

УДК 612.826+612.8.-009

© В. Г. ШЕВЧЕНКО, Б. С. ЗАПОРОЖЧЕНКО, Г. Ю. КОРИТНА, А. А. ГОРБУНОВ, І. В. ГОМОНІЮК, І. В. ШАРАПОВ

Одеський національний медичний університет, Одеський обласний медичний центр

## Стан тіол-дисульфідної системи в різних умовах хірургічного лікування псевдокіст підшлункової залози

V. H. SHEVCHENKO, B. S. ZAPOROZHCHENKO, H. YU. KORYTNA, A. A. HORBUNOV, I. V. HOMONIUK, I. V. SHARAPOV

Odesa National Medical University, Odesa Regional Medical Centre

### THE STATE OF THIOL-DISULFIDE SYSTEM UNDER DIFEFERNT CONDITIONS OF SURGICAL TREATMENT OF PANCREATIC PSEUDOCYSTS

У хворих, які мають показання до хірургічного лікування псевдокіст підшлункової залози, відзначали значне зниження рівня толових груп та збільшення вмісту дисульфідних груп як у небілковій, так і в білковій фракціях крові, а також у сироватці крові. Міні-інвазивне хірургічне лікування, яке застосовували на фоні введення пентоксифіліну (0,1–0,2 г, внутрішньовенно), супроводжувалось позитивною динамікою відновлення тіол-дисульфідної системи у післяопераційному періоді.

In patients who had indications for surgical treatment of pancreas the substantial decrease of thiol groups along with the increase of disulfide groups both in not-protein and protein blood fractions and in blood serum as well were registered. Minimally invasive surgical treatment along with pentoxifylline (0,1–0,2 G, i.v.) was followed by a positive dynamics of thiol-disulfide system restoration during postoperative period.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Доведено, що тіол-дисульфідна окиснювально-відновна система, яка є важливою компонентою антиоксидантної системи (АОС) організму, бере участь у формуванні проявів гострих та хронічних уражень підшлункової залози (ПЗ) [1, 2, 5]. Так, розвиток запального процесу у тканині ПЗ призводить до зниження числа толових груп і збільшення дисульфідних сполук у крові хворих [2]. Вираження змін з боку даної компоненти АОС може бути критерієм глибини змін, що формуються при запальному процесі, а також є показником ефективності лікувальних заходів [2, 4].

Однією з важливих проблем панкреатології є розвиток патогенетично зумовлених методів лікування псевдокіст ПЗ [2]. Проте до останнього часу не досліджували стан системи тіол-дисульфідного антиоксидантного захисту в даній категорії хворих.

**Мета роботи:** визначення вираження змін з боку тіол-дисульфідної системи у хворих, прооперованих із приводу псевдокіст ПЗ. Додатковим завданням було проведення порівняльної оцінки у хворих із використанням традиційних (лапаротомічних) і міні-інвазивних операцій у комбінації із застосуванням пентоксифіліну (ПТФ), який зменшує продукцію прозапальних цитокінів [6].

**Матеріали і методи.** У роботі спостерігали 65 хворих із кістами ПЗ, яких було поділено на три гру-

пи: 20 хворих із традиційним лікуванням (ТЛ), із застосуванням лапаротомії; 22 хворих із застосуванням міні-інвазивного лікування (МЛ) та 23 – із застосуванням МЛ на фоні введення ПТФ. Чоловіків було 45 (69,2 %), жінок – 20 (30,8 %). Вік хворих у середньому склав (42,3±1,21) року (з коливаннями від 27 до 55 років). Клінічними проявами кіст ПЗ були прояви, характерні для хронічного панкреатиту: больовий синдром, який мав стійкий характер (62 хворих, 95,4 %), втрата маси тіла – до 20 кг за останні півроку (51 хворий, 78,5 %), явища хронічної дуоденальної непрохідності (16 хворих, 24,6 %), діарея (25 хворих, 38,5 %). Крім того, у п'яти хворих (7,7 %) було відмічено іктеричність шкірних покривів.

6 (9,2 %) хворих раніше було прооперовано з приводу гострого панкреатиту, ще 5 хворих (7,7 %) – з приводу калькульозного холециститу. 59 хворих тривалий час отримували консервативне лікування з приводу запальних хронічних захворювань травної системи. Анамнестичні дослідження показали, що епізоди гострого панкреатиту були у 29 хворих (44,6 %).

Усім хворим було проведено УЗ-дослідження, КТ та у ряді випадків МРТ. При проведенні міні-інвазивних хірургічних втручань брали до уваги стан головної панкреатичної протоки, ступінь порушення екзокринної функції ПЗ.

23 (35,4 %) хворим було проведено ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) із

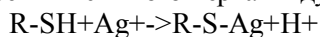
метою виявлення сполучення порожнини псевдокіст (ПК) із вивідними панкреатичними протоками. Тактика лікування визначалась числом, розмірами і локалізацією псевдокіст, ступенем їх зрілості, вираженням ускладнень, а також загальним станом хворих.

При виконанні внутрішнього дренирування кіст шляхом формування гастроцистостомій міні-інвазивними методами застосовувалась розроблена нами технологія, яка підвищує міцність формованого співустя (патент України № 22915).

В окремій групі хворим протягом п'яти післяопераційних днів застосовували однократне щоденне введення ПТФ внутрішньовенно у дозі 0,1–0,2 г.

Як група контролю виступали практично здорові волонтери (12 чоловіків і 8 жінок), вік яких складав  $(39,5 \pm 1,4)$  року.

Стан тиол-дисульфідної системи вивчався за показниками вмісту загальних, білкових, небілкових сульфгідрильних (SH) і дисульфідних (SS) груп, а також коефіцієнта SH/SS. Дослідження проводили методом амперметричного титрування [3] на п'яту добу з моменту оперативного втручання [2]. У ході титрування розчину толової сполуки азотнокислим сріблом іони срібла зв'язуються SH-групами з утворенням стійкого меркаптиду. Рівняння цієї реакції:



При досягненні кінцевої точки титрування у розчині з'являється надлишок іонів срібла. При цьому в ланцюгу, який включає занурений у титрований розчин платиновий електрод і електрод порівняння, виникає електричний струм, пропорційний концентрації іонів срібла і вимірюваний мікроамперметром. Вміст SH-груп у досліджуваному розчині еквівалентний кількості нітрату срібла, витраченого на титрування.

Результати досліджень обробляли статистично з використанням методу ANOVA і критерію Neman-Keuls.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У крові хворих з ТЛ реєстрували рівень SH- і SS-груп, який на 54,2 % знижувався порівняно з контрольними значеннями (практично здорові) ( $P < 0,05$ ). Так, на цьому фоні знижувався вміст SH-груп у небілковій фракції суцільної крові на 50,7 %, тоді як у білковій фракції мало місце збільшення даного показника на 6,2 % ( $P < 0,05$ ). Водночас вміст SS-груп зростав – небілкових у 5,5 раза, білкових – на 58,6 %, загальних – у 2,02 раза (рис. 1).

Разом з тим, мало місце зниження величини коефіцієнта SH/SS – небілкового – у 10,7, білкового – в 1,5 і загального – у 2,2 раза ( $P < 0,05$ ).

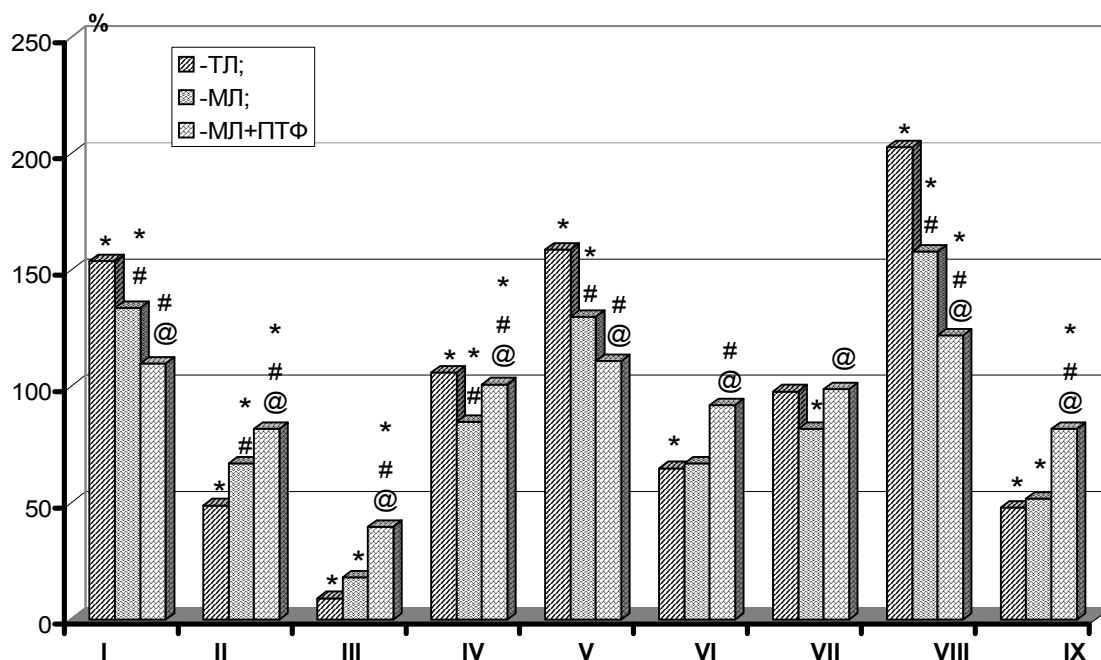


Рис. 1. Вміст сульфгідрильних (SH-) і дисульфідних (SS-) груп у небілковій та білковій фракціях цільної крові хворих у різних умовах лікування кіст ПЗ ( $M \pm m$ ), мкмоль/л. Тут і на рис. 2: ТЛ – традиційне лікування, МЛ – міні-інвазивне лікування, МЛ+ПТФ – міні-інвазивне лікування на фоні застосування пентоксифіліну, по осі абсцис: небілкова фракція: I – SH + SS; II – SH; III – SH/SS; білкова фракція: IV – SH; V – SS; VI – SH/SS; загальний вміст: VII – SH; VIII – SS; IX – SH/SS. По осі ординат – показники, що вивчаються, у % за відношенням до аналогічних у групі контролю (майже здорові, прийняті за 100 %).

Примітка. Тут і на рис. 2: \* –  $P < 0,05$  порівняно з показниками у групі контролю; # –  $P < 0,05$  порівняно з показниками у хворих із ТЛ; @ –  $P < 0,05$  порівняно з показниками у хворих із МЛ (ANOVA + Newman-Keuls тести).

У хворих, яким застосовували для лікування псевдокіст міні-інвазивні хірургічні технології, у цей період реєстрували як збільшення на 34,3 % сумарного вмісту небілкових SH- і SS-груп на фоні зниження на 32,7 % вмісту небілкових SH-груп, так і одночасне збільшення у 3,8 раза вмісту небілкових SS-груп ( $P < 0,05$ ). У цих умовах у 2,6 раза зменшувався небілковий SH/SS коефіцієнт. У білковій фракції суцільної крові мало місце зниження вмісту SH-груп (на 15,4 %) і було збільшено вміст SS-груп (на 29,7 %), що супроводжувалось зменшенням SH/SS коефіцієнта в 1,5 раза порівняно з групою контролю ( $P < 0,05$ ). Разом з тим, мало місце зниження на 17,2 % вмісту загальних SH-груп, збільшення на 57,3 % вмісту SS-груп, а також зниження в 1,9 раза коефіцієнта SH/SS ( $P < 0,05$ ) (рис. 1).

Слід зауважити, що деякі з показників у хворих із застосуванням МЛ відрізнялись від аналогічних у групі хворих, яким застосовували ТЛ. Так, загальний вміст небілкових SH- і SS-груп був меншим на 13,2 %, тоді як рівень небілкових SH-груп – вищим на 37,4 %, а SS-груп – нижчим на 30,3 % ( $P < 0,05$ ). Вміст SH-груп білкової фракції також був меншим за аналогічний у групі ТЛ – на 20,5 %, а SS-груп – меншим на 19,5 % ( $P < 0,05$ ). Також меншим порівняно з показником у хворих із ТЛ був показник загального рівня SS-груп (на 22,2 %) ( $P < 0,05$ ) (рис. 1).

У групі хворих, яким застосовували МЛ у сполучі з ПТФ, вміст загальних небілкових SH- і SS-груп був на 10,4 % вищим, ніж у контролі ( $P < 0,05$ ), тоді як даний показник був нижчим за аналогічні як у групі з ТЛ, так і із застосуванням МЛ – відповідно, на 38,5 і 16,6 % ( $P < 0,05$ ). При цьому рівень SH-груп був нижчим від контролю на 17,4 % ( $P < 0,05$ ) і перевищував показники у групах із ТЛ і МЛ на 68,7 і 22,7 % ( $P < 0,05$ ).

Рівень SS-груп також був вищим від аналогічного у контролі у 2 рази ( $P < 0,05$ ) і одночасно був нижчим, ніж в інших групах – у 2,7 та в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ). Коефіцієнт небілкових SH/SS груп, хоча також перевищував коефіцієнти у групах із ТЛ і МЛ – відповідно, в 4,4 та у 2,1 раза ( $P < 0,05$ ), проте залишався у 2,6 раза нижчим, ніж у групі контролю ( $P < 0,05$ ) (рис. 1).

Загальний вміст SS- та SH-груп білкової фракції у групі з застосуванням МЛ і ПТФ перевищував відповідний показник у групі контролю на 1,7 % ( $P > 0,05$ ) і одночасно був вищим від показника у групі з ТЛ на 20,8 % ( $P < 0,05$ ). При цьому рівень SH- і SS-груп був меншим, ніж у групі з ТЛ, на 4,9 % ( $P < 0,05$ ) (рис. 1). У даних умовах лікування вміст SS-груп був меншим, ніж у групах із ТЛ і МЛ, відповідно, на 30,8 і на 14,7 % ( $P < 0,05$ ) і перевищував аналогічний у групі контролю на 10,5 % ( $P < 0,05$ ).

Водночас коефіцієнт SH/SS не відрізнявся від аналогічного в контролі і був вищим за показники в інших групах, відповідно, на 40,6 і 36,7 % ( $P < 0,05$ ).

Загальний вміст SH-груп у хворих, яким застосовували МЛ і ПТФ, не відрізнявся від аналогічного у групі контролю і групі з ТЛ (рис. 1). Водночас даний показник був вищим від аналогічного у групі із застосуванням МЛ – на 20,5 % ( $P < 0,05$ ). Загальний рівень SS-груп був меншим за показники у групі з одним ТЛ і МЛ – на 39,6 і 32,7 % ( $P < 0,05$ ), але при цьому залишався більшим від аналогічного у групі контролю на 22,1 % ( $P < 0,05$ ). Коефіцієнт SH/SS також був вищим за відповідні показники в указаних групах хворих – на 68,3 і 56,2 % ( $P < 0,05$ ), при цьому залишаючись на 19,5 % нижчим, ніж у групі контролю ( $P < 0,05$ ) (рис. 1).

У сироватці крові хворих із ТЛ вміст білкових SH-груп був на 56,4 % меншим за аналогічний у групі контролю, в той час як рівень SS-груп перевищував відповідний показник у 2,2 раза ( $P < 0,05$ ) (рис. 2). Коефіцієнт SH/SS – у 4,7 раза був меншим за аналогічний у групі контролю ( $P < 0,05$ ). У групі хворих із МЛ рівень SH-груп був на 42,2 % меншим від аналогічного у групі контролю ( $P < 0,05$ ) і на 32,1 % більшим від відповідного показника у групі з ТЛ ( $P < 0,05$ ). Вміст SS-груп був вищим за аналогічний у контролі на 70,5 % і меншим за показник у групі з ТЛ на 19,4 % ( $P < 0,05$ ). При цьому коефіцієнт SH/SS був у 2,9 раза меншим за аналогічний у групі контролю і перевищував коефіцієнт у групі з ТЛ на 64,5 % ( $P < 0,05$ ). При застосуванні ТЛ із ПТФ вміст SH-груп залишався на 24,7 % меншим за аналогічний у контролі і при цьому перевищував відповідні показники у групах з одним ТЛ та МЛ – відповідно, на 72,1 та 30,2 % ( $P < 0,05$ ). При цьому рівень SS-груп також залишався більшим за аналогічний у контролі (на 15,6 %) і при цьому був меншим за показники в інших групах – на 45,9 та 32,1 % відповідно ( $P < 0,05$ ). Коефіцієнт SH/SS у сироватці крові при застосуванні МЛ і ПТФ також залишався меншим за контрольне значення на 34,9 % і був вищим за показники в інших групах – у 3,2 та 1,9 раза відповідно ( $P < 0,05$ ) (рис. 2).

*Обговорення.* Таким чином, отримані результати свідчать про те, що у хворих із кістами ПЗ у період загострення захворювання відзначаються характерні зміни з боку тіол-дисульфідної системи крові, що свідчить про розвиток запального процесу. Так, відзначали зниження вмісту тіолових груп у крові, збільшення дисульфідних груп і, відповідно, виражене зменшення коефіцієнта SH/SS. Причому вказані зміни більшою мірою відзначали у небілковій фракції крові, про що також свідчать дані дослідження сироватки крові хворих.

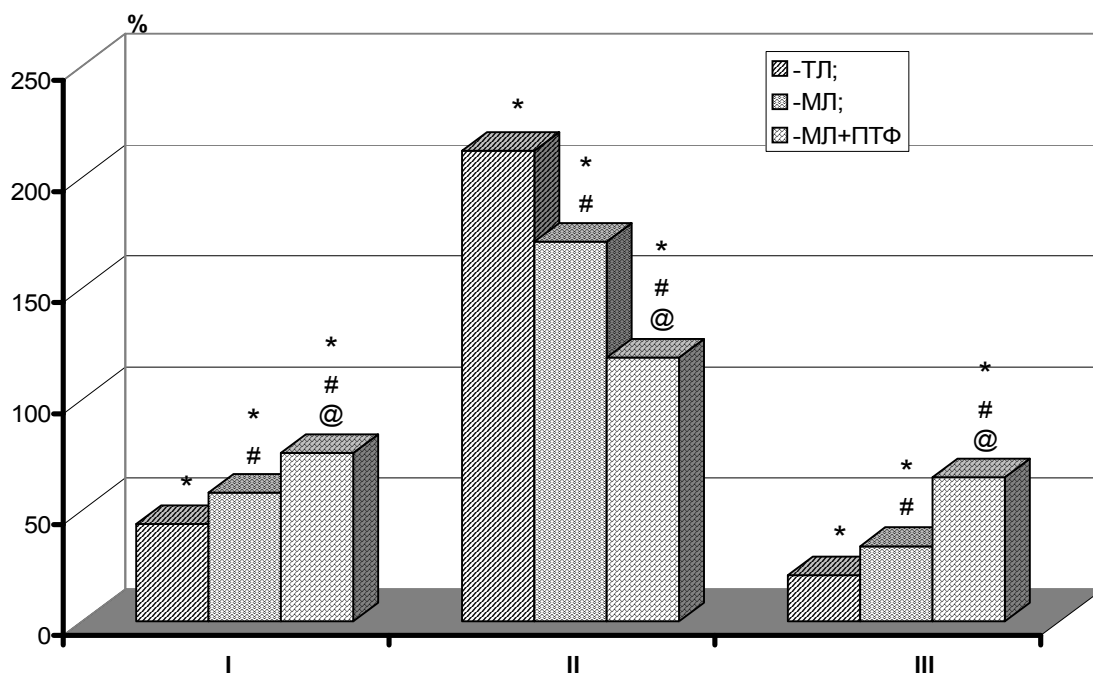


Рис. 2. Вміст сульфгідрильних (SH-) і дисульфідних (SS-) груп у сироватці крові хворих із різними видами лікування кіст ПЗ ( $M \pm m$ ), мкмоль/л.

Слід також підкреслити більшу ефективність відносно відновлення антиоксидантного потенціалу тіол-дисульфідної системи міні-інвазивних методів хірургічного лікування, особливо на фоні застосування ПТФ, який зменшує продукцію прозапальних цитокінів [6].

Оскільки складовими компонентами тіол-дисульфідної системи є низькомолекулярні діалізуючі сполуки – глутатіон та ергогіонеїн, основна маса якого зосереджена в еритроцитах, нарощування сумарного вмісту небілкових тіол-дисульфідних фракцій у суцільній крові може бути зумовлено вивільненням низькомолекулярних сполук із їх зв'язку з білками [4, 5]. Разом з тим, підвищення сумарного вмісту небілкових SH- і SS-груп, можливо, пов'язано з підсиленням їх синтезу. Про це можуть свідчити результати досліджень сироватки крові, які можна прояснити окиснювальною модифікацією тіолових груп. Можливо, ефекти відносно тіол-ди-

сульфідної системи можуть розвиватися як за рахунок індукції внутрішньоклітинних відновлювальних процесів, так і за рахунок опосередкованих механізмів, пов'язаних із попередженням розвитку прозапальних патогенних впливів.

**Висновки.** 1. В умовах формування кіст ПЗ та загострення запального процесу в кісті та тканині ПЗ спостерігається зниження рівня тіолових груп та збільшення дисульфідних груп у крові, більш виражене у небілковій фракції.

2. Застосування міні-інвазивних методів лікування кіст ПЗ супроводжується меншими порівняно з традиційним хірургічним лікуванням порушеннями з боку тіол-дисульфідної системи.

3. Виконання міні-інвазивних хірургічних втручань при кістах ПЗ на фоні введення ПТФ оптимізує відновлення антиоксидантного потенціалу тіол-дисульфідної системи крові.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончарова Л. Л. Тиолдисульфидная система в клинической практике / Л. Л. Гончарова // TERRA MEDICA nova. – 2003. – № 2. – С. 3–6.
2. Запороженко Б. С. Состояние тиол-дисульфидной системы у больных острым панкреатитом в условиях применения малоинвазивных методик с использованием интерферона / Б. С. Запороженко, И. Е. Бородаев // Вестн. морской мед. – 2000. – № 3. – С. 51–55.
3. Соколовский В. В. Тиолсульфидное соотношение крови как показатель состояния специфической резистентности организма / В. В. Соколовский. – СПб., 1996. – 33 с.
4. Соколовский В. В. Тиолдисульфидная система в биохими-

- ческом механизме реакции организма на экстремальное воздействие / В. В. Соколовский // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2004. – № 4. – С. 97–100.
5. Окислительный стресс. Прооксиданты и оксиданты / [Е. Б. Менщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков и др.]. – М.: Фирма “Слова”, 2006. – 556 с.
6. Pentoxifylline and propentophylline are inhibitors of TNF-alpha release in monocytes activated by advanced glycation endproducts / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // J. Neural. Transm. – 2004. – Vol. 111, N 3. – P. 441–447.

Отримано 19.09.12