

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

«СОГЛАСОВАНО»
Начальник отдела по
координации научных
исследований МЗ РУз
профессор ДАМИНОВ Б.Т.

«УТВЕРЖДАЮ»
Начальник Главного
Управления кадров, науки и
учебных заведений профессор
АТАХАНОВ Ш.Э.

«_____» _____ 200__ г.

«_____» _____ 200__ г.

**МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕСТРОЙКИ СИСТЕМЫ МОНООКСИГЕНАЗ
ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ВАГОТОМНЫХ И РЕЗЕКЦИОННЫХ ОПЕРАЦИЙ НА
ФОНЕ УЛЬЦЕРОГЕНОЗА
(Методические рекомендации)**

Ташкент 2009

Составители

Охунов Алишер Орипович	Доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и детской хирургии лечебного и хирургических болезней медико-профилактического факультетов ТМА
Рахимов Расул Иброхимович	Младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биохимии ЦНИЛ ТМА
Сайфуллаева Саида	Младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биохимии ЦНИЛ ТМА
Сатаров Иноят Сапарбаевич	Младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной патологии ЦНИЛ ТМА

Рецензенты:

1. Аталиев Альберт Ервандович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ВОП ТМА.
2. Юлдашев Насыр Мухаммеджанович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии Ташкентского Педиатрического института.

Методическая рекомендация рассмотрена и одобрена проблемной комиссией по хирургии ТМА (протокол № _____ от «__» _____ 2009 года),
Ученым Советом ТМА (протокол № _____ от «__» _____ 2009 года).

Ученый Секретарь ТМА

Профессор

Г.С. РАХИМБАЕВА

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные длительные многофакторные исследования показали, что лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБЖ и ДПК) не потеряло своей актуальности. Интерес исследователей к ЯБЖ и ДПК обусловлен ее высокой распространенностью - 8,3-23,2%, рецидивирующим течением - от 38 до 70%, наличием тяжелых осложнений и преждевременной инвалидизацией больных (90-100%). Все это ставит ЯБЖ и ДПК в ряд наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем. Проведение консервативной терапии ЯБЖ и ДПК в большинстве случаев (50-70%) лишь замедляет прогрессирование патологического процесса, в результате у этих больных приходится прибегать к хирургическим способам коррекции. В странах СНГ, в том числе в Узбекистане в оперативном лечении нуждаются около 15% больных с дуоденальной и 40-50% - с желудочной язвой. Согласно материалам круглого стола с участием специалистов из Японии, США, Великобритании, Франции и России (2006), эти цифры значительно выше, при этом число больных, нуждающихся в радикальных операциях на желудке и ДПК, неуклонно растет.

Основным методом хирургического лечения ЯБЖ и ДПК являются резекция желудка и различные варианты ваготомии. В то же время этиология и патогенез пострезекционных и постваготомических синдромов до конца не изучены. По мнению Комарова Ф.И., Рапопорта С.И.(2008) на этот вопрос сегодня не может ответить ни одна из существующих теорий.

Развитие послеоперационных осложнений у больных ЯБЖ и ДПК считается следствием сохранением нарушения равновесия между защитными механизмами в слизистой оболочке (СО) гастродуоденальной области и факторами агрессии (Аруин Л.И., 2006; Лобанков В.М., 2003). Очевидно, что и сам язвенный процесс, и развитие послеоперационных осложнений представляют собой конечный этап сложного многокомпонентного заболевания, в патогенез которого вовлечены центральная и вегетативная

нервная система, биогенные амины, пептидные гормоны пищеварительного тракта, микробная перестройка *Helikobacter pilori* (Петров В.П., 2008).

Среди факторов внутриклеточной защиты тканей организма ведущая роль принадлежит системе цитохрома P-450, которая участвует в коррекции физико-химического гомеостаза, лимитирует процессы компенсации и адаптации к действию на желудок факторов внутренней и внешней среды. Вместе с тем механизмы участвующие в регулировании активности системы цитохром P-450 в СОЖ после резекции и ваготомии, до конца не изучены.

В последние годы особый интерес привлекают работы связанные с ролью в механизмах физиологической и патофизиологической регуляции функции желудочно – кишечного тракта. Важным регулятором уровня NO в тканях являются NO- синтазы. NOS обнаружена во многих тканях ЖКТ. Показано, что источником NO в ЖКТ служат эпителий, сосудистый эндотелий, гладкие мышцы, тучные клетки, резидентные и инфильтративные лейкоциты (нейтрофилы и макрофаги), энтеральные нейроны.

NO регулирует уровень секреции бикарбонатов в желудке и двенадцатиперстной кишки, а также секрецию пепсиногена. Эффект биосинтеза NO в этих случаях зависит от важной холинергической иннервации, а частично опосредуется эндогенными простогланинами. Установлено, что уменьшение секреции бикарбоната или ослабление стимулирующего эффекта L-NAME можно достигнуть отдельно ваготомией, атропином, либо индометацином.

Показано, что NO опосредует интерлейкиновое угнетение кислой секреции, стимулированной пентагастрином, но не влияет на центральную вагусную активацию секреции кислоты. Угнетение кислой секреции в ответ на внутрижелудочное введение гипертонического солевого раствора опосредовано также синтезом NO, а NO донор - нитропруссид угнетает гистаминовую секрецию кислоты. Имеются данные, что защитный эффект NO в СОЖ осуществляется через механизмы регуляции простогланина (PGE₂

и P_gI₂) и их метаболитов – простоглицина и тромбксанаА₂. Этот процесс обусловлен путем активации циклооксигеназы-1(ЦОГ-1), которая выполняет протекторную функцию. При психовегетативных напряжениях у больных с гастродуоденальной патологией гиперэкспрессия NO может явится одним из главных факторов гипоплазии апудоцитов, секретизирующих катехоламины, и гиперплазии эндокринных клеток, вырабатывающих гистамин (ECL-клетки), серотонин (EC-клетки), гастрин (G-клетки) и мелотонин (M-клетки). Последние способствуют развитию трофических нарушений в СОЖ и ДПК, ингибируя клеточную пролиферацию.

Вместе с тем установлено, что простоглициносинтазные ферменты контролируются системой цитохрома P-450 микросом. В связи с этим актуальным является изучение активности нитрергической системы в микросомах СОЖ как при его язвенном поражении, так и при развитии постваготомических и пострезекционных расстройств.

Целью исследования явилось определить роль монооксигеназ во взаимосвязи с нитрергической системой, процессами ПОЛ-АОС в патогенезе постваготомных и пострезекционных осложнений в желудке при его язвенном поражении.

Исследования проведены на базе ЦНИЛ ТМА за период 2005 по 2008 гг. В исследованиях использовано 296 беспородных крыс-самцов массой тела 180-250г, содержащих в стандартных условиях вивария в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986).

Выделение микросом проводили общепринятым методом Omura T, Sato R. Микросомальную фракцию желудка получали с помощью центрифуги K-24 (Германия). В 105 тыс.г микросом определяли уровень цитохромов P-450 и v₅, активность НАДФН-цитохром с-редуктазы (НАДФН-цит.с-ред), анилин-гидроксилазы (АГ), N-деметиلاзы амидопирин (N-АП), глюкозо-6-фосфатазы (Г-6-Фаза), уровень оксида азота (NO), NO-синтазы (NOS),

нитратредуктазы (НР), пероксинитрита (ONOO^-). Свободнорадикальное окисление оценивали по интенсивности ПОЛ – генерации супероксид аниона (O_2^-), активности НАДФН – оксидазы. Антиоксидантную систему оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КТ). Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием компьютерной программы Statistica, достоверными считали сравниваемые величины при $P < 0,05$.

**Активность МОС и NO – системы, интенсивность ПОЛ,
активность ферментов АОС в микросомах СОЖ в динамике после ее
резекции у животных с ульцергенозом**

Проведенные исследования показали, что после резекции у животных с ульцерогенозом на 10-е сутки исследования в микросомах СОЖ содержание цитохрома P-450 и v_5 было выше, чем в группах животных только с ЯП желудка – на 11,6 и 11,1% ($P < 0,05$). После 20 и 30 суток опыта содержание исследуемых гемопротеидов еще большей степени возросли и превышали – на 22,9-15,4% ($P < 0,01$ и $P < 0,05$) и 28,8-17,6% ($P < 0,001$ и $P < 0,05$).

При изучении микросомальных ферментов установлено, что на 10е сутки опыта у животных после резекции СОЖ активность НАДФН-цит. С-ред. и N-АП была ниже – на 32,0 и 21,3% ($P < 0,001$ и $P < 0,01$), а АГ и Г-6-Фаза выше – по 25% ($P < 0,001$).

Следовательно, резекция СОЖ у животных с ульцерогенозом оказывает позитивный эффект направленный на восстановления функционально – метаболической активности системы монооксигеназ в этом органе. При этом восстановление активности ферментов МОС в СОЖ до контрольных значений происходит после резекции на 30 сутки опыта (Табл. 5), тогда как у животных с ульцерогенозом на этот срок исследования все исследуемые показатели ферментов МОС в СОЖ еще находились статистически значимо ниже данных в контроле. Повышение активности МОС, как известно, способствует снижению в тканях уровня токсических продуктов обмена. В этом плане значительный интерес представлял для нее

вопрос как взаимосвязаны между собой две системы МОС и NO-системы в микросомах СОЖ после резекции у животных с ульцерогенезом.

К 10 суткам наблюдения у животных после резекции с ульцерогенезом содержание NO, активность NOS в микросомах СОЖ были ниже исходных данных (соответственно 20-м суткам у животных с ульцерогенезом)- на 19,5 и 17,3% ($P < 0,05$), а концентрация ONOO^- и активность НАДФН - зависимой НР – на 18,6 и 16,7% ($P < 0,05$). К 20-м суткам наблюдения у животных после резекции содержание NO и активность NOS превышали исходные данные на 10,0 ($P < 0,05$) и 19,8($P < 0,05$)%, а концентрация ONOO^- и активность НАДФН – зависимой НР- наоборот были снижены – на 36,4($P < 0,001$) и 23,0($P < 0,01$)% по сравнению с исходными данными. В дальнейшем с увеличением сроков наблюдения до 30 суток опыта отмечалось существенное повышение уровня NO и активности NOS, которые превышали токовые значения исхода на 50,4 и 62,2%($P < 0,001$), а активность НАДФН- зависимой НР и концентрации ONOO^- концентрации продолжали падать и на этот срок наблюдения были ниже исходных данных – на 34,0 и 48,0%($P < 0,001$) соответственно (рис.9). Следует отметить, что к 30 суткам опыта все исследуемые показатели были в пределах контроля.

Следовательно, среди важных причин восстановления активности ферментов МОС в СОЖ после резекции у животных с ульцерогенезом могут быть процессы, связанные с нормализацией к 30 суткам опыта NO- системы, в том числе уровня NO, активности ферментов NOS и НАДФН- зависимой НР, концентрации ONOO^- . Активность NO-системы напрямую связана с процессами СРО и активностью ферментов АОС. Влияние резекции желудка, на активность ферментов АОС и процессы СРО при язвенном поражении СОЖ до конца не изучено, что естественно определило одну из задач в наших исследованиях.

Проведенные исследования показали, что на 10 сутки после резекции СОЖ в ее микросомальной фракции у животных с ульцерогенезом активность фермента генерации O_2^- НАДФН-оксидазы превышала данные у

животных сравниваемой группы (только с ульцерогенезом) соответственно – на 28,0% ($P < 0,01$). Это, следует полагать было одной из причин высокого содержания в микросомах СОЖ – O_2^- по сравнению с исходной на 22,8% ($P < 0,01$). Через 20 суток исследования активность НАДФН – оксидазы, а также содержание O_2^- в микросомах СОЖ было существенно ниже – у животных с резецированным желудком, чем в группе животных с ульцерогенезом (исход) – на 18,5 и 20,7% ($P < 0,01$) а на 30 сутки, показатель активности НАДФН- оксидаза был ниже исхода на 25,2% ($P < 0,01$) и содержание O_2^- - на 22,7% ($P < 0,01$).

Различие в активности НАДФН- оксидазы и концентрации O_2^- в микросомах СОЖ у животных после резекции возможно было связано с активностью ферментов АОС- СОД и КТ. Так, активность СОД и КТ на 10 сутки опыта у животных с резекцией, были ниже исхода – на 18,4 и 17,6% ($P < 0,05$), а после 20-х и 30-х суток, наоборот. Выше на 25,0 ($P < 0,01$) – 20,2 ($P < 0,05$) % и 63,0 ($P < 0,001$) – 19,7 ($P < 0,05$)% соответственно.

Следовательно, после резекции желудка начиная с 20 суток опыта включительно существенно снижается в микросомальной фракции СОЖ активность НАДФН – оксидазы, содержание O_2^- и наоборот значительно повышается активность ферментов АОС – СОД и КТ.

Исходя из полученных данных можно прийти к заключению, что важным механизмом снижения содержания $ONOO^-$ и активности НР в микросомах СОЖ после резекции у животных с ульцерогенезом было уменьшение активности НАДФН- оксидазы, уровня O_2^- , повышение активности СОД и КТ. С последними, можно полагать было связано также позитивный эффект направленный на активацию ферментов МОС, как следствие усиление регенераторной способности СОЖ.

Для того чтобы подтвердить данную гипотезу, нами в отдельной серии исследований изучено содержание в крови и микросомах СОЖ цитохрома С.

Анализ проведенных исследований показали, что на 10 сутки после резекции уровень цитохрома С в микросомах СОЖ был существенно ниже – на 19,2% ($P < 0,05$), чем у животных с соответствующим сроком наблюдения и ЯПЖ. После 20 сут. резекции содержание исследуемого гемопротейда увеличилось и превышало исходные данные (у животных с ЯПЖ) на 20,4% ($P < 0,05$). К 30 суткам цитохром С еще больше увеличился по сравнению с 20 сут исследования и превышал исходные данные на 29,5% ($P < 0,02$).

Следовательно, содержание цит. С в микросомах СОЖ изменяется в зависимости от срока наблюдения – на 10-е сутки после резекции снижается, а после этого срока, наоборот, имеет отчетливую направленность к повышению. При анализе содержание цит. С в сыворотке крови у животных после резекции желудка установлено, что его концентрация к 10 суткам оказалась выше исходного на 35,7% ($P < 0,01$), а на 20 и 30 сутки, наоборот ниже – на 23,6% ($P < 0,01$) и 37,5% ($P < 0,001$) соответственно. Следовательно, содержание в крови цит.С после резекции также значительно зависит от сроков послеоперационного периода. В целом к 30 сут. послерезекционного периода содержание цит. С как в микросомах СОЖ, так и в крови практически не отличается от таковых значений в контроле.

Таким образом, проведенные исследования показали, что резекция желудка у животных при его язвенном поражении оказывает позитивный эффект направленный на восстановление нарушенной функционально-метаболической активности ферментов МОС, NO- системы, уровня NO и ONOO⁻, процессов ПОЛ – АОС, маркеров дыхания и апоптоза – цит. С. в СОЖ.

Динамика показателей активности МОС, NO-системы, СРО и АОС в микросомах СОЖ после ваготомии у животных с ульцерогенезом

Проведенные исследования показали, что на 10 сут. после ваготомии у животных с ульцерогенезом содержание цитохрома P-450 и v_5 практически не отличается от таковых значений у животных с ульцерогенезом без ваготомии. В то же время активность микросомальных

ферментов на этот срок исследования у животных с ваготомией были существенно угнетены. Так, активность НАДФН – цит.С-ред. была ниже исходного – на 34,6% ($P < 0,001$) АГ – на 41,7% ($P < 0,001$), N-АП – на 22,9% ($P < 0,001$), Г-6-Фаза – на 22,2% ($P < 0,02$).

Та же тенденция сохраняется и после 20-ти суток ваготомии. Содержание цитохрома P-450 в микросомах СОЖ остается без значительных изменений в группе животных с ваготомией по сравнению с исходом, а содержание v_5 даже снизилось – на 15,4% ($P < 0,05$). Уровень активности НАДФН-цит.С-ред. в группе животных с ваготомией по сравнению с исходом было снижено – на 23,5% ($P < 0,02$), АГ- на 52,6% ($P < 0,001$), N-АП – на 36,8% ($P < 0,001$), Г-6-Фаза – на 32,8% ($P < 0,001$). К 30 суткам после ваготомии содержание цитохрома P-450 в микросомах СОЖ также оставалось ниже исходных данных – на 16,7% ($P < 0,05$), v_5 – на 5,9% ($P > 0,05$), активность НАДФН –цит.С-ред- на 24,1% ($P < 0,01$), АГ – на 35,0% ($P < 0,001$), N-АП – на 17,4% ($P < 0,05$), Г-6-Фаза – на 25,9% ($P < 0,01$).

Следовательно, проведенные исследование показатели, что в отмеченные сроки после ваготомии у животных с ульцерогенезом, активность ферментов МОС не только не восстановились до уровня исходных значений, но и имели, особенно после 10 сут наблюдения выраженное снижение с последующей тенденцией к некоторому повышению на 20 и 30 сут. ваготомии. Анализируя полученные данные, следует отметить, что к 30 суткам постваготомического периода исследуемые показатели МОС в СОЖ не достигали статистически значимо до уровня контроля.

Таким образом, проведенные исследования показали, что ваготомия способствует снижению активности ферментов МОС в СОЖ у животных с ульцерогенезом. Среди возможных причин такого явления является влияние ваготомии на активность NO-системы в микросомах СОЖ. Что бы проверить данное предположение, нами в отдельной серии опытов проведены исследования в этом направлении.

На 10-е сутки после ваготомии в микросомах СОЖ содержание метаболитов NO было существенно ниже, чем у животных без ваготомии – на 22,9% ($P < 0,01$), активность NOS – на 23,7% ($P < 0,01$), на фоне увеличенной скорости ферментативной активности НАДФН- зависимой - HP, которая превышало данные исхода – на 80,9% и экспрессии ONOO⁻ - на 23,2% ($P < 0,01$). К 20-м суткам опыта у животных с ваготомией метаболиты NO все еще были существенно ниже исходных значений – на 18,8% ($P < 0,05$), активность NOS – на 18,1% ($P < 0,05$), а скорость реакции НАДФН- зависимой HP и экспрессия ONOO⁻ повышены – на 31,8 и 21,2% ($P < 0,002$ и $P < 0,01$) соответственно. После 30х суток опыта сохраняется тоже тенденция, как и при предыдущем сроке исследования – содержание метаболитов NO и активность NOS были понижены – на 15,9 и 16,4% ($P < 0,05$), а скорость реакции НАДФН- зависимой HP и экспрессия ONOO⁻ - повышены – на 36,0 и 28,0% ($P < 0,001$ и $P < 0,01$) соответственно.

Следовательно, ваготомия в исследуемые нами сроки опытов не способствует восстановлению даже до уровня исходных значений NO-системы в микросомах СОЖ, а также до уровня контрольных данных (интактных животных). Такое положение, возможно связано с особенностями активности систем СРО и АОС в микросомальной систем СОЖ у животных после ваготомии.

Проведенные исследования показали, что после ваготомии желудка у животных с ульцерогенезом на 10-е сутки опыта отмечено повышение активности фермента НАДФН – оксидазы, по сравнению с исходными данными – на 18,4% ($P < 0,05$), к 20 суткам активность этого фермента несколько снизилась по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, но все же еще была статистически значимо выше, чем у животных с ульцерогенезом без ваготомии – на 31,5% ($P < 0,001$). К 30 – м суткам опыта активность НАДФН – оксидазы существенно снизилась по сравнению с 10 и 20–ти суточным наблюдением, но все же оставалось существенно выше, чем в группе сравнения (животные с ульцерогенезом, но без ваготомии) – 18,9%

($P < 0,05$). Можно полагать, что высокая активность НАДФН-оксидазы была одной из важных причин в экспрессии O_2^- в микросомах СОЖ у животных с ваготомией. Так, после 10 сут. ваготомии содержание O_2^- в микросомах СОЖ превышало таковое значение у животных сравняемой группы – на 42,8% ($P < 0,001$), после 20-х сут. – на 58,6% ($P < 0,001$) и на 30-е сут. – на 36,4% ($P < 0,001$).

Следовательно, проведенные исследования показали что после ваготомии, сохраняется высокая интенсивность СРО в микросомах СОЖ. Это возможно связано с низкой активностью ферментов АОС. Чтобы проверить данное предположения нами проведены исследования активности ферментов СОД и КТ в микросомах СОЖ после ваготомии у животных с ульцерогенезом.

Анализ полученных результатов опытов показали, что активность СОД в микросомах СОЖ после 10-ти сут. ваготомии у животных с ульцерогенезом была ниже данных в группе сравнения – на 18,9% ($P < 0,05$), после 20-х на 19,5% ($P < 0,05$) и 30-х суток – на 16,3% ($P < 0,05$). Аналогичным образом изменялось активность КТ, которая по сравнению с таковыми данными полученными от животных группы сравнения – были ниже – на 21,1% ($P < 0,01$), 20,4% ($P < 0,02$) и 16,6% ($P < 0,05$) соответственно.

Следовательно, после ваготомии в исследуемых микросомальных фракциях СОЖ активность ферментов АОС – СОД и КТ оказались ниже таковых данных в сравниваемых группах животных, в которых ваготомия не проведена. Можно полагать, что низкая активность АОС по сравнению с контролем была одной из основных причин высокой интенсивности СРО в микросомах СОЖ у животных с ваготомией. Высокая интенсивность СРО как известно является одной из причин повреждения мембран, нарушения функционирования электронзависимых транспортных систем.

Цитохром С является основным электротранспортным белком системы цитохрома Р-450 и дыхательной системы митохондрии[. Поэтому вполне закономерным представляло возможным изучить уровень его

содержания как в микросомах СОЖ, так и крови в динамике после ваготомии у животных с ульцерогенезом.

Важность изучения содержания цит. С в микросомах СОЖ и в сыворотке крови у животных после ваготомии заключается еще и в том, что при повышении его в крови он является одним из многих показателей характеризующих процесс ускоренного апоптоза при патологических состояниях организма. А снижение его в микросомах, является одним из основных показателей характеризующих функциональную активность НАДФН – цитохром С- редуктазы – начального участка электротранспортной системы цитохрома Р-450.

Полученные результаты исследования показали, что уровень цитохрома С в микросомах СОЖ после 10 сут. ваготомии у животных с ульцерогенезом статистически значимо было снижено – на 20,8%($P<0,01$), а после 20 и 30 суток ваготомии – на 17,8 и 15,3%($P<0,05$).

Следовательно ваготомия способствует снижению в микросомальной фракции СОЖ уровня цитохрома С. Несмотря на это, как видно из представленного рисунка наблюдается, с увеличением срока опыта после ваготомии, отчетливая динамика роста этого гемопротеида и к 20 сут. постваготомии содержание его превышает 10 сут. показатель – на 31,6% ($P<0,01$), после 30 сут. – на 56,8%, а по сравнению показателя цитохрома С определяемого на 30 сутки с 20 сут. сроком наблюдения – на 19,2% ($P<0,05$). Снижение уровня цитохрома С в микросомах СОЖ может быть результатом ускоренной утилизацией, а также выходом его в цитозоль и/или вследствие повреждение мембран – выход цит. С за пределы клетки в общий кровоток.

Как показали наши исследования после 10 сут. ваготомии содержание в крови цитохрома С превышало такового значения оцениваемого у животных группы сравнения – на 35,14% ($P<0,001$), после 20 и 30 сут - на 20,4 и 16,9% ($P<0,05$) соответственно.

Следовательно, после ваготомии желудка у животных с ульцерогенезом отмечается снижения цитохром С в микросомах СОЖ и

наоборот, повышение его в сыворотке крови. Несмотря на выраженное статистически значимую динамику повышения уровня цитохрома С в микросомах СОЖ и его снижение в сыворотке крови к 30 суткам исследуемых гемопротеид все еще существенно был ниже данных в контроле.

Таким образом, проведенные исследования показали, что важными факторами угнетения активности ферментов МОС при ваготомии желудка является: дисбаланс в NO-системе, активация процессов СРО, снижения функциональной активности ферментов АОС, нарушения электротранспортной системы в микросомальных фракциях СОЖ.

Чтобы установить связь между исследуемыми системами при ваготомии и резекции нами проведен корреляционный анализ между показателями МОС и отдельными показателями NO-системы, СРО, АОС и содержанием цитохрома С в микросомальной фракции и крови.

В результате анализа корреляционной связи установлено, что после 10, 20 и 30 суток резекции выявлена четкая прямая тесная зависимость между угнетением активности ферментов МОС со снижением в микросомах уровня метаболитов NO, ферментов NOS, СОД, КТ и цитохрома С, и обратная корреляция между экспрессией фермента НР, концентрацией ONOO⁻, O₂⁻ и цит. С в сыворотке крови. Аналогичная тесная корреляционная связь выявлена и у животных на 10, 20 и 30 сутки после ваготомии.

Однако, после резекции корреляционная связь, с увеличением срока наблюдения ослабевает и даже после 30 сут. отсутствует, а у животных с ваготомией она сохраняется на всем протяжении периода наблюдения высокой. По таблицам тяжело оценить динамику корреляционной связи. Для этого мы использовали возможность усреднить полученные данные показателей NO-системы, СРО, АОС и цитохрома С. При этом опирались на рекомендации оценки статистических значений корреляции по В.С. Камышиакову [1998]. Корреляцию считали тесной, если r не ниже 0,9, коэффициент корреляции ниже 0,7 указывает на слабую связь. А корреляция

0,5 и ниже – отсутствие связи. Принимая отсутствие корреляции 0,5 за 100%, условно как отправную точку отчёта можно графически изобразить различие в корреляционной связи между группами с резекцией и ваготомией. Как видно из представленного после резекции показатели МОС максимально коррелировали после 10 суток операции и существенно снижались после 20 суток. А к 30 суткам Σ_{cp} значения корреляционной связи не отмечено. Тогда как после ваготомии тесная максимальная взаимосвязь показателей МОС с процессами NO-системы, СРО, АОС и цитохромом с в микросомах и крови выявлена на 10-е и 20 сутки исследования и несколько сниженную на 30 сутки опыта.

Из изложенного следует, что функционально - метаболическая активность МОС физиологически взаимосвязано с NO-системой, процессами СРО и АОС, уровнем цит.С и наоборот. Любой сбой в цепи МОС→NO-система, -СРО→АОС и цит.С ведет к патофизиологическим нарушениям на уровне клетки, клеточных мембран, органа и организма в целом.

Таким образом, проведенные исследования показали, что среди возможных причин в возникновений осложнений в желудке после его резекции и ваготомии лежат процессы угнетения активности ферментов МОС и связанные с ней дизметаболические расстройства в NO-системе, систем ПОЛ-АОС, электротранспортной системе цитохрома С микросом желудка, процессы ускоренного апоптоза.

На уровне тканей СОЖ это проявляется дезинтеграцией функциональных взаимосвязей, как следствие развития в ней язвенного процесса, рецидива заболевания. В качестве подтверждения данное предположения, нами проводилось исследование активности ферментов МОС в СОЖ у погибших животных. Следует подчеркнуть, что после резекции желудка смертность наблюдалось через 10 сут. у 5 из 15-33,3% животных взятых в опыт, через 20 и 30 суток – у 2 из 10 – 20% и у 1 из 10 – 10%. После ваготомии через 10 суток смертность наблюдалось у 4 из 15 животных.

Таким образом, резекция и ваготомия оказывают различной степени позитивное влияние на активность ферментов МОС СОЖ у животных с его язвенным поражением. К 30 сут. после резекции активность МОС в СОЖ восстанавливается до уровня контроля, а после ваготомии остается существенно ниже контрольных значений, но статистически значимо ($P < 0,01$) выше, чем у животных с язвенным поражением СОЖ.

Активность нитрергической системы МОС в СОЖ при его язвенном поражении после резекции и ваготомии имеет различную направленность, которая зависит от срока послеоперационного периода. В сроки до 10 сут. угнетение активности NOS ассоциируется с гиперэкспрессией NO, ONOO⁻ и HP, на 20- и 30-е сут. отмечается динамическое повышение активности NOS и снижение NO, ONOO⁻ и HP. К 30-м суткам после резекции активность нитрергической системы в МОС в СОЖ восстанавливается до уровня контроля, а после ваготомии существенно отличается от контроля, но имеет более выраженные позитивные отличия от показателей животных с язвенным поражением желудка.

Четкая корреляционная зависимость имеется между уровнем в крови цитохрома С и снижением его в тканях желудка и показателями активности ферментов МОС, NO-системы у животных с язвенным поражением МОЖ после резекции и ваготомии желудка.

Угнетение активности ферментов МОС, дисбаланс в NO-системе, интенсификация СРО, угнетение активности ферментов АОС, увеличение содержания в крови цитохрома С и его снижение в тканях желудка ассоциируются с увеличением частоты послеоперационных осложнений: увеличением размеров язвенного дефекта, нагноением и расхождением швов, пенетрацией в соседние органы, образованием нагноительного спаечного процесса в соседние органы (сальник, тонкая кишка, печень), высокой гибелью животных, которая составляет у животных после резекции 13,1%, после ваготомии – 28%, что фундаментально подтверждает важность

дисметаболических расстройств в МОС в патогенезе постваготомических и пострезекционных расстройств.

Полученные результаты служат фундаментальной основой для объяснения механизмов изменения функционально-метаболической активности ферментов МОС в слизистой оболочке желудка и важности этих нарушений во взаимосвязи со сдвигами NO-системы в формировании пострезекционных и постваготомических расстройств при ульцерогенезе.

Выявленная корреляционная связь концентрации цитохрома С в крови с динамикой активности ферментов МОС, параметрами NO-системы, ПОЛ, АОС в микросомальных фракциях СОЖ при его язвенном поражении указывает на возможность использования этого параметра в качестве дополнительного прогностического критерия оценки степени риска развития осложнений в желудке после резекции и ваготомии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты служат фундаментальной основой для объяснения механизмов изменения функционально-метаболической активности ферментов МОС в слизистой оболочке желудка и важности этих нарушений во взаимосвязи со сдвигами NO-системы в формировании пострезекционных и постваготомических расстройств при ульцерогенезе.

2. Выявленная корреляционная связь концентрации цитохрома С в крови с динамикой активности ферментов МОС, параметрами NO-системы, ПОЛ, АОС в микросомальных фракциях СОЖ при его язвенном поражении указывает на возможность использования этого параметра в качестве дополнительного прогностического критерия оценки степени риска развития осложнений в желудке после резекции и ваготомии.

Список рекомендуемой литературы:

1. Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения// Клин. мед. -2000. -№1. –С. 5-10.
2. Аруин Л.И. Качество заживления гастродуоденальных язв: функциональная морфология, роль методов патогенетической терапии// Экспер. И клин. гастроэнтерол. -2006. -№5. –С. 1-5.
3. Булгаков Г.А., Кубышкин В.А. Современные проблемы хирургического лечения неосложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки// Хирургия -2001. -№5. –С. 31-35.
4. Ванин А.Ф. Оксид азота – регулятор клеточного метаболизма// Соросовский образовательный журнал. -2001. –Том 7,№11. –С. 7-12.
5. Вахрушев Я.М., Муравцева О.В. Комплексная оценка действия ингибиторов секреции соляной кислоты на функциональное состояние желудка при язвенной болезни// Тер. арх. -2006. -№2. –С. 35-38.
6. Влияние антисекреторных препаратов на слизистую оболочку антрального отдела желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки/ С.И. Рапопорт, Н.Т. Райхлин, М.Б. Хуцишвили и др.// Клин. мед. -2006. -№7. –С. 32-35.
7. Жернакова Н.И., Рыбникова С.Н. Роль мелатонина в патогенезе заболеваний пищеварительной системы// Клин. мед. -2008. -№4. –С. 14-19.
8. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота/ Е.Б. Манухина, Х.Ф. Дауни, Р.Т. Маллет, И.Ю. Малышев// Вестн. РАМН. -2007. -№2. –С. 25-33.
9. Звягинцева Т.Д., Гриднева Т.Д. Современные представления о сосудистом эндотелии в норме и при патологии желудочно-кишечного тракта// Экспер. И клин. гастроэнтерол. -2005. -№4. –С. 6-11.
10. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -2004. -№3. –С. 22-31.

11. Лазебник Л.Б., Драздов В.Н., Барышников Е.Н. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения// Экспер. И клин. гастроэнтерол. -2005. -№2. –С. 4-10.
12. Лапина Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -2006. -№5. –С. 75-80.
13. Лобанков В.М. Хирургия язвенной болезни на рубеже XXI века// Хирургия. -2005. -№1. –С. 58-64.
14. Маев И.В. Современные представления о заболеваниях желудочно-кишечного тракта ассоциированных с *Helicobacter pylori*// Тер. арх. -2006. - №2. –С.10-15.
15. Маев И.В., Петрова Е.Г. Современные молекулярно-генетические аспекты в клинической гастроэнтерологии // Клин. мед. -2005. -№ 5. –С. 7-14.
16. Мелатонин в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки/ Н.К. Малиновская, Ф.И. Комаров, С.И. Рапапорт и др.// Клин. мед. -2006. -№1. –С. 5-11.
17. Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, BCL-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и реализации каскада корреа / Ф.И. Комаров, А.М. Осадчук, М.А. Осадчук и др.// Клин. мед. -2007. -№10. –С. 48-52.
18. Петров В.П., Осипов В.В. Эффективность консервативного и хирургического лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки// Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. -2003. -№5. –С. 14-18.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ.....	3 стр
2. Активность МОС и NO – системы, интенсивность ПОЛ, активность ферментов АОС в микросомах СОЖ в динамике после ее резекции у животных с ульцергenezом.....	6 стр
3. Динамика показателей активности МОС, NO-системы, СРО и АОС в микросомах СОЖ после ваготомии у животных с ульцерогenezом.....	9 стр
4. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	17 стр
5. Список рекомендуемой литературы.	18 стр

Список сокращений:

N-ДА- N-деметилаза амидопирин.
НАДФН-цит.С-ред.- НАДФН-цитохром С-редуктаза.
Г-6-Фаза-глюкозо-6-фосфотаза
NOS- NO-синтаза.
НР- НАДФН-зависимая нитратредуктаза
ОНОО-пероксинитрит
СОД- супероксиддисмутаза
КТ-каталаза.
Цит.С-цитохром С.
СРО – свободнорадикальное окисление
АОС – антиоксидантная система
МОС – монооксигеназная система
МС – микросомы
СОЖ – слизистая оболочка желудка
ЯПЖ – язвенное поражение желудка
НО – надосадок
iNOS-индуцированная NOS
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.