

УДК 617-089-168.1+616.34-007.272+557.146.1

© В.М. Демидов, С.М. Демидов, 2012.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВВЕДЕННЯ ДЕЛЬТАРАНУ ТА САНДОСТАТИНУ ДЛЯ ПРИГНІЧЕННЯ НАДМІРНОГО КОЛАГЕНОУТВОРЕННЯ

В.М. Демидов, С.М. Демидов

Одеський національний медичний університет, кафедра загальної хірургії (зав. кафедри – проф. С. О. Гешелін), м. Одеса.

PATHOGENETIC BACKGROUND FOR DELTARAN AND SANDOSTATIN USING FOR EXCESSIVE COLLAGEN SYNTHESIS

V.M. Demidov, S.M. Demidov

SUMMARY

Article deals with the experimental data dedicated to sandostatin and deltaran course' administration antiadhesive efficacy comparative investigation. The data obtained are in favour of deltaran expressed collagen synthesis suppression which slightly prevailed the same of sandostatin. These data could be served as the pathogenetic background for deltaran and sandostatin antiadhesive activity clinical testing.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВВЕДЕНИЯ ДЕЛЬТАРАНА И САНДОСТАТИНА ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ИЗБЫТОЧНОГО КОЛЛАГЕНОБРАЗОВАНИЯ

В.М. Демидов, С.М. Демидов

РЕЗЮМЕ

Представлены данные экспериментальных исследований, посвященных сравнительному исследованию эффективности противоспаечного действия курсового введения сандостатина и дельтарана. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном подавлении синтеза коллагена дельтараном, что незначительно превосходит аналогичную активность сандостатина. Полученные данные являются патогенетическим обоснованием целесообразности клинического применения дельтарана и сандостатина для профилактики и лечения спаечной болезни.

Ключові слова: колаген, протеолітичні ферменти, дельтаран, сандостатин.

Збільшення кількості оперативних втручань з приводу патології органів черевної порожнини (ЧП) та малого тазу висунуло перед багатьма клініцистами важливу проблему – необхідність запобігання утворення післяопераційних спайок. Надмірне колагеноутворення зараз спричиняє суттєві проблеми хворим із захворюваннями органів ЧП та малого тазу [6, 12]. Виходячи з патофізіологічних механізмів розвитку загальної запальної реакції очеревини, відомо, що будь-який травматичний вплив на неї спричиняє розвиток ланцюгових біохімічних, морфологічних та інших реакцій, які за певний проміжок часу приводять до розвитку спайок [1]. Крім того, показано патогенетичну роль аутоімунних, конституціональних факторів, сенсibiliзації до мікробних антигенів, феномені “швидкого ацетилювання” та ін [1, 10, 11].

Внаслідок оперативного втручання на органах ЧП, яке неминує супроводжується ушкодженням очеревини та її ішемією, виникають сприятливі умови для утворення спайок. Все це сприяє зростанню інтересу фахівців, які мають справу із постійно зростаючим контингентом хворих із спайковою хворобою (СХ), стосовно її патогенетичних механізмів. Зважаючи на загальні патофізіологічні механізми типового патологічного процесу запалення, зрозуміло, що однією з ланок патогенезу надлишкового спайкоутворення є активація

лізосомальних ферментів крові внаслідок порушення функціонування лізосомальних мембран, в разі чого потужні та активні ферменти «звільнюються» з лізосом [1, 2, 4]. Останніми роками ми зосередилися на проведенні експериментальних досліджень по розробці патогенетично обгрунтованих схем лікування СХ з використанням традиційних та новітніх сполук пептидної природи, яким притаманні протизапальні властивості [7].

Важливе значення при комплексному лікуванні запальних уражень органів ЧП мають синтетичні аналоги ендогенних пептидів, саме, даларгін, сандостатин [3, 5, 9]. Однією з новітніх субстанцій, якій притаманні в тому числі протизапальні властивості, є дельтаран – похідний дельта-сон індукуючого пептиду (ДСІП) [8]. Отже, метою роботи є порівняльне дослідження протиспайкової ефективності дельтарану та сандостатину за умов експериментальної СХ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди було проведено за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар відповідно до вимог, які містяться в «Основных методах изучения токсичности потенциальных фармакологических препаратов». Роботу з лабораторними тваринами проводили з урахуванням вимог, передбачених Європейською комісією з

нагляду за проведенням лабораторних і інших дослідів за участю експериментальних тварин, а також етичних норм і правил проведення експериментальних досліджень.

СХ в щурів відтворювали скарифікацією парієтальної очеревини тварин. Для лікування через 30 хв з моменту її моделювання впродовж 5 діб внутрішньоочеревинно (в/очер) вводили дельтаран (100 мкг/кг) та сандостатин (50 мкг/кг). Введення пептидів здійснювали в однаковий час, приблизно з 9.00 до 10.00 ранку. З моменту моделювання СХ та введення пептидів щурів досліджували через 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 год, 2 та 5 добу, впродовж яких в крові загальновідомим способом визначали активність катепсину D, катепсину L, катепсину В, трипсиноподібних протеїназ (трипсину), металопротеїнази карбоксипептидази А та карбоксипептидази В [2]. В кожний терміновий інтервал досліджували якнайменше 9 щурів, ці досліді проводили в лабораторії біохімії Одеського Національного університету ім. І.І. Мечникова.

Отримані дані обраховували статистично. $P < 0.05$ обирали критерієм вірогідності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В сироватці крові щурів через 1 год після скарифікації очеревини активність кислих протеаз – катепсинів типу D, L та В перевищувала відповідні висхідні дані на 67%, 75% та на 42% ($P < 0.01$; табл. 1). В подальшому активність досліджуваних ферментів продовжувала зростати, сягаючи максимальних значень на 6 год відтворення СХ ($P < 0.001$). Динаміка зміни активності нейтральних протеаз (трипсину) також набула статистичної значущості, починаючи з 1 год перебігу СХ, коли його активність перевищувала відповідні нормальні значення на 43% ($P < 0.01$), закінчуючи 5 добою перебігу патологічного процесу, коли активність трипсину була більшою за відповідні контрольні показники на 57% ($P < 0.01$). У щурів із СХ без лікування менше вираженою була динаміка підвищення активності металопротеїнази, яка набула статистичної вірогідності за 3 год після скарифікації очеревини (в 1,5 рази більше порівняно з відповідними контрольними показниками; $P < 0.05$), а також карбоксипептидази А та В, які за 2 год після спричинення патологічного стану були вищими за відповідні початкові дані на 39% ($P < 0.05$) та 75% ($P < 0.001$) та набули максимуму активності за 12 год перебігу СХ.

Введення сандостатину впродовж 5 діб сприяло суттєвому зменшенню активності протеолітичних та лізосомальних ензимів. За 2 год з моменту відтворення СХ сандостатин сприяв тому, що активність кислих протеаз типів D, L та В була суттєво меншою (на 31%, 47% та 42%) порівняно з відповідними показниками в цей проміжок часу в щурів із СХ без лікування ($P < 0.01$). Подібна тенденція

зменшення активності досліджуваних кислих протеаз спостерігалася впродовж 5 діб з моменту відтворення СХ. Схожий вплив сандостатин спричиняв на активність трипсиноподібних протеаз, активність яких за цих умов була меншою, починаючи з 2 год (на 44% менше, ніж без введення сандостатину, $P < 0.01$) та закінчуючи 2 добою перебігу патологічного процесу (на 34% менше, ніж без введення сандостатину, $P < 0.01$). Менше за все препарат сприяв нормалізації активності металопротеїнази (впродовж 12 – 24 год, в середньому на 17%-36%, $P < 0.05$) та карбоксипептидази В (впродовж 6 год – 2 діб, в середньому на 26%-34%, $P < 0.05$).

Ефективність курсового застосування дельтарану стосовно нормалізації активності протеолітичних та лізосомальних ензимів за умов експериментальної СХ свідчать про його більш виражений вплив на активність лізосомальних ферментів порівняно з відповідним у сандостатину. Дельтаран не впливав на активність металопротеїназ в крові щурів при СХ.

Внаслідок досліджень були отримані результати, які можна пояснити таким чином. По-перше, було виявлено певну протиспайкову ефективність обох досліджуваних речовин пептидної природи – сандостатину та дельтарану. Вираженість протиспайкової активності курсового введення дельтарану за дослідних умов перевищувала аналогічну активність сандостатину, що, за нашою думкою, є достатньо обнадійливим результатом в аспекті потенційної розробки нової схеми лікування або попередження спайкоутворення. По-друге, інтересними є показані протиспайкові ефекти дельтарану. Зважаючи на те, що цей пептид є похідним ДСП, важливо звернути увагу на те, що ДСП є безпосередньо ендogenous речовиною. Ймовірно, що за умов гострого запального процесу в організмі, яким є СХ, дельтаран вільно надходить до ураженої ділянки очеревини та спричиняє протективну дію. Подібне пояснення протиспайкової дії стає зрозумілим, якщо взяти до уваги показані протистресорні, антиішемічні, репаративні та мембраностабілізуючі ефекти дельтарану та ДСП [8, 13].

По-третє, цікаво, що в разі курсового вживання дельтарану та сандостатину досягається ефект підвищення активності протеолітичної системи крові, активність якої в свою чергу суттєво знижується за умов травматизації стінки очеревини, розвитку запальної реакції з формуванням фібринозного ексудату та інтенсивною мезотеліальною регенерацією, спрямованою на покриття дефекту очеревини протягом перших 6-8 діб [1, 2].

ВИСНОВКИ

Наші результати свідчать про протиспайкову ефективність дельтарану, яка за умов курсового застосування сполуки є більшою порівняно з відповідною активністю сандостатину. Говорячи про

лікування процесів надлишкового спайкоутворення, важливо мати на увазі, що проблему лікування СХ слід вирішувати із застосуванням перш за все комплексу профілактичних заходів спайкоутворення. Отже, отримані дані є патогенетичним обґрунтуванням доцільності клінічного застосування дельтарану та сандостатину при профілактиці та лікуванні надмірного колагеноутворення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Байбеков И. М. Спайки брюшины и возможные механизмы их образования / И. М. Байбеков // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1996. - №11. – С. 589 - 593.
2. Веремеенко К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / К. Н. Веремеенко. – К. : Здоров'я, 1971. – 215 с.
3. Громов Л. А. Нейропептиды / Л. А. Громов. – К. : Здоровье, 1992. - 248 с.
4. Спосіб профілактики утворення спайок після операцій на органах черевної порожнини / В. М. Демидов, М. Ю. Ничитайло, Б. С. Запорожченко, С. М. Демидов. – Метод. рекомендації : Одеса, 2002. – 14 с.
5. Демидов В. М. Внутрішньобурсальне введення розчинів нейропептидів при лапароскопічних операціях з приводу гострого деструктивного панкреатиту з лікувальною та профілактичною метою для запобігання розвитку післяопераційної спайкової хвороби / В. М. Демидов, С. М. Демидов, С. О. Куліш [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2003. - №2. – С. 61 - 64.
6. Демидов В. М. Комплексное лечение острого панкреатита с акцентом на предотвращение развития послеоперационной спаечной болезни / [В. М. Демидов, А. М. Торбинский, Д. В. Новиков, Е. В. Сафронова] // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т.12, №3. – С. 180 - 181.
7. Демидов В. М. Экспериментальная разработка лечебно-профилактических мероприятий возможности развития спаечной болезни / В. М. Демидов, Д. В. Новиков // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т.13, №3. – С. 224.
8. Дельтаран предотвращает побочные эффекты эмоционального стресса при ишемии мозга у мало-резистентных животных / И. Л. Конорова, И. В. Ганнушкина, Е. В. Коплик, А. Л. Анте лава // Бюлл. эксперим. биол. мед. – 2006. – Т.141, №5. – С. 564 - 566.
9. Побуцький О. О. Корекція панкреатогенної ендогенної інтоксикації шляхом ендолімфатичного введення нейропептидів / О. О. Побуцький // Галицький лікарський вісник. – 2001. - Т. 8, № 1. – С. 76 - 78.
10. Покидько М. І. Вивчення активності тканинного активатора плазміногену мезотелію очеревини в умовах моделювання злукового процесу / М. І. Покидько // Медична хімія. - Тернопіль. - Т. 3. - 2001. - С. 32 - 36.
11. Рон Бен-Авраам Внутрибрюшные спайки / Бен-Авраам Рон, М. Рабау, И. Клюгер // Межд. мед. журн. – 1998. - №5. – С. 422 - 427.
12. Hellebrekers B. Use of fibrinolytic agents in the prevention of post-operative adhesion formation / B. Hellebrekers, T. Trimbos-Kemper, J. Trimbos [et al.] / Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 74. – P. 203 - 209.
13. Kovalzon V. M. Delta sleep-inducing peptide (DSIP): a still unresolved riddle / V. M. Kovalzon, T. V. Strekalova // J. Neurochem. – 2006. – Vol. 97, N2. – P. 303 - 309.