

УДК 617-089-168.1+616.34-007.272+557.146.1

В.М. Демидов, С.М. Демидов

**ЗАСТОСУВАННЯ ДЕЛЬТАРАНУ® ТА ДАЛАРГІНУ  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СПАЙКОУТВОРЕННІ***Одеський національний медичний університет*

Спайкова хвороба є певним ризиком виникнення післяопераційних ускладнень навіть при виконанні лапароскопічних операцій, спричиняє суттєві проблеми хворим з різноманітними захворюваннями органів черевної порожнини та малого тазу. Останніми роками відзначається зростання кількості таких хворих, що обумовлено значною мірою збільшенням операцій на органах черевної порожнини та малого тазу, зв'язане з розширенням показів до радикальних операцій, удосконаленням існуючих операцій. Все зазначене сприяє зростанню інтересу клінічних фахівців до патогенетичних механізмів спайкової хвороби черевної порожнини. З патофізіологічної точки зору зрозуміло, що однією з ланок патогенезу надлишкового спайкоутворення є активація лізосомальних ферментів крові внаслідок порушення функціонування мембран лізосом, що спричиняє вивільнення активних ферментів до кровотоку. Мета роботи – порівняльне дослідження протиспайкової ефективності Дельтарану® та даларгіну за умов експериментальної спайкової хвороби. Досліди було проведено за умов хронічного експерименту. Експериментальну спайкову хворобу відтворювали скарифікацією парієтальної очеревини щурів. Для лікування через 30 хв з моменту її моделювання впродовж 5 діб внутрішньоочеревинно шурам двох груп вводили окремо даларгін (50 мкг/кг) та дельтаран (100 мкг/кг). З моменту моделювання експериментальної спайкової хвороби та введення пептидів щурів досліджували через 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 год, 2 та 5 діб, впродовж яких в крові загальновідомим способом визначали активність катепсину D, катепсину L, катепсину B, трипсиноподібних протеїназ (трипсину), металопротеїнази, карбоксипептидази A та карбоксипептидази B. За умов експериментальної спайкової хвороби було виявлено протиспайкову ефективність обох досліджуваних субстанцій пептидної природи – Дельтарану® та даларгіну. Вираженість протиспайкової активності курсового введення Дельтарану® за дослідних умов перевищувала аналогічну активність даларгіну, що, за нашою думкою, є обнадійливим результатом для потенційної розробки нової схеми лікування або профілактики утворення післяопераційних спайок. Отримані дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного застосування Дельтарану® та даларгіну при профілактиці та лікуванні спайкової хвороби черевної порожнини.

**Ключові слова:** спайкоутворення, спайкова хвороба, протеолітичні ферменти, даларгін, Дельтаран®.

Спайкова хвороба є певним ризиком виникнення післяопераційних ускладнень навіть при виконанні лапароскопічних операцій, спричиняє суттєві проблеми хворим з різноманітними захворюваннями органів черевної порожнини та малого тазу [1-4]. Останніми роками відзначається зростання кількості таких хворих, що обумовлено значною мірою збільшенням операцій на органах черевної порожнини та малого тазу, зв'язане з розширенням показів до радикальних операцій, удосконаленням існуючих операцій [5, 6]. Застосування відеоендоскопічних операцій в таких хворих для попередження утворення спайок в післяопераційному періоді не завжди є можливим та виправданим з багатьох причин. Все це свідчить про стійку тенденцію щодо збільшення рівня захворювання на спайкову хворобу черевної порожнини [7-9], що потребує проведення додаткових спостережень з метою розробки методик по її лікуванню та профілактиці.

Етіологічні чинники спайкової хвороби є

численними та різнобічними [8, 10, 11]. Відомо, що безпосереднє оперативне втручання на внутрішніх органах неминуче супроводжується ушкодженням очеревини та її ішемією – при виникають сприятливі умови для утворення спайок в післяопераційному періоді. За таких умов ініціюється запальна реакція, знижується фібринолітична активність клітин мезотелію з проліферацією деяких типів клітин, підсилюється виділення гістаміну, що спричиняє зростання проникності кровоносних судин, підсилення кровопостачання до очеревини та зростання вмісту гуморальних чинників – посередників запалення. Підвищена проникність судин і ексудація сприяють випаданню фібрину з подальшим склеюванням серозних поверхонь сусідніх органів на тлі переру кишківника, що виникає в ранньому післяопераційному періоді [6, 7, 11].

Цікаво, що найважливіше значення у процесі формування внутрішньоочеревних спайок має безпосереднє ушкодження очеревини, без чого неможливо уявити собі будь-яке

оперативне втручання, навіть мініінвазивне, у відповідь на що очеревина відповідає вираженою ексудативною та серозно-фібринозною реакцією зі схильністю до утворення спайок поміж поверхнями, які стикаються [1, 5, 11, 12].

Все зазначене сприяє зростанню інтересу клінічних фахівців до патогенетичних механізмів спайкової хвороби черевної порожнини. З патофізіологічної точки зору зрозуміло, що однією з ланок патогенезу надлишкового спайкоутворення є активація лізосомальних ферментів крові внаслідок порушення функціонування мембран лізосом, що спричиняє вивільнення активних ферментів до кровотоку [10, 13, 14].

При лікуванні запальних уражень органів черевної порожнини позитивні фармакотерапевтичні ефекти показані для ендогенних пептидів, наприклад, даларгіну та сандостатину [12, 15, 16]. Протизапальна властивість притаманна Дельтарану®, який є похідним дельтасон індукуючого пептиду (ДСІП) [17].

**Мета роботи** – порівняльне дослідження протиспайкової ефективності Дельтарану® та даларгіну за умов експериментальної спайкової хвороби (ЕСХ).

### **Матеріал та методи**

Досліди було проведено за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар, яких містили в індивідуальних боксах з природною дванадцятигодинною зміною світла і темряви, вологістю повітря 60% та його температурою  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ , з вільним доступом до води та їжі, відповідно до вимог, які містяться в «Основных методах изучения токсичности потенциальных фармакологических препаратов» (Фармкомітет України, Київ, 2000). Роботу з лабораторними тваринами проводили з урахуванням вимог, передбачених Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних і інших дослідів за участю експериментальних тварин, а також етичних норм і правил проведення експериментальних досліджень.

ЕСХ відтворювали скарифікацією парієтальної очеревини щурів. Для лікування через 30 хв з моменту її моделювання впродовж 5 діб внутрішньоочеревинно (в/очер) шурам двох груп вводили окремо даларгін (50 мкг/кг) та Дельтаран® (100 мкг/кг). Введення пепти-

дів здійснювали в однаковий час, з 9<sup>00</sup> до 10<sup>00</sup> ранку. З моменту моделювання ЕСХ та введення пептидів щурів досліджували через 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 год, 2 та 5 добу, впродовж яких в крові загальновідомим способом визначали активність катепсину D, катепсину L, катепсину В, трипсиноподібних протеїназ (трипсину), металопротеїнази, карбоксипептидази А та карбоксипептидази В [13]. В кожний терміновий інтервал досліджували якнайменше 9 щурів.

Отримані дані обраховували статистично.  $P < 0,05$  обирали критерієм вірогідності.

### **Результати та обговорення**

Активність кислих протеаз – катепсинів типу D, L та В – в сироватці крові щурів через 1 год після відтворення ЕСХ перевищувала відповідні висхідні дані на 67%, 75% та на 42%, відповідно ( $P < 0,01$ ; табл. 1). Надалі активність досліджуваних ферментів продовжувала зростати, сягаючи максимальних значень на 6 годині перебігу ЕСХ ( $P < 0,001$ ). Динаміка зміни активності нейтральних протеаз (трипсину) також набула статистичної значущості на 1 годині перебігу ЕСХ, коли їх активність перевищувала відповідні початкові значення на 43% ( $P < 0,01$ ), закінчуючи 5 добою перебігу патологічного процесу, коли активність трипсину була більшою за відповідні контрольні показники на 57% ( $P < 0,01$ ). У щурів із ЕСХ без лікування менше вираженою була динаміка підвищення активності металопротеїнази, яка набула статистичної вірогідності за 3 год після скарифікації очеревини (в 1,5 рази більше порівняно з відповідними контрольними показниками;  $P < 0,05$ ), а також карбоксипептидази А та В, які за 2 год після спричинення патологічного стану були вищими за відповідні початкові дані на 39% ( $P < 0,05$ ) та 75% ( $P < 0,001$ ) та набули максимуму активності за 12 год перебігу ЕСХ (табл. 1.).

Введення даларгіну протягом 5 діб спричиняло суттєве зменшення активності протеолітичних та лізосомальних ензимів. За 2 год з моменту відтворення ЕСХ даларгін спричиняв вірогідне зменшення активності кислих протеаз (типів D, L та В) на 29%, 46% та 39%, відповідно, порівняно з такими показниками в цей проміжок часу в щурів із ЕСХ без лікування ( $P < 0,01$ ). Подібна тенденція зменшення активності досліджуваних кислих протеаз

Таблиця 1.  
Динаміка змін показників активності ферментів протеолізу в крові шурів із ЕСХ

Активність ферментів протеолізу в крові в шурів в різні терміни після відтворення ЕСХ										
Досліджувані ферменти	Початкові дані	1 год	2 год	3 год	6 год	12 год	24 год	36 год	2 доби	5 діб
Катепсин D, мкмоль/мг	0,009 ± 0,001	0,015 ± 0,001 <sup>±</sup>	0,027 ± 0,002 <sup>#</sup>	0,041 ± 0,003 <sup>#</sup>	0,055 ± 0,005 <sup>#</sup>	0,048 ± 0,005 <sup>#</sup>	0,042 ± 0,004 <sup>#</sup>	0,033 ± 0,003 <sup>#</sup>	0,016 ± 0,001 <sup>#</sup>	0,012 ± 0,001 <sup>±</sup>
Катепсин L, мкмоль/мг	0,48 ± 0,04	0,84 ± 0,08 <sup>#</sup>	1,65 ± 0,13 <sup>#</sup>	2,20 ± 0,19 <sup>#</sup>	2,90 ± 0,23 <sup>#</sup>	2,75 ± 0,24 <sup>#</sup>	2,00 ± 0,17 <sup>#</sup>	1,44 ± 0,12 <sup>#</sup>	0,80 ± 0,07 <sup>±</sup>	0,62 ± 0,05 <sup>*</sup>
Катепсин B, мкмоль/мг	0,062 ± 0,005	0,088 ± 0,008 <sup>*</sup>	0,148 ± 0,012 <sup>#</sup>	0,276 ± 0,023 <sup>#</sup>	0,314 ± 0,028 <sup>#</sup>	0,286 ± 0,026 <sup>#</sup>	0,198 ± 0,016 <sup>#</sup>	0,144 ± 0,013 <sup>#</sup>	0,112 ± 0,009 <sup>#</sup>	0,086 ± 0,007 <sup>*</sup>
Трипсинополібі протейнази, мкмоль/мг	0,350 ± 0,027	0,500 ± 0,044 <sup>±</sup>	0,780 ± 0,066 <sup>#</sup>	1,100 ± 0,09 <sup>#</sup>	1,400 ± 0,110 <sup>#</sup>	1,600 ± 0,135 <sup>#</sup>	1,900 ± 0,174 <sup>#</sup>	1,200 ± 0,114 <sup>#</sup>	0,900 ± 0,085 <sup>#</sup>	0,550 ± 0,035 <sup>±</sup>
Металопротейнази мкмоль/мг	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,01 <sup>*</sup>	0,10 ± 0,01 <sup>*</sup>	0,12 ± 0,01 <sup>±</sup>	0,18 ± 0,01 <sup>±</sup>	0,16 ± 0,01 <sup>#</sup>	0,10 ± 0,01 <sup>±</sup>	0,07 ± 0,01
Карбоксипептидаза A, мкмоль/мг	70,5 ± 6,6	82,7 ± 7,7	98,0 ± 8,5 <sup>*</sup>	118 ± 9 <sup>#</sup>	146 ± 112 <sup>#</sup>	200 ± 17 <sup>#</sup>	176 ± 14 <sup>#</sup>	134 ± 11 <sup>#</sup>	108 ± 9 <sup>±</sup>	74 ± 6
Карбоксипептидаза B, мкмоль/мг	770 ± 67	920 ± 82	1350 ± 128 <sup>*</sup>	1520 ± 144 <sup>#</sup>	1640 ± 115 <sup>#</sup>	1770 ± 163 <sup>#</sup>	1671 ± 154 <sup>#</sup>	1430 ± 132 <sup>#</sup>	1200 ± 114 <sup>±</sup>	960 ± 82

**Примітки:** \* – P < 0,05, ± – P < 0,01, # – P < 0,001 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними початковими даними (критерій АНОВА, який супроводжувався пост-хок тестом Ньюман-Кулз).

Таблиця 2.  
Вплив курсового введення даларгіну на динаміку змін показників активності ферментів протеолізу в крові шурів із ЕСХ

Активність ферментів протеолізу в крові в шурів в різні терміни після відтворення ЕСХ									
Досліджувані ферменти	1 год	2 год	3 год	6 год	12 год	24 год	36 год	2 доби	5 діб
Катепсин D, мкмоль/мг	0,012 ± 0,001	0,017 ± 0,001 <sup>#</sup>	0,029 ± 0,002 <sup>#</sup>	0,039 ± 0,003 <sup>#</sup>	0,031 ± 0,003 <sup>#</sup>	0,024 ± 0,002 <sup>#</sup>	0,017 ± 0,001 <sup>#</sup>	0,011 ± 0,001 <sup>#</sup>	0,010 ± 0,001
Катепсин L, мкмоль/мг	0,56 ± 0,04	0,78 ± 0,07 <sup>#</sup>	1,01 ± 0,09 <sup>#</sup>	1,16 ± 0,11 <sup>#</sup>	0,99 ± 0,09 <sup>#</sup>	0,82 ± 0,08 <sup>#</sup>	0,69 ± 0,07 <sup>#</sup>	0,57 ± 0,05 <sup>#</sup>	0,53 ± 0,04
Катепсин B, мкмоль/мг	0,068 ± 0,005	0,079 ± 0,007 <sup>#</sup>	0,101 ± 0,009 <sup>#</sup>	0,116 ± 0,010 <sup>#</sup>	0,103 ± 0,009 <sup>#</sup>	0,102 ± 0,008 <sup>#</sup>	0,091 ± 0,007 <sup>#</sup>	0,079 ± 0,007 <sup>#</sup>	0,071 ± 0,006
Трипсинополібі протейнази, мкмоль/мг	0,370 ± 0,033	0,394 ± 0,034 <sup>#</sup>	0,540 ± 0,045 <sup>#</sup>	0,687 ± 0,055 <sup>#</sup>	0,741 ± 0,065 <sup>#</sup>	0,788 ± 0,072 <sup>#</sup>	0,701 ± 0,065 <sup>#</sup>	0,537 ± 0,045 <sup>#</sup>	0,400 ± 0,035
Металопротейнази мкмоль/мг	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01 <sup>*</sup>	0,11 ± 0,01 <sup>#</sup>	0,10 ± 0,01 <sup>#</sup>	0,10 ± 0,01 <sup>*</sup>	0,07 ± 0,01 <sup>*</sup>	0,07 ± 0,02
Карбоксипептидаза A, мкмоль/мг	73 ± 6	78 ± 6 <sup>*</sup>	97 ± 8 <sup>#</sup>	103 ± 10 <sup>#</sup>	119 ± 10 <sup>#</sup>	106 ± 10 <sup>#</sup>	94 ± 8 <sup>#</sup>	84 ± 7 <sup>#</sup>	72 ± 7
Карбоксипептидаза B, мкмоль/мг	810 ± 7	860 ± 79	997 ± 97 <sup>*</sup>	1029 ± 96 <sup>*</sup>	1095 ± 101 <sup>#</sup>	1127 ± 105 <sup>#</sup>	1011 ± 99 <sup>*</sup>	914 ± 88 <sup>*</sup>	820 ± 76

**Примітки:** \* – P < 0,05, # – P < 0,01 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними в шурів із ЕСХ без лікування (критерій АНОВА, який супроводжувався пост-хок тестом Ньюман-Кулз).

**Таблиця 3.**  
Вплив курсового введення Дельтарану® на динаміку змін показників активності ферментів протеолізу в крові шурів із ЕСХ

Досліджувані ферменти	Активність ферментів протеолізу в крові в різні терміни після відтворення ЕСХ								
	1 год	2 год	3 год	6 год	12 год	24 год	36 год	2 доби	5 днів
Катепсин D, мкмоль/мг	0,014 ±0,001	0,019 ±0,002*	0,033 ±0,002#	0,044 ±0,003#	0,031 ±0,003#	0,025 ±0,003#	0,02190,002#	0,011 ±0,001#	0,010 ±0,001
Катепсин L, мкмоль/мг	0,61 ±0,05	0,85 ±0,06*	1,15 ±0,09#	1,22 ±0,12#	1,15 ±0,11#	0,92 ±0,08#	0,72 ±0,07#	0,51 ±0,05*	0,50 ±0,04
Катепсин B, мкмоль/мг	0,070 ±0,006	0,087 ±0,007#	0,113 ±0,009#	0,121 ±0,011#	0,114 ±0,009#	0,113 ±0,009#	0,107 ±0,009#	0,081 ±0,008#	0,071 ±0,006
Трипсинопохідні протейнази, мкмоль/мг	0,370 ±0,035	0,430 ±0,040*	0,570 ±0,045#	0,780 ±0,063#	0,800 ±0,072#	0,910 ±0,088#	0,780 ±0,077#	0,630 ±0,054*	0,420 ±0,040
Металопротеїнази мкмоль/мг	0,06 ±0,01	0,07 ±0,01	0,08 ±0,01	0,09 ±0,01	0,13 ±0,01	0,17 ±0,01	0,15 ±0,01	0,08 ±0,01	0,06 ±0,011
Карбоксипептидаза А, мкмоль/мг	75 ±6	84 ±7*	98 ±9#	111 ±9#	118 ±11#	111 ±9#	100 ±9#	88 ±8#	72 ±6
Карбоксипептидаза В, мкмоль/мг	820 ±77	890 ±84	993 ±92*	1090 ±98#	1150 ±113#	1170 ±110#	1120 ±98#	950 ±94*	880 ±82

**Примітки:** \* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними в шурів із ЕСХ без лікування (критерій АНОВА, який супроводжувався пост-хок тестом Ньюман-Кулз).

спостерігалася впродовж 5 діб з моменту відтворення ЕСХ. Схожим чином даларгін впливав на активність трипсиноподібних протеаз, яка за цих умов була меншою, починаючи з 2 год (на 41% менше, ніж без введення пептиду,  $P < 0,01$ ) та закінчуючи 2 добою перебігу патологічного процесу (на 33% менше, ніж без введення даларгину,  $P < 0,01$ ). Менше за все препарат спричиняв нормалізацію активності металопротеїнази (впродовж 12-24 год, в середньому на 14%-33%,  $P < 0,05$ ) та карбокси-пептидази В (впродовж 6 год – 2 діб, в середньому на 26%-34%,  $P < 0,05$ ; табл. 2.).

Дані про ефективність курсового застосування Дельтарану® стосовно нормалізації активності протеолітичних та лізосомальних ензимів за умов ЕСХ наведені в таблиці 3. Простежується приблизно однаковий, проте, більш виражений його вплив на запобігання спайкоутворення порівняно з відповідним у даларгину. Дельтаран® не впливав на активність металопротеїназ в крові щурів при ЕСХ (табл. 3.).

Таким чином, протягом проведених експериментальних досліджень за умов ЕСХ було виявлено протиспайкову ефективність обох досліджуваних субстанцій пептидної природи – Дельтарану® та даларгину. Вираженість протиспайкової активності курсового введення Дельтарану® за дослідних умов перевищувала аналогічну активність даларгину, що, за нашою думкою, є обнадійливим результатом для потенційної розробки нової схеми лікування або профілактики утворення післяопераційних спайок. Ймовірно, що за умов запального процесу, яким є ЕСХ, Дельтаран® вільно надходить до ураженої ділянки очеревини та спричиняє протективну дію. Подібне пояснення протиспайкової дії ендогенної сполуки стає зрозумілим, якщо взяти до уваги показані протистресорні, антишемічні, репаративні та мембраностабілізуючі ефекти його діючої речовини – ДСП [17-19].

Цікаво також, що внаслідок курсового вживання обох досліджуваних пептидів досягається ефект підвищення активності протеолітичної системи крові, активність якої значно знижується за умов травматизації стінки очеревини, розвитку запальної реакції з формуванням фібринозного ексудату та інтенсив-

ною мезотеліальною регенерацією, спрямованою на покриття дефекту очеревини протягом перших 6-8 діб [7, 10, 13]. Наші дані узгоджуються з тим положенням, що нещодавно протеолітичні ферменти разом із фібринолітичними засобами були основними патогенетичними сполуками при лікуванні ЕСХ. Їх ефекти пов'язані з лізисом фібрину, що утворився у ЧП, і є основною патогенетичною ланкою патологічного процесу. Показано, що додання до фібринолітичної терапії протеолітичних ензимів помітно прискорює лізис фібрину, що випав у черевну порожнину [7, 8].

### З а к л ю ч е н н я

Отже, наші результати свідчать про протиспайкову ефективність Дельтарану®, яка за умов курсового застосування сполуки є більшою порівняно з відповідною активністю іншого ендогенного пептиду – даларгину. Важливо, що проблему лікування спайкової хвороби черевної порожнини слід вирішувати із застосуванням перш за все комплексу профілактичних заходів спайкоутворення. Виходячи з цього, ми вважаємо доцільним застосування досліджуваних пептидних сполук з профілактичною метою. Для ствердження такого припущення будуть проведені подальші дослідження.

Отримані дані є експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного застосування Дельтарану® та даларгину при профілактиці та лікуванні спайкової хвороби черевної порожнини.

### ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЛЬТАРАНА® И ДАЛАРГИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СПАЙКООБРАЗОВАНИИ

*В.М. Демидов, С.М. Демидов*

Спаечная болезнь представляет определенный риск развития послеоперационных осложнений, в особенности, при выполнении лапароскопических операций, причиняет большие проблемы больным с различными заболеваниями органов брюшной полости и малого таза. В последние годы возрастает число таких больных, что в большей степени обусловлено увеличением числа операций на органах брюшной полости и малого таза, обусловленное расширением показаний к радикальным операциям, усовершенствованием существующих операций. Все это способствует увеличению интереса клиницистов к патогенетическим механизмам спаечной болезни брюшной полости. С патофизиологической точки зрения, одним из звеньев патогенеза избыточного спайкообразования является ак-

тивация лизосомальных ферментов крови вследствие нарушения функционирования мембран лизосом, что способствует высвобождению в кровоток активных ферментов. Цель работы – сравнительное исследование противоспаечной эффективности Дельтарана® и даларгина в условиях экспериментальной спаечной болезни. Опыты проводили в условиях хронического эксперимента. Экспериментальную спаечную болезнь воспроизводили скарификацией париетальной брюшины крыс. Для лечения через 30 мин с момента ее моделирования в течение 5 дней внутрибрюшинно крысам двух групп вводили отдельно даларгин (50 мкг/кг) и дельтаран (100 мкг/кг). Введения пептидов осуществляли через 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 ч, 2 и 5 дней с момента воспроизведения экспериментальной спаечной болезни. В эти временные интервалы в крови крыс общеизвестными способами определяли активность катепсина D, катепсина L, катепсина B, трипсиноподобных протеиназ (трипсина), металлопротеиназы, карбоксипептидазы A и карбоксипептидазы B. У крыс с экспериментальной спаечной болезнью была выявлена противоспаечная эффективность двух исследуемых веществ пептидной природы – Дельтарана® и даларгина. Выраженность противоспаечной активности курсового введения Дельтарана® в условиях опыта превышала аналогичную активность даларгина, что, по нашему мнению, является обнадеживающим результатом для потенциальной разработки новой схемы лечения или профилактики образования послеоперационных спаек. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием целесообразности клинического применения Дельтарана® и даларгина при профилактике и лечении спаечной болезни брюшной полости.

**Ключевые слова:** спайкообразование, спаечная болезнь, протеолитические ферменты, даларгин, Дельтаран®.

#### DELTARAN® AND DALARGIN USE IN THE EXPERIMENTAL MODEL OF ADHESIONS

*V.M. Demidov, S.M. Demidov*

Adhesions represent certain risk of development of postoperative complications, in particular, in case of laparoscopic operations, causes the big problems to patients with various diseases of an abdominal cavity organs and pelvis. The numbers of such patients increase last years that cause by increase in number of operations at an abdominal cavity organs and pelvis, caused by expansion of indications to radical operations, improvement of existing operations increases. All it promotes increase in interest of clinical physicians to abdominal adhesions pathogenetic mechanisms. From the pathophysiological point of view, one of the adhesions formation pathogenetic links is lysosomes enzymes activation owing to lysosomal membranes failure that promotes active enzymes liberation to blood. The aim of the work – Deltaran® and dalargin antiadhesive efficacy comparative investigation in the model of experimental adhesions. The trials were performed in conditions of chronic experiments. Experimental adhesions were modeled by rats' parietal peritoneum scarification. With the treatment aim rats were i.p. injected by separately dalargin (50 mkg/kg) and Deltaran® (50

mkg/kg) during 5 consecutive days. Peptides were administered 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 hrs, 2 and 5 days after experimental adhesions inducing. Catepsins D, L and B, thrypsin-like proteinases (thrypsin), metal-proteinases, carboxypeptidases A and B activity were evaluated in rats blood in the named above time intervals after adhesions inducing. The investigated peptides Deltaran® and dalargin antiadhesive efficacy was tested in rats with experimental adhesions. Deltaran® antiadhesive activity prevailed the same in dalargin that is seems to be an encouraging result for working out of new scheme of postoperative adhesions treatment and prevention. The data obtained are the experimental background for Deltaran® and dalargin clinical activity testing in case of postoperative adhesions treatment and prevention.

**Key words:** formation of adhesions, adhesions, proteolytic enzymes, dalargin, Deltaran®.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Э.Г. Адгезиолизис под видеоконтролем в экстренной и плановой хирургии спаечной болезни органов брюшной полости / Э.Г. Абдуллаев, В.В. Феденко, А.И. Александров // Эндоскопическая хирургия. – 2001. – № 3. – С. 13-15.
2. Комплексное лечение острого панкреатита с акцентом на предотвращение развития послеоперационной спаечной болезни / В. М. Демидов, А. М. Торбинский, Д.В. Новиков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 180-181.
3. Семенов В. А. Профілактика спайкового процесу органів черевної порожнини в експерименті / В.А. Семенов, І.С. Бомбушкар, Є.Ю. Мірошниченко // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 3. – С. 136-138.
4. A new approach for decreasing postoperative peritoneal adhesions: preventing peritoneal trauma with soybean oil / E. Aysan, H. Bektas, A. Kaygusuz [et al.] // J. Invest. Surg. – 2009. – Vol. 22, № 4. – P. 275-280.
5. Беленький В.П. Изменение показателей иммунитета у больных с острой спаечной непроходимостью кишечника и возможности её коррекции / В.П. Беленький // Клін. хір. – 2000. – № 3. – С. 23-24.
6. Ott D.E. Laparoscopy and adhesion formation, adhesions and laparoscopy / D.E. Ott // Semin. Reprod. Med. – 2008. – Vol. 26, № 4. – P. 322-330.
7. Женчевский Р.А. Спаечная болезнь / Р.А. Женчевский. – М. : Медицина, 1989. – 192 с.
8. Покидько М.І. Вивчення активності тканинного активатора плазміногену мезотелію очеревини в умовах моделювання злукового процесу / М.І. Покидько // Медична хімія. – 2001. – Т. 3. – С. 32-36.
9. Fauconnier A. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications / A. Fauconnier, C. Chapron // Human Reproduction Update. – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 595-606.
10. Байбеков И.М. Спайки брюшины и возможные механизмы их образования / И.М. Байбеков // Бюл. эксп. биол. мед. – 1996. – № 11. – С. 589-593.
11. Рон Бен-Авраам. Внутрибрюшные спайки / Бен-Авраам Рон, М. Рабау, И. Клюгер // Межд. мед. журн. – 1998. – № 5. – С. 422-427.
12. Внутрішньобурсальне введення розчинів нейропептидів при лапароскопічних операціях з приводу гострого деструктивного панкреатиту з лікувальною та профілактичною метою для запобігання розвитку післяопераційної спайкової хвороби / [В.М. Демидов, С.М. Демидов, С.О. Куліш та інш.] // Шпитальна хірургія. – 2003. – № 2. – С. 61-64.

13. Веремеенко К.Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / К. Н. Веремеенко. – К.: Здоров'я, 1971. – 215 с.
14. Спосіб профілактики утворення спайок після операцій на органах черевної порожнини / [В.М. Демидов, М.Ю. Ничитайло, Б.С. Запорожченко та інш.]. – Метод. рекомендації : Одеса, 2002. – 14 с.
15. Громов Л.А. Нейропептиды / Л.А. Громов. – К.: Здоровье, 1992. – 248 с.
16. Побуцький О.О. Корекція панкреатогенної ендогенної інтоксикації шляхом ендолімфатичного введення нейропептидів / О.О. Побуцький // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, № 1. – С. 76-78.
17. Дельтатан предотвращает побочные эффекты эмоционального стресса при ишемии мозга у малорезистентных животных / [И.Л. Конорова, И.В. Ганнушкина, Е.В. Коплик и др.] // Бюл. эксперим. биол. мед. – 20006. – Т. 141, № 5. – С. 564-566.
18. Взаимодействия дельта-сон индуцирующего пептида и его аналогов с клеточными мембранами: структурно-функциональный анализ / [И.И. Михалева, Г.И. Рихирева, И.А. Прудченко и др.] // Биоорг. химия. – 2006. – Т.32, № 2. – С. 176-182.
19. Kovalzon V.M. Delta sleep-inducing peptide (DSIP): a still unresolved riddle / V.M. Kovalzon, T.V. Strekalova // J. Neurochem. – 2006. – Vol. 97, № 2. – P. 303-309.

---

Стаття надійшла 12.01.2011