

Висновки

Таким чином, використання препаратів буторфанолу під час знеболення в пластичній хірургії є перспективним напрямком анестезіологічного забезпечення. Доцільність використання цієї групи препаратів обґрунтовується швидким і тривалим знеболюючим ефектом, невеликою дією на системи дихання і гемодинаміки, здатністю знижувати дози препаратів, які застосовуються для ввідного наркозу і потенціювання

анестезії і скорочувати тривалість відновного періоду по закінченні операції.

Література

1. Авруцкий М.Я., Смольников П.В., Мусихин Л.В. Стадол // Вестник интенсивной терапии, 1995.-№1.- С.51-53.
2. Авруцкий М.Я., Ширяев В.С., Смольников П.В. Морadol.-М.: Издательство стандартов, 1990.- 86 с.
3. Вейн А.М., Авруцкий М.Я. Боль и обезболивание.- М.: Медицина, 1997.- 280 с.
4. Руководство по анестезиологии / Под.ред. А.А. Бунятяна.-М.: Медицина.-1994.-656 с.

Summary

THE CLINICAL EXPERIENCE OF USE OF BUTORFANOL IN PRACTICE OF GENERAL ANAESTHESIA AT THE COSMETIC AND PLASTIC SURGERY

Bogoutdinov I., Tkachenko V., Shkurupiy D.

Key words: butorfanol, general anaesthesia, plastic surgery.

In clause the clinical experience of use of butorfanol in practice of general anaesthesia at the patients of clinics of plastic surgery is resulted.

Ukrainian Ministry of the Health Public Service, Ukrainian Medical Stomatological Academia, Shevchenko Str., 23, Poltava, 36024

Матеріал надійшов до редакції 28.04.05.

© Воронцова Л.Л.

УДК 616.22-006.6-089:612.014.481:612.015

ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ, ПРОШЕДШИХ КУРС КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Воронцова Л.Л.

Запорожская медицинская академия последипломного образования г. Запорожье

У хворих на рак гортані після операційного лікування й курсу променевої терапії вивчено показники, що дозволяють провести оцінку окислювального стресу, рівень ендогенної інтоксикації, зокрема в системі антиоксидантного захисту та перекисного окислення ліпідів, окислювальної модифікації й дефрагментації білків плазми крові, а також продукти метаболізму низької та середньої молекулярної маси. Дослідження проводились з урахуванням часової динаміки через 1, 3 й 6 місяців з моменту проведення операції. Показано, що після проведення променевої терапії відмічаються значні метаболічні пошкодження, які утримуються на протязі тривалого часу.

Ключові слова: окислювальний стрес, ендогенна інтоксикація, окислювальна модифікація білків, рак гортані

Известно, что в процессе роста опухоли, а также во время проведения специального лечения (в частности при лучевой терапии) у онкобольных развивается комплекс метаболических нарушений, который можно охарактеризовать как синдром эндогенной интоксикации [6]. При этом немаловажное значение приобретают такие процессы как свободно-радикальное окисление, которое занимает особое место среди факторов продукционной эндогенной интоксикации [2].

Свободно-радикальное окисление протекает непрерывно во всех тканях организма и является одним из компонентов нормального течения метаболических процессов. Значительное возрастание интенсивности и избыток продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к повреждению клеток и тканей организма с развитием окислительного стресса.

Традиционно считалось, что основной мишенью для активных форм кислорода (АФК) являются липиды клеток: входящие в состав липидов полиненасыщенные жирные кислоты. В последнее время появились работы, свидетельствующие о том, что окислительной модификации подвергаются не только липиды, но и белки. Ряд авторов указывают, что при раз-

витии окислительного стресса, т.е. при формировании в условиях неконтролируемой генерации активных форм кислорода, в первую очередь повреждаются белки в результате модификации аминокислот, что приводит к утрате их биологической активности.

Согласно современным представлениям одним из биохимических маркеров интоксикации и ее важнейшим патохимическим критерием являются неземинированные из организма конечные и промежуточные продукты обмена (так называемы среднемолекулярные пептиды). Степень их накопления в крови определяет тяжесть состояния больных.

Как показывают исследования ряда авторов [4, 5], большинство общепринятых лабораторных тестов, характеризующих синдром эндогенной интоксикации, являются малоинформативными. На наш взгляд, большой интерес представляет выявление информативности таких тестов как окислительная модификация белков (ОМБ) и фрагментация белков, а также определение уровня средних молекул (СММ) у больных с такой тяжелой патологией как рак гортани. При этой патологии происходит накопление в крови токсинов и нарушение процессов детоксикации, что обуславли-

вает тяжесть течения заболевания и снижает эффективность проводимой терапии.

Целью исследования явилось изучение показателей окислительной модификации и фрагментации белков, систем антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов (ПОЛ-АОС), уровня эндогенной интоксикации у больных раком гортани, особенности их проявления и выраженность с учётом временной динамики.

Материалы и методы

В сравнительные исследования вошли 22 больных с морфологически подтвержденным диагнозом рака гортани категории T₃N₀M₀. Группу сравнения составили доноры и дооперационные больные.

Больным проводилось комбинированное лечение: операция и лучевая терапия. Лучевая терапия проводилась по методике дробного фракционирования (2 Гр 5 раз) в виде предоперационного курса (СОД 30 – 40 Гр) с продолжением ее после операции до СОД 65 – 70 Гр, либо в послеоперационном периоде (СОД до 60 Гр).

Для оценки процессов ПОЛ исследовалась сыворотка крови. Кровь брали из локтевой вены натощак утром. В качестве антикоагулянта использовали гепарин. Об интенсивности исследуемых процессов судили по уровню стабильных – диеновым конъюгатам (ДК) разных фракций (DD_{233/мл}, DD_{273/мл}) по Р.Кейтеу, малонового диальдегида (МДА), по реакции с тиобарбитуровой кислотой, а также по шиффовым основаниям (ШО). Интенсивность антиоксидантной системы оценивалась по активности ключевого антиоксидантного фермента – каталазы, а также по уровню эндогенных антиоксидантов – витаминов А и Е.

Оценку окислительной модификации белков сыворотки крови проводили с помощью реакции с 2, 4-динитрофенилгидрозином. Степень дефрагментации белков сыворотки крови определяли по методу Дубининой Е.Е. Для инициации окислительной модификации использовали среду Фентона.

Определение уровня СММ проводились по методу М.Я.Малаховой в двух биологических средах: плазме и эритроцитах. Кровь брали в гепаринизированные пробирки из локтевой вены, натошак. После осаждения крупномолекулярных белковых молекул 15% р-ром трихлоруксусной кислоты измеряли оптическую плотность супернатанта на СФ-46 в интервале волн от 242 до 306 нм [7]. Рассчитывали коэффициент эндогенной интоксикации (К).

Статистическую обработку полученного материала оценивали с помощью программы Biostat.

Результаты и их обсуждение

У всех обследованных нами больных раком гортани до операции наблюдался как внутрисистемный, так и межсистемный дисбаланс показателей ПОЛ и АОС. Отмечено достоверное повышение уровня ДК-фракции DD_{273/мл}, а также МДА, соответственно на 50% и 47%, что свидетельствует о значительной активации ПОЛ в мембранах на фоне уменьшения содержания шиффовых оснований на 24% по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Наблюдалось также повышение активности каталазы на 61% на фоне снижения уровня неферментативных антиоксидантов – растворимых витаминов: ретинола на 25% и токоферола на 29%. Компенсаторное повышение активности каталазы не оказало заметного влияния на величину агрессивных продуктов метаболизма кислорода (табл. 1).

Таблица 1
Динамика показателей ПОЛ-АОС у больных раком гортани, получавших лучевую терапию (M±m)

показатели	доноры n=15	до операции n=22	период исследования		
			1 мес. n=22	3 мес. n=22	6 мес. n=22
DD _{233/мл}	4,9±0,4	4,9±0,2	6,8±0,5	8,2±0,3***	9,2±0,9***
DD _{273/мл}	0,8±0,1	1,2±0,2	1,2±0,1	1,7±0,1*	1,9±0,1*
МДА мкмоль/л	10,5±0,4	15,5±0,5*	10,7±0,4	10,5±0,2	10,0±0,7
ШО у.е.	7,1±0,2	5,4±0,2	11,7±1,8***	10,5±0,6**	5,6±0,4
каталаза мкат/л	21,6±3,8	34,9±4,1*	29,3±3,2*	21,4±1,1**	19,6±1,8**
Vit A мкмоль/л	2,4±0,1	1,8±0,1	1,7±0,1*	1,9±0,1	2,6±0,2**
Vit E мкмоль/л	19,0±0,7	13,3±0,5*	12,0±0,6*	14,5±0,8	16,0±0,5

* - достоверная разница относительно группы доноров (p<0,05)

** - достоверная разница относительно дооперационных показателей (p<0,05)

Через 1 месяц после проведения хирургического вмешательства и начала курса лучевой терапии отмечалось достоверное повышение уровня ДК-фракции DD_{233/мл}, DD_{273/мл} и шиффовых оснований на 38%, 50% и 64% соответственно, в то время как уровень МДА соответствовал значениям доноров.

Антиоксидантная защита осуществлялась путем компенсаторного повышения уровня каталазы, превышающий уровень доноров на 35%. При этом было отмечено снижение содержания неферментативных антиоксидантов на 30% и 33% соответственно.

Через 3 месяца уровень ДК-фракций DD_{233/мл} и DD_{273/мл} продолжал повышаться и составил 67% и 112% соответственно. Показатели МДА не менялись

и наметилась тенденция к снижению содержания шиффовых оснований.

Состояние системы АОС через 3 месяца характеризовалось нормализацией уровня каталазы и ретинола, что практически соответствовало значениям доноров.

Обращает на себя внимание четкая тенденция к увеличению количества витамина Е на 27%.

Спустя 6 месяцев уровень ДК-фракции DD_{233/мл} и DD_{273/мл} превысил контрольные значения на 87% и 137% соответственно при нормализации МДА и количества шиффовых оснований. Активность каталазы снизилась на 10%. Причиной снижения активности каталазы в условиях оксидантного стресса (как след-

ствие лучевой терапии) является окислительная модификация белков, которая происходила в результате действия на ферменты избытка активных форм кислорода и приводила к частичной утрате ими каталитических свойств.

Отмечалось увеличение уровня антиоксидантной насыщенности за счет жирорастворимой фракции (витамины А и Е) на 43% и 19% соответственно, что являлось статистически достоверной. В данном случае повышение уровня витамина Е, происходящее на фоне истощения функциональных возможностей ферментативных антиоксидантов, направлено на защиту ядерного хроматина и ДНК клеток от токсических продуктов ПОЛ, что является компенсаторно-приспособительной реакцией.

Так как продукты ПОЛ обладают способностью создавать ковалентные связи с аминокислотными группами белков и тем самым дополнительно втягивать

их в процессы окисления, то следующим этапом нашего исследования являлось изучение окислительной модификации белков (ОМБ) сыворотки крови. У онкобольных ОМБ является одним из ранних индикаторов поражения тканей при свободно-радикальной патологии, так и более надежным маркером окислительного поражения тканей, чем ПОЛ. Поскольку продукты ОМБ являются более стабильными, чем продукты ПОЛ, ОМБ подвергаются в первую очередь металло-ферменты, которые имеются в активном центре металло-связывающего участка и содержат ионы металлов со сменной валентностью (в частности – каталазы).

В группе онкобольных до операции наблюдалось повышение уровня ОМБ как за счет альдегидных, так и карбоксильных групп на 26% и 29% соответственно по отношению к группе доноров (табл. 2).

Таблица 2
Динамика показателей окислительной модификации белков плазмы крови у больных раком гортани после лучевой терапии ($M \pm m$)

показатели	доноры n=15	до операции n=22	лучевая терапия (n=22)		
			1 мес	3 мес	6 мес
270 нм на 1 мг белка	427,3±14,5	561,5±49,8*	622,4±32,5*	506,0±91,4	542,4±50,4
363 нм на 1 мг белка	464,0±11,2	612,0±64,7*	570,2±53,2*	564,2±108,5	603,0±64,6*

* - достоверная разница относительно группы доноров ($p<0,05$)

Степень ОМБ плазмы крови в группе онкобольных, получавших лучевую терапию, через 1 месяц после операции была выше, чем в группе доноров на 31% и 31% (270 нм и 280 нм). Через 3 месяца появилась тенденция к снижению, а через 6 месяцев показатели были ниже дооперационных на 18% и 21% соответственно.

Известно, что окислительная деструкция белков связана с изменением их структурной организации,

которая сопровождается фрагментацией с образованием низкомолекулярных компонентов или агрегацией белковых молекул с необратимыми изменениями.

Нами установлено достоверное увеличение продуктов дефрагментации белков в результате металл-катализируемого окисления (при всех длинах волн) у больных до операции, что составляет 54%, 60% и 105% по отношению к группе доноров соответственно (табл. 3).

Таблица 3
Динамика степени дефрагментации металл-катализируемых белков плазмы крови у больных раком гортани после лучевой терапии ($M \pm m$)

показатели	доноры n=15	до операции n=22	лучевая терапия (n=22)		
			1 мес	3 мес	6 мес
254 нм на 1 мг белка	1,5±0,01	1,3±0,1*	1,5±0,03	1,6±0,6	1,2±0,5*
270 нм на 1 мг белка	0,3±0,007	0,5±0,03*	0,6±0,01*	0,6±0,02*	0,5±0,02*
380 нм на 1 мг белка	0,2±0,002	0,3±0,03	0,4±0,07*	0,4±0,05*	0,4±0,01*

* - достоверная разница относительно группы доноров ($p<0,05$)

Более выраженный характер эти изменения носили у больных, прошедших курс лучевой терапии: через 1 месяц содержание продуктов дефрагментации повысилось на 75%, 84% и 144%, через 6 месяцев отмечалось достоверное снижение количества продуктов деструкции белка на 44%, 72% и 116% по отношению к группе доноров.

Эндогенная интоксикация представляет собой патологический процесс, сопровождающий образование и накопление в организме веществ, обладающих токсическими свойствами. По общему мнению, СММ является одним из универсальных маркеров, наряду с ОМБ и фрагментацией белков, отражающим уровень белкового метаболизма.

Так, у больных на дооперационном этапе уровень СММ в плазме и эритроцитах превышал значения доноров на 74% и 66% соответственно. Величина каталитического пула плазмы – показатель, коррелирующий с клинической картиной эндогенной интоксикации, – значительно превышал показатели доноров, что свидетельствовало о выраженных метаболических нарушениях у данного контингента больных.

Через 1 месяц после операции на фоне лечения лучевой терапией содержание СММ в плазме выросло на 269%, К – на 100%, а уровень каталитического пула плазмы на 157%, что соответствует 3 фазе эндоинтоксикации, то есть обратимой декомпенсации систем и органов (табл. 4).

По истечению 3-х месяцев наметилась тенденция к снижению исследуемых показателей эндогенной интоксикации, а через 6 месяцев уровень СММ плазмы и эритроцитов снизился в 2 и 1,7 раза, уровень катаболического пула плазмы в 1,5 раза по сравнению с началом лечения, то есть наметился переход из 3 во 2 фазу эндоинтоксикации. Повторные лабораторные

исследования уровня эндотоксемии после проведенного курса лечения не выявили полной нормализации уровня систем в крови больных, т.о. после проведенного курса лучевой терапии отмечались выраженные метаболические нарушения, которые сохранялись длительное время после окончания лечения.

Таблица 4
Показатели эндогенной интоксикации у больных раком гортани, получавших лучевую терапию ($M \pm m$)

показатели	доноры n=15	больные раком гортани (n=22)			
		до операции	1 мес	3 мес	6 мес
СММ пл.у.е.	11,1 $\pm$ 0,75	19,4 $\pm$ 0,05	41,6 $\pm$ 0,06***	29,1 $\pm$ 0,07*	24,7 $\pm$ 0,02
СММ эр.у.е.	19,0 $\pm$ 0,52	31,7 $\pm$ 0,27*	27,3 $\pm$ 0,01*	26,9 $\pm$ 0,04	25,5 $\pm$ 0,01
К (пл./эр)	0,58 $\pm$ 0,01	0,63 $\pm$ 0,05	1,5 $\pm$ 0,08***	1,2 $\pm$ 0,02*	0,97 $\pm$ 0,02
Велич. катабол. пула плазмы у.е.	6,6 $\pm$ 0,04	11,8 $\pm$ 2,5*	17,3 $\pm$ 3,1*	17,0 $\pm$ 4,3*	16,5 $\pm$ 1,8*

* - достоверная разница относительно группы доноров ($p < 0,05$)

** - достоверная разница относительно дооперационных больных ($p < 0,05$)

Выводы:

1. Исследуемые показатели могут служить диагностическими критериями выраженности процессов эндогенной интоксикации у больных раком гортани.
2. На основании сроков нормализации уровней показателей эндогенной интоксикации и окислительного стресса можно определить сроки окончательной коррекции патологии.

Литература

1. Дубинина Е.Е. Активные формы кислорода и их роль в развитии оксидантного стресса // Фундамент, и прикладные аспекты современной биохимии: сб. научн. трудов. – С-Пб. – 1998. – Т.2. – С. 386 – 398
2. Химкина Л.Н., Добронина Н.А., Копытова Т.О. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах. Методы коррекции // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – №2. – С. 40 – 43

3. Дубініна О.Ю. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків // Медична хімія. – 2001. – №2. – С. 5 – 12
4. Григор'єва Н.П., Яремий 1.М., Мецишин І.Ф. Окислювальна модифікація білків та активність деяких ферментів крові щурів за умов опромінення та дії настоянки арніки гірської // Медична хімія. – 2000. – №1. – С. 70 – 72.
5. Мецишин І.Ф., Польовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків // Буковинський мед. вістн. – 1999. – №1. – С. 158 – 168.
6. Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н. и др. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 4. – С. 4 – 7.
7. Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Беручко Н.В. Методология доказательной биохимической оценки развития эндотоксикоза // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 13 – 17.

Summary

DEPARTMENT OF CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS OF THE ZAPOROZHIAN MEDICAL ACADEMY FOR
ADVANCED POSTGRADUATE EDUCATION
L.L. Vorontsova

Key words: the larynx cancer, combined therapy, radiotherapy, oxidative stress, endogenous intoxication, oxidative modification and defragmentation of blood serum proteins

Indexes of oxidative stress and endogenous intoxication at patients with the larynx cancer after courses of the combined therapy

Indexes, characterising oxidative stress, level of endogenous intoxication, in particular LPO-AOS, oxidative modification and defragmentation of blood serum proteins, and also products of metabolism of low and middle molecular weight had been studied at patients with the larynx cancer after surgical treatment and courses of radiotherapy.

Researches were conducted taking into account a temporal dynamics through 1, 3 and 6 months from the moment of conducting of operation. It is shown, that after the conducted therapy the expressed metabolic violations saved during great while are marked.

Medical Academy Post-Graduate Education, Zaporoghie

Матеріал надійшов до редакції 27.05.05.