

О. В. ЛОГИНОВА¹, И. Г. КОЗЛОВ¹, Т. И. ГРИГОРЬЕВА², Н. Ю. ЛЕЩАНКИНА²,
А. А. ДЕРЯБИН², Д. Н. КУДАЕВ²

ДЕТОКСИКАЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

¹Кафедра фармакологии Российского государственного медицинского университета,
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1;

²кафедра факультетской хирургии Мордовского государственного университета,
Россия, 430000, г. Саранск, ул. Большевикская, 68. E-mail: olga.pharma888@rambler.ru

Роль эндогенной интоксикации как основополагающего фактора развития полиорганной и полисистемной недостаточности, несомненна. Основное значение в развитии эндотоксикоза при перитоните имеют мембранодеструктивные процессы – интенсификация свободнорадикального окисления липидов, активация фосфолипазной активности. Цель исследования – установить и оценить эффективность препаратов с антиоксидантным действием – производных 3-оксипиридина (эмоксипина, мексидола и этоксида) в коррекции синдрома эндогенной интоксикации при перитоните. Экспериментальные исследования были проведены на беспородных собаках. В контрольные сроки изучали интенсивность перекисного окисления липидов, активность фосфолипазы A_2 и супероксиддисмутазы, оценивали выраженность эндотоксикоза, функциональную активность и липидный спектр биомембран в тканях печени и почек. Применение производных 3-оксипиридина при перитоните показало высокую эффективность в купировании интоксикационного синдрома.

Ключевые слова: эндотоксикоз, производные 3-оксипиридина, перекисное окисление липидов, фосфолипаза A_2 , липидный спектр биомембран.

O. V. LOGINOVA¹, I. G. KOZLOV¹, T. I. GRIGORIEVA², N. Y. LESHANKINA²,
A. A. DERYABIN², D. N. KUDAEV²

DETOXICATION EFFECT OF 3-OXIPYRIDINE DRUGS IN PERITONITIS

¹Department of pharmacology, Russian state medical university,
Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova street, 1;

²department of facultative surgery, Mordovian state university,
Russia, 430000, Saransk, Bolshevistskaya street, 68.
E-mail: olga.pharma888@rambler.ru

Endogenous intoxication is the main factors of multiple organ and systemic failure. Free radical oxidation of lipids and phospholipase activity are basic factors in development of endotoxiosis. The aim of this study – to determine and state the value of effectiveness drugs with antioxidant characteristics – 3-oxipiridine derivations (emoxipine, mexidol and etoxidol) in reduction endogen intoxication syndrome in peritonitis. Experiments on dogs were done. Intensiveness of free radical lipids oxidation, activeness of phospholipase A_2 and superoxide dismutase, lipid-spectrum biomembranes of liver and kidney were studied. 3-oxipiridine derivations were high effectiveness in reduction of endogen intoxication syndrome.

Key words: endogen intoxication syndrome, 3-oxipiridine derivations, free radical lipids oxidation, phospholipase A_2 , biomembranes lipid-spectrum.

Введение

Несмотря на значительные успехи современного этапа развития медицины в лечении острого перитонита, данная хирургическая патология продолжает оставаться серьезной проблемой и характеризуется достаточно широким распространением [2, 3, 4], а также высокими показателями летальности от полиорганной недостаточности, развивающейся на фоне эндогенной интоксикации [3, 8, 10]. В последнее время концепция эндогенной интоксикации получила абсолютное признание клиницистов, так как именно эндотоксикоз в конечном итоге является основополагающим фактором развития полиорганной и полисистемной недостаточности, определяющей в подавляющем проценте случаев исход заболевания [9]. Важнейшую роль в развитии синдрома эндогенной интоксикации при перитоните играют интенсификация свободнорадикального окисления липидов и повышение фосфолипазной

активности [6], являющиеся основными факторами мембранодеструктивных процессов – дополнительного источника токсических продуктов [1, 2, 7]. Следовательно, с целью купирования синдрома эндогенной интоксикации рациональным представляется применение препаратов, обладающих способностью регулировать липидный обмен, в том числе антиоксидантного типа действия [5].

Цель исследования – установить эффективность антиоксидантов производных 3-оксипиридина (эмоксипина, мексидола и этоксида) в купировании синдрома эндогенной интоксикации при перитоните с акцентом на изучение молекулярных механизмов их терапевтического действия.

Материалы и методы

Основой работы явились хронические опыты на беспородных половозрелых собаках. Перитонит

моделировали путем введения 20%-ной каловой взвеси в брюшную полость животного из расчета 0,5 мл/кг массы под тиопентал-натриевым наркозом. В контрольные сроки (1-е, 3-и, 5-е сутки) производили забор крови, биопсию ткани печени и почек. В послеоперационном периоде осуществляли инфузионную и антибактериальную терапию. В контрольной группе оценивали функциональную активность печени и почек, выраженность эндогенной интоксикации, липидный спектр биомембран клеток, регистрировали интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ), активность фосфолипазы A_2 (FA_2) и супероксиддисмутазы (СОД) в тканях печени и почек. Интенсивность эндотоксикоза оценивали по эффективной и общей концентрации альбумина в сыворотке крови флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд» (Ю. А. Грызунов, Г. Е. Добрецов, 1994) и уровню среднемолекулярных пептидов (метод спектрофотометрии; О. И. Пикуза, Л. З. Шакирова, 1994). Фракционирование липидов осуществляли методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинах. Полярные фосфолипиды разделяли на пластинах фирмы «Merk» на стеклянной основе, нейтральные липиды фракционировали на силикагелевых пластинах для обращенно-фазной тонкослойной хроматографии. На хроматограммах липиды проявляли 10%-ным раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле. Малоновый диальдегид определяли спектрофотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой (Д. Ю. Егоров, А. В. Козлов, 1988). Активность FA_2 исследовали в среде, содержащей 10 ммоль трис- HCl -буфер (рН 8,0), 150 ммоль тритон X-100, 10 ммоль $CaCl_2$ и суб-

страт (1,2 ммоль). В качестве субстрата использовали фосфатидилхолина яичного желтка. Регистрацию каталитической активности фермента проводили по образованию свободных жирных кислот, определяемых потенциометрическим методом. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Во второй (опытной) группе аналогичные исследования выполняли на фоне лечения этоксидолом (10 мг/кг), в третьей – мексидолом (10 мг/кг), в четвертой – эмоксипином (10 мг/кг) (внутривенные введения).

Результаты исследования и их обсуждение

Экспериментальные исследования показали, что при остром перитоните развивается выраженный синдром эндогенной интоксикации, что проявилось в существенном увеличении содержания токсинов в плазме крови, снижением функциональной активности основных органов детоксикации – печени и почек.

Установлено, что применение препаратов из группы 3-окспиридина способствовало быстрому уменьшению содержания токсических продуктов в плазме крови, причем положительный детоксикационный эффект проявлялся с первых суток применения. Так, на фоне включения мексидола в терапию на данном сроке эксперимента отмечалось увеличение относительно контроля эффективной концентрации и резерва связывания альбумина на 12,14% и 15,69% ($p<0,05$) соответственно при существенном снижении индекса токсичности плазмы – на 22,75% ($p<0,05$). Достоверно при сравнении с результатами контрольной группы уменьшалось и содержание гидрофильных токсических продуктов –

Таблица 1

Некоторые биохимические маркеры функциональной активности печени при эндотоксикозе на фоне применения мексидола ($M\pm m$)

Показатель	Группа	Исходные данные	Перитонит (операция)	Послеоперационный период		
				1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
АСТ, ммоль/л*ч	I	0,99±0,03	1,73±0,07*	1,89±0,09*	1,74±0,06*	1,52±0,05*
	II			1,65±0,08*	1,38±0,05*	1,21±0,04*
АЛТ, ммоль/л*ч	I	0,83±0,02	1,52±0,06*	1,63±0,05*	1,48±0,07*	1,35±0,02*
	II			1,39±0,04*	1,20±0,03*	1,02±0,05*
Мочевина, ммоль/л	I	7,47±0,18	7,85±0,34	8,48±0,16*	7,72±0,32	7,30±0,12
	II			7,84±0,12	7,51±0,15	7,44±0,21
Креатинин, мкмоль/л	I	134,52±4,20	228,19±9,23*	234,13±4,19*	189,46±7,10*	167,52±4,89*
	II			198,24±2,56*	140,17±6,05	144,19±3,24
Общ. билирубин, мкмоль/л	I	20,02±0,51	30,15±1,18*	32,12±0,68*	30,42±1,12*	28,36±0,84*
	II			28,39±0,71*	26,13±0,65*	23,10±0,52*

Примечание: I – контрольная группа, II – опытная группа, * – достоверность различий по отношению к исходному уровню при $p<0,05$, жирный шрифт – достоверность различий по отношению к контролю ($p<0,05$).

среднемолекулярных пептидов (на 18,99%, $p<0,05$). Включение в терапию животных этоксида показало аналогичный результат, эффективность эмоксипина была выражена несколько меньше, но достоверных различий между результатами опытных групп зафиксировано не было.

Прогрессивное увеличение концентрации токсических продуктов в плазме крови контрольных животных было тесно сопряжено с расстройством функционального состояния органов детоксикационной системы при перитоните. Экспериментально установлено, что применение препаратов производных 3-оксипиридина при токсическом поражении приводило к быстрому восстановлению функционального состояния печени и купированию цитолитического синдрома. Показано, что уже на первые сутки использования этоксида отмечалось достоверное снижение содержания креатинина и общего билирубина в плазме крови – на 16,54 и 14,98% ($p<0,05$) соответственно при значительном уменьшении активности аспарагиновой и аланиновой трансаминаз – на 13,11 и 11,47% ($p<0,05$) соответственно. Сходные результаты были получены и при использовании эмоксипина и мексидола, хотя положительный эффект первого проявлялся больше на третьи сутки, тогда как мексидола и этоксида – на первые (табл. 1).

Использование апробируемых препаратов в терапии острого перитонита приводило к своевремен-

ному купированию почечной недостаточности. Так, при применении эмоксипина изменения в функционально-метаболических параметрах почек были менее выраженными. Концентрация остаточного азота в плазме крови была ниже, чем у животных контрольной группы, на 6,21–11,09% ($p<0,05$). Минутный диурез был выше данных контроля на 7,45–14,17% ($p<0,05$), показатели клубочковой фильтрации выше на 10,64–21,15% ($p<0,05$), канальцевой реабсорбции – на 10,92–28,53% ($p<0,05$). Нефропротекторное действие мексидола и этоксида проявлялось в большей степени, о чем свидетельствовало восстановление функциональной активности почек в более ранние сроки. В частности, при использовании мексидола показатели почечных проб не имели достоверных различий по сравнению с нормой после однократного введения. Таким образом, быстрое восстановление морфофункционального состояния печени и почек на фоне применения производных 3-оксипиридина способствует созданию условий для ускорения метаболизма, утилизации и выделению токсических продуктов, обуславливая снижение выраженности эндотоксикоза.

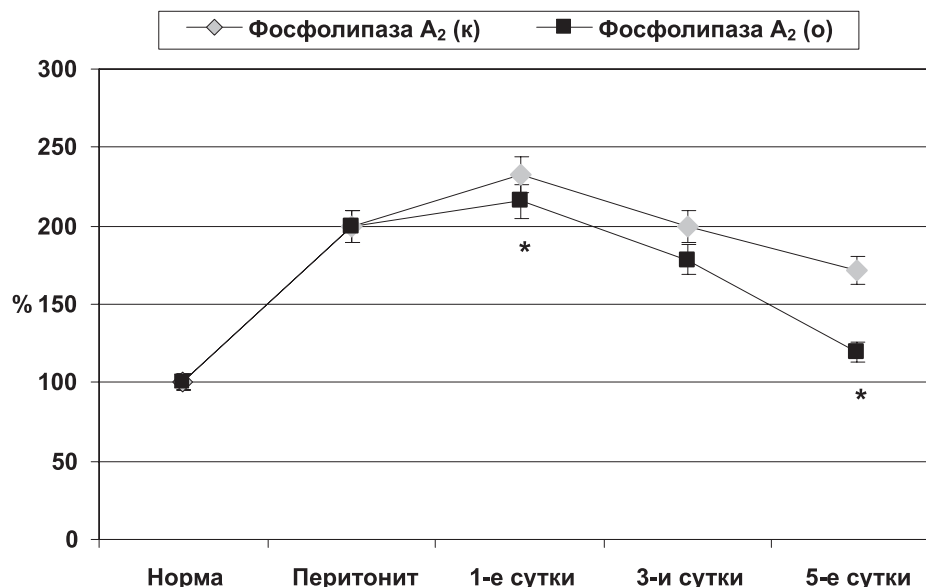
Исследования показали, что формирование дисфункциональных явлений в печени и почках при перитоните коррелировало с интенсивностью мембрано-деструктивных процессов в органах.

Таблица 2

Состав липидов (% от общего содержания липидов) в тканях печени при перитоните на фоне применения этоксида ($M\pm m$)

Показатель	Группа	Исходные данные	Перитонит (операция)	Послеоперационный период		
				1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Суммарные фосфолипиды	I	29,13 $\pm$ 1,46	20,13 $\pm$ 1,22*	19,29 $\pm$ 0,92*	23,10 $\pm$ 1,06*	26,13 $\pm$ 1,23
	II			24,12$\pm$0,71*	28,79$\pm$1,29	28,35 $\pm$ 1,48
Моноацил-глицеролы	I	3,11 $\pm$ 0,15	4,54 $\pm$ 0,13*	4,63 $\pm$ 0,19*	3,45 $\pm$ 0,18	3,25 $\pm$ 0,16
	II			3,91$\pm$0,16*	3,54 $\pm$ 0,10	3,28 $\pm$ 0,14
Холестерол	I	26,08 $\pm$ 0,84	19,78 $\pm$ 1,15	18,91 $\pm$ 0,97*	20,13 $\pm$ 1,13*	21,53 $\pm$ 1,06*
	II			25,13$\pm$0,88	26,25$\pm$0,92	26,74$\pm$0,73
Диацил-глицеролы	I	13,09 $\pm$ 1,05	7,16 $\pm$ 0,36*	6,54 $\pm$ 0,32*	7,06 $\pm$ 0,38*	6,98 $\pm$ 0,41*
	II			8,81$\pm$0,43*	9,70$\pm$0,61*	10,89$\pm$0,57*
Свободные жирные кислоты	I	4,14 $\pm$ 0,22	9,66 $\pm$ 0,40*	9,72 $\pm$ 0,44*	7,13 $\pm$ 0,21*	6,22 $\pm$ 0,32*
	II			7,89$\pm$0,36*	5,76$\pm$0,28*	4,63$\pm$0,20
Триацил-глицеролы	I	11,05 $\pm$ 0,23	18,79 $\pm$ 0,67*	17,46 $\pm$ 0,81*	15,69 $\pm$ 0,74*	16,13 $\pm$ 0,82*
	II			18,10 $\pm$ 0,79*	12,64$\pm$0,63	13,12$\pm$0,45
Эфиры холестерина	I	13,65 $\pm$ 0,69	21,13 $\pm$ 1,02*	23,12 $\pm$ 1,13*	23,62 $\pm$ 1,09*	19,89 $\pm$ 0,86*
	II			12,35$\pm$0,81	18,03$\pm$0,90*	14,71$\pm$0,72

Примечание: I – контрольная группа, II – опытная группа; * – достоверность различий по отношению к исходу при $p<0,05$, жирный шрифт – достоверность различий по отношению к контролю ($p<0,05$).



Активность фосфолипазы A₂ в ткани печени при перитоните на фоне применения мексидола (* – достоверность различий по отношению к контролю (p<0,05), к – контрольная группа, о – опытная группа; по оси ординат – динамика показателя в %)

Применение апробируемых препаратов способствовало быстрой коррекции дислипидных явлений в почках. Так, на фоне использования мексидола достоверно выше данных контроля было содержание суммарных фосфолипидов на 25,75–31,68%, эфиров холестерина – на 30,64–103,93% (p<0,05), фосфатидилсерина – на 15,63% (p<0,05). Удельный вес свободных жирных кислот в ткани почек у животных экспериментальной группы с мексидолом был ниже, чем в группе контроля, на 10,62–47,13% (p<0,05), моноацилглицеролов – на 16,77–28,51% (p<0,05), диацилглицеролов – на 27,20–29,87% (p<0,05), триацилглицеролов – на 5,79–23,71% (p<0,05), лизофосфолипидов – на 20,64–37,10% (p<0,05), сфингомиелина – на 26,13–40,69% (p<0,05), фосфатидилинозита – на 25,39–49,64% (p<0,05).

Исследования показали, что при применении производных 3-оксипиридина отмечался существенный липидкорректирующий эффект и со стороны тканевых структур печени, проявившийся в восстановлении липидного спектра биомембран гепатоцитов (табл. 2).

Корреляционный анализ показал, что способность апробируемых препаратов купировать системные дислипидные явления при токсическом поражении печени и почек базируется на их корректирующем влиянии в отношении основных липидмодифицирующих факторов – интенсивности ПОЛ и активности ФА₂. Так, в печени на фоне применения мексидола было зарегистрировано достоверное снижение первичных и вторичных продуктов ПОЛ относительно контроля на 16,50–33,67% (p<0,05). Активность ФА₂ в тканях печени на фоне проводимой терапии была меньше контрольного показателя на 19,65–30,91% (p<0,05) (рисунок). Кроме того, препараты из группы 3-оксипиридина способствовали восстановлению собственной антиоксидантной системы тканей печени, о чем свидетельствовал существенный прирост активности СОД. Следует отметить, что положительный эффект мексидола и этоксидаола был более выражен по сравнению с таковым у эмоксипина.

Таким образом, применение производных 3-оксипиридина (эмоксипина, мексидола и этоксидаола) при остром перитоните показало их высокую эффективность

в купировании интоксикационного синдрома. Выявлены два важнейших механизма реализации указанного лечебного действия препаратов: влияние на одно из важнейших звеньев патогенеза эндотоксикоза – интенсивность мембранодеструктивных процессов и способность восстанавливать функциональный статус печени и почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляевский А. Д., Исаев Л. А., Осипян А. С., Беляевский В. А., Лебедева Е. А., Попов Р. В. и др. О возможностях и методах воздействия на иммунореактивность организма путем коррекции нарушений в течении свободнорадикальных процессов у реанимационного контингента больных // Вест. инт. тер. – 2006. – № 5. – С. 228–229.
2. Благовидов Д. Ф., Пасечник И. Н., Крылов В. В. Механизмы формирования эндогенной интоксикации у больных сепсисом // Вест. инт. тер. – 2006. – Приложение к № 5. – С. 12.
3. Власов А. П., Трофимов В. А., Аширов Р. З. Роль нарушений липидного гомеостаза в патогенезе перитонита. – Саранск: изд-во Мордов. ун-та, 2000. – 208 с.
4. Гельфанд Б. Р., Проценко Д. Н., Гельфанд Е. Б. и др. Абдоминальный сепсис: стратегия интенсивной терапии // Анест. и реан. – 2006. – № 6. – С. 4–9.
5. Саушев И. В., Власов А. П., Шишарин Н. В., Тарасова Т. В. и др. Мембранопротекторы в коррекции липидных дестабилизаций легких при эндотоксикозе // Вест. инт. тер. – 2006. – № 5. – С. 337–340.
6. Тарасова Т. В., Власов А. П., Трофимов В. А., Судакова Г. Ю. и др. Изменения активности фосфолипазы A₂ и перекисного окисления липидов при эндотоксикозе в условиях экспериментального перитонита // Бюл. эксп. биол. и мед. – 2000. – Т. 128. №1. – С. 31–33.
7. Callachan L. A., Stofan D. A., Szweda L., Nethery D. E., Supinski G. S. Free radicals alter maximal diaphragmatic mitochondrial oxygen consumption in endotoxin-induced sepsis // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Jan 1; № 30 (1). – P. 129–38.
8. Chin C. C., Chen S. J., Wu J. Y., Liaw W. J., Wu C. C. Therapeutic effects of hypertonic saline on peritonitis-induced septic shock with multiple organ dysfunction syndrome in rats // Crit. Care Med. – 2008. – Jun; № 36 (6). – P. 1978–1979.

9. Pittet D., Rangel-Frausto S., Li N., Tarara D., Costigan M. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients // Intensive Care Med. – 1995. – Apr; № 21 (4). – P. 302–309.

10. Weiss G., Steffanie W., Lippert H. Peritonitis: main reason of severe sepsis in surgical intensive care // Zentralbl Chir. – 2007. – Apr; № 132 (2). – P. 130–137.

Поступила 14.01.2010

О. М. МАГОМЕДОВ, П. О. МАГОМЕДОВА, Г. М. МАГОМЕДОВ

ЭТНОНАЦИОНАЛЬНЫЙ СОСТАВ НАСЕЛЕНИЯ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СЕЛЬСКИХ РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

Кафедра онкологии с усовершенствованием врачей

ГОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ и СР РФ, Россия, 367000, г. Махачкала, площадь Ленина, 1. E-mail: ommagomedov@yandex.ru

В работе представлены стандартизованные показатели заболеваемости РМЖ в сельских районах Республики Дагестан с учетом этнонационального состава, рассчитанные в сравнительном аспекте на основе мирового стандарта населения (1991–2002 и 1979–1988 гг.). Выявлено, что, несмотря на рост заболеваемости, в сельских районах республики она все еще остается низкой по сравнению с мировыми и общероссийскими показателями и варьирует как между собой внутри зоны, так и между зонами. Установлено, что заболеваемость выросла за 2 периода более выражено в предгорных районах, что связывают с происходящими миграционными процессами внутри республики и изменением образа жизни населения. Хотя заболеваемость среди различных этносов в сельских районах различная, автор показывает, что прирост и различие в показателях не связаны с этнонациональной принадлежностью женщин.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, Республика Дагестан, низменность, предгорье, горы, село, район, национальность.

O. M. MAGOMEDOV, P. O. MAGOMEDOVA, G. M. MAGOMEDOV

ETHNONATIONAL STRUCTURE OF THE POPULATION AND CANCER OF A MAMMARY GLAND IN RURAL AREAS OF REPUBLIC DAGHESTAN

*Faculty of oncology with improvement of doctors of the Daghestan state medical academy
Republic Daghestan,*

Russia, 367000, Makhachkala, Lenin's square, 1. E-mail: ommagomedov@yandex.ru

Standardized findings of occurrence of disease CMG in rural areas of RD concerning ethnonational structure calculated in comparative aspect on the basis of world standard of population (1991–2002; 1979–1988) are presented in the work. It was revealed that in spite of growth of occurrence of disease in rural areas of Daghestan, it still remains low in comparison with world and all-Russian parameters and varies as among themselves inside of a zone, and between zones. It was established that disease has grown for 2 periods more well marked in foothill areas that is the result migratory processes inside of republic and change of way of life of the population.

Though occurrence of disease among various ethnoses in rural areas is various, the author shows, that the growth and distinction in parameters are not connected with an ethnonational identity of women.

Key words: a cancer of mammary gland, disease, Republic of Daghestan, lowland, foothills, mountains, village, area, nationality.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) отличается значительным разнообразием в распространенности среди различных стран и популяционных групп мира. В определенной степени это обусловлено влиянием на ее показатели особенностей образа жизни населения, окружающей среды и питания. Дагестан относится к региону, где компактно проживают более 30 наций и народностей. Между тем до сих пор в Республике Дагестан нет данных об этнических особенностях распространения РМЖ, которые охватывали бы длительный срок наблюдения. В данном сообщении мы попытались отчасти восполнить этот недостаток.

Материалы и методы

Материалом для данного исследования послужили данные о заболеваемости – уточненное их число с впервые установленным диагнозом РМЖ среди женского населения в возрастных группах 0–4, 5–9...66–69, 70 + из 32 районов Республики Дагестан за 1979–1988 и 1991–2002 гг., предоставленные Республиканским онкологическим диспансером. Стандартизованные показатели заболеваемости на 100 000 населения рассчитаны на основе данных ЦСУ РД за 1979–1988 и 1991–2002 гг. [2, 3], а также мирового стандарта населения [4].

$$СПЗ = \frac{\sum_{i=1}^n R_i * S_i}{100000}, \text{ где}$$