

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.381-008.9

Арсютлов О.В., Арсютлов В.П., Черкесов Л.И., Вазанов А.А., Иванов Л.Н., Волков А.Н.

Пуриновый обмен у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
428015, г. Чебоксары, Россия, Московский проспект, д. 15

Цель работы – изучение динамики активности основного фермента пуринового катаболизма ксантиноксидазы у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости в послеоперационном периоде. **Методика.** В клиническую группу вошли 238 больных (166 мужчин и 72 женщины) в возрасте 18-62 лет с различной острой хирургической патологией органов брюшной полости. Оценивали состояние мочекишечного обмена и ПОЛ. Определяли активность ксантиноксидазы модифицированным методом J.H. Marimont, M. London. В параллельных пробах крови определяли концентрацию молекул средней массы (СМ254 и СМ280), уровень мочевины, креатинина, гемоглобина, билирубина, калия, глюкозы и общего белка, активность ферментов АлАТ и АсАТ, а также проводили подсчет количества лейкоцитов, эритроцитов, рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации. Уровень малонового диальдегида определяли согласно рекомендациям A.L. Tappel, H. Lalkin, СМ254 и СМ280 – по Holloway С. и соавт. Нормой служила случайная выборка показателей, полученных при обследовании жителей Чувашской Республики. **Результаты.** Активность ксантиноксидазы больных при поступлении статистически значимо превышало норму. Начиная с 1-х сут после операции активность фермента возрастала, достигая максимума на 3-и сут, затем снижалась, приближаясь к 7-м сут к исходным значениям. Установлена прямая корреляция активности ксантиноксидазы с уровнем малонового диальдегида, что подтверждает сопряженность усиления пуринового катаболизма при острой хирургической патологии с активацией ПОЛ. Полученные результаты согласуются с данными авторов о вовлеченности ксантиноксидазы в продукцию свободных радикалов. Интенсификация процессов ПОЛ тесно связана с уровнем интоксикации в организме. Это доказывают выявленные нами прямые сильные корреляционные связи активности ксантиноксидазы с уровнем СМ254 и СМ280, количеством лейкоцитов и величиной лейкоцитарного индекса интоксикации. При неблагоприятном течении послеоперационного периода обнаружено 2 типа изменений активности фермента: у одних больных активность ксантиноксидазы статистически значимо повышалась, превышая исходный уровень, у других статистически значимо снижалась. **Заключение.** Изменение активности ксантиноксидазы при нарастании клинических признаков интоксикации, повышении лейкоцитарного индекса и уровня лейкоцитов может служить дополнительным прогностическим признаком развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: пуриновый обмен; ксантиноксидаза; перекисное окисление липидов; острая хирургическая патология.

Для цитирования: Арсютлов О.В., Арсютлов В.П., Черкесов Л.И., Вазанов А.А., Иванов Л.Н., Волков А.Н. Пуриновый обмен у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(1): 118-123.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.118-123

Для корреспонденции: Арсютлов Владимир Петрович, e-mail: ArsVladP@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.11.2019

Принята к печати 16.01.2020

Опубликована 25.02.2020

Arsyutov O.V., Arsyutov V.P., Cherkesov L.I., Vazanov A.A., Ivanov L.N., Volkov A.N.

Purine metabolism in patients with acute surgical pathology of abdominal organs

I.N. Uliyanov Chuvash State University,
Moskovskiy Prospect 15, Cheboksary 428015, Russia

Introduction. Purine metabolism was studied in 238 patients aged 18 to 62 with various acute surgical pathologies of abdominal organs. **The aim** of the work was to study the dynamics of xanthine oxidase (XO), the major enzyme of purine catabolism, in patients with acute surgical pathology of abdominal organs in the postoperative period. **Methods.** The clinical group included 238 patients with various acute surgical pathologies of abdominal organs. Mean age of patients was 37.5 ± 1.0 , from 18 to 62. The group consisted of 166 males (69.7%) and 72 females (30.3%). In parallel blood samples, we measured indexes of lipid peroxi-

dation (LP), uric acid metabolism, concentrations of middle molecules, bilirubin, alanine transaminase and aspartate transaminase, urea, creatinine, potassium, glucose, and crude protein; counted leukocytes and erythrocytes; and determined the hemoglobin value and leukocyte intoxication index (LII). XO activity was determined according to a method of J.H. Marimont and M. London modified at the Medical School of I. N. Uliyanov Chuvash State University. Concentration of malonic dialdehyde (MDA) was measured according to the recommendations of A.L. Tappel and H. Lalkin, and concentrations of middle molecules (MM254 and MM280) were measured according to C. Holloway et al. Normal values for serum concentrations of XO, MDA, MM254, and MM280 were determined using a random sample of Chuvash Republic residents. **Results.** Upon admission of patients, their XO activity significantly exceeded normal values. Starting from postoperative day 1, the enzyme activity increased, reached its maximum at day 3, then decreased, and approached the baseline values by day 7. A direct correlation of XO and MDA, the end product of lipid peroxidation (LP), was established, which confirmed that the increase in purine catabolism associated with acute surgical pathology is coupled with LP activation. The correlation between the increase in purine catabolism and LP activation in acute surgical pathology is consistent with multiple reports of XO involvement in free radical production. **Conclusions.** Intensity of LP processes is closely related to the degree of intoxication as evidences by direct, strong correlations of XO with concentrations of middle molecule 254, middle molecule 280, leukocyte count, and LII. In case of unfavorable postoperative course, two types of changes in the XO activity were identified. In some patients, the postoperative XO activity remained high significantly exceeding the normal values, whereas others had significantly decreased XO activity as compared to normal values. An increase or a sharp decrease in the XO activity with progressive clinical signs of intoxication along with increases in leukocyte count and LII can serve as an additional diagnostic sign of developing postoperative complications.

Keywords: purine metabolism; xanthine oxidase; lipid peroxidation; acute surgical pathology.

For citation: Arsyutov O.V., Arsyutov V.P., Cherkesov L.I., Vazanov A.A., Ivanov L.N., Volkov A.N. Purine metabolism in patients with acute surgical pathology of abdominal organs. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(1): 118-123. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.118-123

For correspondence: **Vladimir P. Arsyutov**, Doctor of Medical Sciences, professor of surgical diseases Department, FSBEI HE «I.N. Uliyanov Chuvash State University», Moskovsky prospect 15, 428015, Cheboksary, Russia, e-mail: ArsVladP@yandex.ru

Information about authors:

Arsyutov O.V., <https://orcid.org/0000-0003-3302-5354>

Arsyutov V. P., <https://orcid.org/0000-0001-9683-9502>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 28.11.2019

Accepted 16.01.2020

Published 25.02.2020

Несмотря на значительные достижения абдоминальной хирургии, многие проблемы послеоперационных осложнений, нередко с высокой летальностью, остаются нерешенными. Частота осложнений по данным литературы достигает 12% [1–3]. Анализ медицинской литературы последних лет свидетельствует о значимой роли пуринового обмена в патогенезе многих заболеваний [1, 4–9]. В образовании мочевой кислоты, конечного продукта обмена пуринов, активное участие принимает сложный фермент ксантиноксидаза (КО) – флавопротеид, катализирующий одновременно окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. При взаимодействии окислительно-восстановительной цепи фермента (O-форма) с кислородом в ходе реакции параллельно с окислением пуринового субстрата происходит генерация супероксиданион-радикала в смеси с перекисью водорода. В результате потенцирования процессов перекисно-

го окисления липидов (ПОЛ) модифицируются мембранные липиды и липопротеиды, что приводит в отдельных случаях к разрушению клетки. В этом проявляется патогенное действие ксантиноксидазы. В свою очередь высокая интенсивность ПОЛ является фактором активации КО. Таким образом, создается «порочный круг» лавинообразного усиления ПОЛ [1, 5, 9].

Цель исследования – изучение в динамике активности ксантиноксидазы (основного фермента пуринового катаболизма) у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости в послеоперационном периоде.

Методика

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех па-

циентов. Работа одобрена «ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

В клиническую группу вошло 238 больных (166 мужчин и 72 женщины) с различной острой хирургической патологией органов брюшной полости. Возраст больных варьировал от 18 до 62 лет. Больных с острым аппендицитом было 99 (41,6%), перфоративной язвой желудка и двенадцатиперстной кишки – 76 (31,9%), острой спаечной кишечной непроходимостью – 49 (20,6%), острым холециститом – 14 (5,9%). С осложненным послеоперационным течением было 20 больных (8,7%). Из них у 7 пациентов выявлена ранняя спаечная кишечная непроходимость на 5-е и 7-е сут после операции, и у 13 пациентов – инфильтраты и абсцессы в области послеоперационного рубца.

Кровь для исследования брали из локтевой вены в момент поступления больного и утром натощак через 1, 3, 5 и 7 сут после операции. Активность ксантиноксидазы определяли по J.H. Marimont, M. London [8] в модификации, разработанной на курсе эндокринологии медицинского факультета Чувашского госуниверситета им. И.Н. Ульянова [6]. В параллельных пробах проводили исследование показателей ПОЛ, мочекишлого обмена, определяли уровень молекул средней массы, билирубина, мочевины, креатинина, калия, глюкозы и общего белка и активность АлАТ и АсАТ, а также подсчитывали количество лейкоцитов, эритроцитов, определяли уровень гемоглобина, рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ).

Определение уровня малонового диальдегида (МДА) выполняли согласно рекомендациям A.L. Tappel,

H. Lalkin [10]. Определение уровня молекул средней массы (СМ254 и СМ280) проводили по С. Holloway и соавт. [7]. Концентрация в крови СМ280 характеризует детоксикационную функцию печени, а концентрация СМ254 – функциональное состояние почек. Нормы содержания (контроль) в сыворотке крови МДА, СМ254, СМ280 и активности ксантиноксидазы определены при обследовании случайной выборки жителей Чувашской Республики [6]. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Microsoft Office (Excel). При нормальном распределении признака статистической значимости различий оценивали по параметрическому t-критерию Стьюдента. Значимыми считали различия между выборками при $p < 0,05$.

Для определения направленности и силы взаимосвязи между изучаемыми признаками вычисляли коэффициенты линейной корреляции Пирсона с построением корреляционных матриц. При отсутствии статистически значимых различий коэффициентов корреляции Пирсона, использовали критерии непараметрической корреляции Спирмана (rs) и Кендаля (rk). Статистически значимыми считали различия коэффициентов при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Активность ксантиноксидазы у больных в момент поступления была статистически значимо выше нормы, что отображает усиление катаболизма пуринов при острой хирургической патологии. Особенности изменения активности ксантиноксидазы у пациентов в послеоперационном периоде представлены на рис. 1.

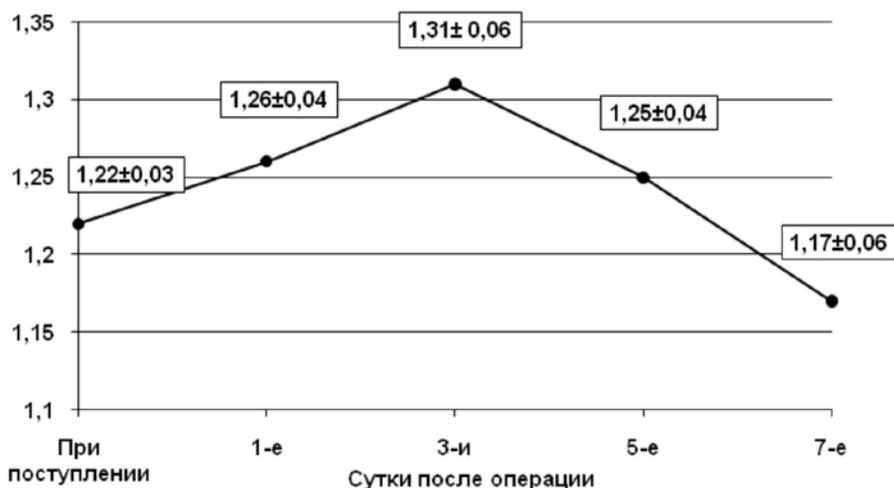


Рис. 1. Активность ксантиноксидазы у пациентов в послеоперационном периоде в динамике. По оси ординат активность ксантиноксидазы в условных единицах (UE).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при острой хирургической патологии происходит усиление пуринового катаболизма, который нарастает в первые 3 сут послеоперационного периода. Это согласуется с данными Шапошникова А.В. [цит. по 1], о преобладании в этот период после операции общих катаболических процессов. Снижение активности ксантиноксидазы с 5-х сут послеоперационного периода соответствует периоду установления равновесия между катаболизмом и анаболизмом.

Анализ взаимосвязи активности ксантиноксидазы (показатель пуринового обмена) с другими определяемыми параметрами представлен на рис. 2, 3.

Выявленная прямая корреляционная связь активности ксантиноксидазы с уровнем МДА (конечным продуктом ПОЛ) подтверждает сопряженность усиления пуринового катаболизма при острой хирургической патологии с активацией ПОЛ, что согласуется с мнением ряда авторов о вовлеченности КО в продукцию свободных радикалов [1, 4, 9]. Влияние активности КО на детоксикационную функцию печени и функцию почек по элиминации продуктов обмена подтверждается статистически значимой положительной корреляционной связью активности КО с уровнем СМ254 и СМ280. Прямые сильные корреляционные связи активности КО с содержанием МДА, СМ254, СМ280, уровнем лейкоци-

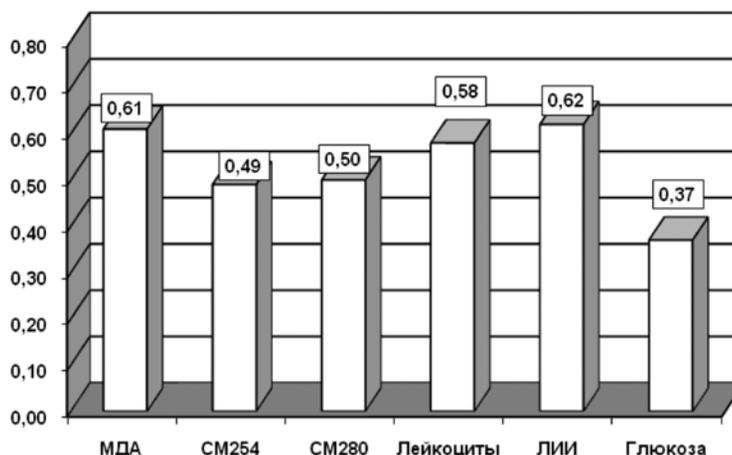


Рис. 2. Статистически значимые положительные коэффициенты корреляции активности ксантиноксидазы с рядом показателей. По оси ординат – коэффициент корреляции, по оси абсцисс – соответствующие показатели.

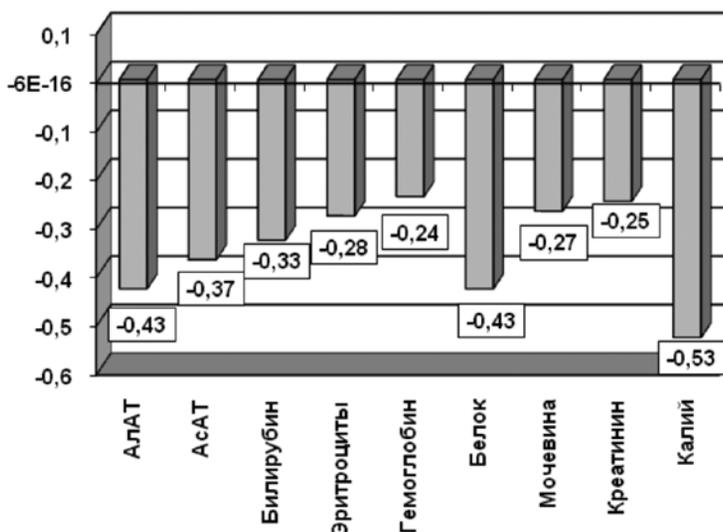


Рис. 3. Статистически значимые отрицательные коэффициенты корреляции активности ксантиноксидазы с рядом показателей. По оси ординат – коэффициент корреляции, по оси абсцисс – соответствующие показатели.

тов, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) свидетельствуют о тесной связи процессов ПОЛ с уровнем интоксикации организма.

Отрицательная корреляция активности КО с показателями красной крови — количеством эритроцитов и уровнем гемоглобина указывает на гипоксию, что создает условия для трансформации фермента.

У тяжелых больных с нарастанием гипоксии и снижением активности КО выявляется обратная статистически значимая корреляция с уровнем АлАТ, АсАт и билирубина. Это позволяет сделать вывод, что гипоксия способствует развитию дистрофических изменений гепатоцитов (повышение АлАТ, АсАТ и билирубина) (Г.А. Рябов и соавт., С.Д. Подымовой и соавт.) [цит. по 1]. Нарушение белоксинтезирующей функции печени у данной категории больных подтверждает отрицательная значимая корреляция активности КО с уровнем общего белка при нормо- и гипопроteinемии. У этих больных выявлена значимая отрицательная корреляция активности фермента с уровнем мочевины, креатина и калия сыворотки, что, по-видимому, является результатом нарушения функции почек на фоне усиления катаболических процессов.

Повышенная активность КО положительно коррелирует с уровнем глюкозы (рис. 2), причем при гипергликемии коэффициент корреляции возрастает. Объяснением этому могут служить данные И.В. Мадянова [5] и N. Shehaden с соавт. [цит. по 1], что система КО-ксантин оказывает угнетающее действие на β -клетки поджелудочной железы. Кроме того известно, что эндотоксикоз ухудшает утилизацию глюкозы (К.М. Дорохина и соавт.) [цит. по 1].

В случае неблагоприятного послеоперационного течения было выявлено 2 типа изменений активности КО. У одних больных активность КО в послеоперационном периоде оставалась высокой, значимо превышая норму, у других, напротив, наблюдалось статистически значимое снижение активности КО. Причем, снижение активности КО наблюдалось у больных с более тяжелым течением и выраженной интоксикацией, на что указывали значимо более высокие уровни МДА, молекул средней массы, количества лейкоцитов и лейкоцитарного индекса интоксикации по сравнению с показателями у больных с более легким течением заболевания.

Таким образом, для острой хирургической патологии органов брюшной полости характерен повышенный пуриновый катаболизм. Активность ксантиноксидазы положительно коррелирует с уровнем интоксикации и сопряжена с активацией перекисного окисления липидов. При неблагоприятном послеоперационном

течении активность КО изменяется с определенной закономерностью. Динамическое повышение, либо резкое снижение активности КО при нарастании клинических признаков интоксикации, повышении уровня лейкоцитов и ЛИИ может служить дополнительным диагностическим признаком развития осложнений.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Арсютов О.В., Арсютов В.П., Иванов Л.Н.

Сбор и обработка материала — Арсютов О.В., Вазанов А.А., Черкесов Л.И.

Статистическая обработка — Арсютов О.В., Вазанов А.А.

Написание текста — Арсютов В.П., Вазанов А.А.

Редактирование — Волков А.Н.

Литература

1. Арсютов В.П., Арсютов О.В. *Лазерная и магнитно-лазерная терапия в профилактике релапаротомий*. Чебоксары: изд-во Чувашского университета; 2009.
2. Арсютов В.П., Арсютов О.В. *Спаечная кишечная непроходимость. Этиология. Профилактика: Учебное пособие*. Чебоксары; изд. Чувашского университета; 2017.
3. Арсютов В.П., Арсютов О.В., Волков А.Н. и др. Проблемы острой спаечной кишечной непроходимости. *Здравоохранение Чувашии*. 2018; 2: 5-7.
4. Бакулина Л.С., Плужников Н.Н., Исаев А.В. Алгоритм исследования прооксидантной системы организма с целью выбора патогенетической фармакотерапии. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2018; 18(5): 766-75. doi: 10.17308/sorgchrom.2018.18/605
5. Мадянов И.В. Гиперурикемия и сахарный диабет. *Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019; 1(1): 20-4.
6. Мадянов И.В., Зайцев А.И., Григорьев А.А., Марков Д.С. *Лабораторный анализ важнейших показателей пуринового обмена: Методические рекомендации*. Чебоксары, 1998.
7. Holloway C., Brunner U., Schmidt E. Hemoperfusion: Kidney and liver support and detoxication. *J of Molecular & Cellular Cardiol.* 1987; 19(3): 32.
8. Marimont J.H., London M. Direct determination of uric acid byultraviolet absorption. *Clin. Chem.* 1964; 10(10): 934-41.
9. Savoliuk S.I., Tomashevsky Ya.V., Melnik T.O. Treatment and prevention of hepatic failure in acutepancreatitis in patients with diabetes mellitus. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskiy Zhurnal*. 2017; 13(7): 478-85. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115746
10. Tappel A. L., Zalkin H. Lipid peroxidation in isolated mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys.* 1959; 80: 326-32.

References

1. Arsyutov V.P., Arsyutov O.V. *Laser and Magnetic Laser Therapy in Relaparotomy Prevention [Lazernaya i magnitno-lazernaya terapiya v profilaktike relaparotomiy]*. Cheboksary; izdatelstvo Chuvashskogo universiteta; 2009. (in Russian)

2. Arsyutov V.P., Arsyutov O.V. *Adhesive Intestinal Obstruction. Etiology. Prevention: A Tutorial [Spaechnaya kishechnaya neprohodimost'. Etiologiya. Profilaktika: Uchebnoe posobie]*. Cheboksary; izdatelstvo Chuvashskogo universiteta; 2017. (in Russian)
3. Arsyutov V.P., Arsyutov O.V., Volkov A.N. et al. Problems of Acute Adhesive Intestinal Obstruction. *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2018; 2: 5-7. (in Russian)
4. Bakulina L.S., Pluzhnikov N.N., Isaev A.V. Algorithm of Studying the Body's Prooxidant System to Choose Pathogenetic Pharmacotherapy. Sorbtion and Chromatographic Processes. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie processy*. 2018; 18(5): 766-75. doi: 10.17308/sorpchrom.2018.18/605 (in Russian)
5. Madyanov I.V. Hyperuricemia and Diabetes. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019; 1(1): 20-4. (in Russian)
6. Madyanov I.V., Zajcev A.I., Grigor'ev A.A., Markov D.S. *Laboratory Analysis of the Most Important Purine Metabolism Indicators: Methodical Recommendations [Laboratornyy analiz vazhneyshikh pokazateley purinovogo obmena: Metodicheskie rekomendatsii]*. Cheboksary, 1998. (in Russian)
7. Holloway C., Brunner U., Schmidt E. Hemoperfusion: Kidney and liver support and detoxication. *J Mol. Cellular Cardiol*. 1987; 19(3): 32.
8. Marimont J.H., London M. Direct determination of uric acid by ultraviolet absorption. *Clin. Chem*. 1964; 10(10): 934-41.
9. Savoliuk S.I., Tomashevsky Ya.V., Melnik T.O. Treatment and prevention of hepatic failure in acute biliary pancreatitis in patients with diabetes mellitus. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskiy Zhurnal*. 2017; 13(7): 478-85. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115746 (in Russian)
10. Tappel A. L., Zalkin H. Lipid peroxidation in isolated mitochondria. *Arch. Biochem. Biophys*. 1959; 80: 326-32.

Сведения об авторах:

Арсюттов Олег Владимирович, канд. мед. наук, доцент каф. хирургических болезней;

Арсюттов Владимир Петрович, доктор мед. наук, проф. каф. хирургических болезней, e-mail: ArsVladP@yandex.ru;

Черкесов Леонид Ильич, канд. мед. наук, проф. каф. хирургических болезней;

Вазанов Андрей Антикович, канд. мед. наук, доцент каф. общей хирургии и онкологии;

Иванов Леонид Николаевич, доктор мед. наук, проф. каф. нормальной и патологической физиологии;

Волков Анатолий Никандрович, доктор мед. наук, проф. каф. хирургических болезней.