МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МАНДРІЄВСЬКА НАТАЛІЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 611-092:612(042.3/4)

РОЛЬ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОЇ ТА АСКОРБАТНОЇ СИСТЕМ У ПАТОГЕНЕЗІ ЗАПАЛЕННЯ

14.03.04 — патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

ОДЕСА — 1997

616-092

ЛННБ України ім.В.Стефаника
00751787 (Z)

Дисертацією є рукопис.
Робота виконана в Одеському державному медичному університеті МОЗ України та 411 Одеському окружному військовому госпіталі ОдВО МО України

Науковий керівник — доктор медичних наук, професор ***Годлевський Леонід Семенович***, Одеський державний медичний університет, професор кафедри нормальної фізіології

Науковий консультант — Заслужений лікар України, кандидат медичних наук ***Костюшов Володимир Васильович***, 411 Одеський окружний військовий госпіталь, начальник лабораторного відділення

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор ***Гоженко Анатолій Іванович,*** Одеський державний медичний університет, професор кафедри патологічної фізіології

доктор медичних наук, професор ***Розанов Всеволод Анатолійович,*** Одеський державний університет ім. І. І. Мечникова, професор кафедри біохімії

Провідна установа — Інститут фізіології ім О. О. Богомольця, НАН України, відділ по вивченню гіпоксичних станів, м. Київ

Захист відбудеться "___"_____1997 року о ___годині на засіданні спеціалізованої ради Д41.600.01 Одеського державного медичного університету (270100, м. Одеса, пров. Валіховський, 2)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Одеського державного медичного університету (270100, м. Одеса, пров. Валіховський, 2)

Автореферат розісланий "__"_____1997 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент — ***Рожковська Н. М.***

АВ-38,835

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Запалення є універсальною формою відповіді організму на пошкодження і здавна привертало увагу дослідників (Ерюхин И. А. и соавт., 1989). Ця реакція сформувалась як двоєдиний процес, в якому завжди діють елементи захисно-пристосувального та пошкоджуючого порядку (Н. Н. Зайко, Ю. В. Биць, 1995). Характер та співвідношення їх залежать, у першу чергу, від опірності організму, яка значною мірою визначається станом фізіологічних систем неспецифічної резистентності, надійності (запасом міцності) механізмів адаптації (В. В. Соколовский, 1993).

Згідно з існуючими уявленнями, вплив патогенних факторів на неспецифічну резистентність організму, важливим компонентом якої є стан антиоксидантної системи (АОС), значною мірою здійснюється завдяки модифікації окислювально-відновлювальних реакцій в тіол-дисульфідній та аскорбатній системах, а також процесів, що впливають на рівень антиоксидантів ліпідної природи, зокрема α-токоферолу (В. В. Соколовский, 1984). Тіол-дисульфідна та аскорбатна окислювально-відновлювальні системи та α-токоферол як компоненти неферментативної ланки АОС, захищають біосубстрати організму від окислення (Ф. З. Меєрсон, 1984, В. В. Соколовский, 1988, K. F. Gey; 1987, V. E. Kagan, 1989, K. Mukai et al., 1989). Тому порушення з боку зазначених компонентів неферментативної ланки АОС може скласти патогенетичну основу механизмів пошкоджень енергетичного обміну, стійкості нативної конформації різних білків, мембранної проникності, що, в свою чергу, обумовлює зміни найважливіших функцій організму, а саме: серцевої діяльності, регуляції тонусу кровоносних судин та їх проникності, мікроциркуляції, процесів тканинного дихання, розмноження та росту клітин, яким відводиться важлива роль в патогенезі гострих запальних процесів (Н. К. Артюшенко, 1985, А. Г. Шаргородский, 1987, Д. И. Щербатюк, 1988, J. Shinke et al., 1987, R. E. Abbott, 1988, S. Ganesan et al., 1988, P. L. Gutierres, 1988).

Таким чином, виникнення та розвиток гострого запалення значною мірою може залежати від функціональної повноцінності АОС організму. Однак до нашого часу проблема вивчення функціонального стану вищезгаданих компонентів АОС організму (тіол-дисульфідної та аскорбатної окислювально-відновлювальних систем, α-токоферолу) та патогенетичного значення їх змін при го-

стрих запаленнях потребує подальшого розвитку і є важливим медико-біологічним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Одеського державного медичного університету (№ держреєстрації UA 01001966P).

Мета і завдання дослідження. Обгрунтування функціональної ролі окремих компонентів неферментативної ланки АОС організму (тіол-дисульфідної та аскорбатної окислювально-відновлювальних систем, α-токоферолу) в патогенезі гострих запальних процесів за експериментальних та клінічних умов при ураженні м'яких тканин різного ступеню вияву і патогенетичне обгрунтування методів їх корекції.

Завдання дослідження. Для досягнення мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Вивчити стан окислювально-відновлювальної рівноваги в тіол-дисульфідній та аскорбатній системах і визначити рівень α-токоферолу в крові при гострих запальних процесах в експерименті.
2. Вивчити стан тіол-дисульфідної та аскорбатної систем і визначити рівень α-токоферолу в крові у пацієнтів при гострих запальних процесах м'яких тканин.
3. Провести порівняльний аналіз змін стану тіол-дисульфідної та аскорбатної окислювально-відновлювальних систем та рівня α-токоферолу в крові у відповідності до важкості патологічного процесу.
4. Розробити математичну модель, яка описує закономірності функціональних зрушень тіол-дисульфідної та аскорбатної окислювально-відновлювальних систем організму за умов різного ступеня виразності гнійно-септичних уражень м'яких тканин.
5. Експериментально обгрунтувати доцільність використання медикаментозних препаратів, які мають антиоксидантні властивості, в комплексній терапії гострих запальних процесів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше отримано комплексні дані щодо стану оксилювально-відновлювальної рівноваги в тіол-дисульфідній та аскорбатній системах, рівня α-токоферолу, інтенсивності процесів вільнорадикального окислення (ВРО) в крові при гострих запальних процесах. Показано принципово подібні закономірності виникнення та розвитку асептичного

запального процесу за експериментальних умов та інфекційного ураження м'яких тканин за клінічних умов. Виявлена залежність зрушень компонентів неферментативної ланки АОС від тяжкості перебігу запалення. В серії експериментальних досліджень на тваринах встановлено протизапальний ефект застосування комбінації антиоксидантних препаратів — 5% розчину унітіолу та 5% розчину натрієвої солі аскорбінової кислоти. Обгрунтована доцільність використання вказаних фармакологічних препаратів з метою патогенетичного лікування гострих запальних процесів.

Вперше експериментально обгрунтовані методи визначення функціонального стану компонентів неферментативної ланки АОС крові для використання їх в якості критеріїв оцінки ступеня важкості та ефективності терапії, а також для прогнозування перебігу запальних процесів.

Практичне значення одержаних результатів. Визначення в крові відновлених й окислених форм тіолів та аскорбінової кислоти з вирахуванням коефіцієнтів SH/SS та ФК/ОФ, концентрації α-токоферолу, малонового диальдегіду (МДА), а також стійкості ліпопротеїнових комплексів (ЛПК) запропоновано як додаткові діагностичні та прогностичні лабораторні тести для характеристики виразності гострих запальних процесів та ефективності їх лікування. Експериментально обгрунтована доцільність використання антиоксидантних препаратів для лікування гострих запальних процесів.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведені всі експериментальні та клінічні дослідження, статистично оброблено отримані результати, проведено їх обговорення та сформульовано висновки і практичні рекомендації.

Основні положення, що виносяться на захист:

1. Тяжкість перебігу гострих запальних процесів пов'язана з функціональним станом неферментативної ланки антиоксидантної системи, зокрема, тіол-дисульфідної та аскорбатної окислювально-відновлювальних, а також вмістом α-токоферолу.

2. Установлення концентрацій окислених та відновлених форм тіолів та аскорбінової кислоти, рівня α-токоферолу, МДА та стійкості ЛПК у крові при гострих запаленнях можуть використовуватись як додаткові діагностичні тести при важкості перебігу та ефективності лікування гострих запалень.

3. Застосування антиоксидантів — 5% унітіола та 5% розчину натрієвої солі аскорбінової кислоти значно знижує виразність

запалення в експерименті, зокрема має протинабряковий ефект і є фактором підвищення неспецифічної резистентності організму.

Апробація результатів дисертації. Про результати досліджень повідомлено на засіданні Одеської міської спілки терапевтів (листопад, 1994), на засіданні Одеського міського товариства хірургів (жовтень, 1996), на спільному засіданні кафедр екстремальної та військової медицини та госпітальної терапії ОДМУ (квітень, 1997), на спільній науково-практичній конференції ОДМУ та 411 Окружного військового госпіталю (червень, 1997).

Публікації. Основні положення дисертації викладено в одній методичній рекомендації, дев'яти наукових статтях та двох патентах.

Структура й обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, описання методів досліджень, 4 розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій. Робота викладена на 147 сторінках друкарського тексту, ілюстрована 19 малюнками та 38 таблицями. Покажчик літератури містить 178 джерел, серед яких — 92 іноземною мовою.

ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

Матеріал та методи досліджень

В основу досліджень покладено результати клінічних спостережень за 152 хворими на гострі запальні процеси м'яких тканин, що знаходились на лікуванні в 411 ОВГ з 1991 по 1996 роки з абсцесами та флегмонами різної локалізації. Класифікація окремих форм цих захворювань проводилась згідно з загальноприйнятими класифікаційними ознаками (В. И. Стручков и соавт., 1984). Із загальної кількості обстежених хворих 40 осіб (26,32%) знаходились на лікуванні з діагнозом гострого запалення м'яких тканин, ускладненого абсцесами м'яких тканин різної локалізації, та 112 осіб (73,68%) — з флегмонами різної локалізації.

Контрольну групу склало 40 практично здорових осіб. Із них — 22 жінки (55%) та 18 чоловіків (45%). Вік обстежених коливався від 22 до 55 років і в середньому склав у жінок — 32,1 ± 0,89 та у чоловіків — 35,5 ± 1,15 років.

Стан тіол-дисульфідної системи суцільної крові та сироватки крові вивчали за методом амперометричного титрування (АМТ) за Koltnoff, Harris (1946). Стан аскорбатної окислювально-відновної системи вивчали в сироватці крові за методом В. В. Соколовського і співавт. (1974) і при цьому вираховували коефіцієнт АК/ОФ. Вміст α-токоферолу в сироватці крові визначали флюорометричним методом за Р. Ч. Черняуксене і співавт. (1984). Визначали міцність звязків ліпідів з білками в ліпопротеїнових комплексах сироватки крові за методом Л. Л. Делямуре (1968).

Експериментальну частину досліджень виконано на 38 білих щурах-самцях масою 180-250 г. Гострий набряк м'яких тканин викликали шляхом підшкірного застосування в задню лапу флогогенного агента — 0,3% суспензії арахідонової кислоти в "Твін-80" об'ємом 0,1 мл. За 20 хв. до введення кислоти застосовували внутрішньо-м'язово антиоксидантні препарати: 5% розчин унітіолу (5 мг/кг) та 5% розчин натрієвої солі аскорбінової кислоти (2 мг/кг). Тваринам контрольної групи застосовували введення аналогічної дози фізіологічного розчину NaCl.

Виразність набряку оцінювали за допомогою плетизмографа, адаптованого до малого за розмірами об'єкта досліджень, і при цьому вираховували показник співвідношення об'єму лапки щура після введення флогогенного агента (V2) до вихідного об'єму (V1), котрий умовно брали за одиницю. Результати вимірювання (V2/V1) виражали в умовних одиницях. Вимірювання здійснювали протягом кожних 30 хв з моменту застосування флогогенного агента.

В експериментальних тварин також досліджували стан тіол-дисульфідної, аскорбатної окислювально-відновлювальних систем, а також стійкість ліпопротеїнових комплексів до застосування арахідонової кислоти та через 90 і 180 хв з моменту її введення.

Всі отримані результати обробляли статистично з використанням параметричних та непараметричних критеріїв оцінки відмінностей, що прийняті в медико-біологічних дослідженнях.

Функціональний стан компонентів антиоксидантної системи крові хворих, що мають абсцеси м'яких тканин

На стаціонарному лікуванні під нашим наглядом знаходилось 40 хворих з абсцесами верхніх та нижніх кінцівок.

У суцільній крові хворих спостерігалось збільшення сумарного вмісту небілкових SH- та SS-груп на 16,32% у порівнянні з контролем. Одночасно знижувався рівень SH-груп у всіх фракціях суцільної крові хворих (небілкових на 17, 83%, білкових — на 6,98%, загальних — на 8,55%) та підвищувалась концентрація SS-груп (небілкових — на 136,17%, білкових — на 16,56%, загальних — на 30,03%) ($P<0,001$). Цим визначалось зменшення величини коефіцієнта SH/SS, який характеризує стан окислювально-відновлювальної рівноваги в тіол-дисульфідній системі суцільної крові хворих (небілкового — в 2,92, білкового — в 1,22, загального — в 1,44 рази) ($P<0,001$).

Подібний характер змін SH- та SS-груп було визначено в сироватці крові хворих з абсцесами. Так, у порівнянні з контролем у хворих визначалось зниження (на 26,31%) рівня тіолових та підвищення (на 38,39%) концентрації дисульфідних груп. Результатом цього було зменшення в 1,89 разів величини тіол-дисульфідного коефіцієнта.

У порівнянні з контролем у хворих спостерігалось збільшення (на 6,98%) сумарного вмісту редукованої та окислених форм аскорбінової кислоти (АК+ОФ). На цьому фоні зменшувалась (на 25,8%) концентрація редукованої АК та значно підвищувався сумарний вміст (на 37,87%) її окислених похідних (ОФ) як за рахунок ДАК — на 25,89%, так і ДКГК — на 46,10%. В результаті цього знизилась в 1,75 разів величина коефіцієнта АК/ОФ. Всі дані достовірно відрізнялись від таких в контролі при $P<0,001$.

Стан α-токоферолу в сироватці крові хворих з абсцесами характеризувалось зниженням його концентрації на 15,71% у порівнянні з контролем ($P<0,001$). Одночасно реєструвалося збільшення (на 40,39%) вмісту МДА ($P<0,001$). Міцність звязку "ліпід-білок" в ЛПК у хворих з абсцесами зменшувалось в 1,45 разів ($P<0,001$).

Функціональний стан компонентів антиоксидантної системи крові хворих з флегмонами м'яких тканин різних локалізацій

В умовах стаціонару під наглядом знаходилось 112 хворих з флегмонами м'яких тканин.

Флегмони верхніх кінцівок були у 13 осіб (11,61%), нижніх кінцівок — у 99 (88,39%) хворих. При цьому у 55 хворих (49,1%) осередок запалення локалізувався в поверхневих та у 26 хворих

(23,22%) — в глибоких клітковинних просторах. Флегмони двох та більше клітковинних просторів нижніх кінцівок були у 31 хворого (27,68%).

У суцільній крові хворих з поверхневими флегмонами, порівняно з контрольною групою, відмічалось збільшення сумарного вмісту SH- та SS-груп на 38,85%. На цьому фоні знижувався рівень тіолів як у небілковій, так і в білковій фракціях суцільної крові (небілкових — на 33,08%, білкових — на 14,03%, загальних — на 16,79%) і зростав вміст дисульфідів (небілкових — на 291,35%, білкових — на 32,57%, загальних — на 61,73%), що призвело до зменшення тіол-дисульфідних коефіцієнтів (небілкового — в 5,46, білкового — в 1,47 та загального — в 1,94 разів). Всі дані достовірно відрізнялись від таких в контролі при $P<0,001$.

Разом з цим у сироватці крові хворих виявлено зниження (на 40,21%) рівня білкових SH-груп та підвищення (на 67,49%) концентрації білкових SS-груп. Результатом цього стало зниження в 2,68 разів білкового коефіцієнта SH/SS. Всі дані достовірно відрізнялись від таких в контролі при $P<0,001$.

Зміни в аскорбатній окислювально-відновлювальній системі сироватки крові хворих, у порівнянні з контролем характеризувались збільшенням (на 20,92%) сумарного вмісту редукованої та окислених форм аскорбінової кислоти (АК+ОФ). При цьому, якщо концентрація редукованої форми АК різко зменшувалась (на 38,1%), то вміст її окислених похідних збільшувався (на 77,26%) як за рахунок дегідроаскорбінової (на 62,95%), так і дикетогулонової (на 87,17%) кислот. Цим пояснюється зниження в 2,79 разів величини коефіцієнта АК/ОФ. Всі дані достовірно відрізнялись від таких в контролі при $P<0,001$.

Крім того, в сироватці крові хворих визначено зменшення (на 29,51%) рівня α-токоферолу та різке збільшення (на 82,13%) концентрації МДА, а також дестабілізацію ліпопротеїнових комплексів, що виявляється зниженням в 1,98 разів міцності зв'язку "ліпід-білок" в ЛПК у порівнянні з контролем.

При розгляді отриманих результатів щодо функціонального стану антиоксидантної системи у хворих з глибокими флегмонами перш за все звертають на себе увагу виявлені зміни в тіол-дисульфідному обміні як в низькомолекулярній фракції, так і в білках крові. Так, сумарний вміст низькомолекулярних тіолових та дисульфідних груп у суцільній крові хворих, порівняно з контролем, зростало на 67,53%, при цьому знижувався (на 48,5%) вміст SH-груп та одночасно підвищувався (на 474,76%) вміст небілкових

SH-груп, що приводило до значного зменшення — в 10,6 разів — величини небілкового тіол-дисульфідного коефіцієнта.

В білковій фракції суцільної крові визначено тенденцію до підвищення (на 5,39%) рівня SH-груп та різке збільшення (на 64,59%) вмісту SS-груп. В 1,56 разів знижувалась величина тіол-дисульфідного коефіцієнта.

Поруч з цим була помітна тенденція до зниження (на 2,41%) рівня загальних сульфгідрильних груп та виразне збільшення (на 110,81%) концентрації загальних дисульфідних груп, чим визначалось зменшення в 2,18 разів величини загального тіол-дисульфідного коефіцієнта. В сироватці крові хворих виявлено зниження (на 55,89%) рівня білкових сульфгідрильних груп та підвищення (на 99,29%) вмісту білкових дисульфідних груп. Результатом цього стало зменшення в 4,4 рази величини коефіцієнта SS/SH.

Зміни в аскорбатній окислювально-відновлювальній системі, порівняно з контролем, характеризувалось збільшенням (на 29,68%) сумарного вмісту всіх форм аскорбінової кислоти. Причому, концентрація редукованої форми АК різко зменшувалась (на 55,55%), а її оксипохідних, навпаки, збільшувалась: ДАК — на 100% та ДГК — на 112,83%. Відповідно підвищувався (на 107,58%) і рівень сумарного вмісту окислених форм АК, внаслідок чого в 4,52 разів зменшувалась величина АК/ОФ.

В сироватці крові хворих, порівняно з контролем визначалось помірне (на 41,89%) збільшення вмісту α-токоферолу та підвищення (на 156,43%) концентрації МДА, а також зниження в 2,5 разів міцності звязку "ліпід-білок" в ЛПК.

У суцільній крові хворих з флегмонами двох та більше клітковинних просторів, у порівнянні з контролем, виявлено збільшення загальної кількості небілкових SH- та SS-груп — на 92,25%. Одночасно було визначено зниження (на 67,91%) вмісту небілкових дисульфідних груп. Наслідком цього було зменшення в 23,19 разів небілкового тіол-дисульфідного коефіцієнта.

Разом з цим спостерігалось підвищення концентрації білкових сульфгідрильних (на 9,84%) та дисульфідних (на 83,56%) груп. При цьому величина білкового тіол-дисульфідного коефіцієнта зменшувалась в 1,68 разів. Крім того, у суцільній крові хворих виявлено тенденцію до зниження (на 1,42%) рівня загальних SH-груп та різко виражене збільшення (на 150,92%) вмісту загальних SS-груп, результатом чого було зменшення в 2,58 разів величини загального тіол-дисульфідного коефіцієнта.

Зміни стану окислювально-відновної рівноваги в білковій тіол-дисульфідній системі сироватки крові хворих характеризувалось зниженням (на 67,83%) концентрації тіолових та підвищенням (на 133,21%) кількості сульфгідрильних груп, наслідком чого стало зменшення в 7,45 разів величини білкового тіол-дисульфідного коефіцієнта.

Зрушення окислювально-відновлювального гомеостазу тієї ж спрямованості були визначені в аскорбатній системі сироватки крові. Зокрема, у порівнянні з контролем у хворих з флегмонами двох та більше клітковинних просторів на тлі збільшення (на 41,86%) всіх форм аскорбінової кислоти (АК+ОФ) одночасно знижувався (на 66,08%) рівень редукованої форми АК та зростав (на 143,96%) сумарний вміст її оксипохідних (ОФ) за рахунок збільшення ДАК — на 129,62% та ДКГК — на 153,88%. Цим пояснюється зменшення в 6,79 разів величини коефіцієнта АК/ОФ.

Разом з цим визначалось зменшення (на 56,06%) вмісту α-токоферолу та підвищення (на 249,21%) концентрації МДА. Міцність звязку "ліпід-білок" в ЛПК сироватки крові хворих, порівняно з контролем, знижувалась в 3,19 разів ($P<0,001$).

Вплив унітіолу та аскорбінової кислоти на стан тіол-дисульфідної та аскорбатної систем при запаленні м'яких тканин у експериментальних тварин

Через 30 хв після застосування арахідонової кислоти об'єм лапки у порівнянні з вихідними даними збільшувався на 18%, через 90 хв — на 36%, а через 180 хв — на 42,5% ($P<0,001$).

Втім, у тварин експериментальної групи, котрим здійснювали попереднє введення 5% розчину унітіолу (5 мг/кг) та 5% розчину аскорбінової кислоти (2 мг/кг), через 30 хв з моменту застосування арахідонової кислоти об'єм лапки складав лише 106%, через 90 хв — 112,5% та через 180 хв — 115% у порівнянні з контролем ($P>0,05$).

Вивчення стану тіол-дисульфідної та аскорбатної систем показало, що сумарний вміст небілкових SH- та SS-груп через 90 хв після застосування арахідонової кислоти збільшувався на 33,51%, тоді як через 180 хв загальна кількість небілкових SH- та SS-груп знижувалась, але все ж таки залишалась більшою за контрольну на 11,62%.

Через 90 хв з моменту провокації запалення виявлено збільшення небілкових (на 19,14%) та зменшення білкових (на 19,15%), а також загальних (на 15,87%) сульфгідрильних груп. У подальшому через 180 хв їх вміст значно зменшувався у всіх фракціях крові у порівнянні з вихідним рівнем (небілкових — на 25,88%, білкових — на 26,48% та загальних — на 26,42%). З розвитком набряку тканин зростав рівень SS-груп через 90 хв — небілкових на 81,85%, білкових — на 39,12% та загальних — на 42,16% і через 180 хв — небілкових на 137,81%, білкових — на 56% та загальних — на 61,83%. Зменшувався у порівнянні з контролем коефіцієнт SH/SS: через 90 хв — небілкового в 1,67, білкового — в 1,77 та загального — в 1,74 разів, а через 180 хв — небілкового в 3,58, білкового — в 2,18 та загального в 2,28 разів.

Вивчення стану аскорбатної окислювально-відновлювальної системи в сироватці крові довело, що через 90 хв після застосування арахідонової кислоти вміст всіх форм АК збільшувався на 68,57%, в той час як через 180 хв виникало зниження, хоча все ще показники були більші за контрольний — на 50,29%. За цих умов вміст редукованих форм АК через 90 хв від моменту початку експерименту зростав на 29,41%, а через 180 хв, навпаки, значно знижувався — на 37,65% у порівнянні з вихідним рівнем. В ті ж терміни спостерігалось виразне збільшення окислених форм АК: через 90 хв на 105,56% та через 180 хв — на 133,33%.

Зрушення окислювально-відновлювальної рівноваги в бік окислених форм приводило до зменшення величин коефіцієнтів АК/ОФ: через 90 хв в 1,48 та через 180 хв — у 3,58 разів.

Міцність зв'язку "ліпід-білок" в ЛПК через 90 хв після застосування флогогенного агента знизилась у 1,73 рази та через 180 хв — в 2,36 разів у порівнянні з контролем ($P<0,001$).

На фоні використання антиоксидантів, порівняно з вихідним рівнем, сумарний вміст низькомолекулярних тіолів у суцільній крові через 90 хв з моменту застосування арахідонової кислоти зростав на 40,59%. Разом з тим, через 180 хв, хоча і відмічалась тенденція до зниження загальної кількості небілкових SH- та SS-груп, їх вміст залишався вищим за вихідний рівень на 37,28%. Через 90 хв вміст небілкових SH-груп значно зростав — на 39,44%, а через 180 хв, навпаки, знижувався, але все ж таки залишався на 33,08% вищим за контрольний.

Вміст білкових SH-груп в динаміці розвитку набряку зменшувався: через 90 хв на 2,59% та 180 хв — на 3,94%.

Рівень загальних SH-груп в крові тварин через 90 хв та 180 хв істотно не змінювався.

Вміст SS-груп на протязі спостереження, у порівнянні з контролем, лінійно підвищувався у всіх фракціях суцільної крові, — через 90 хв: небілкових — на 43,97%, білкових — на 6,83% та загальних — на 9,67%, а через 180 хв — небілкових на 49,54%, білкових — на 9,93% та загальних — на 12,95%. При цьому спостерігалось незначне зменшення величин коефіцієнтів SH/SS: через 90 хв — небілкового в 1,05, білкового — в 1,11 та загального в 1,09 разів, а через 180 хв — небілкового в 1,18, білкового — в 1,16 та загального — в 1,15 разів у порівнянні з контролем.

Через 90 хв від моменту застосування арахідонової кислоти сумарний вміст АК та її ОФ збільшувався на 67,53% у порівнянні з контролем. Разом з цим, через 180 хв спостерігалась тенденція до зниження сумарного вмісту всіх форм аскорбінової кислоти (АК+ОФ), однак їх концентрація залишалась на 58,24% більшою за вихідний рівень. Вміст окислених форм аскорбінової кислоти збільшувався через 90 хв на 69,57% та через 180 хв — на 78,26%. В результаті цього незначно зменшувалась величина коефіцієнта АК/ОФ: через 90 хв в 1,11 та через 180 хв — в 1,29 разів.

Через 90 хв знижувалась стабільність ЛПК в 1,17 та через 180 хв — в 1,32 разів у порівнянні з контролем.

Таким чином, отримані дані свідчать про значні зрушення в небілковій тіол-дисульфідній системі суцільної крові хворих з абсцесами та флегмонами м'яких тканин. Зростання сумарного вмісту небілкових тіол-дисульфідних фракцій у суцільній крові хворих може бути обумовленим вивільненням низькомолекулярних сполук від їх зв'язків з білками та виходом їх з клітин. Разом з тим, підвищення сумарного вмісту небілкових SH- та SS-груп, можливо, пов'язане і з посиленням їх синтезу.

Зменшення вмісту SH-груп у небілковій фракції суцільної крові є наслідком їх окислювальної модифікації, про що свідчить одночасне збільшення кількості SS-груп. Разом з тим встановлений факт виразного зрушення процесів у бік переважання окислених форм може бути також пов'язаний не лише з посиленням окислення, але й порушенням процесів редукції окислених форм завдяки зниженню ролі антиоксидантів.

Виявлений факт зміни стану небілкової тіол-дисульфідної системи, котра захищає SH-групи білків від впливу агентів, які їх окислюють, задовільно пояснює причини порушень у білковій тіол-дисульфідній фракції суцільної крові хворих. За умов зниження потужності АОС визначене нами зниження вмісту білкових SH-груп та збільшення числа SS-груп при абсцесах та флегмонах ви-

никає за рахунок оксилювальної модифікації SH-груп, внаслідок чого змінюється стерична конфігурація білкової молекули. Подібні зрушення мають місце і з боку сироватки крові хворих.

Окислювальна модифікація поширюється також і на аскорбатну оксилювально-відновлювальну систему, що може пояснюватись вивільненням АК з її основного депо — наднирників та наступним перерозподілом в тканинах, що може бути викликано стресом. Крім того, внаслідок змін конформації білкових молекул порушується міцність зв'язку АК з білками (аскорбігену), що також викликає підвищене вивільнення АК. Також відомо, що відновлений глутатіон редукує ДАК в АК (Г. В. Белоус, 1954). За умов зменшення вмісту відновлених форм небілкових тіолів та збільшення вмісту їх окислених форм, що визначено нами в крові хворих на гострі запалення м'яких тканин, процес редукції АК уповільнюється.

Зниження концентрації α-токоферолу в сироватці крові хворих є наслідком його окислювальної модифікації, яка обумовлена посиленням процесів ПОЛ, що підтверджується підвищенням рівня МДА в сироватці крові хворих. Крім того, дефицит α-токоферолу може бути пов'язаний і з пригніченням його синтезу, особливо за умов тяжкого перебігу захворювання.

Виявлене при дослідженні порушення міцності ЛПК може бути пов'язане, по-перше, з розривом зв'язку між їх компонентами (Т. Ф. Атянина, 1972) і, по-друге, з модифікацією білкової чи ліпідної субодиниць. Модифікаційні механізми, таким чином, можуть відповідати за зниження міцності ЛПК, які, як структурні компоненти клітинних мембран (В. В. Соколовський, 1971), разом з тим свідчать про підвищення їх проникності за умов виникнення гострого запалення.

Позитивний антифлогогенний ефект застосування 5% розчину унітіолу та 5% розчину натрєвої солі аскорбінової кислоти пояснюється збільшенням буферної ємкості АОС, відновленням вихідної проникності мембран, що й забезпечує протинабряковий та протизапальний ефект препаратів.

Використання математичного моделювання з метою діагностики важкості гострих запальних захворювань м'яких тканин

Результати дисперсійного аналізу та математичного моделювання підтверджують справедливість висновків щодо важливого значення аскорбатної, тіол-дисульфідної систем та α-токоферолу в генезі го-

стрих запальних захворювань м'яких тканин. При цьому звертає на себе увагу тісний взаємозв'язок між вищезгаданими компонентами АОС.

Отримана модель та експериментальні дані підтверджують правильність системного методичного підходу до корекції порушень в АОС при патології, яка була предметом досліджень.

Разом з можливістю використання окремих показників функціонального стану АОС, як додаткових тестів лабораторної діагностики для оцінки важкості перебігу гострого запального процесу (SH/SS, АК/ОФ, α-токоферол, МДА), є доцільним використання математичної моделі як засобу, що інтегрує розрізнені параметри компонентів АОС.

Такий підхід дозволяє проводити диференційну діагностику на системній основі та підвищити точність, інформативність та об'єктивність оцінки важкості перебігу захворювання.

ВИСНОВКИ

1. При гострих запаленнях м'яких тканин порушується функціональний стан компонентів неферментативної ланки антиоксидантної системи організму. Зрушення окислювально-відновлювальної рівноваги в тіол-дисульфідній та аскорбатній системах, дефіцит α-токоферолу та дестабілізація ліпопротеїнових комплексів на фоні інтенсифікації перекисного окислення ліпідів є важливою патогенетичною ланкою гострого запального процесу.

2. За умов розвитку гострого інфекційного запалення спостерігається зниження рівня SH-груп як суцільної крові, так і її сироватки на фоні збільшення кількості SS-груп та зменшення тіол-дисульфідного коефіцієнта (SH/SS). Ці зміни виникають як в білковій, так і в небілковій фракціях, а ступінь їх виразності відповідає ступеню важкості запального процесу, про що свідчать результати отриманих тіол-дисульфідних коефіцієнтів, котрі знижуються впродовж прогресивного збільшення важкості захворювання від абсцесів до флегмон двох та більше клітковинних просторів.

3. Зміни в аскорбатній окислювально-відновній системі залежать від важкості перебігу запалення та виявляється у вигляді збільшення вмісту окислених форм аскорбінової кислоти при зменшенні рівня редукованої форми.

4. Зниження вмісту α-токоферолу, зростання МДА та дестабілізація ліпопроотеїнових комплексів крові залежать від важкості

запального процесу і є найбільш вираженим при двох та більше флегмонах клітковинних просторів і найменшим — при абсцесах.

5. Асептичний запальний процес, який спричиняється арахідоновою кислотою, характеризується початковим збільшенням тіолів та аскорбінової кислоти з подальшим збільшенням вмісту оксипохідних цих систем та зменшенням стійкості ліпопротеїнових комплексів, що відповідає посиленню важкості перебігу запалення.

6. Математична модель розвитку гострого запального процесу, яка базується на одночасному дослідженні показників стану антиоксидантної системи — тіол-дисульфідної і аскорбатної окислювально-відновлювальних систем та α-токоферолу, а також процесів вільнорадикального окислення та стійкості ліпопротеїнових комплексів, створює можливість уточнення оцінки важкості гострих запальних захворювань м'яких тканин.

7. Залучення антиоксидантів — 5% розчину унітіолу та 5% розчину натрієвої солі аскорбінової кислоти — викликає протинабрякову дію при запальному процесі та нормалізує показники функціонального стану тіол-дисульфідної та аскорбатної окислювально-відновлювальних систем та α-токоферолу, а також процесів вільнорадикального окислення.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пропонуємо використовувати як додаткові діагностичні та прогностичні лабораторні тести для визначення важкості гострих запальних захворювань м'яких тканин показники неферментативної ланки антиоксидантної системи крові (тіол-дисульфідний та аскорбатний окислювально-відновлювальні коефіцієнти, рівень а-токоферолу), інтенсивності ПОЛ (рівень МДА) та стійкості ліпопротеїнових комплексів.

2. З метою оптимізації лабораторної діагностики пропонується використовувати отриману в результаті математичного моделювання формулу:

$$A= -0,65-0,21y1c+0,04y6-0,008y2c-0,88y5c+0,07y4c+0,0006y7-$$
$$-0,006y1a+ 1,49y5b-0,56y5a+0,002y2a+0,004e1b-0,001y2b$$

Значення, отримані при використанні формули, є такими: до 0,49 — норма, 0,50-1,49 — абсцеси, 1,50-2,49 — поверхневі флегмони, 2,50-3,49 — глибокі флегмони, 3,50 та вище — флегмони двох та більше клітковинних просторів.

ПУБЛІКАЦІЇ ОСНОВНИХ ПОЛОЖЕНЬ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

1. Оцінка стану неспецифічної резистентності організму за тіолдисульфідним співвідношенням крові (Методичні рекомендації). — Одеса: Маяк. — 1997. — 32 с.

2. Состояние тиол-дисульфидной и аскорбатной систем в раннем периоде реабилитации при гнойно-септических воспалениях // Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия. — 1997. — № 3. — С. 57-60.

3. Состояние липидных компонентов антиоксидантной системы при воспалении мягких тканей // Вестник стоматологии. — 1997. — № 1. — С. 301-303.

4. Стан ліпідних компонентів антиоксидантної системи крові при гострому запаленні // Одеський медичний журнал. — 1997. — № 1. — С. 21-22.

5. Пат. 20935 А, UA, МКИ А 61 В 10/00, G 01 № 27/26. Спосіб визначення інфаркту та пристрій для його здійснення (співавт. В. В. Костюшов, В. Н. Запорожан, В. М. Юрлов, Ю. Я. Карповський, Р. Ф. Макулькін, Є. В. Костюшов, О. Л. Тимчишин, Л. А. Костюшова, В. В. Морозкін) — № 96124935; Заявл. 27.12.96; Опубл. 07.10.97.

6. Пат. 20898 А, UA, МКИ G 01 № 33/68, G 01 № 27/26. Спосіб прогнозування кінця захворювання (співавт. В. В. Костюшов, В. Н. Запорожан, В. М. Юрлов, Ю. Я. Карповський, Є. В. Костюшов, О. Л. Тимчишин, Л. А. Костюшова, В. В. Морозкін, С. Л. Кутковець) — № 96124933; Заявл. 27.12.96; Опубл. 07.10.97.

7. Состояние показателей тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных систем при воспалении мягких тканей // В кн.: Актуальні проблеми патології. Під ред. В. М. Запорожана, В. В. Костюшова, В. М. Юрлова. — Одеса: Маяк, 1997. — Т. 2. — С. 105-112.

8. Содержание α—токоферола, малонового диальдегида и устойчивость липопротеиновых комплексов при воспалении мягких тканей // Там же. — С. 112—115.

9. Влияние унитиола и аскорбиновой кислоты на формирование воспаления мягких тканей у экспериментальных животных // Там же. — С. 115-122.

10. Применение математического моделирования при определении тяжести течения острых воспалительных заболеваний мягких тканей // Там же. — С. 44-51 (соавт. Е. Я. Карповский, В. В. Костюшов).

11. Молекулярные тиолопривные механизмы реакции антиген-антитело // Там же. — С. 89-94 (соавт. Л. А. Костюшова, В. В. Костюшов, О. Л. Тымчишин, В. В. Морозкин, С. Л. Кутковец, С. В. Байкова).

12. Изучение белкового тиол-дисульфидного редокс-потенциала сыворотки крови при прогнозировании исхода заболеваний // Там же. — С. 152-156 (соавт. О. Л. Тымчишин, В. В. Костюшов, В. М. Юрлов, Б. Я. Левин, Л. А. Костюшова, В. В. Морозкин, С. Л. Кутковец, С. В. Байкова).

АНОТАЦІЯ

Мандрієвська Н. М. Роль тіол-дисульфідної та аскорбатної систем в патогенезі запалення.— Рукопис.

Дисертація (рукопис) на пошукування наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 — патологічна фізіологія. Одеський державний медичний університет МОЗ України. Одеса, 1997.

В дисертації представлені результати досліджень щодо ролі функціонального стану окремих компонентів неферментативної ланки антиоксидантної системи організму (тіол-дисульфідної та аскорбатної окислювально-відновлювальної систем) в патогенезі гострих запалень за експериментальних умов та в клініці при розвитку місцевого запалення м'яких тканин різного ступеня виразності. Виявлена кореляція між важкістю клінічного перебігу патологічного процесу та виразністю порушень у стані вищезазначених компонентів. Результати експериментальних досліджень є патофізіологічним обгрунтуванням для використання антиоксидантних препаратів з метою комплексного лікування запальних процесів.

Ключові слова: запалення, тіол-дисульфідний обмін, математичне моделювання.

Мандриевская Н. М. Роль тиол-дисульфидной и аскорбатной систем в патогенезе воспален ия. — Рукопись.

Диссертация (рукопись) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 — патологическая физиология. Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины. Одесса, 1997.

В диссертации представлены результаты исследований, касающихся роли функционального состояния отдельных компонентов неферментативного звена антиоксидантной системы организма (тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительной систем) в патогенезе острых воспалений в экспериментальных условиях и в клинике при розвитии местного воспаления мягких тканей разной степени выраженности. Виявлена корреляция между тяжестью клинического течения патологического процесса и выраженностью нарушений в состоянии указаных компонентов. Результаты експериментальных исследований являются патофизиологическим обоснованием для использования антиоксидантных препаратов с целью комплексного лечения воспалительных процессов.

Ключевые слова: воспаление, тиол-дисульфидный обмен, математическое моделирование.

Mandrievskaya N. M. Thiol-disulfide and ascorbate systems role in the inflammation pathogenesis. — Manuscript.

Thesis is submitted in accordance to requierements for a scientific degree of candidate of medical science on the speciality 14.03.04 — Pathological Physiology. Odessa State Medical University Ministry of Health Care of Ukraine. Odessa, 1997.

The role of components on nonenzymatic antioxidative system (thiol-disulfide and ascorbate oxidative-reoxidative systems) in the pathogenesis of acute inflammations under experimental and clinical conditions of local soft tissues inflammation of different severity are presented. The correlation between severity of clinical form of inflammation and level of deteriorations in the mentioned components was determined. Such dependence was supported by mathematical model of inflammation of soft tissues development. The results of experimental investigations are in favour for antioxidant usage in complex measures for inflammations treatment.

Key words: inflammation, thiol-disulfide metabolism, mathematical modeling.

Ав 38.835

Віддруковано з оригінал-макету, виготовленого в комп'ютерному центрі видавництва "Маяк" та редакції газети "РІНО". Підписано до друку 10.10.97. Формат 60 х 90 1/16. Гарнітура "TimesDL". Ум. друк. арк. 1,00. Ум. фарбовідб. 1,25. Ум.-вид. арк. 1,07. Тираж 100 прим.

Всеукраїнське державне багатопрофільне видавництво "Маяк", редакція газети "РІНО"
270026, м. Одеса-26, вул. Жуковського, 14.