органів черевної порожнини із високим відсотком летальності. Зарубіжні автори наводять цифри летальності при розлитих формах перитоніту в межах – 20 – 25 %. Протягом перших 5 років після перенесеного перитоніту у 35% пацієнтів виникають ускладнення з боку судинного дисметаболізму, з яких 65% помирають протягом 10 років. Ендотеліальна дисфункція була визначена В.С.Савельєвим (2009) головною причиною серцево-судинних захворювань і смерті від них у пацієнтів після перенесеного перитоніту.

Мета дослідження: експериментально визначити патофізіологічні взаємозв'язок ендотеліальної дисфункції при каловому перитоніті щурів та методи її корекції.

Завдання дослідження:

1. Визначити функціональний стан ендотелію при експериментальному перитоніті – проаналізувати рівень фактора Віллебранда та ендотеліну-1.
2. Визначити динаміку ЛШ та ЕП як маркерів інтоксикації, спричиненої змодельованим перитонітом
3. Дослідити зміни вазоконстрикторно-вазодилататорного потенціалу в динаміці розвитку експериментального перитоніту
4. Визначити оптимальний комплексний підхід до корекції можливих судинних катастроф під час калового перитоніту

Об'єкт дослідження: ендотеліальна дисфункція судин при експериментальному перитоніті

Предмет дослідження: ендотелій судин, проникність судинної стінки, вміст фактора Віллебранда, ендотеліну-1 у крові експериментальних тварин та еритроцитарний індекс інтоксикації.

Методи дослідження: патофізіологічні, біохімічні, статистичні.

У дослідженні були використані білі щури, самці лінії Вістар. Відповідно до задач, тварини були розподілені на 4 групи:

1 група – 10 інтактних тварин

2 група – 10 щурів зі змодельованим каловим перитонітом.

3 група – 10 щурів зі змодельованим каловим перитонітом з подальшими антибіотикокорекцією та санацією розчином хлоргексидину

4 група – 10 щурів зі змодельованим каловим перитонітом з подальшими антибіотикокорекцією, санацією хлоргексидином та корекцією ендотеліальної дисфункції за допомогою використання донатора оксиду азоту (7% розчин L-аргініну).

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

Проводили забір крові для біохімічного дослідження наступних показників: вмісту фактора Віллебранда, ендотеліну-1; визначали еритроцитарний індекс інтоксикації.

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.).

Ендотеліальна дисфункція є ключовим патогенетичним чинником розвитку судинних катастроф після перенесеного експериментального перитоніту.

Встановлене значне підвищення рівня фактора Віллебранда та ендотеліну-1 у судинному руслі тварин ($p < 0,001$), що свідчить про порушення функцій та структури ендотелію під час експериментального перитоніту.

Досліджено, що під час експерименту значно підвищилася концентрація у крові ендотеліну-1 ($p < 0,001$), тобто зріс вазоконстрикторний потенціал судин.

Доведена ефективність застосування донатора оксиду азоту у складі комплексної корекції перитоніту та дисфункції ендотелію, як його ускладнення.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше була надана комплексна оцінка розвитку ендотеліальної дисфункції при перитоніті в експерименті та обґрунтований експериментальний спосіб її корекції.

Вперше показано, що в патогенезі перитоніту значно підвищується вазоконстрикторний потенціал судин, про що свідчить значне підвищення ендотеліну-1 у тварин, яким моделювали каловий перитоніт.

Доведено, що розвиток експериментального калового перитоніту патологічно впливає на функціональний стан судин на кожному із етапів дослідження. Вперше виявлені значні зміни рівня фактора Віллебранда, як маркера ендотеліальної дисфункції в динаміці розвитку змодельованого перитоніту.

Вперше доведена ефективність донатора оксиду азоту у складі комплексної корекції перитоніту та дисфункції ендотелію, як його ускладнення.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дають можливість змоделювати експериментальний каловий перитоніт та його ускладнення у вигляді дисфункції ендотелію. Дані, отримані при моделюванні перитоніту та спричиненої ним ЕД без корекції розширили уявлення про патогенез досліджуваної патології, що є корисним, як для науковців в галузі патологічної фізіології, так і для практикуючих лікарів

Отримані результати дають можливість патогенетично обґрунтувати корекцію ендотеліальної дисфункції при експериментальному перитоніті та профілактику можливих ускладнень даної патології. Результати досліджень розкривають патогенез перитоніту і створюють передумови до розробки рекомендацій для клінічної хірургії з метою запобігання зазначених ускладнень.

Позитивний коригуючий ефект від задіяних в ході експерименту складових корекції є суттєвим підґрунтям для подальших досліджень, як функціонального стану судин, так і профілактики поліорганної недостатності, як складової частини ускладнень перитоніту.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, експериментальний перитоніт, ендогенна інтоксикація, корекція, донатор оксиду азоту, фактор Віллебранда, ендотелін-1, еритроцитарний індекс інтоксикації.

Обсяг роботи –28 сторінок,

Кількість додатків – 6, таблиць - 3

Кількість наукових джерел – 30