**Акимова Ольга Александровна. Патофизиологическое обоснование использования антиоксидантов для восстановления функции почек при экспериментальном перитоните : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.16 / Акимова Ольга Александровна; [Место защиты: ГОУВПО "Российский государственный медицинский университет"].- Москва, 2005.- 162 с.: ил.**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.П. ОГАРЕВА

На правах рукописи

!04.20 0.6 0 1 20 3-

**АКИМОВА Ольга Александровна**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ**

14.00.16 - патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук профессор Власов А.П.

САРАНСК, 2005

**СОДЕРЖАНИЕ**

[ВВЕДЕНИЕ 5](#bookmark1)

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 10

1. Современные взгляды на патогенез острого перитонита 10
2. Роль липидного обмена в патогенезе острого перитонита 17
3. [Состояние системы антиоксидантной защиты при остром перитоните и современные способы ее коррекции 22](#bookmark3)

[ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 28](#bookmark5)

ГЛАВА III. ПОКАЗАТЕЛИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПЕРИТОНИТА 38

* 1. [Функциональные параметры почек на фоне стандартной терапии острого перитонита 38](#bookmark8)
  2. [Выраженность эндогенной интоксикации на фоне стандартной терапии острого перитонита 41](#bookmark7)
  3. Состояние липидного спектра ткани почек на фоне стандартной терапии острого перитонита 45
  4. [Интенсивность процессов перекисного окисления липидов в ткани почек на фоне стандартной терапии острого перитонита 50](#bookmark9)
  5. Корреляционный анализ исследуемых показателей на фоне стандартной терапии острого перитонита 55

ГЛАВА IV. ПОКАЗАТЕЛИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ

[НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РЕАМБЕРИНА 61](#bookmark14)

1. Функциональные параметры почек при остром перитоните

*I*

*!*

На фоне применения реамберина 61

з

1. Выраженность эндогенной интоксикации при остром перитоните

на фоне применения реамберина 66

1. Состояние липидного спектра ткани почек при остром перитоните на фоне применения реамберина 70
2. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов в ткани почек при остром перитоните на фоне применения реамберина 78
3. [Корреляционный анализ исследуемых показателей при остром перитоните на фоне применения реамберина 83](#bookmark18)

ГЛАВА V. ПОКАЗАТЕЛИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ

[НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМОКСИПИНА 89](#bookmark21)

* 1. Функциональные параметры почек при остром перитоните

На фоне применения эмоксипина 89

* 1. [Выраженность эндогенной интоксикации при остром перитоните на фоне применения эмоксипина 94](#bookmark22)
  2. [Состояние липидного спектра ткани почек при остром перитоните на фоне применения эмоксипина 98](#bookmark23)
  3. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов в ткани почек при остром перитоните на фоне применения эмоксипина 106
  4. [Корреляционный анализ исследуемых показателей при остром перитоните на фоне применения эмоксипина 111](#bookmark26)

ОБСУЖДЕНИЕ 117

[ВЫВОДЫ 128](#bookmark27)

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 129

**/**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 130

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ДАТ - Диацилглицеролы

ДК - Диеновые коньюгаты

ИТ — Индекс токсичности

ЛФЛ - Лизофосфолипиды

МАГ - Моноацилглицеролы

МДА - Малоновый диальдегид

МСМ- Молекулы средней массы

ОКА - Общая концентрация альбумина

ПОЛ - Перекисное окисление липидов

РСА - Резерв связывания альбумина

СЖК - Свободные жирные кислоты

СОД - Супероксидцисмутаза

Сум. ФЛ - Суммарные фосфолипиды

СФЛ - Суммарные фосфолипиды

СФМ- Сфингомиелин

ТАГ — Триацилглицеролы

ТБК - Тиабарбитуровая кислота

ТК - Триеновые коньюгаты

ФИ - Фосфатидилинозит

Ф-инозит - Фосфатидилинозит

ФЛ - Фосфолипиды

ФЛА2- Фосфолипаза А2

ФС - Фосфагидилсерин

Ф-серин - Фосфатидилсерин

ФХ - Фосфатидилхолин

Ф-холин - Фосфатидилхолин

ФЭА - Фосфатидилэтаноламин

Ф-этаноламин - Фосфатидилэтаноламин

ХС - Холестерол

ЭКА - Эффективная концентрация альбумина ЭХС - Эфиры холестерола

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы.** До сих пор в отношении патогенеза острого перитонита остается множество нерешенных вопросов (Гостищев В.К. и др., 1992; Брюсов П.Г., 1998; Мартов Ю.Б. и др., 1998; Милюков В.Е. и др., 2004; Wahl W. et al., 1992), о чем свидетельствует сохраняющаяся высокая летальность, которая, в зависимости от формы и тяжести процесса колеблется от 20 до 80 % (Шалыгин В.А., 1998; Ямпольский А.Ф., Еремеева Л.Ф., 1998; Гусейнов А.Г., 2000; Толкач А.Б. и др., 2000; Галушка С.В., 2001; Полонский А.Ю., 2001; Халид А., 2001; Pastores S.M. et al., 1996). Решение данной проблемы невозможно без глубокого изучения механизмов патогенеза и поиска новых принципов профилактики и терапии этой грозной патологии.

Основной причиной летальности при остром перитоните является прогрессирование воспалительного процесса в брюшной полости с вовлечением всех органов и систем, развитием прогрессирующего эндотоксикоза, депрессии иммунной системы и в конечном итоге - полиорганной недостаточности (Лейдерман М.Н., 1999; Кон Е.М., 2000; Онищенко НА. и др., 2001; Потапов А.В., 2000; Родионов С.В., 2000; Полонский А.Ю., 2001; Халид А., 2001; Pastores S.M. et al., 1996; Deventer S.J. et al., 1998). Одним из основных проявлений полиорганной недостаточности является нарушение функции почек (Гусейнов А.Г., 2000), что в свою очередь отражает тяжесть патологического процесса (Балашова Т.С. и др., 1996; Сейсембеков Т.З и др., 1997; Тугушева Ф.А., 2001).

Нарушение функции почек при остром перитоните обусловлено гипоксией, возникшей в результате гиповолемических расстройств. Гипоксия приводит к активации окислительных процессов и угнетению компонентов системы антиоксидантной защиты (Смирнов А.В. и др., 1997; Лескова Г.Ф.,

б

1999; Эделева Н.В., 2001). Образующиеся при активации ПОЛ токсические продукты имеют основное значение в мембранодеструктивных процессах (Трофимов В.А., Власов А.П., 1997; Владимиров Ю.А., 1998).

Следовательно, фармакологическая коррекция липидных дестабилизаций при остром перитоните может реализовываться через управление процессом перекисного окисления липидов, что является основанием для изучения влияния лекарственных средств, обладающих антиоксидантными свойствами (Власов А.П. и др., 2000).

Исследования последних лет показали эффективность применения препаратов с антиоксидантным действием в коррекции эндотоксикоза при экспериментальном перитоните (Тарасова Т.В., 1998; Власов А.П. и др., 2000; Аширов Р.З., 2001). Однако не до конца изученным остается вопрос о роли мембранных дестабилизаций в патогенезе токсического поражения почек. Не достаточно исследованными остаются морфофункциональные изменения почек при экспериментальном перитоните, отражающие степень эффективности лечения препаратами с антиоксидантной протекцией.

**Цель исследования:** на основе динамической оценки ряда

метаболических и функциональных параметров почек при остром экспериментальном перитоните дать патофизиологическое обоснование использования лекарственных средств, обладающих • антиоксидантной активностью (реамберина и эмоксипина) и соотнести ее с их способностью корригировать липидный обмен.

**Задачи исследования:**

1. При остром экспериментальном перитоните в динамике исследовать фильграционно-реабсорбционную и детоксикационную функцию почек. Провести корреляционный анализ выявленных нарушений с качественным и количественным липидным составом тканевых структур почек, процессом липопереокисления и фосфолипазной активностью.
2. Исследовать влияние реамберина и эмоксииина на ряд метаболических и функциональных параметров почек при остром перитоните.
3. Изучить влияние антиоксидантов на качественный и количественный состав липидов почек, интенсивность процессов свободно­радикального окисления липидов, степень антиоксидантной защиты и активность фосфолипазы А2.
4. На фоне использования антиоксидантов провести сравнительный анализ метаболических и функциональных параметров почек с выраженностью эндогенной интоксикации.

**Научная новизна.** 1. В динамике острого экспериментального перитонита выявлена взаимосвязь изменений функционального состояния почек с нарушениями липидного обмена, процессом перекисного окисления липидов и фосфолипазной активностью.

1. Показано, что использование препаратов антиоксидантного типа действия (реамберина и эмоксипина) способствуют оптимизации терапии экспериментального перитонита.
2. Выявлено, что восстановление функциональной активности почек на фоне апробированных антиоксидантов сопровождается коррекцией качественного и количественного состава липидов тканевых структур органа, в частности снижением содержания свободных жирных кислот и лизофосфолипидов.
3. Показано, что преобразования липидного состава клеточных структур органа под влиянием антиоксидантов происходят на фоне купирования ими повышенной активности процессов перекисного окисления липидов и фосфолипазных систем на начальных стадиях перитонита, что предотвращает прогрессирование почечной недостаточности.

**Практическая ценность работы.** Исследование молекулярных дестабилизаций и функциональной активности почек, а также эффекты влияния на них антиоксидантов позволяют установить важнейшую роль нарушений липидного обмена в патогенезе почечной недостаточности при остром перитоните.

Указанное является основой для совершенствования терапии перитонита с акцентом на использование лекарственных средств, обладающих мембранопротекторной (липидстабилизирующей)

способностью, в частности антиоксидантов реамберина и эмоксипина. Их использование предупреждает прогрессирование почечной недостаточности.

**Положения, выносимые на защиту.** 1. Положительные эффекты влияния антиоксидантов в коррекции почечной недостаточности при остром перитоните, выявленные на основе исследования молекулярных дестабилизаций и функциональной активности почек, позволяют отнести эту группу лекарственных средств к патогенетическим.

1. В основе нефропротекторного действия исследованных препаратов лежит их способность восстанавливать качественный и количественный состав липидов тканевых структур органа, в том числе фракций, обладающих хаотропным действием: свободных жирных кислот и лизофосфолипидов.
2. Эффективность антиоксидантов проявляется на начальных стадиях - перитонита, что предотвращает прогрессирование почечной недостаточности.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации апробированы на научно-практической конференции «Огаревские чтения» (Саранск, 2002- 2004), на Всероссийском симпозиуме «Эндотоксикоз: природа, диагностика, принципы коррекции» (Волгоград, 2005), Российской научно-практической конференции с международным участием (Саранск, 2005), научной

конференции молодых ученых Мордовского госуниверситета (Саранск, 2003 -2005).

**Внедрение в практику.** Результаты диссертационной работы включены в программу обучения студентов на кафедре факультетской хирургии и курсе патологической физиологии медицинского факультета Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева.

**Публикации.** По результатам диссертации опубликовано 9 работ.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований по тематике Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева "Новые методы интенсивной терапии и реанимации в хирургии и эксперименте" (номер госрегисграции 019900117470).

**Объем и структура диссертации.** Работа изложена на 157страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы (1-я глава), материалов и методов исследования (2-я глава), результатов собственных исследований (3-я, 4-я, и 5-я главы), обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 189 отечественных и 52 иностранных источника. Работа содержит 21 таблицу и 36 рисунков.

ВЫВОДЫ

1. В динамике острого экспериментального перитонита функциональное состояние почек, уровень эндогенной интоксикации коррелируют с качественным и количественным составом липидов, интенсивностью липопероксидации, активностью фосфолипазы А2 тканевых структур органа.
2. Препараты антиоксидантного типа действия (реамберин и эмоксипин) в комплексной терапии экспериментального перитонита обеспечивают оптимизацию лечения патологии за счет улучшения функциональной активности почек и снижения эндогенной интоксикации.
3. Восстановление почечной функции при остром перитоните на фоне антиоксидантной протекции сопровождается коррекцией качественного и количественного состава тканевых липидов органа, в частности снижается содержание свободных жирных кислот и лизофосфолипидов, повышается уровень фосфатидилхолина и суммарных фосфолипидов.
4. Коррекция липидного дисбаланса клеточных структур почек под влиянием антиоксидантов происходят на фоне купирования ими повышенной активности процессов перекисного окисления липидов и фосфолипазных систем.
5. Включение антиоксидантов в терапию экспериментального перитонита обусловливает положительные клинико-лабораторные результаты на начальных стадиях заболевания, что предотвращает прогрессирование почечной недостаточности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью улучшения функционального и метаболического состояния почек и предупреждения развития почечной недостаточности при остром перитоните в комплекс патогенетической терапии следует включать лекарственные препараты, обладающие антиоксидантным эффектом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. /

В.В. Абрамченко, Е.В. Костюшов, Л.А. Щербина. - СПб.: Logos. - 1995,-117 с.

1. Активность свободно-радикального окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у больных ИБС в ходе операции реваскуля- ризации миокарда / А.Ю. Дубикайтис, С.Г. Конюхова, В.А. Ковалёв и др. // Анест. и реаним. - 1994. -№ 1. — С. 10 - 13.
2. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина, проксипина / Г.И. Клебанов, О.Б. Любицкий, О.В. Василь­ева и др. // Вопр. мед. химии. - 2001. - Т. 47. - Вып. 3. - С. 288 - 299.
3. Антиоксиданты, церулоплазмин и лактоферрин в профилактике и ле­чении послеоперационных осложнений у онкологических больных /

Н.В. Эделева, Т.В. Сергеева, Е.Р. Немцова и др. // Анест. и реаним. - 2001. -№ 5. -С. 61 -64.

1. Ахундов И.Т. Влияние эндолимфатической лимфостимуляции на дре­нажную и транспортную функции лимфатической системы при экспе­риментальном перитоните // Анестез. и реаним. - 1998. - № 3. - С. 61 -

64.

1. Аширов Р.З. Применение аэроионов кислорода для коррекции рас­стройств гомеостаза при остром перитоните: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. - Москва, 2001. - 31 с.
2. Бабенко Н.А. Влияние тирсоидных гормонов и диа-цилглицеринов на метаболизм сфингомиелина в ядрах клеток печени крыс / Н.А. Бабен­ко, Н.С. Филоненко // Биохимия. — 1992. — Вып. 3. — Т. 57. — С. 371 — 377.
3. Багирова Н.И. Состояние перекисного окисления липидов и антиокси­дантной активности при развитии и течении гемолитико-уремического синдрома у детей: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. - Москва, 2000. — 20 с.
4. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемо­стаза. / З.С. Баркаган, А.П. Момот. Издание 2-е дополненное. - М.: “Ньюдиамед”, 2001. - 296 с.

Ю.Бессмельцев С.С. Новый способ оценки реологических свойств эрит­роцитов у хирургических больных с эндогенной интоксикацией. / С.С. Бессмельцевб И.М. Царапкин, З.Д. Фёдорова // Вести, хир. - 1997. - Т.

1. -№4.-С. 32-36.

11 .Бобырева J1.E. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий // Эксперим. и клин, фармакол. - 1998. - Т. 61. — № 1. — С. 74 - 80.

1. Брюсов П.Г. Послеоперационный перитонит — актуальная проблема абдоминальной хирургии // Воен.-мед. жур. - 1998. — Т. 319. - № 9. - С. 25 - 29.
2. Бурлакова Е.Б. Роль токоферолов в пероксидном окислении липидов биологических мембран / Е.Б. Бурлакова, С.А. Крашанов, Н.Г. Храпова // Биол. мембр. - 1998. - Т. 15. - № 2. - С. 137 - 167.
3. Буянов В.М. Хирургический перитонит. От единой классификации к единой тактике лечения / В.М. Буянов, Г.В. Родоман, JI.A. Лаберко // Росс. мед. жур. - 1998. - № 4. - С. 3 - 10.