

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ІЗ ЗМОДЕЛЬОВАНИМ ГОСТРИМ ПОШИРЕНИМ ПЕРИТОНІТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

**Вступ.** Підґрунтям тяжкого перебігу та високих показників смертності при гострому поширеному перитоніті часто є супутня патологія, серед якої від 7,5 до 14,0 % становить ожиріння.

**Мета дослідження** – вивчити стан показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в організмі піддослідних тварин при змодельованому гострому поширеному перитоніті на тлі ожиріння і порівняти їх з показниками тварин з ожирінням та тварин із гострим поширеним перитонітом.

**Методи дослідження.** В експерименті було використано 24 білих щури лінії Вістар, яких поділили на 3 групи: основна група – 8 тварин із змодельованим гострим поширеним перитонітом на тлі ожиріння; група порівняння – 8 тварин із змодельованим ожирінням; ще одна група порівняння – 8 тварин із змодельованим гострим поширеним перитонітом. Контрольну групу становили 8 інтактних тварин. Гострий поширений перитоніт моделювали шляхом введення 10 % профільтрованої калової суспензії у черевну порожнину, ожиріння – за допомогою висококалорійної дієти. Вміст показників прооксидантно-антиоксидантного захисту в крові та печінці тварин визначали фотоспектрометричним методом.

**Результати й обговорення.** Було встановлено, що у щурів із гострим поширеним перитонітом на тлі ожиріння значно активізувалися показники ліпопероксидації (в 1,8 раза за рівнем ТБК-активних продуктів порівняно з інтактними тваринами) та виснажувався антиоксидантний захист (у 2,4 раза за статистично значимо нижчим показником супероксиддисмутази порівняно з контролем) ( $p < 0,05$ ).

**Висновок.** У тварин із гострим поширеним перитонітом на тлі ожиріння суттєво знижуються захисні механізми антиоксидантного захисту на фоні активації процесів пероксидного окиснення ліпідів (за рівнем ТБК-активних продуктів), що підтверджено статистично значимо нижчим рівнем супероксиддисмутази порівняно зі щурами з ізольованим ожирінням чи тваринами з гострим поширеним перитонітом.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий поширений перитоніт; ожиріння; антиоксидантна система; прооксидантна система.

ВСТУП. У всьому світі гострий поширений перитоніт (ГПП) є поширеною медичною і хірургічною невідкладною патологією, яку вважають основним чинником смертності, незважаючи на покращення діагностики та хірургічного й інтенсивного лікування [1, 2]. Незважаючи на очевидні успіхи діагностики, використання різноманітних антибактеріальних препаратів нового покоління, впровадження сучасних методів малоінвазивного лікування, летальність при ГПП сягає від 12,5 до 39,2 % [3, 4]. Підґрунтям тяжкого перебігу та високих показників смертності при гострому запаленні очеревини часто є супутня патологія, серед якої від 7,5 до 14,0 % становить ожиріння [5, 6].

Ефективність використання різних критеріїв для виявлення ожиріння не рівнозначна, це

© Н. М. Малевич, І. М. Кліщ, 2022.

вимагає подальшого обговорення і проведення порівняльного аналізу існуючих критеріїв діагностики та потребує подальшого більш поглибленого вивчення біохімічних показників за умов ожиріння. Відомо, що одним з дефектів, пов'язаних з розвитком ожиріння та супутньої патології, є надлишок активних форм кисню, які ініціюють процеси пероксидного окиснення і викликають ушкодження різних клітинних компонентів [7]. Накопичення продуктів ліпідного та вуглеводного обміну запускає реакції детоксикації, в тому числі й вільнорадикальні процеси, які направлені на підтримку гомеостазу, проте при високій інтенсивності можуть призвести до розвитку окиснювального стресу.

Окиснювальний стрес є одним із пускових механізмів, які допомагають включити клітинну адаптацію організму. Співвідношення активнос-

ті антиоксидантних систем і кількості продуктів пероксидації може змінюватися залежно від стану організму, впливу різних факторів середовища. У здоровому організмі підтримується збалансоване співвідношення. Стресорна реакція в нормі може супроводжуватися короткочасним зростанням активних форм кисню. Це зумовлено реакцією адаптації організму в екстремальних умовах, в яких активні форми кисню відіграють роль вторинних месенджерів, беручи участь у передачі сигнальної трансдукції, в експресії ряду генів [8]. У результаті спостерігають своєчасну мобілізацію антиоксидантного захисту, яка забезпечує зменшення рівня реакційно-здатних сполук, запобігаючи тим самим проявам їх токсичної дії. Токсична дія активних форм кисню проявляється при станах окиснювального стресу, який супроводжується різкою інтенсифікацією вільнорадикальних процесів і зниженням активності антиоксидантного захисту. Робіт, присвячених дослідженню вільнорадикального окиснення при різних патологічних станах, доволі багато [9]. Однак до кінця нез'ясованим залишається питання щодо ролі активності процесів ліпопероксидації, антиоксидантних ензимів у патогенезі системних відхилень при ГПП на тлі ожиріння.

Мета дослідження – вивчити стан показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в організмі піддослідних тварин при змодельованому гострому поширеному перитоніті на тлі ожиріння і порівняти їх з показниками тварин з ожирінням та тварин із гострим поширеним перитонітом.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Досліди проводили в Центральній науково-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. В експерименті було використано 24 білих щури лінії Вістар, яких поділили на 3 групи: основна група – 8 тварин із змодельованим ГПП на тлі ожиріння; група порівняння – 8 тварин із змодельованим ожирінням; ще одна група порівняння – 8 тварин із змодельованим ГПП. Контрольну групу становили 8 інтактних тварин, яких утримували за стандартних умов віварію. Усі порівнювані групи тварин мали однакові масу тіла, стать і вік.

Щурів-самців контрольної групи годували звичайною контрольною дієтою. Щурів-самців основної групи (n=8) впродовж 16 тижнів годували дієтою з високим вмістом жиру (понад 60 % енергії від жирів) [10], таким чином моделюючи в них розвиток ожиріння.

Гострий поширений перитоніт моделювали шляхом введення 10 % профільтрованої калової

суспензії у черевну порожнину в дозі 0,5 мл на 100 г маси тварини за В. А. Лазаренком і співавторами (2008) [11]. Калову суспензію отримували, змішуючи ізотонічний розчин і вміст сліпої кишки трьох інтактних тварин та двічі фільтруючи її через подвійний шар марлі. Вводили її не пізніше ніж через 20 хв від моменту приготування. З метою запобігання ушкодженню внутрішніх органів щурів тримали у вертикальному положенні, каудальним кінцем догори. Методом пункції вентральної стінки в центрі серединної лінії передньої черевної стінки, направляючи кінець голки почергово в ділянку правого та лівого підребер'їв, у праву і ліву здухвинні ділянки, вводили необхідну кількість калової суспензії.

Ця модель за етіологічними чинниками, клінічними проявами і фазністю перебігу близька до аналогічного процесу в людини. Експериментальних тварин виводили з досліду шляхом передозування тіопенталу натрію (з розрахунку 100 мг/кг маси).

Про стан прооксидантної системи судили за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), а про стан антиоксидантного захисту – за рівнями супероксиддисмутази (СОД) активності в печінці, каталази (КТ) активності у крові, відновленого глутатіону (SH-груп), церулоплазміну (ЦП), які визначали за допомогою спектрофотометричного методу. Загальну антиоксидантну активність (ЗАА) плазми крові визначали у відсотках гальмування утворення ТБК-АП [12].

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Excel і STATISTICA з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих даних. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі за t-критерієм Стьюдента, в інших випадках – за допомогою U-критерію Манна – Уїтні (вірогідними вважали відмінності при  $p < 0,05$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** У тварин основної групи ми виявили тенденцію до інтенсифікації процесів ліпопероксидації та до зменшення захисних ресурсів антиоксидантного захисту. Було встановлено статистично значимо вищі показники вмісту ТБК-АП у сироватці крові тварин із змодельованим ГПП і щурів з ожирінням порівняно з інтактними тваринами – в 1,7 та 1,4 раза відповідно. Як показали результати наших досліджень, у тварин із змодельованим ГПП на тлі ожиріння рівень ТБК-АП зростав найбільше – в 1,8 раза порівняно з контролем.

Також вміст ТБК-АП у щурів із змодельованим ГПП на тлі ожиріння був статистично достовірно вищим порівняно з тваринами з ГПП та щурами з ожирінням (табл. 1). Що стосується тварин із змодельованим ГПП, то вміст ТБК-АП у сироватці крові був статистично значимо більшим порівняно з групою щурів з ожирінням.

Щодо антиоксидантного захисту, то ми зафіксували також статистично значимо нижчі показники СОД активності, ЗАА і рівня SH-груп у всіх досліджуваних групах щурів порівняно з інтактними тваринами (табл. 2). Проте вміст ЦП та КТ активність у нашому експерименті зростали. Так, ми відзначили підвищення рівня ЦП у плазмі крові тварин із змодельованим ожирінням та щурів із ГПП і ГПП на тлі ожиріння – в 1,6, 1,8 та 2,1 раза відповідно порівняно з контрольною групою тварин. Каталазна активність у досліджуваних групах статистично значимо зростала в 1,7 і 2,0 та 2,3 раза відповідно порівняно з контролем.

Водночас у нашому експерименті в досліджуваних тварин основної групи статистично значимо знижувалися СОД активність (у 2,4 раза), ЗАА

(в 1,8 раза) та вміст SH-груп (в 1,9 раза) порівняно з контролем, що, очевидно, пов'язано з виснаженням пулу ензимів антиоксидантного захисту й обтяжувальним впливом ожиріння на перебіг ГПП у цих щурів.

При порівнянні показників системи антиоксидантного захисту групи тварин із ГПП на тлі ожиріння з показниками груп порівняння лише зменшення СОД активності мало статистично значиме значення.

Дані, які ми отримали, узгоджуються з результатами ряду досліджень, відповідно до яких встановлено, що за умов ожиріння та ГПП підвищується активність процесів ліпопероксидації, а окиснювальний стрес, який при цьому розвивається, є важливим патогенетичним механізмом дисрегуляційних змін обміну речовин. Зміни в прооксидантно-антиоксидантній системі при експериментальному ГПП на тлі ожиріння також можуть сприяти прогресуванню метаболічних порушень, які супроводжуються накопиченням ліпідів у клітинах. Відповідно, вільнорадикальне окиснення ліпідів призводить до зростання рівня вільних жирних кислот, тригліцеридів,

Таблиця 1 – Зміни вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові щурів із змодельованим гострим поширеним перитонітом та ожирінням (M±m, n=8)

Показник	Група тварин			
	інтактні (n=8)	ожиріння (n=8)	ГПП (n=8)	ожиріння+ГПП (n=8)
ТБК-АП, мкмоль/л	8,50±0,49	12,17±0,99*	14,09±1,55* (p<0,05)**	15,76±1,09* (p<0,05)** (p<0,05)#

Примітки. Тут і в таблиці 2:

1. \* – достовірно значима різниця порівняно з інтактними тваринами; \*\* – достовірно значима різниця порівняно з групою тварин з ожирінням.

2. # – достовірно значима різниця порівняно з групою тварин із ГПП.

Таблиця 2 – Показники стану антиоксидантної системи у сироватці крові щурів із змодельованим гострим поширеним перитонітом на тлі ожиріння (M±m, n=8)

Показник	Група тварин			
	інтактні (n=8)	ожиріння (n=8)	ГПП (n=8)	ожиріння+ГПП (n=8)
Сироватка крові				
ЦП, мг/л	302,1±14,9	485,7±26,4*	573,9±24,5* (p<0,05)**	634,5±25,2* (p<0,05)** (p<0,05)#
КТ, мкат/л	0,88±0,04	1,49±0,53*	1,76±0,60* (p<0,05)**	2,03±0,78* (p<0,05)** (p<0,05)#
SH-групи, ммоль/л	3,90±0,29	2,40±0,16*	2,13±0,17* (p>0,05)**	2,01±0,18* (p>0,05)** (p<0,05)#
ЗАА, % гальмування утворення ТБК-АП	59,43±4,09	39,62±3,01*	33,96±2,70* (p>0,05)**	32,65±2,36* (p>0,05)** (p<0,05)#
Печінка				
СОД, ум. од./г	0,77±0,04	0,49±0,03*	0,40±0,02* (p<0,05)**	0,31±0,03* (p<0,05)** (p<0,05)#

холестерину. Відомо, що продукти, які утворюються на проміжних етапах пероксидного каскаду, зокрема кетодієни і спряжені трієни, мають більшу термодинамічну стабільність, унаслідок чого вони є ініціаторами численних ушкоджувальних ефектів на рівні біомембран [13].

Також можна передбачити, що отримане нами надмірне накопичення токсичних продуктів ліпопероксидації в подальшому може посилити вже наявні ушкодження, передуючи появі більш значних зсувів метаболізму при ГПП на тлі ожиріння. Загальний антиоксидантний статус є лімітуючим фактором підвищеної інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів. Активація процесів пероксидного окиснення ліпідів призводить до дисбалансу в системі антиок-

сидантного захисту, що поглиблює розвиток ускладнень при ГПП на тлі ожиріння.

**ВИСНОВОК.** У тварин із гострим поширеним перитонітом на тлі ожиріння суттєво знижуються захисні механізми антиоксидантного захисту на фоні активації процесів пероксидного окиснення ліпідів (за рівнем ТБК-активних продуктів), що підтверджено статистично значимо нижчим рівнем супероксиддисмутазної активності порівняно зі щурами з ізольованим ожирінням чи тваринами з гострим поширеним перитонітом. Активація процесів пероксидного окиснення ліпідів призводить до дисбалансу в системі антиоксидантного захисту, що поглиблює розвиток ускладнень при гострому поширеному перитоніті на тлі ожиріння.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cullis B. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (adults) / B. Cullis, A. Al-Hwiesh, K. Kilonzo [et al.] // *Perit. Dial. Int.* – 2021. – **41** (1). – P. 15–31.

2. Advances in the pharmacological management of bacterial peritonitis / D. Pörner, S. Von Vietinghoff, J. Nattermann [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2021. – **22** (12). – P. 1567–1578.

3. Etiological, clinical, and therapeutic aspects of acute generalized peritonitis in N'Djamena, Chad / O. Choua, M. M. Ali, M. Kaboro [et al.] // *Med. Sante Trop.* – 2017. – **27** (3). – P. 270–273.

4. Бенедикт В. В. Лапаростомія у хворих на гострий поширений перитоніт / В. В. Бенедикт, А. М. Продан, В. М. Багрий // *Шпитальна хірургія. Журн. імені Л. Я. Ковальчука.* – 2022. – № 2. – С. 42–45.

5. Верба Р. В. Особливості імунного профілю у крові щурів з гострим поширеним перитонітом на тлі гіпотиреозу / Р. В. Верба, І. М. Кліщ // *Мед. та клініч. хімія.* – 2017. – **19**, № 4. – С. 10–17.

6. Bradshaw T. Obesity and serious mental ill health: a critical review of the literature / T. Bradshaw, H. Mairs // *Healthcare.* – 2014. – No. 2. – P. 166–182.

7. Sharma A. M. A proposed clinical staging system for obesity / A. M. Sharma, R. F. Kushner // *Int. J. Obes.* – 2009. – No. 33. – P. 289–295.

8. World Health Organization. Obesity // *Situation and trends.* – Geneva: World Health Organization; 2012.

9. Овчарук В. В. Динаміка показників антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів у вагітних з дисфункцією плаценти під впливом комплексної терапії / В. В. Овчарук, А. В. Бойчук, О. І. Хлібовська // *Здобутки клініч. і експерим. медицини.* – 2017. – № 3. – P. 112–116.

10. Animal models of obesity / J. Speakman, C. Hambly, S. Mitchell, E. Król // *Obesity Reviews.* – 2007. – **8** (1–2). – P. 55–61.

11. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита / В. А. Лазаренко, В. А. Липатов, Ю. Ю. Блинков, Д. В. Скориков // *Человек и его здоровье.* – 2008. – № 4. – С. 128–132.

12. Тогайбаев А. А. Метод определения эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун // *Лаб. дело.* – 1988. – № 9. – С. 22–24.

13. Щербак О. В. Особливості патогенезу атерогенної дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом / О. В. Щербак, Г. С. Маслова, І. М. Скрипник // *Вісн. проблем біології і медицини.* – 2017. – № 2. – С. 199–203.

#### REFERENCES

1. Cullis, B., Al-Hwiesh, A., & Kilonzo, K. (2020). ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (adults). *Perit. Dial. Int.*, 41 (1), 15-31.

2. Pörner, D., Von Vietinghoff, S., Nattermann, J., Strassburg, C.P., & Lutz, P. (2021). Advances in the pharmacological management of bacterial peritonitis. *Expert Opin. Pharmacother.*, 22 (12), 1567-1578.

3. Choua, O., Ali, M.M., Kaboro, M., Moussa, K.M., & Anour, M. (2017). Med Sante Trop. Etiological, clinical, and therapeutic aspects of acute generalized peritonitis in N'Djamena. *Chad.*, 27 (3), 270-273.

4. Benedict, V.V., Prodan, A.M., & Bagrii, V.M. (2022). Laparostomy in patients with acute disseminated peritonitis. *Hospital Surgery. Journal named after L. Ya. Kovalchuk*, 2, 42-45 [in Ukrainian].

5. Verba, R.V., & Klishch, I.M. (2018). Peculiarities of the immune profile in the blood of rats with acute disseminated peritonitis against the background of hypothyroidism. *Medical and Clinical Chemistry*, 19 (4), 10-17 [in Ukrainian].
6. Bradshaw, T., & Mairs, H. (2014). Obesity and serious mental ill health: a critical review of the literature. *Healthcare*, 2, 166-182.
7. Sharma, A.M., & Kushner, R.F. (2009). A proposed clinical staging system for obesity. *Int. J. Obesity*, 33, 289-295.
8. (2012). *Obesity. Situation and trends*. Geneva: World Health Organization.
9. Ovcharuk, V.V., Boychuk, A.V., & Khlibovska, O.I. (2017). Dynamics of indicators of the antioxidant system and lipid peroxidation in pregnant women with placental dysfunction under the influence of complex therapy. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, (3), 112-116 [in Ukrainian].
10. Speakman, J., Hambly, C., Mitchell, S., & Król, E. (2007). Animal models of obesity. *Obesity Reviews*, 1 (1-2), 55-61.
11. Lazarenko, V.A., Lipatov, V.A., Blinkov, Yu.Yu., & Skorikov, D.V. (2008). Experimental model of widespread fecal peritonitis. *Man and his Health*, 4, 128-132 [in Russian].
12. Togaybayev, A.A., Kurguzkin, A.V., & Rikun, I.V. (1988). [Method for the determination of endogenous intoxication]. *Laboratory Work*, 9, 22-24 [in Russian].
13. Shcherbak, O.V., Maslova, G.S., & Skrypnyk, I.M. (2017). Features of the pathogenesis of atherogenic dyslipidemia in patients with coronary heart disease in combination with nonalcoholic steatohepatitis. *Bulletin of the Problems of Biology and Medicine*, (2), 199-203 [in Ukrainian].

N. M. Malevych, I. M. Klishch

I. HORBACHEVSKY TERNOPIIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

## DYNAMICS OF INDICATORS OF THE PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN RATS WITH SIMULATING ACUTE GENERALIZED PERITONITIS ASSOCIATED WITH OBESITY

### Summary

**Introduction.** The basis of t severe course and high mortality rates in acute generalized peritonitis (AGP) is often a concomitant pathology, among which obesity is present in 7.5 % to 14.0 %.

**The aim of the study** – to investigate the state of indicators of lipid peroxidation and the antioxidant system in the body of experimental animals with simulated AGP on the background of obesity and to compare them with groups of animals with obesity and with animals with AGP.

**Research Methods.** In the experiment, 24 white Wistar rats were used, which were divided into three groups: the main group – 8 animals with AGP modeling on the background of obesity; comparison group – 8 animals with obesity simulation; another comparison group – 8 animals with AGP modeling; the control group consisted of 8 intact animals. AGP was modeled by injecting 10 % filtered fecal suspension into the abdominal cavity. Obesity was simulated using a high-calorie diet. The content of indicators of prooxidant-antioxidant protection in the blood and liver of animals was determined using the photospectrometric method.

**Results and Discussion.** It was established that in animals with AGP against the background of obesity, the indicators of lipoperoxidation were significantly activated (by 1.8 times the level of TBA-AP compared to intact animals) and the antioxidant defense was depleted (according to a statistically significantly lower index of superoxide dismutase by 2.4 times compared to the control)) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** In animals with acute generalized peritonitis, the protective mechanisms of antioxidant protection and the activation of lipid peroxidation processes (according to the level of TBA-AP) significantly decrease on the background of obesity, which is confirmed by statistically significantly lower levels of superoxide dismutase compared to animals with isolated obesity or animals with acute generalized peritonitis.

KEY WORDS: acute generalized peritonitis; obesity; antioxidant system; prooxidant system.

Отримано 27.07.22

Адреса для листування: Н. М. Малевич, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: malevych\_nmyh@tdmu.edu.ua.