

©А. Ф. ГРИНЧУК, І. С. ДАВИДЕНКО, Ф. В. ГРИНЧУК, І. Ю. ПОЛЯНСЬКИЙ

ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет"

Експериментальне обґрунтування інтраочеревинного застосування інтерферону $\alpha 2b$ для лікування гострого перитоніту

Мета роботи: в експерименті дослідити можливість інтраочеревинного застосування інтерферону $\alpha 2b$ для лікування гострого перитоніту.

Матеріали і методи. У дослідженні використано 64 білих нелінійних щурі. Перитоніт моделювали інтраочеревинним пункційним уведенням 20 % суміші автокалу. Через 12 год після моделювання виконували лапаротомію і санацію черевної порожнини. У контрольній групі (32 тварини) промивали розчином декаметоксину і 0,9 % розчином NaCl. У дослідній групі (32 тварини) після цього в черевну порожнину вводили розчин інтерферону $\alpha 2b$ в дозі 0,3 млн ОД на 100 г маси. Через 6, 12, 24 і 48 год виконували релапаротомію і забирали парієтальну очеревину для гістологічного дослідження. Препарати зафарбовували гематоксилін-еозином.

Результати досліджень та їх обговорення. У контрольній групі через 6 год після санації на тлі виразних запальних змін парієтальної очеревини спостерігаються ознаки неналежної реакції неспецифічної клітинної ланки захисту, прояви активації якої відмічені лише через 12 год; ініціація специфічної ланки відбувається через 24 год, а протягом 48 год не виявлені ознаки регенераційних процесів. У дослідній групі через 6 год спостерігаються ознаки адекватної реакції неспецифічної ланки клітинного захисту на тлі менш виразних запальних змін парієтальної очеревини; через 12 год виявляються ознаки активації специфічної ланки, а через 48 год – ознаки розвитку процесів регенерації.

Ключові слова: гострий перитоніт; санація; інтерферон $\alpha 2b$.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Невід’ємною складовою хірургічного втручання з приводу гострого перитоніту є санація черевної порожнини [1, 2]. Водночас вибір методу і засобів санації залишається предметом дискусій. Частина дослідників використовують розчини антисептиків, іноді антибіотиків, для максимального впливу на перитонеальну мікрофлору [3, 4]. Натомість інші автори рекомендують застосовувати винятково розчин натрію хлориду, що аргументують негативним локальним впливом антисептиків на перебіг запалення [5, 6]. Зауважимо, що різні методи поєднує намагання максимально елімінувати мікрофлору і як найменше пригнітити перебіг нормальної запальної реакції. Втім майже поза увагою залишається вплив на саму очеревину, яка володіє захисними властивостями [7], для їх стимуляції, хоча окремі дослідження в цьому напрямі проводять [8].

Мета роботи: в експерименті дослідити можливість інтраочеревинного застосування інтерферону $\alpha 2b$ для лікування гострого перитоніту.

Матеріали і методи. Матеріалом дослідження стали 64 білих нелінійних щурі масою 180–200 г. Перитоніт моделювали шляхом інтраочеревинного пункційного уведення 20 % суміші автокалу в дозі 1 мл на 100 г маси. Через 12 год після ініціації перитоніту тваринам виконували лапаротомію і санацію черевної порожнини. У конт-

рольній групі (32 тварини) обмежувалися промиванням розчином декаметоксину (10 мл) і 0,9 % розчином NaCl (10 мл). У дослідній групі (32 тварини) після такого промивання в черевну порожнину вводили розчин інтерферону $\alpha 2b$ на 0,9 % NaCl (0,3 млн ОД/1 мл) в дозі 0,3 млн ОД на 100 г маси. Операційну рану зашивали наглухо. Всім тваринам внутрішньом’язово вводили розчин амікацину в дозі 10 мг/кг. Через 6, 12, 24 і 48 год виконували релапаротомію і забирали парієтальну очеревину для гістологічного дослідження. Всі маніпуляції проводили під інгаляційною анестезією севофлураном. Тварин виводили з експерименту передозуванням анестетика.

Для гістологічного дослідження тканини фіксували в 10 % розчині формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів, заливали в парафін. Зрізи робили на мікротомі завтовшки 5 мкм. Депарафінізовані зрізи зафарбовували гематоксилін-еозином. Зафарбовані препарати вивчали у світлооптичному мікроскопі Delta Optical Evolution Pro 100.

Результати досліджень та їх обговорення. Через 6 год після санації в очеревині тварин контрольної групи (рис. 1) спостерігали злушення мезотелію, деструкцію поверхневого еластичного шару (ПЕШ). У дослідній групі в цей термін виявили (рис. 2), що мезотелій і ПЕШ, в основному, збережений, очеревина помірно інфільтрована по-

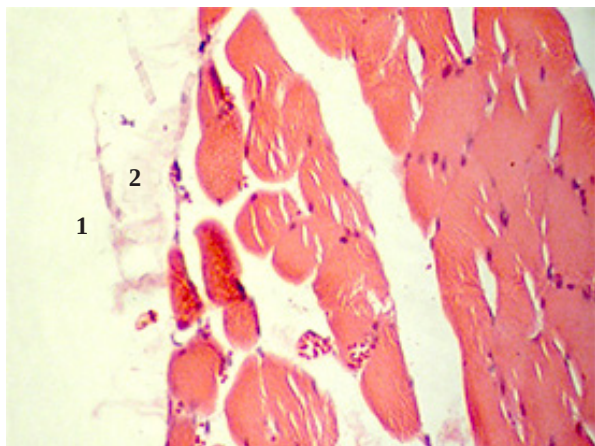


Рис. 1. Гістологічний препарат очеревини, забарвлення гематоксилін-еозин, контроль 6 год (об'єктив 20, окуляр 10): 1 – злущений мезотелій, 2 – поверхневий еластичний шар.

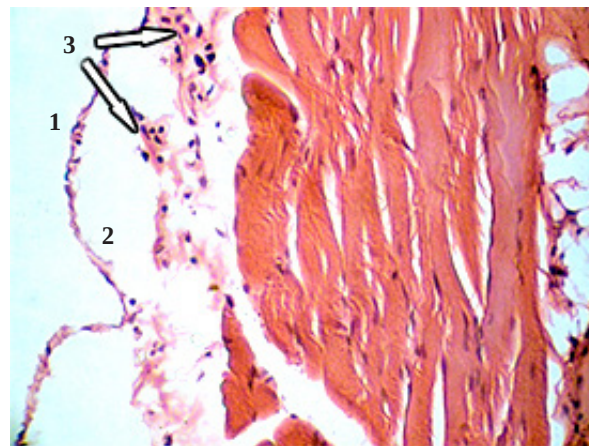


Рис. 3. Гістологічний препарат очеревини, забарвлення гематоксилін-еозин, контроль 12 год (об'єктив 20, окуляр 10): 1 – мезотелій місцями злущений, 2 – поверхневий еластичний шар, 3 – лейкоцити.

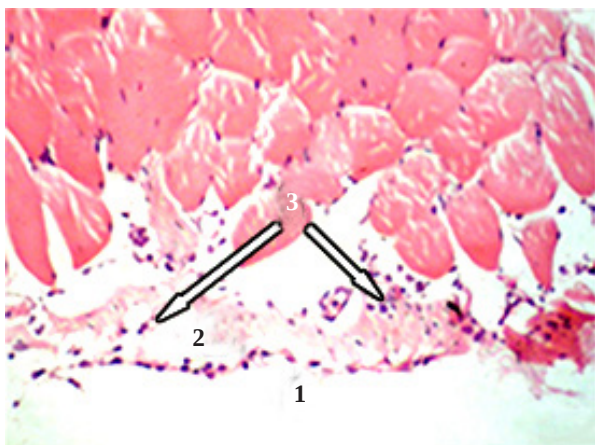


Рис. 2. Гістологічний препарат очеревини, забарвлення гематоксилін-еозин, дослід 6 год (об'єктив 20, окуляр 10): 1 – мезотелій присутній, 2 – поверхневий еластичний шар, 3 – лейкоцити.

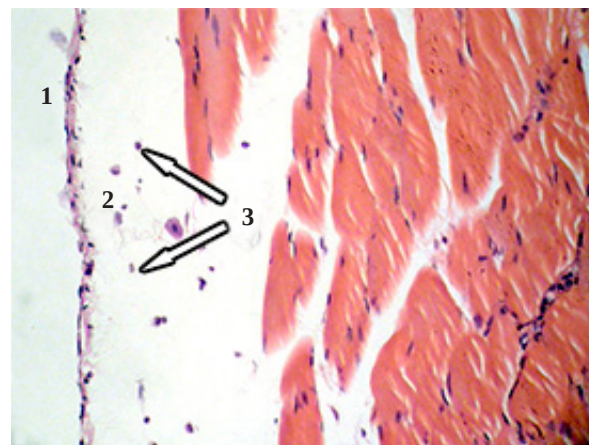


Рис. 4. Гістологічний препарат очеревини, забарвлення гематоксилін-еозин, дослід 12 год (об'єктив 20, окуляр 10): 1 – мезотелій присутній, 2 – поверхневий еластичний шар, 3 – лейкоцити.

лімфоцитами (ПЯЛ), що майже не спостерігали у контрольній групі.

Через 12 год у тварин групи контролю продовжували спостерігати (рис. 3) злущення мезотелію, деструкцію ПЕШ. Водночас виявляли інфільтрацію ПЯЛ. У дослідній групі (рис. 4) мезотелій був, здебільшого, збережений, виявляли витончення ПЕШ. Лейкоцитна інфільтрація дещо зменшувалася.

Через 24 год у тварин групи контролю продовжували спостерігати (рис. 5) злущення мезотелію, відмітили деструкцію ПЕШ, виразну інфільтрацію ПЯЛ. У дослідній групі виявили (рис. 6), що мезотелій місцями присутній, ПЕШ збережений. Інфільтрація ПЯЛ помірна, в інфільтратах наявні лімфоцити.

Через 48 год у тварин групи контролю виявили (рис. 7), що мезотелій, поверхневий і глибокий

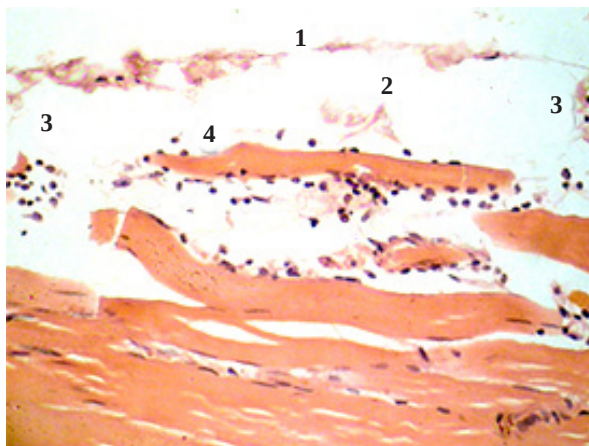


Рис. 5. Гістологічний препарат очеревини, забарвлення гематоксилін-еозин, контроль 24 год (об'єктив 20, окуляр 10): 1 – мезотелій злущений, 2 – поверхневий еластичний шар, 3 – лейкоцити.

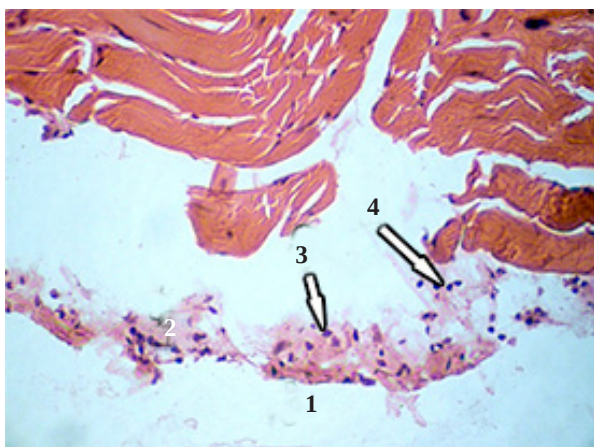


Рис. 6. Гістологічний препарат очеревини, забарвлення гематоксилін-еозин, дослід 24 год (об'єктив 20, окуляр 10): 1 – мезотелій присутній, 2 – поверхневий еластичний шар, 3 – лейкоцити, 4 – лімфоцити.

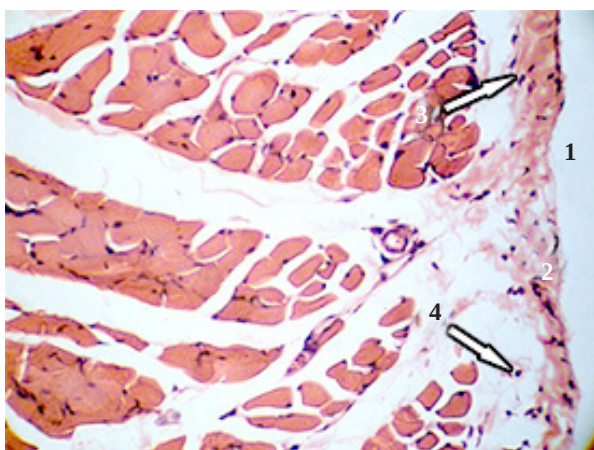


Рис. 7. Гістологічний препарат очеревини, забарвлення гематоксилін-еозин, контроль 48 год (об'єктив 20, окуляр 10): 1 – мезотелій присутній, 2 – поверхневий еластичний шар, 3 – лейкоцити, 4 – лімфоцити.

еластичний шари, переважно, збережені. У тканинах наявна невелика кількість лейкоцитів і лімфоцитів. У дослідній групі встановлено (рис. 8), що мезотелій, поверхневий і глибокий еластичні шари збережені. У тканинах присутня незначна кількість ПЯЛ і лімфоцитів, також фіброblastи і плазмоцити.

Викладене свідчить, що динаміка морфологічних змін парієтальної очеревини у групах спостереження суттєво відрізняється. Зміни, виявлені через 6 год, свідчать, що у тварин обох груп утримується запальний процес. Втім у дослідній групі його виразність менша. Водночас відсутність ПЯЛ у запалених тканинах тварин контрольної групи вказує на неналежну реакцію неспецифічної клітинної ланки захисту, що пояснюють негативним впливом антисептиків [2, 6], і відмовляються від їх використання. Натомість наявність

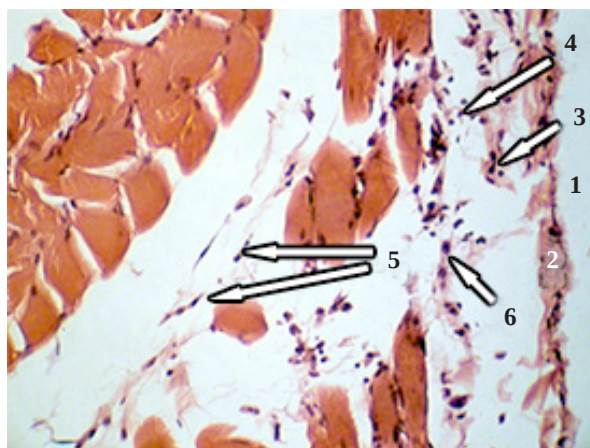


Рис. 8. Гістологічний препарат очеревини, забарвлення гематоксилін-еозин, дослід 48 год (об'єктив 20, окуляр 10): 1 – мезотелій присутній, 2 – поверхневий еластичний шар, 3 – лейкоцити, 4 – лімфоцити, 5 – фіброblastи, 6 – плазмоцити.

ПЯЛ у тканинах тварин дослідної групи, що можна пояснити саме активаційним впливом уведеного інтерферону $\alpha 2b$, є цілком адекватною реакцією захисних систем.

Зміни, виявлені в обох групах через 12 год, є цілком очікуваними. У контрольній групі утримуються прояви запальної реакції й з'являються ПЯЛ, що вказує на активацію захисту. У дослідній групі ознаки запалення менш виразні, а деяке зменшення кількості ПЯЛ є закономірним наслідком циклічних змін активності різних захисних систем. Підтвердженням цьому є виявлені у тварин цієї групи через 24 год лімфоцити, що вказує на ініціацію специфічної ланки захисту. Натомість у контрольній групі в цей період домінує активність неспецифічної ланки на тлі суттєвих запальних змін тканин.

Прояви ініціації специфічного захисту, тобто наявність лімфоцитів, і ознаки стихання запальної реакції у тварин контрольної групи відмічені лише через 48 год. Водночас у дослідній групі в цей період спостерігають ознаки адекватної імунної відповіді та розвитку регенерації, на що вказує наявність у тканинах, структура яких відновлюється, плазмоцитів, фіброblastів.

У підсумку зазначимо, що інтраочеревинне введення інтерферону $\alpha 2b$ після санації черевної порожнини розчинами антисептиків в експерименті сприяє прискореній активації механізмів захисту та їхньому адекватному функціонуванню. Це дозволяє говорити про перспективність використання такого методу в клінічних умовах.

Висновки. 1. У тварин, яким санацію черевної порожнини після моделювання перитоніту про-

водили лише розчинами антисептика, через 6 год після санації на тлі виразних запальних змін парієтальної очеревини спостерігаються ознаки неналежної реакції неспецифічної клітинної ланки захисту, прояви активації якої встановлені лише через 12 год; ініціація специфічної ланки відбувається через 24 год, а протягом 48 год не виявлені ознаки регенераційних процесів.

2. У тварин, яким санацію завершували інтраочеревинним уведенням інтерферону $\alpha 2b$, через 6 год спостерігаються ознаки адекватної реакції неспецифічної ланки клітинного захисту на тлі менш виразних запальних змін парієтальної оче-

ревини; через 12 год виявляються ознаки активації специфічної ланки, а через 48 год – ознаки розвитку процесів регенерації.

3. Результати експериментів вказують на прискорене відновлення належної реакції захисних механізмів після інтраочеревинного уведення інтерферону $\alpha 2b$, що свідчить про можливість клінічної апробації такого методу лікування гострого перитоніту.

Перспективи подальших досліджень. Клінічна апробація запропонованого методу з оцінкою його ефективності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дзюбановський І. Я. Гострий поширений перитоніт. Лапаростомія чи програмована релaparотомія? / І. Я. Дзюбановський, В. В. Бенедикт // Клін. анат. та операт. хірург. – 2014. – Том 13, № 1. – С. 53–55.
2. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections / M. Sartelli, A. Chichom-Mefire, F. M. Labricciosa [et al.] // World. J. Emerg. Surg. – 2017. – 12, 29. doi:10.1186/s13017-017-0141-6 Режим доступу <https://wjeb.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-017-0141-6#citeas>
3. Бойко В. В. Застосування розчину декаметоксину в лікуванні розповсюджених форм перитоніту / В. В. Бойко, В. К. Рогачов, М. Є. Тимченко // Харків. Хірург. школа. – 2013. – № 3. – С. 88–92.
4. Irrigation of abdomen with imipenem solution decreases surgical site infections in patients with perforated appendicitis: A randomized clinical trial / M. A. Hesami, H. Alipour, H. Nikoupour Daylami [et al.] // Iran Red. Crescent. Med. J. – 2014. – Vol. 16, No. 4. – e12732. doi: 10.5812/ircmj.12732.
5. Ross J. T. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention / J. T. Ross, M. A. Matthay, H. W. Harris // BMJ. – 2018. – Vol. 361. – k1407. doi: 10.1136/bmj.k1407. Режим доступу <https://www.bmj.com/content/361/bmj.k1407>
6. The antibacterial effect of peritoneal fluid in experimental peritonitis / B. Ağca, A. Y. İşcan, E. Polat, K. Memişoğlu // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. – 2018. – Vol. 24, No. 5. – P. 387–390. doi: 10.5505/tjtes.2018.10452.
7. The peritoneum: healing, immunity, and diseases / A. Capobianco, L. Cottone, A. Monno [et al.] // J. Pathol. – 2017. – Vol. 243, No. 2. – P. 137–147. doi: 10.1002/path.4942.
8. The synthetic antimicrobial peptide LTX21 induces inflammatory responses in a human whole blood model and a murine peritoneum model / H. N. Granslo, E. G. Aarag Fredheim, E. Esaiassen [et al.] // APMIS. – 2019. – Vol. 127, No. 6. – P. 475–483. doi: 10.1111/apm.12946.

REFERENCES

1. Dziubanovskyi, I.Ya., & Benedykt, V.V. (2014). *Hostryi poshyrenyi perytonit. Laparostomiia chy proqramovana relaparotomiia?* [Acute generalized peritonitis. laparostomy or planned relaparotomy?]. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurgiia – Clinical Anatomy and Operative Surgery*, 13 (1), 53–55 [in Ukrainian].
2. Sartelli, M., Chichom-Mefire, A., Labricciosa, F. M., Hardcastle, T., Abu-Zidan F. M., Adesunkanmi, A. K. ... Catena F. (2017). The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*, 10, 12, 29. doi: 10.1186/s13017-017-0141-6.
3. Boiko, V.V., Rohachov, V.K., & Tymchenko, M.Ie. (2013). *Zastosuvannia rozchynu dekametoksynu v likuvanni rozpovsiudzhennykh form perytonitu* [Application of decametoxine solution in the treatment of diffuse forms of peritonitis]. *Kharkivska khirurgichna shkola – Kharkiv Surgical School*, 3, 88–92 [in Ukrainian].
4. Hesami, M.A., Alipour, H., Daylami, H.N., Alipour, B., Bazargan-Hejazi, S., & Ahmadi, A. (2014). Irrigation of abdomen with Imipenem solution decreases surgical site infections in patients with perforated appendicitis: A Randomized Clinical Trial. *Iran Red. Crescent Med. Journal*, 16 (4), e12732. doi: 10.5812/ircmj.12732
5. Ross, J.T., Matthay, M.A., & Harris, H.W. (2018). Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ*, 361, k1407. doi: 10.1136/bmj.k1407
6. Ağca, B., İşcan, A.Y., Polat, E., Memişoğlu, K. (2018). The antibacterial effect of peritoneal fluid in experimental peritonitis. *Ulus Travma Acil. Cerrahi Derg.*, 24 (5), 387–390. doi: 10.5505/tjtes.2018.10452.
7. Capobianco, A., Cottone, L., Monno, A., Manfredi, A.A., & Rovere-Querini, P. (2017). The peritoneum: healing, immunity, and diseases. *The Journal of Pathology*, 243 (2), 137–147. doi: 10.1002/path.4942.
8. Granslo, H.N., Aarag Fredheim, E.G., Esaiassen, E., Christophersen, L., Jensen, P.O., Mollnes, T.E. ... Cavanagh, J.P. (2019). The synthetic antimicrobial peptide LTX21 induces inflammatory responses in a human whole blood model and a murine peritoneum model. *APMIS*, 127 (6), 475–483. doi: 10.1111/apm.12946.

Отримано 05.11.2019

Електронна адреса для листування: fedirgrynchuk@ukr.net

A. F. GRYNCHUK, I. S. DAVYDENKO, F. V. GRYNCHUK., I. IU. POLIANSKIY

Bukovinian State Medical University

EXPERIMENTAL REASONING OF INTERFERON $\alpha 2b$ INTRAPERITONEAL APPLICATION FOR TREATMENT OF ACUTE PERITONITIS

The aim of the work: to investigate experimentally the feasibility of intraperitoneal application of interferon $\alpha 2b$ for the treatment of acute peritonitis.

Materials and Methods. 64 white nonlinear rats were used in the experiment. Peritonitis was modeled by intraperitoneal puncture application of 20 % autofeces solution. In 12 h after the simulation laparotomy and sanitation of the abdominal cavity was performed. In the control group (32 animals), peritoneal cavity was sanated with decamethoxin solution and 0.9 % NaCl solution. In the experimental group (32 animals) thereafter, a solution of interferon $\alpha 2b$ at a dose of 0.3 million IU per 100 g of mass was applied into the abdominal cavity. In 6, 12, 24 and 48 h, a relaparotomy was performed and the parietal peritoneum was removed for histological examination. The tissues were stained with hematoxylin-eosin.

Results and Discussion. In the control group in 6 h after sanitation on the background of distinct inflammatory changes of the parietal peritoneum, there are signs of an improper reaction of a nonspecific cellular level of protection, the manifestations of which are activated only after 12 h; the initiation of a specific link occurs after 24 h, and within 48 h no signs of regeneration processes are detected. In the study group in 6 h there are signs of an adequate response of the nonspecific cellular protection against the background of less pronounced inflammatory changes of the parietal peritoneum; after 12 h signs of activation of a specific link, and after 48 h – signs of the development of regeneration processes.

Key words: acute peritonitis; sanitation; interferon $\alpha 2b$.

А. Ф. ГРИНЧУК, И. С. ДАВЫДЕНКО, Ф. В. ГРИНЧУК, И. Ю. ПОЛЯНСКИЙ

ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИНТРАБРЮШИННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНА $\alpha 2b$ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПЕРИТОНИТА

Цель работы: в эксперименте исследовать возможность интрабрюшинного применения интерферона $\alpha 2b$ для лечения острого перитонита.

Материалы и методы. В исследование включены 64 белых нелинейных крысы. Перитонит моделировали интрабрюшинным пункционным введением 20 % смеси аутокала. Через 12 ч после моделирования выполняли лапаротомию и санацию брюшной полости. В контрольной группе (32 животных) промывали раствором декаметоксина и 0,9 % раствором NaCl. В опытной группе (32 животных) после этого в брюшную полость вводили раствор интерферона $\alpha 2b$ в дозе 0,3 млн МЕ на 100 г массы. Через 6, 12, 24 и 48 ч выполняли релапаротомию и забирали париетальную брюшину для гистологического исследования. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином.

Результаты исследований и их обсуждение. В контрольной группе через 6 ч после санации на фоне выразительных воспалительных изменений париетальной брюшины наблюдаются признаки ненадлежащей реакции неспецифического клеточного звена защиты, проявления активации которого отмечены только через 12 ч; инициация специфического звена происходит через 24 часа, а в течение 48 часов не обнаружены признаки регенерационных процессов. В опытной группе через 6 ч наблюдаются признаки адекватной реакции неспецифического звена клеточной защиты на фоне менее выразительных воспалительных изменений париетальной брюшины; через 12 ч выявляются признаки активации специфического звена, а через 48 ч – признаки развития процессов регенерации.

Ключевые слова: острый перитонит; санация; интерферон $\alpha 2b$.