

П.В. ГАРЕЛИК, С.В. КОЛЕШКО, В.В. ЗИНЧУК

ВЛИЯНИЕ ТИОТРИАЗОЛИНА НА МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВЬЮ И L-АРГИНИН-НО СИСТЕМУ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Работа посвящена изучению влияния тиотриазолина на механизмы транспорта кислорода кровью и L-аргинин-NO систему при остром панкреатите у крыс. Установлено, что при данной патологии возникают нарушения механизмов транспорта кислорода кровью, которые приводят к развитию метаболического ацидоза и гипоксии, а также активируется L-аргинин-NO система, вследствие чего резко увеличивается концентрация нитрат/нитритов. В развитии острого панкреатита участвует кислородтранспортная функция крови и L-аргинин-NO система, проявляющиеся в уменьшении сродства гемоглобина к кислороду на фоне активизации L-аргинин-NO системы на 5 сутки, что способствует усилению повреждения тканей через рост реакций свободнорадикального окисления. Применение тиотриазолина на фоне стандартного лечения острого панкреатита снижает проявление гипоксии за счет изменения кислородсвязывающих свойств крови: увеличение сродства гемоглобина к кислороду на 5-е сутки, и его уменьшение на 10-е сутки, а также уменьшения дисбаланса L-аргинин-NO системы.

Ключевые слова: острый панкреатит, кровь, система транспорта кислорода, L-аргинин-NO система, тиотриазолин

The work is devoted to studying the influence of thiotriazolinum on the mechanisms of blood oxygen transport and L-arginine-NO system in rats with acute pancreatitis. Disturbances of blood oxygen transport mechanisms are found out to occur in case of this pathology and to lead to the development of metabolic acidosis and hypoxia; L-arginine-NO system is activated as well causing sharp increase of nitrates/nitrites concentration. Oxygen transport function of blood and L-arginine-NO system participate in the development of acute pancreatitis. This is revealed in the reduction of hemoglobin affinity to oxygen against activating of L-arginine-NO system on the 5th day that promotes aggravation of tissue damage through the growth of free radical oxidation reactions. Administration of thiotriazolinum at the background of the conventional treatment for acute pancreatitis reduces presentation of hypoxia due to the change of oxygen bounding properties of blood such as increase of hemoglobin affinity to oxygen on the 5th day and its reduction on the 10th day, as well as reduction of imbalance of L-arginine-NO system.

Keywords: acute pancreatitis, blood, system of oxygen transport, L-arginine-NO system, thiotriazolinum

Проблема острого панкреатита (ОП) чрезвычайно многообразна и является приоритетным направлением научных исследований большинства хирургических клиник. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, ОП продолжает считаться тяжёлым заболеванием с общей смертностью, по разным статистическим данным, от 5 до 21%, а при деструктивных формах от 50 до 85% [1, 2, 3], причём сре-

ди выживших больных у 73% возникает стойкая утрата трудоспособности. Высокая заболеваемость лиц молодого и трудоспособного возраста придаёт этой проблеме важное социально – экономическое значение [4].

Данной проблемой на протяжении многих лет занимаются не только клиницисты, но и патофизиологи, иммунологи, фармакологи, однако некоторые механиз-

мы патогенеза ОП остаются недостаточно изученными [5, 6, 7].

Нарушениям функционирования системы транспорта кислорода отводится ведущая роль в патогенезе критических состояний пациентов [8]. В литературе имеются работы, посвящённые изучению некоторых параметров кислородтранспортной функции (КТФ) крови при ОП, но в этих исследованиях отсутствует комплексная патогенетическая характеристика изменений кислородсвязывающих свойств крови, поэтому большую значимость приобретает изучение характера обеспечения тканей организма кислородом при данной патологии и, соответственно, изыскание новых, более эффективных методов лечения ОП.

Как известно, оксид азота (NO) является важным фактором регуляции доставки кислорода в ткани (с одной стороны – за счёт регуляции кровотока [9], с другой – как фактор модуляции КТФ крови [10, 11]). Образование NO (уникальной молекулы, выполняющей роль физиологического мессенджера, а в некоторых условиях цитотоксической эффекторной молекулы) происходит из аминокислоты L-аргинина под контролем фермента NO-синтазы в присутствии восстановленного никотинамидадениндинуклеатидфосфата, кальмодулина и других кофакторов, образующих в совокупности L-аргинин-NO систему [12]. В связи с открытием физиологических эффектов NO (дилатация кровеносных и лимфатических сосудов, участие в процессах свободнорадикального окисления, его антиоксидантное действие, способность обрывать цепи образования свободных радикалов, опосредованно лимитировать оксидативные повреждения путём модулирования физиологических процессов на клеточном и органном уровнях, его антитромботическое и антиадгезивное свойство), необходимо более детально изучить его роль в механизме патогенеза ОП и на основа-

нии полученных результатов, патогенетически обосновать возможные методы коррекции.

Цель нашего исследования состоит в оценке влияния тиотриазолина на механизмы транспорта кислорода кровью и L-аргинин-NO систему при ОП у крыс.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 98 нелинейных белых крысах со средней массой 200–250 г в соответствии с этическими нормами обращения с животными и с разрешения этической комиссии ГрГМУ, а также требованиями мирового сообщества «Европейская конвенция по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986).

Все животные были разделены на 4 экспериментальные группы: 1-я – контроль (24 животных) – животные оставались без воздействия на поджелудочную железу (ПЖ) и лечения; 2-я группа – модель острого очагового деструктивного панкреатита без лечения (25 животных); 3-я группа – модель острого очагового деструктивного панкреатита + внутривентриально с первого дня 1500 АТЕ/кг овомина, 4мг/кг 1% эмоксипина и 4мл 0,9% натрия хлорида (25 животных); 4-я группа – модель острого очагового деструктивного панкреатита + внутривентриально с первого дня 1500 АТЕ/кг овомина, 4мг/кг 1% эмоксипина, 4мл 0,9% натрия хлорида и 6,5мг/кг 2,5% тиотриазолина (24 животных). Лечение проводилось 5 дней.

В контрольной группе в стерильных условиях, после обработки операционного поля под внутримышечным наркозом (использовался раствор калипсола в дозе 20 мг/кг) производили верхнесрединную лапаротомию с последующим ушиванием брюшной полости послойно наглухо.

Моделирование ОП осуществлялось по разработанной нами методике. Способ осуществляли следующим образом. В стерильных условиях, после обработки операционного поля под внутримышечным наркозом (использовался раствор калипсола в дозе 20 мг/кг) производили доступ к ПЖ путем выполнения верхнесрединной лапаротомии. В ткань ПЖ у основания селезённой её части инсулиновым шприцем однократной пункцией вводили 0,1 мл 5% раствора Тритона X-100. Рану ушивали послойно наглухо. Все крысы содержались на стандартном рационе вивария.

Забор смешанной венозной крови из правого предсердия осуществляли на 3, 5 и 10 сутки от начала эксперимента. В смешанной венозной крови определяли парциальное напряжение кислорода (pO_2), насыщение крови кислородом (SO_2), парциальное напряжение углекислого газа (pCO_2), pH при температуре 37°C с помощью газоанализатора «Synthesis-15» фирмы «Instrumentation Laboratory». Кислотно-основное состояние крови определялось по номограммам Siggaard-Andersen по следующим показателям: реальный и стандартный избыток буферных оснований (ABE/SBE), концентрация гидрокарбоната (HCO_3^-), общей углекислоты (TCO_2), стандартного бикарбоната (SBC). Сродство гемоглобина к кислороду оценивалось по показателю $p50$ (pO_2 , соответствующее 50% насыщению гемоглобина кислородом), определяемого спектрофотометрически при реальных значениях pH, pCO_2 ($p50_{реал}$), которое затем корригировали к стандартным условиям pH, pCO_2 ($p50_{станд}$) по формулам J.W. Severinghaus [13]. Положение кривой диссоциации оксигемоглобина рассчитывали по полученным значениям $p50$, используя уравнение Хилла. Содержание нитрат/нитритов в плазме крови измеряли с помощью реактива Грисса [14].

Статистическая обработка полученных

данных выполнялась на персональном компьютере с помощью прикладных программ «Excel» и «STATISTICA 6.0». Количественные сведения выражались средними арифметическими величинами и их стандартными ошибками ($M \pm m$). Оценка достоверности выявленных различий среди абсолютных величин по $p < 0,05$ выполнена методом непараметрической статистики с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Изменения показателей кислотно-основного состояния в крови у крыс при ОП и в условиях коррекции представлены в таблице 1. Динамика показателей КТФ крови при ОП и в условиях коррекции представлены в таблице 2.

При сравнении показателей кислотно-основного состояния и показателей КТФ крови на 3, 5, 10-е сутки, изменений в контрольных группах практически не наблюдалось.

В условиях экспериментального ОП отмечались изменения показателей кислотно-основного состояния в крови у крыс, свидетельствующие о развитии метаболического ацидоза. Так, на 3 сутки отмечается снижение pH на 0,097 ед. ($p < 0,01$), pCO_2 на 7,3% ($p < 0,01$), ABE на 410,5% ($p < 0,01$), HCO_3^- на 25,9% ($p < 0,01$), TCO_2 на 25,6% ($p < 0,01$), SBE на 286,2% ($p < 0,01$), SBC на 23,9% ($p < 0,01$). На 5 сутки развивается декомпенсированный метаболический ацидоз, о чём свидетельствует снижение pH на 0,182 ед. ($p < 0,001$), при этом ABE на 467,1% ($p < 0,001$), HCO_3^- на 24,8% ($p < 0,001$), TCO_2 на 23,9% ($p < 0,001$), SBE на 337,9% ($p < 0,001$), SBC на 28,6% ($p < 0,001$), и увеличение pCO_2 на 14% ($p < 0,001$). На 10 сутки сохраняется метаболический ацидоз и в сравнении с контрольной группой pH меньше на 0,051 ед. ($p < 0,001$), ABE на 117,2% ($p < 0,001$), HCO_3^-

Изменение показателей кислотно-основного состояния в крови у крыс при остром панкреатите и в условиях коррекции (M±m)

Показатель	3 сутки			5 сутки			10 сутки		
	Контроль	Острый панкреатит	Острый панкреатит + стандартное лечение	Контроль	Острый панкреатит	Острый панкреатит + стандартное лечение	Острый панкреатит	Острый панкреатит + стандартное лечение	Острый панкреатит + стандартное лечение
п п	8 8	8 8	8 8	8 8	9 9	8 8	8 8	8 8	8 8
pH _п	7,32±0,20	7,22±0,23	7,26±0,61	7,32±0,25	7,14±0,43	7,27±0,26	7,27±0,78	7,29±0,90	7,37±0,22
ед.ед.	±0,00±0,09	±0,01±0,11	±0,00±0,09	±0,00±0,04	±0,00±0,06	±0,00±0,04	±0,00±0,06	±0,01±0,11	±0,01±0,10
pCO ₂	57,28±0,28	53,05±0,05	54,93±0,93	57,08±0,08	65,44±0,14	53,74±0,71	54,01±0,01	58,48±0,48	71,67±0,67
мм рт.ст.	±0,60±0,68	±0,73±0,73	±0,70±0,70	±0,62±0,62	±0,88±0,88	±0,88±0,88	±0,80±0,80	±0,38±0,38	±0,77±0,77
АВР _В	2,02±0,0	-6,24±0,21	-3,43±0,4	2,10±0,10	-7,71±0,71	-5,93±0,93	-2,02±0,03	2,91±0,91	-0,50±0,5
мм рт.ст./л	±0,21±0,21	±0,43±0,43	±0,31±0,31	±0,13±0,13	±0,40±0,40	±0,60±0,60	±0,60±0,60	±0,34±0,34	±0,53±0,53
HCO ₃	28,58±0,5	21,20±0,20	23,81±0,81	28,60±0,60	21,22±0,22	21,61±0,61	24,80±0,80	29,50±0,50	34,01±0,01
мм рт.ст./л	5±0,36±0,36	±0,77±0,77	±0,89±0,89	±0,83±0,83	±0,67±0,67	±0,77±0,77	±0,86±0,86	±0,91±0,91	±0,74±0,74
TCO ₂	30,54±0,54	22,70±0,70	25,50±0,50	30,60±0,60	23,20±0,20	23,23±0,23	26,40±0,40	31,50±0,50	28,50±0,50
мм рт.ст./л	±0,37±0,37	±0,78±0,78	±0,80±0,80	±0,90±0,90	±0,63±0,63	±0,73±0,73	±0,75±0,75	±0,89±0,89	±0,91±0,91
SB _В	2,90±0,90	-5,45±0,45	-2,62±0,6	2,90±0,90	-6,90±0,90	-5,08±0,08	-1,21±0,21	3,70±0,70	0,40±0,4
мм рт.ст./л	±0,21±0,21	±0,44±0,44	±0,30±0,30	±0,14±0,14	±0,41±0,41	±0,62±0,62	±0,61±0,61	±0,24±0,24	±0,33±0,33
SB _С	26,79±0,79	20,38±0,38	22,56±0,56	26,85±0,85	19,21±0,21	20,63±0,63	23,64±0,64	27,48±0,48	29,59±0,59
ммоль/л	±0,62±0,62	±0,92±0,92	±0,55±0,55	±0,60±0,60	±0,64±0,64	±0,77±0,77	±0,76±0,76	±0,54±0,54	±0,96±0,96

Примечание: * – p<0,05 по отношению к контрольной группе, # – по отношению к группе с острым панкреатитом, ψ – по отношению к группе с острым панкреатитом + стандартное лечение

Изменение показателей кислородтранспортной функции крови у крыс при остром панкреатите и в условиях коррекции (M±m)

Показатель	3 сутки			5 сутки			10 сутки			
	Контроль	Острый панкреатит + стандартное лечение	Острый панкреатит + тиротриазолин	Контроль	Острый панкреатит	Острый панкреатит + стандартное лечение	Контроль	Острый панкреатит	Острый панкреатит + стандартное лечение	Острый панкреатит + тиротриазолин
n	8	8	8	8	9	8	8	8	9	8
Гемоглобин, г/л	109,38 ±0,53	108,13 ±0,91	109,38 ±0,73	107,63 ±0,82	107,89 ±0,95	109,50 ±0,82	107,13 ±0,64	108,13 ±0,85	108,89 ±0,84	109,50 ±0,71
pO ₂ , мм рт.ст.	27,13 ±0,64	20,50 ±0,63*	24,23 ±0,55*#ψ	25,13 ±0,67	15,78 ±0,36*	18,38 ±0,89*#	21,20 ±0,49*#ψ	26,63 ±0,60	23,67 ±0,99*	26,11 ±0,52#
SO ₂ , %	27,43 ±0,70	23,91 ±0,74*	27,48 ±0,67#ψ	28,60 ±0,68	16,81 ±0,96*	19,64 ±1,04*#	24,35 ±0,69*#ψ	25,94 ±0,45	22,67 ±0,96*	25,86 ±0,34#ψ
p50 _{реал} , мм рт.ст.	28,58 ±0,41	33,13 ±0,75*	25,42 ±0,45*#ψ	28,83 ±0,46	32,68 ±0,45*	27,18 ±0,67#	24,21 ±0,64*#ψ	29,25 ±0,66	31,20 ±0,90	34,29 ±0,63*#ψ
p50 _{станд} , мм рт.ст.	26,44 ±0,48	27,51 ±0,54*	22,85 ±0,38*#ψ	27,02 ±0,41	25,02 ±0,31*	22,74 ±0,51*#	21,27 ±0,66*#	27,56 ±0,62	27,95 ±0,80	32,15 ±0,63*#ψ

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # – по отношению к группе с острым панкреатитом, ψ – по отношению к группе с острым панкреатитом + стандартное лечение

на 9,8% ($p < 0,05$), SBE на 89,2% ($p < 0,001$), SBC на 9,8% ($p < 0,05$), при этом pCO_2 практически приблизилось к уровню в контрольной группе.

При применении стандартного лечения на 3 сутки проявления метаболического ацидоза менее выраженные, так, по отношению к контрольной группе, pH уменьшается на 0,059 ед. ($p < 0,01$), ABE на 270% ($p < 0,001$), SBE на 189,7% ($p < 0,001$), а показатели pCO_2 на 4,1% ($p < 0,05$), HCO_3^- на 16,6% ($p < 0,01$), TCO_2 на 16,5% ($p < 0,001$), SBC на 15,8% ($p < 0,01$) хоть и становятся меньше, но статистически значимо не отличаются от группы без лечения. На 5 сутки явления ацидоза нарастают в меньшей степени: pH снижается на 0,099 ед. ($p < 0,001$), pCO_2 на 5,9% ($p < 0,05$), ABE на 382,4% ($p < 0,001$), SBE на 275,2% ($p < 0,001$), а HCO_3^- хоть и уменьшается на 24,4% ($p < 0,001$), TCO_2 на 24,1% ($p < 0,001$), SBC на 23,2% ($p < 0,001$), но также, от группы с острым панкреатитом статистически значимо не отличаются. На 10 сутки на фоне стандартного лечения в сравнении с контролем только pH снижается на 0,039 ед. ($p < 0,01$), при этом отмечается рост pCO_2 на 22,6% ($p < 0,001$), ABE на 92,8% ($p < 0,01$), HCO_3^- на 15,3% ($p < 0,01$), TCO_2 на 14,3% ($p < 0,01$), SBE на 73% ($p < 0,01$), а в сравнении с группой без лечения прирост составил по pCO_2 – 21,4% ($p < 0,001$), ABE – 1222% ($p < 0,001$), HCO_3^- – 27,9% ($p < 0,001$), TCO_2 – 26,3% ($p < 0,001$), SBE – 1500% ($p < 0,001$), SBC – 19,2% ($p < 0,01$).

На фоне стандартного лечения с применением тиотриазолина на третьи сутки, по отношению к контрольной группе, статистически значимых отклонений показателей кислотно-основного состояния не наблюдалось. На 5 сутки степень выраженности метаболического ацидоза минимальна. Так, по отношению к группе со стандартным лечением, отмечается увеличение pH на 0,058 ед. ($p < 0,01$), ABE на

65,8% ($p < 0,001$), HCO_3^- на 14,8% ($p < 0,05$), TCO_2 на 13,6% ($p < 0,02$), SBE на 76,2% ($p < 0,01$), SBC на 14,6% ($p < 0,02$), хотя по отношению к контрольной группе эти показатели остаются ниже. На 10 сутки в группе со стандартным лечением и применением тиотриазолина показатели кислотно-основного состояния приближаются к контролю и статистически значимо от них практически не отличаются.

При сравнении показателей кислородсвязывающих свойств крови прослеживалась следующая динамика: на 3 сутки при ОП снижались pO_2 на 28,8% ($p < 0,01$), SO_2 на 16,1% ($p < 0,01$), увеличивалось $p50_{\text{реал}}$ на 15,7% ($p < 0,01$); к 5 суткам продолжали снижаться pO_2 на 37,1% ($p < 0,001$), SO_2 на 41,3% ($p < 0,001$), $p50_{\text{станд}}$ на 7,4% ($p < 0,01$), увеличиваться $p50_{\text{реал}}$ на 13,5% ($p < 0,01$); на 10 сутки также отмечается снижение pO_2 на 15% ($p < 0,01$), SO_2 на 13,5% ($p < 0,01$) и $p50_{\text{станд}}$ на 7,6% ($p < 0,05$), $p50_{\text{реал}}$ существенно не поменялось.

Применение стандартного лечения статистически значимо не повлияло на показатели кислородсвязывающих свойств крови на 3 и 10 сутки по отношению к группе без лечения, только на 5 сутки отмечается увеличение pO_2 на 16,5% ($p < 0,05$), SO_2 на 16,8% ($p < 0,05$) и снижение $p50_{\text{реал}}$ на 16,8% ($p < 0,001$), $p50_{\text{станд}}$ на 9,1% ($p < 0,01$).

Усиление стандартного лечения тиотриазолином привело к улучшению показателей кислородсвязывающих свойств крови уже на 3 сутки, и по отношению к группе со стандартным лечением увеличились pO_2 на 18,2% ($p < 0,01$), SO_2 на 14,9% ($p < 0,02$), уменьшились $p50_{\text{реал}}$ на 22,3% ($p < 0,001$) и $p50_{\text{станд}}$ на 19,3% ($p < 0,001$). На 5 сутки, по отношению к группе со стандартным лечением статистически значимо увеличились pO_2 на 15,3% ($p < 0,05$) и SO_2 на 24% ($p < 0,01$), уменьшился $p50_{\text{реал}}$ на 10,9% ($p < 0,02$). К 10 суткам pO_2 и SO_2 приблизились к таковым в контроле, а $p50_{\text{реал}}$

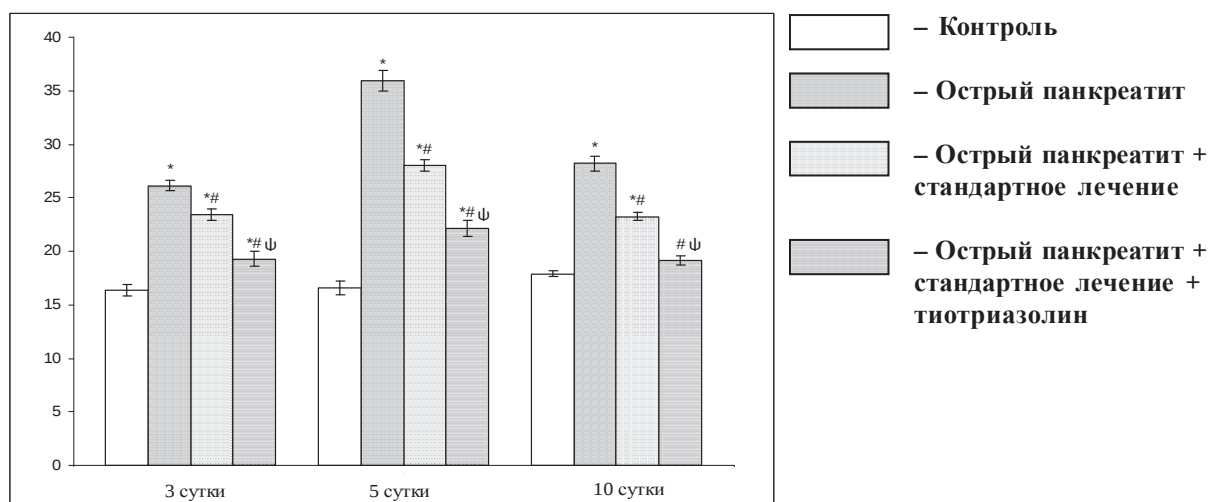


Рис. 1. Концентрация нитрат/нитритов в плазме крови у крыс при остром панкреатите и в условиях коррекции ($M \pm m$)

Примечание: по оси ординат – $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ (мкмоль/л); по оси абсцисс – опытные группы; * – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # – по отношению к группе с острым панкреатитом, ψ – по отношению к группе с острым панкреатитом + стандартное лечение

стало выше, чем в контрольной группе на 17,2% ($p < 0,02$), $p_{50_{\text{станд}}}$ на 16,7% ($p < 0,01$).

Концентрация нитрат/нитритов отражает NO-образующую активность организма. Их содержание в плазме крови зависит от общей скорости образования NO и родственных соединений, а также последующего взаимодействия со свободнорадикальными молекулами [15]. Концентрация нитрат/нитритов в плазме крови у крыс при ОП и в условиях коррекции отображена на рисунке 1. В контрольных группах на 3 и 5 сутки концентрация нитрат/нитритов практически остается на одном уровне и только к 10 суткам отмечается некоторое увеличение данного показателя до $17,91 \pm 0,30$, что составляет 8,2% ($p < 0,05$) по отношению к 5 суткам. При ОП отмечался рост уровня $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ и на 3 сутки он составляет $26,14 \pm 0,48$, что значительно выше, чем в контрольной группе – $16,37 \pm 0,52$, т.е. на 59,7% ($p < 0,01$). Применение стандартного лечения уменьшало концентрацию нитрат/нитритов на 10,5% ($p < 0,01$), а усиление лечения тиотриазолином – на 26,2% ($p < 0,001$) в сравнении с группой крыс, ос-

тававшихся без лечения. На пятые сутки, пике заболевания, концентрация нитрат/нитритов максимальная и составляет при ОП $35,94 \pm 0,95$ мкмоль/л. Стандартное лечение снижало этот показатель до $28,00 \pm 0,55$ мкмоль/л, т.е. на 22,1% ($p < 0,001$), однако более значимое снижение их концентрации в плазме крови выявлено при добавлении к лечению тиотриазолина – на 38,5% ($p < 0,001$). К 10 суткам концентрация $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ уменьшилась до $28,19 \pm 0,74$ мкмоль/л в группе с ОП и до $23,25 \pm 0,34$ мкмоль/л в группе со стандартным лечением, но продолжала оставаться выше, чем в контрольной группе. В то же время, усиление лечения тиотриазолином позволило приблизить данный показатель к таковому в контрольной группе, от которого он статистически значимо не отличался.

NO взаимодействует с O_2^- с образованием пероксинитрита (мощного окислителя) [16], который обладает выраженным цитотоксическим действием и может быть модификатором свойств гемоглобина через различные реакции [17]. Кислородсвязывающие свойства крови влияют на со-

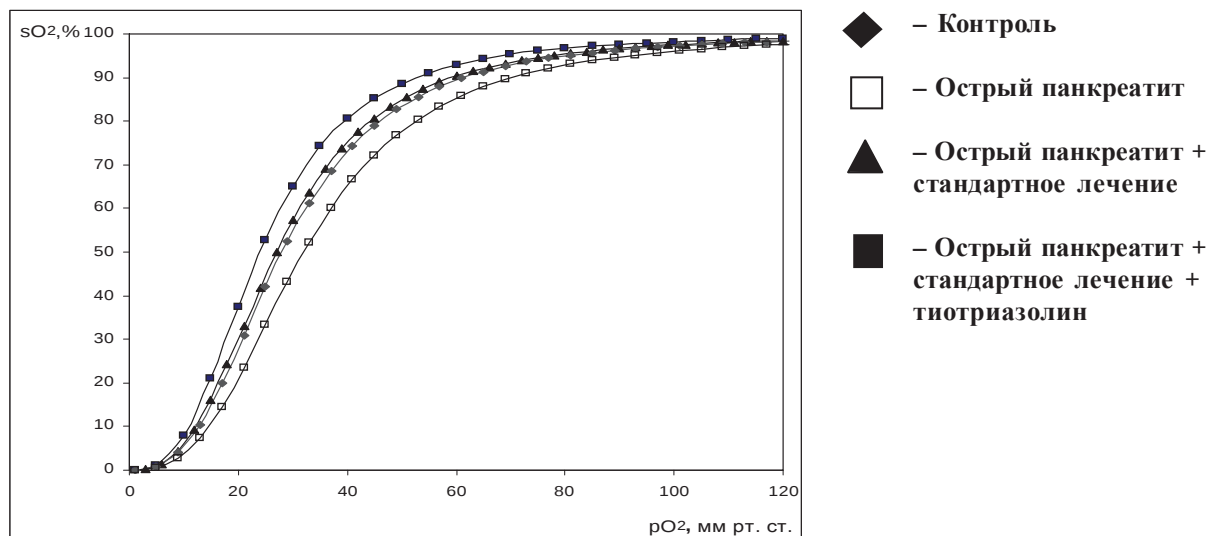


Рис. 2. Кривые диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pH, pCO_2 у крыс на 5-е сутки

стояние Ларгинин-NO системы, и в то же время она может определять функциональные свойства гемоглобина путём модификации его сродства к кислороду через внутриэритроцитарные механизмы регуляции, кислородзависимый характер образования NO, регуляцию сосудистого тонуса, действие пероксинитрита [18].

Из представленных данных следует, что при ОП развивается метаболический ацидоз и снижается pO_2 крови, что приводит к развитию гипоксии. Динамика показателей кислотно-основного состояния крови и кислородсвязывающих свойств крови при ОП на фоне проводимого лечения отражает некоторое снижение проявлений метаболического ацидоза и гипоксии. При этом дополнительное введение тиотриазолина значительно усиливает эффект лечения, практически устраняя ацидоз и гипоксию к 10 суткам.

Как видим, выявленные изменения СГК отражают сложный характер сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО), что особенно выражено на 5 сутки развития патологического процесса (рис. 2). В условиях развития ОП без лечения, КДО смещается вправо, а при проведении,

как стандартного лечения, так и в сочетании с тиотриазолином, она сдвигается влево, наиболее выражено в последнем случае. Гемоглобин, изменяя своё сродство к кислороду, может регулировать поток кислорода в ткани в соответствии с их потребностью в нём и тем самым предупреждать избыточное его использование для свободнорадикального окисления, что позволяет рассматривать СГК как один из факторов, участвующих в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма [19]. При гипоксических состояниях различного генеза в организме имеет место дисбаланс между доставкой кислорода и скоростью, эффективностью его использования в клетках. Как известно, ведущую роль в инициации процессов перекисного окисления липидов играет не абсолютное содержание кислорода в тканях, а эффективность механизмов его использования, соотношение между количеством генерируемых свободных радикалов и активностью антиоксидантной системы [20]. Целесообразно привести в соответствие доставку кислорода в ткани с их потребностью в нём, с возможностями полноценного использования кислорода в этих

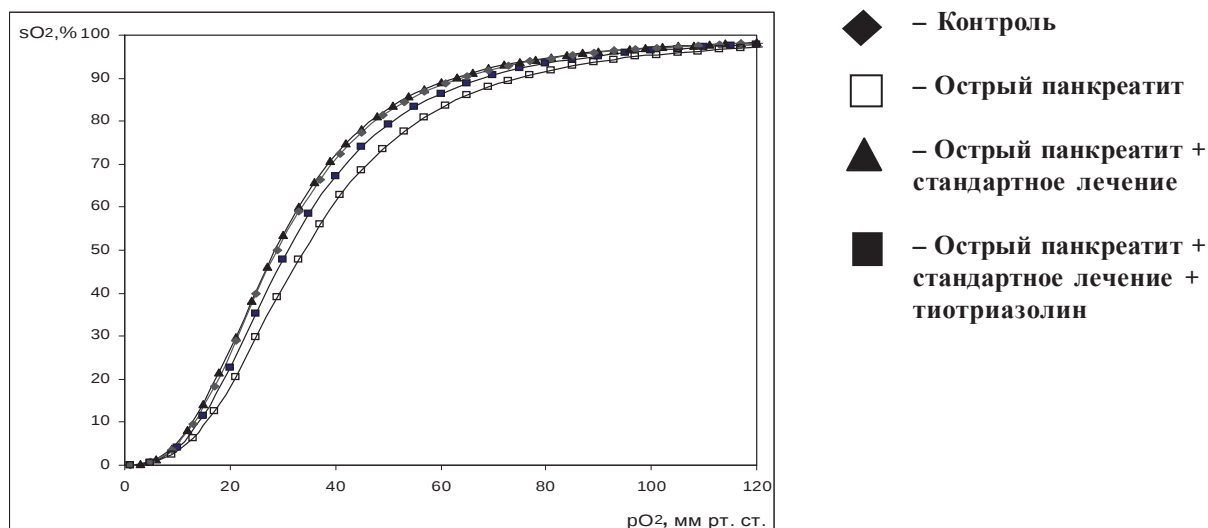


Рис. 3. Кривые диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pH, pCO_2 у крыс на 10-е сутки

условиях существования организма, что и имело место в опытах в условиях развития ОП при проведении стандартного лечения с использованием тиаотриазолина. К 10 суткам в условиях снижения выраженности патологических проявлений ОП и усиления репаративных процессов на фоне лечения, напротив, КДО сдвигается вправо, судя по показателям $p50$, особенно при использовании тиаотриазолина (рис. 3), что отражает рост потока кислорода в ткани и это оправдано в условиях активного протекания восстановительных процессов.

Таким образом, уменьшение выраженности метаболического ацидоза на 5 сутки на фоне стандартного лечения с применением тиаотриазолина и его купирование на 3 и 10 сутки; значительное увеличение показателей pO_2 и SO_2 , а также существенное снижение концентрации нитрат/нитритов на 3 и 5 сутки, в сравнении с группой, получавшей стандартное лечение и приближение этих показателей к уровню в контрольной группе к 10 суткам, позволяет считать применение тиаотриазолина при ОП патогенетически обоснованным, как препарат, улучшающий КТФ крови.

Выводы

1. При ОП возникают нарушения механизмов транспорта кислорода кровью, которые приводят к развитию метаболического ацидоза и гипоксии, а также активируется L-аргинин-NO система, судя по увеличению концентрации нитрат/нитритов.
2. В развитии ОП участвует КТФ крови и L-аргинин-NO система, проявляющаяся в уменьшении СГК на фоне активизации L-аргинин-NO системы на 5 сутки, что способствует усилению повреждения тканей через рост реакций свободнорадикального окисления.
3. Применение тиаотриазолина на фоне стандартного лечения ОП снижает проявление гипоксии за счет изменения кислородсвязывающих свойств крови: увеличение СГК на 5-е сутки, и его уменьшение на 10-е сутки, а также уменьшения дисбаланса L-аргинин-NO системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза / Э. И. Гальперин [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 55-59.

2. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) / А. Д. Толстой [и др.] // Хирургия. – 2005. – № 7. – С. 19-24.
3. Решетников, Е. А. Диагностика и дифференцированное лечение острого панкреатита билиарной этиологии / Е. А. Решетников, А. С. Миронов, Ю. Я. Малов // Хирургия. – 2005. – № 11. – С. 25-27.
4. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения: проект по материалам IX Всерос. съезда хирургов, Волгоград, 20 – 22 сентябр. 2000 г. / В. С. Савельев [и др.] // Consilium Medicum. – 2001. – Vol. 3, N 6. – P. 273-279.
5. Ерюхин, И. А. Хирургические инфекции / И. А. Ерюхин, Б. Р. Гельфанд, С. А. Шляпников; под ред. И. А. Ерюхина. – СПб.: Питер, 2003. – 864 с.
6. Дифференцированное лечение острого панкреатита / Е. А. Решетников [и др.] // Хирургия. – 2005. – № 8. – С. 45-51.
7. Wynsoll, D. L. The Management of severe acute necrotizing pancreatitis / D. L. Wynsoll // Intensive Care Med. – 1999. – Vol. 25, N 2. – P. 146-156.
8. Рябов, Г. А. Гипоксия критических состояний / Г. А. Рябов. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
9. Kelm, V. Endothelial dysfunction in human coronary circulation: relevance of the L-arginine-NO pathway / V. Kelm, J. Rath // Basic. Res. Cardiol. – 2001. – Vol. 96. – P. 107-127.
10. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient / J. S. Stamler [et al.] // Science. – 1997. – Vol. 276. – P. 2034-2037.
11. Pawloski, J. R. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity / J. R. Pawloski, D. T. Hess, J. S. Stamler // Nature. – 2001. – Vol. 409. – P. 622-626.
12. Moncada, S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 44, N 2. – P. 109-142.
13. Severinghaus, J. W. Blood gas calculator / J. W. Severinghaus // J. Appl. Physiol. – 1966. – Vol. 21, N 5. – P. 1108-1116.
14. Reevaluation of the Griess method for determining NO/NO₂⁻ in aqueous and protein - containing samples / K. Schulz [et al.] // Nitric Oxide. – 1999. – N 3. – P. 225-234.
15. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action / T. Lauer [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – Vol. 98, N 22. – P. 12814-12819.
16. Squadrito, G. L. The formation of peroxynitrite in vivo from nitric oxide and superoxide / G. L. Squadrito, W. A. Pryor // Chem. Biol. Interact. – 1995. – Vol. 96. – P. 203-206.
17. Minetti, M. Peroxynitrite induces long-lived tyrosyl radical(s) in oxyhemoglobin of red blood cells through a reaction involving CO₂ and a ferryl species / M. Minetti, G. Scorza, D. Pietraforte // Biochemistry. – 1999. – Vol. 38. – P. 2078-2087.
18. Зинчук, В. В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина / В. В. Зинчук // Успехи физиол. – 2003. – Т. 34, № 2. – С. 33-45.
19. Зинчук, В. В. Роль кислородсвязующих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма / В. В. Зинчук, М. В. Борисюк // Успехи физиол. наук. – 1999. – Т. 30, № 3. – С. 38-48.
20. Зинчук, В. В. Роль кислородсвязующих свойств крови в формировании прооксидантно-антиоксидантного состояния организма при гипертермических состояниях различного генеза / В. В. Зинчук. – Гродно: ГТМУ, 2005. – 168 с.

Адрес для корреспонденции

230009, Республика Беларусь,
г. Гродно, ул. Горького 80,
Гродненский государственный
медицинский университет,
кафедра общей хирургии,
e-mail: koleshko@rambler.ru,
Колешко С.В.

Поступила 28.05.2009 г.