

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПЕРИТОНІТОМ

<sup>1</sup> Ціповяз С.В. <https://orcid.org/0009-0002-2976-9457>

<sup>2</sup> Защук Р.Г. <https://orcid.org/0009-0006-8500-9662>

<sup>2</sup> Гуцулюк В.Г. <https://orcid.org/0000-0002-9037-9346>

<sup>2</sup> Савицький І.В. <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

<sup>1</sup> Сарахан В.М. <https://orcid.org/0000-0002-6773-5672>

<sup>3</sup> Єрмоменко Р.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-1252-523X>

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна  
<sup>2</sup> ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», Київ, Україна  
<sup>3</sup> Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

prof\_s.i.v@ukr.net

**Актуальність.** У структурі гнійних ускладнень перитоніт, деструктивні ураження органів черевної порожнини, і, як правило, запущені форми даних захворювань, займають одне з перших місць – 15-25 % ургентних хірургічних захворювань ускладнюється перитонітом. Загальновідомо, що в основі пускового механізму розвитку перитоніту провідна роль належить системній запальній реакції, складовою частиною якої є фагоцитоз, клітинний і гуморальний імунітет. Однак результати досліджень щодо стану функціональної активності ендотелію при експериментальному перитоніту обмежені.

**Ціль:** вивчити активність NO-синтаз, фВ та ендотеліну-1 у щурів із експериментальним перитонітом.

**Матеріали та методи.** Експериментальні дослідження проведено на 24 нелінійних лабораторних щурах, які були розподілені на 2 групи: 1 група – інтактний контроль (тварини отримували воду дистильовану), 2 група – тварини групи контрольної патології. Відповідно до «Методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів» експериментальний перитоніт вивчали на моделі В. А. Лазаренка. Показники, що характеризують ендотеліальну дисфункцію досліджували згідно загальноприйнятих методик.

**Результати.** Найбільш вірогідним механізмом, який пошкоджується в ендотелії при перитоніті є активація синтезу індукцибельної NO-синтази нейтрофілами/ макрофагами у відповідь на інфекцію. Не виключено, що гіперпродукція оксиду азоту, з одного боку, направлена на знищення мікрофлори та окиснення токсинів, а з іншого – на пригнічення експресії тканинного фактору, молекул клітинної адгезії, агрегації тромбоцитів та каскадних розладів в системі гемостазу. У тварин з експериментальним перитонітом на тлі оксидативного стресу відмічався ріст кількості циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів в крові, який є високоспецифічним маркером ендотеліальної дисфункції. Також підвищувався рівень фактору Віллебранда, що свідчить про патогенетичну залежність факторів пошкодження ендотелію судинної стінки від концентрації фактору Віллебранда, який сприяє зменшенню проникності судин, шляхом адгезії тромбоцитів до ендотелію. Підтвердженням розвитку ендотеліальної дисфункції при перитоніті є ріст концентрації ендотеліну-1, який є регулятором процесу неангіогенезу судин у відповідь на пошкодження ендотелію.

**Висновок.** Гіперпродукція оксиду азоту, не лише відображає процеси, які відбуваються у вогнищі пошкодження ендотелію судин, але і впливає на вираженість запального процесу та наслідок захворювання.

**Ключові слова:** перитоніт, ендотеліальна дисфункція, окисний стрес, фактор Віллебранда, патогенез.

**Актуальність.** В останні десятиліття відзначається зростання хірургічних запальних захворювань органів черевної порожнини, і навіть частоти гнійних ускладнень. У структурі гнійних ускладнень перитоніт, деструктивні ураження органів черевної порожнини, і, як правило, запущені форми даних захворю-

вань, займають одне з перших місць – 15-25 % ургентних хірургічних захворювань ускладнюється перитонітом [7, 14, 15]. Перитоніт супроводжується досить високим відсотком летальності. У вітчизняній науковій медичній літературі зустрічаються як оптимістичні (12-15 %), так і песимістичні (до 50 %) показники

летальності, а у разі госпітального перитоніту (за умов вираженої ендогенної інтоксикації та розвитку поліорганної недостатності) цей показник може досягати 90 %. За даним зарубіжних авторів, перитоніт є основним ускладненням перитонеального діалізу з летальністю: США – 16 %, Гонконг – менше 18 %, що обумовлено етіологією, вихідним станом хворих (соматичний, імунологічний статус), характером перебігу патологічного процесу, ступенем поширення ураження очеревини і, як наслідок, тяжкості клінічних проявів, а також застосуванням різних за ефективністю методів лікування перитоніту [8, 9, 15, 18].

Загальновідомо, що в основі пускового механізму розвитку перитоніту провідна роль належить системній запальній реакції, складовою частиною якої є фагоцитоз, клітинний і гуморальний імунітет. Атрибутивною умовою системного запалення є структурно-функціональна перебудова ендотеліоцитів, перш за все посткапілярних венул, і, опосередковано, цим розладом мікроциркуляторної гемодинаміки, при якій всі органи та системи залучені до патологічного процесу, аж до розвитку органної дисфункції [16, 17].

**Ціль:** вивчити активність NO-синтаз, фВ та ендотеліну-1 у щурів із експериментальним перитонітом.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження проведено на 24 нелінійних лабораторних щурах, які були розподілені на 2 групи: 1 група – інтактний контроль (тварини отримували воду дистильовану), 2 група – тварини групи контрольної патології.

Відповідно до «Методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських засобів» експериментальний перитоніт вивчали на моделі, запропонованій В. А. Лазаренком та співавт. (2008) [6]. Дана змодельована патологія близька за етіологічними чинниками, клінічними проявами і фазністю перебігу до аналогічного процесу в людини та є прийнятною для проведення динамічного дослідження протягом 10-ти діб. Дослідним щурам вводили

0,5 мл 10 % профільтрованої калової суспензії в черевну порожнину. Суспензію отримували шляхом змішування ізотонічного розчину і калу зі сліпої кишки 2–3 інтактних тварин, потім її двічі фільтрували через подвійний шар марлі. Одержану суспензію не пізніше ніж через 20 хв після приготування вводили дослідній групі тварин. З метою уникнення пошкодження внутрішніх органів при введенні калової суспензії в черевну порожнину, щурів тримали вертикально, каудальним кінцем вгору. Методом пункції вентральної стінки в центрі середньої лінії живота, направляючи кінець голки по черзі у праве і ліве підребер'я, праву та ліву клубові ділянки, вводили однаково кількість калової суспензії [6].

Робота з тваринами проводилася відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [4].

NO-синтазну активність визначали спектрофотометричним методом за приростом вмісту нітриту в реакційній суміші, що містить 50 мМ дигідрофосфату калію (рН 7), 1 мМ хлориду магнію, 1 мМ НАДФН і 2 мМ хлориду кальцію (для вимірювання активності eNOS або 4 мМ ЕДТА (для зв'язування ендогенного кальцію при вимірюванні активності iNOS), протягом 15 хвилин при 37 °С [1, 6]. Кількість циркулюючих десквамованих ендотеліоцитів (ЦДЕ) в плазмі крові визначали за методикою, що ґрунтується на ізоляції клітин ендотелію разом із тромбоцитами з подальшим осадженням кров'яних пластинок за допомогою АДФ (Hladovec J. et al., 1978). Вміст ЦДЕ підраховували в двох сітках камери Горяєва люмінесцентно-мікроскопічним методом, ре-

зультат перемножували на 104/л [3]. Рівень фактора Віллебранда (фВ) визначали за допомогою набору реагентів «Віллібранд-тест» в цитратній плазмі, який ґрунтується на здатності фВ викликати аглютинацію тромбоцитів в присутності антибіотика ристоцетину [1]. Концентрацію ендотеліна-1 в крові вивчали за допомогою імуноферментного набору «Ендотелін 1» фірми «Biomedica gruppe» (Австрія) для кількісного визначення ендотеліну-1 [1].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при  $p < 0,05$  [2].

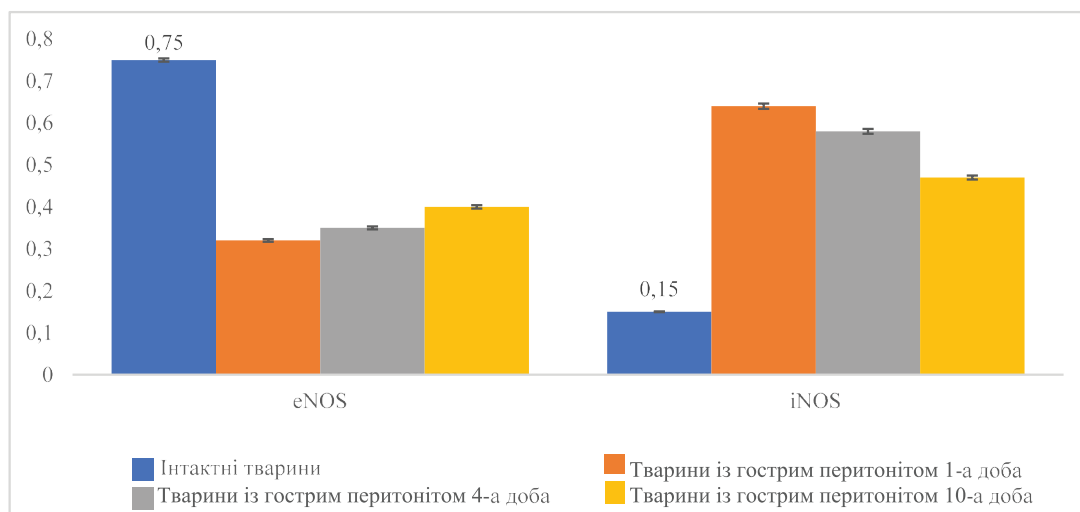
## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групі тварин із експериментальним перитонітом в першу добу встановлено вірогідне зниження рівня eNOS в 2,3 рази ( $p < 0,05$ ) та різке підвищення iNOS в 4,3 рази ( $p < 0,05$ ) відносно інтактних тварин (рис. 1). На 4-у добу експерименту рівень eNOS складав  $0,35 \pm 0,02$  мкмоль/л, а рівень iNOS дорівнював  $0,58 \pm 0,04$  мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від аналогічних показників, отриманих в першу добу дослідження. На 10-у добу експерименту

eNOS дещо підвищувався, але був нижчим в 1,9 разів ( $p < 0,05$ ) відносно інтактних щурів; рівень iNOS був дещо нижчим за показники в першу добу, але вірогідно вище за дані інтактних тварин в 3,1 рази ( $p < 0,05$ ).

Виявлене значне зниження генерації eNOS, ймовірно, обумовлено як недостатньою його продукцією, так і надмірною інактивацією. Причиною першої може бути порушення експресії/ транскрипції eNOS внаслідок накопичення в крові тварин ендogenous інгібітору NO – ADMA та модифікованих ліпопротеїдів низької щільності, зменшення доступності резервів L-аргініну для eNOS внаслідок зниження синтезу, причиною іншої – розвиток ОС.

В той же час виявлена гіперпродукція iNOS в плазмі, ймовірно, є реакцією на пошкодження ендотелію судинної стінки та посиленої секреторної активності ендотелію, що сприяє синтезу тромбоцитами серотоніну, АДФ, тромбіну, блокуванню окиснення ліпопротеїдів низької щільності, пригніченню адгезії моноцитів і тромбоцитів до судинної стінки. Крім того, NO інгібує експресію прозапальних генів судинної стінки. Все це свідчить про те, що NO впливає не лише на вираженість запалення, але й на його перебіг, відображаючи процеси, які відбуваються у вогнищі запалення та безпосередньо в ендотелії судин [11].



**Рис. 1.** Рівень NO-синтаз у крові щурів із експериментальним перитонітом у різні терміни спостереження

*Примітки:*

- \* -  $p < 0,05$  порівняно із групою інтактних тварин;
- n – кількість тварин у групі.

Провідна роль при даних розладах відводить-ся реакції з боку мікроциркуляторного русла, підвищена проникність якого призводить до ексудації, що забезпечує транспорт гістаміну, кінінів, лейкотрієнів, тромбоксану, простагліну і NO для локалізації вогнища запалення, що вказує на тісну взаємодію ендотелію судин та тромбоцитів [13]. При цьому особливу увагу привертає вивчення механізмів клітинної та ендотеліальної дисфункції в результаті порушення продукції метаболітів NO, які є одними із універсальних регуляторів клітинного і тканинного метаболізму.

У тварин з експериментальним перитонітом на тлі ОС відмічався ріст кількості ЦДЕ в крові (до  $10,2 \pm 0,8 \cdot 10^4/\text{л}$  проти  $3,2 \pm 0,3 \cdot 10^4/\text{л}$  в інтактних тварин), який є високоспецифічним маркером ЕД. На 4-у добу рівень десквамованих ендотеліоцитів складав  $9,8 \pm 0,6 \cdot 10^4/\text{л}$ , а на 10-у добу –  $7,5 \pm 0,5 \cdot 10^4/\text{л}$ .

При моделюванні перитоніту в першу добу рівень фВ підвищувався в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ); на 4-у добу – в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ); на 10-у добу – в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно із інтактними тваринами. Встановлено, вірогідну різницю ( $p < 0,05$ ) між показниками отриманими в першу та 10-у добу (табл. 2).

фВ відводиться роль реологічного клею, своєрідного містка, сполучення рецепторів тромбоцитарної мембрани із субендотеліальними структурами пошкодженої стінки судини. Таким чином, підвищення функціональної

активності фВ в дослідній групі тварин відносно інтактних щурів може слугувати маркером ЕД та підвищеного ризику тромбоутворення та свідчити про патогенетичну залежність факторів пошкодження ендотелію судинної стінки від концентрації фВ, який сприяє зменшенню проникності судин, шляхом адгезії тромбоцитів до ендотелію.

Встановлено, що при експериментальному перитоніту вже в першу добу різко підвищується рівень ендотеліну-1 ( $9,6 \pm 1,7$  фмоль/мл проти  $3,5 \pm 1,1$  фмоль/л інтактної групи) в 2,7 разів ( $p < 0,05$ ). На 4-у добу даний показник дещо знижується порівняно із першою добою, але в 2,4 рази ( $p < 0,05$ ) перевищує дані інтактних щурів. На 10-у добу спостереження рівень ендотеліну-1 складав  $6,8 \pm 1,6$  фмоль/л, що в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ) нижче за аналогічні результати отримані в першу добу експерименту.

Ріст концентрації ендотеліну-1 у щурів з експериментальним перитонітом підтверджує наявність ЕД та вказує на те, що даний показник є регулятором процесу неоангіогенезу судин у відповідь на пошкодження ендотелію. Адже, ендотелін-1 утворюється під дією багатьох факторів (адреналіну, тромбіну, ангіотензину, вазопресину) та продукується всередині судинної стінки, де локалізуються специфічні високоафінні рецептори. Тобто, можна зробити висновок, що ендотелін-1 відіграє значну роль в модуляції судинної резистентності [10, 11, 12].

Таблиця 2

Показники функціонального стану ендотелію у щурів із експериментальним перитонітом ( $X \pm Sx$ )

Показники	Інтактні тварини (n=6)	Гострий перитоніт (n=18)		
		через 24 год	4-а доба	10-а доба
Циркулюючі десквамовані ендотеліоцити, $\cdot 10^4/\text{л}$	$3,2 \pm 0,3$	$10,2 \pm 0,8^*$	$9,8 \pm 0,6^*$	$7,5 \pm 0,5^*$
Фактор Віллебранда, %	$82,8 \pm 3,6$	$140,6 \pm 5,4^*$	$124,7 \pm 4,7^{**}$	$105,1 \pm 4,2^{**}$
Ендотелін-1, фмоль/мл	$3,5 \pm 1,1$	$9,6 \pm 1,7^*$	$8,4 \pm 1,5^*$	$6,8 \pm 1,6^{**}$

## Примітки:

- \* -  $p < 0,05$  порівняно з інтактними тваринами;
- \*\* -  $p < 0,05$  порівняно з даними, одержаними через 24 години;
- n – кількість експериментальних тварин.

На тлі ендогенної інтоксикації та процесів ВРО при перитоніті відбувається пошкодження клітинної мембрани, ендотелію судин чи порушення його секреторної функції. Реалізація механізмів захисту при пошкодженні ендотелію судин супроводжується підвищенням адгезивної активності тромбоцитів. В свою чергу, NO регулює адгезію лейкоцитів і агрегацію тромбоцитів до ендотелію судин. Ендотеліальні клітини безпосередньо за рахунок секреції NO підвищують внутрішньоклітинний рівень циклічного гуанозинмонофосфату в тромбоцитах, який сприяє пригніченню їх адгезії та агрегації. Причому цей процес здійснюється за принципом негативного зворотного зв'язку, оскільки тромбоцити також володіють здатністю до синтезу NO та можуть активувати агрегацію [5].

Таким чином, одержані результати свідчать про те, що в ранні терміни розвитку перитоніту в організмі тварин на тлі ендогенної інтоксикації відбуваються метаболічні та функціональні розлади, причиною яких є ЕД з порушенням синтезу таких біологічно активних речовин, як ендотелін-1 та фВ. Виявлені порушення продукції досліджуваних маркерів ЕД при експериментальному перитоніті вказують на можливість розробки нового напрямлення в удосконаленні діагностики та корекції даного захворювання.

## ВИСНОВКИ

1. Найбільш вірогідним механізмом, який пошкоджується в ендотелії при перитоніті є активація синтезу індукцибельної NO-синтази нейтрофілами/ макрофагами у відповідь на інфекцію.
2. У тварин з експериментальним перитонітом на тлі ОС відмічався ріст кількості ЦДЕ в крові, який є високоспецифічним маркером ЕД. Також підвищувався рівень фВ, що може слугувати маркером підвищеного ризику тромбоутворення та свідчити про патогенетичну залежність факторів пошкодження ендотелію судинної стінки від концентрації фВ, який сприяє зменшенню

проникності судин, шляхом адгезії тромбоцитів до ендотелію. Підтвердженням розвитку ЕД при перитоніті є ріст концентрації ендотеліну-1, який є регулятором процесу неоангіогенезу судин у відповідь на пошкодження ендотелію.

## REFERENCES

1. Clinical laboratory diagnostics: a study guide / B. D. Lutsik, L. E. Lapovets, G. B. Lebed, etc.; under the editorship B. D. Lutsyk. - 2nd edition. K.: Medicine, 2018. 288 p.
2. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statistical methods in medical and biological investigations with using Exel. - K.: MORION, 2000. 320 p.
3. Pat. 57841 Ukraine, A61B 10/00. The method of determining the content of circulating endothelial cells in blood plasma / Susla O. B., Mysula I. R.; applicant and patent holder State higher educational institution Ternopil State Medical University named after I.Ya. Gorbachevskii. – u201011243; statement 09/20/2010; published 10.03.2011, Bull. No. 5.
4. Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. Recommendations. Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. Vol. 7. P. 47–61.
5. Endogenous intoxication syndrome in experimental peritonitis against the background of diabetes / I. Ya. Dzyubanovsky, B. M. Vervega, S. R. Pidruchna, N. A. Melnyk. Herald of scientific research. 2019. No. 1. P. 135–139.
6. Experimental model of widespread fecal peritonitis / V. A. Lazarenko, V. A. Lipatov, Yu. Yu. Blinkov, D. V. Man and his health. 2008. Vol. 4. P. 128–132.
7. Hu Q, Xia X, Kang X, Song P, Liu Z, Wang M, Lu X, Guan W, Liu S. A review of physiological and cellular mechanisms underlying fibrotic postoperative adhesion. Int J Biol Sci. 2021;17(1):298-306. DOI: 10.7150/ijbs.54403.
8. Lin L, Hou L, Deng Y, Zhao T, Wang B, Sun C. Acid suppression therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis inci-

- dence: A systemic review and meta-analysis. *Hepato Res. Epub* 2020;50(2):233-245. DOI: 10.1111/hepr.13447.
9. Na HY, Kim JH, Choe WH, Kwon SY, Yoo BC. Clinical Features of Spontaneous Bacterial Peritonitis: A 10-year Experience from a Single Center. *Korean J Gastroenterol.* 2017;69(2):129-134. DOI: 10.4166/kjg.2017.69.2.129.
  10. Delibgovic S. Pathophysiology of peritonitis. *Veterinaria.* 2022. Vol. 71 (2). P. 133–152.
  11. Kaplan M, Ateş İ, Akdoğan Kayhan M, Kaçar S, Gökbulut V, Coşkun O, Erel Ö, Alışık M, Güçlü K. Diagnostic utility of oxidative and non-oxidative markers for spontaneous bacterial peritonitis in non-malign ascites. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020;83(2):279-284.
  12. Dickson K, Lehmann C. Inflammatory Response to Different Toxins in Experimental Sepsis Models. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18):4341. DOI: 10.3390/ijms20184341.
  13. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2017;9(6):7204-7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208.
  14. Kavousi S, Novak BR, Tong X, Moldovan D. Molecular dynamics simulation study of the positioning and dynamics of  $\alpha$ -tocopherol in phospholipid bilayers. *Eur Biophys J. Epub* 2021;50(6):889-903. DOI: 10.1007/s00249-021-01548-y.
  15. Piraino B. Effective treatment of PD peritonitis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology.* 2017. Vol. 12 (12). P. 1919–1921.
  16. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ.* 2018;361:k1407. DOI: 10.1136/bmj.k1407.
  17. Sun T, Nguyen A, Gommerman JL. Dendritic Cell Subsets in Intestinal Immunity and Inflammation. *J Immunol.* 2020 Mar 1;204(5):1075-1083. doi: 10.4049/jimmunol.1900710. PMID: 32071090.
  18. Van Ruler O., Boermeester M. A. Surgical treatment of secondary peritonitis: a continuing problem. *Der Chirurg.* 2017. Vol. 88 (1). P. 1–6.

Article history:

Received: 02.11.2022

Revision requested: 05.11.2022

Revision received: 05.03.2023

Accepted: 25.03.2023

Published: 30.03.2023

## STUDY OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION INDICATORS IN RATS WITH EXPERIMENTAL PERITONITIS

<sup>1</sup>Tsyrovayaz S.V., <sup>2</sup>Zashuk R.G., <sup>2</sup>Gutsulyuk V. G., <sup>1</sup>Sarakhan V.M., <sup>2</sup>Savytskyi I.V., <sup>3</sup>Yeromenko R.F.

<sup>1</sup>Odessa national medical university, Odessa, Ukraine

<sup>2</sup>International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

prof\_s.i.v@ukr.net

**Background.** In the structure of purulent complications, peritonitis, destructive lesions of abdominal organs, and, as a rule, advanced forms of these diseases occupy one of the first places – 15–25% of urgent surgical diseases are complicated by peritonitis. It is generally known that the leading role in the triggering mechanism of the development of peritonitis belongs to the systemic inflammatory reaction, a component of which is phagocytosis, cellular and humoral immunity. However, the results of research on the state of functional activity of the endothelium in experimental peritonitis are limited.

**Aim:** to study the activity of NO-synthase, FV and endothelin-1 in rats with experimental peritonitis.

**Materials and methods.** Experimental studies were conducted on 24 non-linear laboratory rats, which were divided into 2 groups: 1 group – intact control (animals received distilled water), 2 group – animals of the control pathology group. According to the «Methodological recommendations for preclinical study of medicinal products», experimental peritonitis was studied on the model of V. A. Lazarenko. Indicators of vascular-platelet and coagulation hemostasis were determined according to generally accepted methods. Indicators characterizing endothelial dysfunction were studied according to generally accepted methods.

**Results.** The most likely mechanism that is damaged in the endothelium during peritonitis is the activation of the synthesis of inducible NO-synthase by neutrophils/macrophages in response to infection. It is possible that the hyperproduction of nitric oxide, on the one hand, is aimed at destroying microflora and oxidizing toxins, and on the other hand, at suppressing the expression of tissue factor and cell adhesion molecules. platelet aggregation and cascade disorders in the hemostasis system. In animals with experimental peritonitis against the background of oxidative stress, there was an increase in the number of circulating desquamated endothelial cells in the blood, which is a highly specific marker of endothelial dysfunction. The level of the Willebrand factor also increased, which indicates the pathogenetic dependence of the factors that damage the endothelium of the vascular wall on the concentration of the Willebrand factor, which helps to reduce the permeability of blood vessels by adhesion of platelets to the endothelium. Confirmation of the development of endothelial dysfunction in peritonitis is an increase in the concentration of endothelin-1, which is a regulator of the process of vascular neoangiogenesis in response to endothelial damage.

**Conclusion.** Hyperproduction of nitric oxide not only reflects the processes that occur in the focus of vascular endothelium damage, but also affects the severity of the inflammatory process and the consequences of the disease.

**Key words:** peritonitis, endothelial dysfunction, oxidative stress, Willebrand factor, pathogenesis.