

УДК 619:617

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

С.В. Чернигова· кандидат ветеринарных наук, доцент
Ю.В. Чернигов· доктор ветеринарных наук
С.К. Байзыханов· аспирант
ФГБОУ ВПО «ОмГАУ им. П.А. Столыпина»,
Институт ветеринарной медицины и биотехнологии

Ключевые слова: вторичный сепсис, воспаление, антиоксидантная система, перекисные соединения, глутатион, глутатиондисульфид, ксантинооксидаза, пуриновые мононуклеотиды, глутатиондисульфид

Вторичный (ятрогенный) сепсис и его осложнения характеризуются трудностью диагностики, лечения и сопровождаются высокой летальностью животных. Развитию явлений воспаления, выражающихся увеличением в плазме крови уровня С-реактивного белка способствует, чрезмерная липопероксидация ненасыщенных жирных кислот мембранных структур. Традиционное лечение животных с вторичным сепсисом существенно не влияет на чрезмерный катаболизм пуриновых мононуклеотидов, интенсификацию образования перекисных соединений, усиление инактивации их в реакциях, сопряженных с использованием глутатиона на фоне недостаточно эффективного восстановления образующегося при этом глутатиондисульфида.

Введение. Вторичный (ятрогенный) сепсис – сепсис, развившийся после оперативного вмешательства. В общей структуре хирургических заболеваний сепсис и его осложнения (полиорганная недостаточность и септический шок) занимают особое ме-

сто, так как они характеризуются трудностью диагностики и лечения, а также сопровождаются высокой летальностью. Затрудняет процесс лечения сепсиса отсутствие четкой клинической картины заболевания. Неоднозначность мнений о методах санации очагов сепсиса, о месте иммунотерапии и детоксикации и т.д. До настоящего времени не существует единых критериев в оценке эффективности методов лечения сепсиса [4, 5].

Настоящие исследования проведены с целью изучения роли нарушения пуринового обмена, функционально связанных с ним процессов липопероксидации мембранных структур и нарушения функции антиоксидантной системы в развитии хирургического сепсиса у собак, и выяснения путей коррекции развившихся при этом состоянии метаболических нарушений.

Материал и методы исследований. Исследования проводили у 10 собак (группа 2), поступивших в ветеринарную клинику с диагнозом «Сепсис», который развился после проведения следующих операций: кесарево сечение – 3, овриогистерэктомия – 5, энтеротомия – 2 собаки. Контролем служили клинически здоровые животные (группа 1). В крови собак определяли СОЭ, количество лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. В плазме крови определяли концентрацию С-реактивного белка и мочевой кислоты, а в эритроцитах – содержание малонового диальдегида, глутатиона, активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [2, 3]. Животным с хирургическим сепсисом проводили местное и общее лечение. Особое внимание уделяли санации септического очага. Комплексное лечение сепсиса состояло из антибактериальной терапии (комбинация из двух антибиотиков: амоксициллин + цефалоспорин), инфузионно-трансфузионной терапии («Инфезол»), форсированного диуреза. Больным животным вводили препараты подавляющие синтез и ингибирующие действие медиаторов воспаления (дексаметазон). Декомпенсацию функций органов и систем осуществляли с помощью симптоматической терапии. В первые сутки лечения больным собакам лекарственные средства вводили в «ударных» дозах, в дальнейшем дозировали

вание препаратов осуществляли в зависимости от клинического состояния. Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с использованием параметрического t-критерия Стьюдента и пакетов прикладных программ STATISTICA [1].

Результаты исследований и обсуждение. К концу второй недели после начала лечения в организме собак были выражены явления воспаления, о чём свидетельствует увеличение СОЭ, количества лейкоцитов, в частности фагоцитирующих их форм: нейтрофилов и моноцитов (соответственно на 341,2, 70,5, 78,1 и 291,7% по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных; $P < 0,001$ во всех случаях). Это предположение подтверждается ростом лимфоцитов, а также повышенным уровнем в крови С-реактивного белка [соответственно на 14,9 ($P < 0,05$) и 114,6% ($P < 0,001$) по отношению к фону]. Важную роль в развитии системной воспалительной реакцией играют сопутствующие метаболические нарушения: явления гипоксии и массивное расщепление нуклеиновых кислот погибающих клеток, в частности фагоцитов, ведущие к усиленному катаболизму пуриновых мононуклеотидов, это выражалось в увеличении концентрации мочевой кислоты в плазме крови собак через 14 суток после начала лечения (на 44,3% по сравнению с фоном; $P < 0,02$).

Одну из заключительных реакций катаболизма пуриновых мононуклеотидов, окисления гипоксантина до мочевой кислоты, катализирует ксантинооксидаза, способная генерировать супероксидные радикалы и перекись водорода. При взаимодействии последних между собой образуется гидроксильный радикал, один из наиболее сильных в природе окислителей. Он способен окислять ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембранных структур клеток с образованием в них гидроперекисей липидов. Последние в дальнейшем расщепляются до малонового диальдегида и других веществ, способных реагировать с тиобарбитуровой кислотой с образованием окрашенных соединений, в частности малонового диальдегида и других. Содержание послед-

него в эритроцитах собак через 14 суток после начала лечения увеличено по сравнению с контрольными животными на 64,3% ($P < 0,001$), что можно объяснить воздействием на эритроцитарную мембрану активных кислородных метаболитов, продуцируемых ксантиноксидазой. С усиленной продукцией данным ферментом перекиси водорода, можно связать увеличение в эритроцитах активности каталазы, превышающей аналогичный показатель у собак группы 1 на 18,2%. Это явление можно рассматривать как адаптивную меру организма, направленную на разрушение перекиси водорода в условиях повышенной ее продукции ксантиноксидазой.

Поскольку последняя продуцирует супероксидные радикалы, можно было ожидать увеличения активности и супероксиддисмутазы. Как видно из представленных в таблице данных, этот показатель в эритроцитах через 14 суток после начала лечения не только не увеличен, но даже имеется тенденция к его снижению (на 6,8% по сравнению с группой 1). Можно полагать, что отсутствие увеличения активности супероксиддисмутазы связано с воздействием на ее молекулу продуцируемых ксантиноксидазой, фагоцитирующими лейкоцитами и другими источниками активных форм кислорода или недостаточно эффективным ее биосинтезом вследствие развившегося в организме дефицита цинка и меди, необходимых для формирования активного центра данного энзима. Отсутствие его активации в условиях усиленной генерации супероксидных радикалов может явиться одним из факторов, способствующих чрезмерной липопероксидации мембранных структур. Усиленное образование в последнем перекисных соединений приводит к компенсаторной интенсификации реакций их инактивации, катализируемых глутатионпероксидазой и глутатион-S-трансферазой. Это приводит к повышенной потребности во втором субстрате этих энзимов в глутатионе. Усиливаются биосинтез последнего в печени и почках, обеспечивающих этим трипептидом другие органы, и транспорт его эритроцитами. Содержание глутатиона в клетках через 14 суток после начала лечения превышает аналогичный показатель у клинически здоро-

вых собак на 33,7% ($P < 0,02$), что свидетельствует о развившемся дефиците этого вещества.

Определенный вклад в развитие системной воспалительной реакции вносит, на наш взгляд, и недостаточно эффективное восстановления глутатиондисульфида, образующегося в глутатионпероксидазной и глутатион-S-трансферазной реакциях. Для интенсификации этого процесса необходим НАДФ-Н₂, генерируемый из глюкозы в реакциях пентозного цикла. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ключевого фермента этого метаболического пути, в эритроцитах собак через 14 суток после начала лечения увеличена на 18,2% по сравнению с группой 1 ($P < 0,02$), что свидетельствует об интенсификации выработки в этих клетках НАДФ-Н₂. Тем не менее, использование последнего в восстановлении глутатиондисульфида в эритроцитах тормозится вследствие сниженной активности глутатионредуктазы (на 50,0% по сравнению с контролем). Можно полагать, что происходит торможение активности глутатионредуктазы. Явления системной воспалительной реакции несколько сглаживаются через три недели после начала лечения. В этот период отмечается лишь тенденция к уменьшению в крови СОЭ, количества лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов (соответственно на 18,2; 13,3; 28,3 и 15,7 и 13,9 % по сравнению с предыдущим этапом исследования). Тем не менее, перечисленные показатели, за исключением уровня лимфоцитов, продолжают оставаться достоверно повышенными по отношению к группе 1. Снижение количества лимфоцитов может быть обусловлено уменьшением интенсивности иммунной реакции организма.

Свидетельством снижения интенсивности явлений воспаления является также тенденция к снижению по сравнению с четырнадцатыми сутками после начала лечения концентрации в плазме крови С-реактивного белка (на 17,5%). Снижение интенсивности системной воспалительной реакции приводит к уменьшению катаболизма пуриновых мононуклеотидов до мочевой кислоты. Отмечается лишь тенденция к увеличению концентрации

ее в плазме крови собак к концу третьей недели после начала лечения увеличена (на 17,6% по сравнению с аналогичным контрольным показателем). В этих условиях можно было бы ожидать уменьшения интенсивности продукции активированных кислородных метаболитов. Тем не менее, как видно из данных, представленных в таблице 3, к концу третьей недели не происходит нормализация показателей перекисного окисления липидов в эритроцитах собак. Продолжает оставаться выраженной тенденция к увеличению активности каталазы (на 13,8% по сравнению с аналогичным показателем у контрольных животных). Это свидетельствует о продолжающейся усиленной продукции клетками перекиси водорода. Источником ее, наряду с ксантинооксидазой, могут быть лейкоциты, фагоцитирующие поврежденные тканевые структуры. Инактивация продуцируемых параллельно с перекисью водорода супероксидных радикалов при этом тормозится из-за отсутствия активации супероксиддисмутазы. Отмечается тенденция к уменьшению ее (на 5,3% по сравнению с аналогичным фоновым показателем). Все это способствует чрезмерной липопероксидации мембранных структур эритроцитов. Содержание малонового диальдегида в них увеличено по сравнению с фоном почти в такой же степени, как и на предыдущем этапе исследования (на 59,9%; $P < 0,02$). Образование перекисных соединений сопровождается усиленной инактивацией их в реакциях, сопряженных с окислением глутатиона. Вследствие этого потребность в этом трипептиде и содержание его в эритроцитах продолжают оставаться повышенными (29,8% по сравнению с фоном; $P < 0,05$). Одним из факторов, лимитирующих обеспеченность тканей глутатионом, является, как и на предыдущем этапе исследования, недостаточно эффективное восстановление образующегося при его окислении глутатиондисульфида. Оно, несмотря на достаточную обеспеченность эритроцитов НАДФ-Н₂, тормозится вследствие сниженной в них активности глутатионредуктазы (на 48,7% по сравнению с аналогичным контрольным показателем; $P < 0,05$).

Таким образом, через 14 и 21 сутки после начала лечения усилен катаболизм пуриновых мононуклеотидов до мочевого ки-

слоты, сопровождающийся чрезмерной продукцией ксантиноксидазой активных кислородных метаболитов, повреждающих ненасыщенные жирные кислоты мембранных структур на фоне усиленной инактивации образующихся перекисных соединений, приводящей к развитию в организме недостатка глутатиона.

Заключение. Чрезмерная липопероксидация ненасыщенных жирных кислот мембранных структур способствует развитию явлений воспаления, выражающихся увеличением в плазме крови уровня С-реактивного белка.

Через 14 и 21 сутки после начала лечения продолжают оставаться выраженными явления воспаления, связанные с последовательно развивающимися процессами: чрезмерным катаболизмом пуриновых мононуклеотидов, интенсификацией образования перекисных соединений, усиленной инактивацией их в реакциях, сопряженных с использованием глутатиона на фоне недостаточно эффективного восстановления образующегося при этом глутатиондисульфида.

Библиографический список:

1. Акулич М. В. Статистика в таблицах, формулах и схемах. СПб. : Питер, 2009. 128 с.
2. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Шергин С.М. Окислительный стресс: диагностика, терапия, профилактика. Новосибирск, 1993. 182 с.
3. Конвай В.Д., Золин П.П. Роль острого нарушения метаболизма пуринов в развитии постреанимационной патологии печени // Омский научный вестник. 2003. № 3 (24). С.168-174.
4. Микробиологические исследования при динамике экспериментального перитонита при применении различных схем диализа / В.В. Слинко, А.Н. Квочко, М.Н. Веревкина, Е.В. Светлакова // Ветеринарная служба Ставрополья. 2006, № 4. С. 26-29.
5. Слинко В.В. Патогенетические аспекты перитониального процесса у собак // Ветеринарная патология. № 1. 2010. С. 32-35.