

Патогенетические основы предупреждения негативных влияний операционной травмы при остром панкреатите

А.П. ВЛАСОВ, А.А. САКСИН, С.Г. АНАШКИН

Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарева, Саранск, Российская Федерация

Актуальность В структуре ургентной хирургической патологии острый панкреатит занимает одно из ведущих мест.

Цель исследования Установить патогенетические механизмы прогрессирования остро панкреатита вследствие хирургической агрессии; на основе полученных данных разработать новый подход для уменьшения (предупреждения) негативных проявлений хирургической травмы.

Материал и методы В основу работы положены материалы экспериментальных исследований. Острый панкреатит моделировали по способу В.М. Буянова с соавт. (1989). Взрослым беспородным собакам выполняли срединную лапаротомию, пунктировали желчный пузырь, забирали желчь с последующим лигированием места пункции. Затем желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,6 мл в 5 точек. Через двое суток после моделирования выполняли релапаротомию. В контрольные сроки исследования (первые, третьи и пятые сутки после релапаротомии) животным осуществляли забор крови, биопсию ткани поджелудочной железы.

Результаты и их обсуждение Выявлено, что действие хирургической агрессии приводит к большей интенсификации в клетках поджелудочной железы процессов перекисного окисления липидов, активации фосфолипазы A_2 и угнетению системы антиоксидантной защиты, что является одним из важнейших механизмов в патогенезе нарушений липидного метаболизма и развития мембранодеструктивных явлений в органе, обуславливая прогрессирование заболевания, вплоть до деструктивных форм.

Выводы Экспериментально установлено, что антиоксидант этоксидол оказывает быстрое (уже с первых суток после релапаротомии) и значительное влияние на процессы перекисного окисления липидов клеток поджелудочной железы, снижая уровень первичных и вторичных продуктов липоперекисления. Важным моментом является его способность снижать активность фосфолипазы A_2 и повышать собственный антиоксидантный энзимный потенциал тканевых структур органа поражения. Это вкуче обуславливает выраженный мембранопротекторный эффект препарата, что существенно уменьшает действие не только «естественных» триггерных механизмов патологии, но и негативное влияние хирургической агрессии.

Ключевые слова острый панкреатит, липиды, фосфолипаза A_2 , этоксидол, релапаротомия, поджелудочная железа.

The Bases of Pathogenetics Preventions of the Negative Influences on Operation Traumae of Acute Pancreatitis

A.P. VLASOV, A.A. SAKSIN, S.G. ANASKIN

Mordovian N.P. Ogareva State University, Saransk, Russian Federation

Relevance In the structure of urgent surgical pathology the acute pancreatitis is a hold one of leading positions.

The purpose of the study is reported in experimental of the pathogenetics mechanisms a advances acute pancreatitis in consequences on surgical aggression; on bases of the receive informations prepare of new approach in decreases (prevention) of the negative manifestations of surgical traumae.

Material and methods The study is based on materials of experimental studies. The acute pancreatitis is a simulated by the method of V.M. Buyanov et al. (1989). The adult mongrel dogs performed a median laparotomy, punctured gallbladder, bile were taken with followed by ligation of the puncture site. Bile then injected into the parenchyma of the vertical parts of the pancreas of 0,6 ml in 5 points. In two day after simulation performed a relaparotomy. It the control periods of the investigation (the first, third and fifth day after relaparotomiae) animals collected the blood, biopsy of the pancreas.

Results and their discussion The exposed that of the effect of surgical aggression a leading to bigger intensifies in the pancreas cells of a processes of lipid peroxidations, activation of phospholipase A_2 and oppression systems of antioxidant protections, that one is important of mechanisms in the pathogenesis on breaking lipid metabolisms and development a membranodestruction phenomenons in organ bring of progresses a diseases, right until destruction forms.

Conclusion Established of experimental that antioxidant of etoksidol showing a fast (already the first day after relaparotomiae) and a significant influences on the processes of lipid peroxidations of the pancreas cells, reducing the level of primary and secondary products of lipid peroxidations. The important moment it ability is to reduce the activity of phospholipase A_2 and increase its own antioxidant enzyme potential of a tissue structures of organ damages. This bring pronounced of a membranoprotectors action of the preparation that essential decrease action no only «natural» trigger mechanisms of pathology, but and negative influence of surgical aggression.

Key words acute pancreatitis, lipids, phospholipase A_2 , etoksidol, relaparotomia, pancreas.

В структуре ургентной хирургической патологии острый панкреатит (ОП) занимает одно из ведущих мест, частота его встречаемости достигает 12% [1, 2, 6]. Достигнутые успехи в разработке и внедрении новых методов диагностики и лечения данного заболевания все же не позволяют существенно снизить общую летальность при этой патологии, и она составляет от 4 до 13%, а по некоторым данным до 21% и достигает при инфицированном панкреонекрозе 85%, а при «фульминантном» течении заболевания – 100% [1]. Социальную значимость проблемы определяет то обстоятельство, что около 70% больных ОП составляют люди трудоспособного возраста [2, 5, 6]. Прогрессирование патологического процесса с формированием панкреонекроза сопровождается развитием эндотоксикоза, который может приводить к полиорганной недостаточности. Одним из пусковых механизмов в патогенезе ОП выступает тканевая гипоксия [3, 7]. Гипоксия способствует изменению структуры липидного бислоя биомембран и, как следствие, активации фосфолипазы A_2 (ФЛА₂) и перекисного окисления липидов (ПОЛ). В свою очередь, активированные фосфолипазы и свободнорадикальные процессы приводят к дальнейшему нарушению структуры и функций клеточных мембран, прогрессированию патологии [2, 4]. В настоящее время известно, что применение в лечении ОП хирургического способа не всегда приводит к регрессии воспалительного процесса в поджелудочной железе (ПЖ). После выполнения операции неизбежно возникает реакция организма на оперативное вмешательство, что может усугубить течение заболевания [2]. Изучению патогенетических механизмов данного патологического состояния и на основе этого разработке схем предупредительной терапии и посвящена настоящая работа.

Цель исследования – в эксперименте установить патогенетические механизмы прогрессирования ОП вследствие хирургической агрессии; на основе полученных данных разработать новый подход в уменьшении (предупреждении) негативных проявлений хирургической травмы.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проводились на 36 взрослых беспородных половозрелых собаках обоего пола массой от 7,9 до 12,6 кг, разделенных на 2 группы с соблюдением правил работы с лабораторными животными.

В первой (контрольной) группе (18 собак) моделировали отечную форму ОП и производили релапаротомию через двое суток после моделирования. Во второй (опытной) группе (18 собак) при указанной модели изучали эффективность антиоксиданта этоксидола (внутривенные введения 5% раствора в дозе 10 мг/кг массы тела).

Для получения показателей в норме был изучен их уровень у 10 здоровых животных.

ОП моделировали по способу В.М. Буянова с соавт. (1989). Взрослым беспородным собакам выполняли срединную лапаротомию, пунктировали желчный пузырь, забирали желчь с последующим лигированием места пункции. Затем желчь вводили в паренхиму вертикальной части ПЖ по 0,6 мл в 5 точек. В контрольные сроки исследования (1, 3 и 5-е сутки после релапаротомии) животным осуществляли забор крови, биопсию ткани ПЖ. Экспериментальные исследования проводились под внутривенным наркозом, используя тиопентал натрия из расчета 0,04 г/кг массы тела животного. После проведения исследований животных выводили из эксперимента введением летальной дозы препарата. В послеоперационном периоде всем животным проводили инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного).

В работе применялись следующие методы исследования: макроскопическая оценка органов и тканей при проведении лапаротомии и релапаротомии; хроматографические методы анализа с использованием тонкослойной хроматографии; количественное определение липидов денситометрическим методом на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США) с соответствующим программным обеспечением (Phosphor Analyst/PS Software); определение диеновых конъюгатов спектрофотометрическим методом при длине волны 232–233 нм, содержания ТБК-активных продуктов – по накоплению малонового диальдегида в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой; исследование активности ФЛА₂ титриметрическим методом; определение активности каталазы фотометрическим методом; активность супероксиддисмутазы – в реакции с нитросиним тетразолием; уровень эндотоксемии оценивали по содержанию молекул средней массы в сыворотке крови, а также по уровню общей и эффективной концентрации альбумина в сыворотке крови, выявленной флуоресцентным методом на специализированном анализаторе АКЛ-01 «Зонд».

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и критерия χ^2 . В каждой серии определяли достоверность различия по отношению к исходному или контрольному значению (P).

Результаты и их обсуждение

Релапаротомия, выполненная на вторые сутки после моделирования ОП, рассматривается как суперагрессия, приводящая к значительным нарушениям гомеостаза, которые, в свою очередь, во многом зависят от операционной травмы и возможных послеоперационных гнойных осложнений. Как бы не называли реакцию на хирургическую агрессию – «травматическая болезнь», «послеоперационная болезнь», «колеблющаяся послеагрессивная реакция», «системная послеагрессивная реакция», «адаптационный синдром»

– в основе ее лежит одна универсальная неспецифичная обратимая ответная реакция гипофизарно-надпочечниковой и центральной нервной систем.

Полученные в контрольной группе животных результаты свидетельствуют о том, что у всех животных развился ОП, причем к 3-м суткам после релапаротомии отмечено прогрессирование воспалительных явлений, а в ряде случаев они продолжали нарастать, приводя к тотальному панкреонекрозу и гибели животных: через 3-е суток погибли две собаки, через 5 суток – три.

В динамике острого экспериментального панкреатита исследованием активности α -амилазы плазмы крови установлено, что активность данного показателя достоверно превышала исходный уровень на 107,50–363,31% ($p < 0,05$).

Одним из важнейших патогенетических проявлений ОП при операционной травме явилось развитие эндогенной интоксикации. Выявлено существенное повышение содержания в плазме крови гидрофильных и гидрофобных токсических продуктов. Эффективная концентрация альбумина уменьшалась на 49,43–63,11% ($p < 0,05$), общая концентрация альбумина – на 39,07–54,67% ($p < 0,05$), резерв связывающей способности альбумина – на 16,67–19,23% ($p < 0,05$). Содержание молекул средней массы ($\lambda = 254$ нм и 280 нм) в плазме крови было повышено на 61,29–183,87% ($p < 0,05$). На этом фоне индекс токсичности плазмы увеличивался на 86,21–103,45% ($p < 0,05$).

Важную роль в прогрессировании воспалительного процесса в органе непосредственного поражения и в смежных системах играет гипоксия. Экспериментально установлено, что на всех сроках периода наблюдения показатели гипоксии в исследуемых тканях были повышены. Содержание молочной и пировиноградной кислот в ткани ПЖ было выше нормы на 91,89–189,19 и 103,70–214,82% ($p < 0,05$) соответственно.

Исследование интенсивности процессов липопереокисления и ферментативной активности в ткани ПЖ при ОП на фоне релапаротомии показало следующие результаты. Содержание диеновых и триеновых конъюгатов в ткани органа было повышено на всех этапах наблюдения на 194,87–243,59 и 115,79–289,47% ($p < 0,05$) соответственно. Уровень малонового диальдегида в ткани ПЖ при ОП на фоне операционной травмы был выше первоначальных данных на 131,60–406,44% ($p < 0,05$). В ходе экспериментальных исследований было выявлено, что активность ФЛА₂ в ткани пораженного органа была резко повышена на всех этапах наблюдения на 666,30–890,22% ($p < 0,05$), причем максимальное увеличение данного показателя отмечено на третьи сутки после релапаротомии. Активность супероксиддисмутазы на всех этапах наблюдения была ниже нормы на 42,16–65,28% ($p < 0,05$).

Изучение липидного спектра тканевых структур ПЖ при ОП на фоне релапаротомии при использовании традиционной терапии показало, что содержание

суммарных фосфолипидов снижалось относительно нормы на 37,51–59,99% ($p < 0,05$). Уровень холестерина на первом этапе исследования незначительно уменьшался, достоверно от исхода не отличаясь. На третьи сутки после операционной травмы было выявлено достоверное снижение концентрации холестерина в ткани ПЖ, которая была меньше нормы на 66,21% ($p < 0,05$). На конечном этапе эксперимента показатель данной фракции липидов был ниже исхода на 17,42% ($p < 0,05$). Исследования показали, что удельный вес эфиров холестерина в ткани ПЖ на первые сутки наблюдения был ниже нормы на 72,47% ($p < 0,05$). На последующих этапах эксперимента содержание эфиров холестерина резко возрастало. На третьи сутки их концентрация была выше исходных показателей на 46,29% ($p < 0,05$). К пятым суткам после релапаротомии уровень эфиров холестерина несколько снижился, но продолжал превышать исход на 27,33% ($p < 0,05$). Содержание моноацилглицеролов достоверно превосходило норму на всех этапах динамического наблюдения на 82,18–247,53% ($p < 0,05$). Не менее интересным образом изменялось содержание диацилглицеролов в ткани ПЖ в динамике ОП на фоне операционной травмы. Так, на первые сутки после релапаротомии их количество возрастало на 162,16% ($p < 0,05$) относительно исхода. На третьи сутки было зарегистрировано резкое увеличение концентрации диацилглицеролов, когда данный показатель превосходил норму более чем в 12,5 раз. На конечном этапе эксперимента удельный вес диацилглицеролов значительно снижился и был выше исхода на 310,81% ($p < 0,05$). На первые сутки наблюдения количество триацилглицеролов превышало норму на 65,80% ($p < 0,05$). На следующем этапе динамического наблюдения уровень данных липидов существенно снижился и был уже ниже нормального на 42,64% ($p < 0,05$). На пятые сутки эксперимента уровень триацилглицеролов повторно возрастал и был ниже исходного уровня на 8,82%. В ходе исследования было установлено увеличение уровня свободных жирных кислот в ткани органа при ОП на фоне операционной травмы на 122,39–256,95% ($p < 0,05$). Экспериментально выявлено, что существенные изменения претерпевал и качественный состав фосфолипидов. Содержание лизофосфолипидов в ткани пораженного органа было резко повышено на всех этапах наблюдения: на первые сутки после релапаротомии на 664,89% ($p < 0,05$), на третьи сутки – на 1391,60% ($p < 0,05$), на пятые сутки – на 825,95% ($p < 0,05$). Установлено, что уровень сфингомиелина возрастал на 76,89–122,06% ($p < 0,05$). Выявлено, что на первые сутки после операционной травмы уровень фосфатидилхолина достоверно от нормы не отличался, а уже со следующего этапа эксперимента достоверно возрастал относительно исхода на 39,54% ($p < 0,05$). На конечном этапе наблюдения содержание фосфатидилхолина было выше нормальных цифр на 55,13% ($p < 0,05$). При исследовании уровня фосфатидилсерина установлено, что на первые сутки данный

показатель статистически значимо от нормы не отличался, на третьи сутки динамического наблюдения содержание фосфатидилсерина прогрессивно снижалось на 63,10% ($p < 0,05$), на пятые – на 67,08% ($p < 0,05$). Изучение удельного веса фосфатидилинозита показало: на первые и третьи сутки эксперимента его уровень был ниже исходного на 22,61 и 18,79% ($p < 0,05$) соответственно. На конечном же этапе эксперимента данный показатель возрастал и от нормальных данных достоверно не отличался. При моделировании ОП на фоне релапаротомии в ткани ПЖ содержание фосфатидилэтаноламина достоверно снижалось относительно исходного показателя на всех сроках наблюдения на 28,47–40,46% ($p < 0,05$).

Таким образом, при остром экспериментальном панкреатите на фоне операционной травмы развитие патологического процесса в ткани ПЖ было тесно сопряжено с липидными дестабилизациями биомембран ее тканевых структур. Следует отметить тот факт, что максимального развития липидные модификации в органе достигали к третьим суткам после релапаротомии, когда выраженность воспалительного процесса в ПЖ достигала своего апогея.

Новый препарат класса производных 3-оксипиридина этоксидол способствует подавлению процессов ПОЛ и активности ФЛА₂, приводит к нормализации антиоксидантного потенциала клеток и органов путем повышения уровня антиоксидантных ферментных систем. Механизм антиоксидантного действия препарата реализуется за счет связывания водорастворимых свободных радикалов и путем взаимодействия с ионами Fe²⁺, экранируя их окисление до Fe³⁺.

Использование антиоксиданта этоксидола в лечении ОП на фоне операционной травмы позволило значительно улучшить состояние подопытных животных и привело к снижению числа случаев трансформации отечной формы заболевания в деструктивную (отмечался 1 случай), а, следовательно, уменьшению летальности животных. Так, на пятые сутки исследования погибла одна собака. Заметное улучшение состояния пораженного органа отмечалось и при макроскопии на разных сроках эксперимента.

Анализируя активность α -амилазы плазмы крови, выявлено, что этот показатель достоверно отличался от контрольного: уже на первые сутки после релапаротомии в группе с коррекцией этоксидолом он был ниже на 17,75% ($p < 0,05$), а на последующих этапах наблюдения (3-и и 5-е сутки) – на 27,53 и 37,38% ($p < 0,05$) соответственно.

Исследование выраженности ЭИ на фоне релапаротомии и этоксидолотерапии показало уменьшение содержания токсических продуктов в плазме крови относительно данных контрольной группы. Отмечено повышение общей, эффективной концентрации альбумина и резерва его связывания относительно контроля на 37,02–62,36, 33,54–82,30 и 12,31–12,70% ($p < 0,05$) соответственно. Это свидетельствует о существенном положительном воздействии использования этоксидола. Индекс токсичности плазмы крови понижался относительно контроля на 30,51–31,48% ($p < 0,05$). Уровень молекул средней массы ($\lambda = 254$ нм и $\lambda = 280$ нм) был ниже контроля на 14,00–55,68% ($p < 0,05$).

Содержание молочной и пировиноградной кислот в ткани ПЖ при ОП на фоне релапаротомии с коррекцией этоксидолом было достоверно ниже, чем в группе

Таблица 1

Показатели липоперекисления, активности фосфолипазы А₂, состояния антиоксидантной системы и гипоксии в ткани поджелудочной железы при остром экспериментальном панкреатите на фоне релапаротомии (при этоксидолотерапии) (M±m)

| Показатель | Исходные данные | Группа | Этапы наблюдения (от момента релапаротомии) | | |
|---|-----------------|--------|---|-------------------|-------------------|
| | | | 1-е сутки | 3-и сутки | 5-е сутки |
| ДК, усл.ед./мг липидов | 0,39±0,02 | I | 1,15±0,05* | 1,17±0,07* | 1,34±0,02* |
| | | II | 0,78±0,03* | 0,69±0,02* | 0,84±0,04* |
| ТК, усл.ед./мг липидов | 0,19±0,03 | I | 0,41±0,04* | 0,52±0,09* | 0,74±0,03* |
| | | II | 0,27±0,04* | 0,28±0,03* | 0,36±0,05* |
| МДА, нмоль/г белка | 3,26±0,15 | I | 7,55±0,34* | 16,51±0,36* | 13,24±0,42* |
| | | II | 5,15±0,19* | 9,61±0,23* | 6,36±0,21* |
| Фосфолипаза А ₂ , мкмоль/с/г белка | 0,92±0,049 | I | 7,23±0,17* | 9,11±0,39* | 7,05±0,19* |
| | | II | 4,38±0,16* | 5,51±0,32* | 3,42±0,15* |
| Каталаза, мг Н ₂ О ₂ /мин/г белка | 2,20±0,12 | I | 2,84±0,33* | 7,46±0,47* | 4,27±0,16* |
| | | II | 2,21±0,22 | 4,38±0,23* | 2,42±0,13 |
| СОД, усл. ед. | 13,45±0,34 | I | 6,12±0,27* | 4,67±0,37* | 7,78±0,47* |
| | | II | 8,95±0,31* | 8,54±0,45* | 12,81±0,32 |

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты; ТК – триеновые конъюгаты; МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза. Здесь и далее: I – контрольная группа; II – опытная группа; * – достоверность изменений относительно исходных данных при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность изменений относительно контрольных данных при $p < 0,05$.

Таблица 2

Динамика показателей состава липидов (% от общего содержания липидов) в ткани поджелудочной железы при остром экспериментальном панкреатите на фоне релапаротомии (при этоксилолтерапии) (M±m)

| Показатель | Исходные данные | Группа | Этапы наблюдения (от момента релапаротомии) | | |
|------------|-----------------|--------|--|--------------------|--------------------|
| | | | 1-е сутки | 3-и сутки | 5-е сутки |
| СФ | 29,27±0,74 | I | 13,56±0,84* | 11,71±0,54* | 18,29±1,18* |
| | | II | 18,78±0,71* | 20,81±0,93* | 26,28±1,12* |
| МАГ | 2,02±0,17 | I | 4,74±0,19* | 7,02±0,26* | 3,68±0,22* |
| | | II | 3,06±0,18* | 4,87±0,25* | 2,55±0,17* |
| ХЛ | 27,73±1,34 | I | 26,33±1,24 | 9,37±0,38* | 22,90±1,57* |
| | | II | 27,71±1,26 | 19,48±0,97* | 27,11±1,59 |
| ДАГ | 1,48±0,31 | I | 3,88±0,22* | 18,54±0,25* | 6,08±0,45* |
| | | II | 3,03±0,19* | 14,04±0,23* | 3,12±0,16* |
| СЖК | 5,85±0,46 | I | 16,19±0,57* | 20,88±0,56* | 13,01±0,24* |
| | | II | 11,73±0,22* | 12,41±0,54* | 7,81±0,28* |
| ТАГ | 18,83±0,71 | I | 31,22±1,44* | 10,80±0,56* | 17,17±0,36* |
| | | II | 27,62±1,26* | 13,18±0,28* | 18,22±0,65 |
| ЭХЛ | 14,82±0,96 | I | 4,08±0,48* | 21,68±1,22* | 18,87±0,24* |
| | | II | 8,07±0,52* | 15,21±0,76 | 14,91±0,69 |
| ЛФ | 1,31±0,08 | I | 10,02±0,37* | 19,54±0,98* | 12,13±0,48* |
| | | II | 6,15±0,12* | 10,02±0,52* | 6,23±0,34* |
| СМ | 4,76±0,44 | I | 10,57±0,35* | 10,34±0,19* | 8,42±0,16* |
| | | II | 7,16±0,19* | 5,81±0,15* | 5,54±0,22* |
| ФХ | 17,25±0,69 | I | 19,12±1,42 | 24,07±1,09* | 26,76±1,03* |
| | | II | 17,87±1,15 | 19,91±0,87* | 20,42±1,01* |
| ФС | 16,83±1,19 | I | 16,34±0,55 | 6,21±0,27* | 5,54±0,15* |
| | | II | 16,51±0,88 | 11,17±0,47* | 12,37±0,61* |
| ФИ | 19,42±1,01 | I | 15,03±0,47* | 15,77±0,78* | 20,57±0,79 |
| | | II | 17,89±0,95 | 19,55±0,64 | 20,08±0,77 |
| ФЭА | 40,43±1,36 | I | 28,92±1,32* | 24,07±1,19* | 26,58±1,13* |
| | | II | 34,42±1,39* | 33,54±1,18* | 35,36±1,31* |

Примечание: ДАГ – диацилглицеролы; ЛФ – лизофосфолипиды; МАГ – моноацилглицеролы; СЖК – свободные жирные кислоты; СМ – сфингомиелин; СФ – суммарные фосфолипиды; ТАГ – триацилглицеролы; ФИ – фосфатидилинозит; ФС – фосфатидилсерин; ФХ – фосфатидилхолин; ФЭА – фосфатидилэтаноламин; ХЛ – холестерол; ЭХЛ – эфиры холестерола.

со стандартной терапией на 29,66–39,28 и 36,47–41,82% ($p<0,05$) соответственно.

Включение этоксилола в лечение ОП на фоне релапаротомии, произведенной через двое суток после моделирования, позволило снизить интенсивность процессов липоперекисления, активность ФЛА₂, способствовало восстановлению собственного антиоксидантного ферментного потенциала ПЖ (табл. 1).

Зафиксировано снижение концентрации диеновых и триеновых конъюгатов по отношению к данным контрольной группы на 32,17–41,03 и 34,15–51,35% ($p<0,05$) соответственно; малонового диальдегида – на 31,79–51,96% ($p<0,05$). Активность ФЛА₂ тканевых структур ПЖ уступала показателю контроля 39,42–51,49% ($p<0,05$). Активность каталазы в клетках ПЖ

на фоне релапаротомии с включением в комплексную терапию этоксилола была достоверно ниже данных группы без коррекции этим антиоксидантом на 22,18–43,32% ($p<0,05$), супероксиддисмутазы – выше на 46,24–82,87% ($p<0,05$). Значительный положительный эффект препарата отмечался уже с первых суток и достигал максимума к пятым суткам после релапаротомии. В обобщение представленного фактического материала следует отметить, что при остром экспериментальном панкреатите на фоне релапаротомии на 2-е сутки после моделирования с включением в комплексное лечение этоксилола отмечается существенное снижение интенсивности процессов ПОЛ и активности ФЛА₂ на фоне восстановления собственного антиоксидантного ферментного потенциала органа.

Изучение липидного состава тканевых структур ПЖ при ОП на фоне релапаротомии с коррекцией этоксиолом показало следующие результаты (табл. 2).

Экспериментально установлено, что уровень суммарных фосфолипидов повышался относительно контроля на 38,50–77,71% ($p < 0,05$) на всех этапах наблюдения после релапаротомии. Содержание холестерина на первые сутки исследования незначительно увеличивалось, достоверно не отличаясь от контрольных данных. На третьи сутки после релапаротомии было выявлено достоверное возрастание концентрации холестерина в ткани ПЖ, которая была выше контроля на 107,90% ($p < 0,05$). На конечном этапе эксперимента показатель данной фракции липидов вновь был выше контрольного на 18,38% ($p < 0,05$). Исследования показали, что удельный вес эфиров холестерина в ткани органа на первые сутки после релапаротомии с коррекцией этоксиолом превосходил контроль на 97,79% ($p < 0,05$). На третьи сутки их концентрация была ниже контрольных показателей на 29,84% ($p < 0,05$). К пятым суткам наблюдения уровень эфиров холестерина несколько снижался, но продолжал уступать контролю 20,99% ($p < 0,05$). Содержание моноацилглицеролов было достоверно ниже контрольных данных на всех этапах динамического наблюдения на 30,63–35,44% ($p < 0,05$). Уровень диацилглицеролов в ткани ПЖ на первые сутки после релапаротомии с включением в терапию этоксиолола понижался на 21,91% ($p < 0,05$) относительно контроля. На третьи сутки концентрация диацилглицеролов уступала контрольным данным 24,27% ($p < 0,05$). На конечном этапе эксперимента удельный вес диацилглицеролов понижался и был ниже контроля на 48,68% ($p < 0,05$). Содержание триацилглицеролов было ниже контрольных данных на первые сутки после релапаротомии на 11,53% ($p < 0,05$). На последующих этапах наблюдения (третьи и пятые сутки после релапаротомии) уровень триацилглицеролов был достоверно выше контроля на 22,04 и 6,12% ($p < 0,05$) соответственно. В ходе исследования было установлено уменьшение уровня свободных жирных кислот тканевых структур ПЖ при ОП на фоне релапаротомии с коррекцией этоксиолом относительно контроля на 27,55–40,56% ($p < 0,05$). Изменения претерпевал также качественный состав фосфолипидов. Концентрация лизофосфолипидов в ткани пораженного органа была снижена на всех этапах наблюдения после релапаротомии на 38,62–48,72% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными данными. Выявлено, что уровень сфингомиелина падал относительно контроля на 32,26–43,81% ($p < 0,05$). Экспериментально установлено, что на первые сутки после релапаротомии с включением в лечение этоксиолола уровень фосфатидилхолина достоверно от контрольных значений не отличался, а на последующих этапах эксперимента достоверно снижался относительно контроля на 17,28 и 23,69% ($p < 0,05$) соответственно. При изучении уровня фосфатидилсерина обнаружено, что на первые сутки

данный показатель статистически значимо от контроля не отличался, на третьи сутки динамического наблюдения содержание фосфатидилсерина повышалось на 79,87% ($p < 0,05$), на пятые – на 123,29% ($p < 0,05$) относительно контроля. Содержание фосфатидилинозита на фоне релапаротомии с коррекцией этоксиолом было выше контрольных значений на первые и третьи сутки на 19,03 и 23,97% ($p < 0,05$) соответственно. На пятые сутки после релапаротомии концентрация фосфатидилинозита достоверных отличий от показателей контрольной группы не имела. Уровень фосфатидилэтанолamina в ткани ПЖ превосходил контроль на всех этапах исследования на 19,02–39,34% ($p < 0,05$).

Таким образом, включение антиоксиданта этоксиолола в лечение ОП на фоне хирургической агрессии (релапаротомии) привело к снижению выраженности воспалительного процесса в ПЖ, коррекции эндогенной интоксикации в плазме крови; снижению гипоксии, интенсивности процессов липоперекисления, фосфолипазной активности, восстановлению системы антиоксидантной защиты, коррекции липидного спектра ткани железы. Положительный эффект обнаруживался уже с первых суток после релапаротомии. Примечательно, что на последнем этапе исследования некоторые показатели количественного состава (холестерол, триацилглицеролы, эфиры холестерина) и качественного спектра липидов (фосфатидилинозит) приблизились к исходным данным.

Выводы

Анализ полученных результатов является яркой демонстрацией значимости нарушений липидного обмена (мембранодестабилизирующих явлений) в патогенезе ОП и прогрессирования заболевания вследствие хирургического вмешательства.

Действие хирургической агрессии (в нашем случае – релапаротомии на вторые сутки после моделирования) приводит к большей интенсификации в клетках ПЖ процессов ПОЛ, активации ФЛА₂ и угнетению системы антиоксидантной защиты, что является одним из важнейших механизмов в патогенезе нарушений липидного метаболизма и развития мембранодеструктивных явлений в органе, обуславливая прогрессирование заболевания, вплоть до деструктивных форм.

Учитывая ведущую роль процессов липоперекисления и активации ФЛА₂ в развитии клеточно-деструктивных явлений (важнейшее патогенетическое звено хирургической агрессии) патогенетически обоснованной является именно терапия антиоксидантами, так как традиционное лечение не способно адекватно влиять на указанный компонент развития и прогрессирования (возможно после операции) этого грозного заболевания. Экспериментально установлено, что антиоксидант этоксиолол оказывает быстрое (уже с первых суток после релапаротомии) и значительное влияние на процессы ПОЛ клеток ПЖ, снижая уровень первичных и вторичных продуктов липоперекисления.

Важным моментом является его способность снижать активность ФЛА₂ и повышать собственный антиоксидантный энзимный потенциал тканевых структур органа поражения. Это вкуче обуславливает выра-

женный мембранопротекторный эффект препарата, что существенно уменьшает действие не только «естественных» триггерных механизмов патологии, но и негативное влияние хирургической агрессии.

Список литературы

1. Благовестнов Д.А., Хватов В.Б., Упырев А.В. и др. Комплексное лечение острого панкреатита и его осложнения. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2004; 5: 68-75.
2. Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В. и др. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии. – М.: Наука, 2008; 374.
3. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. М.Наука, 2009; 224.
4. Власов А.П., Тарасова Т.В., Трофимов В.А. и др. Мембранодестабилизирующие явления при токсическом повреждении легких и сердца и их коррекция. – М.: Наука, 2010; 328.
5. Жидкова С.В., Вишняков С.С., Шачинова Т.П. и др. Патогенетические основы оптимизации терапии экспериментального панкреатита. «Общество, здоровье, лекарство»: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Саранск, 2005; 49-51.
6. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Бронтвейн А.Т. и др. Результаты применения синтетических антиоксидантов в лечении больных деструктивным панкреатитом. Хирургия. – 2005; 3: 36-39.
7. Ratich R.E., Shuknyiska R.S., Bulkley G.B. Primary localization of free radical generation after anoxia reoxygenation in isolated endothelial cell Surgery. – 1987; 102: 2: 122-131.
Поступила 12.01.2013 г.

Информация об авторах

1. Власов Алексей Петрович – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской хирургии Мордовского государственного университет им. Н.П.Огарева; e-mail: vap.61@yandex.ru
2. Саксин Алексей Алексеевич – аспирант кафедры факультетской хирургии Мордовского государственного университет им. Н.П.Огарева; e-mail: saxin.alexei1985@yandex.ru
3. Анашкин Сергей Геннадьевич – к.м.н., доц., зав. кафедрой хирургических болезней медицинского факультета Обнинского института атомной энергетики; e-mail: asg.72@list.ru

References

1. Blagovestnov D.A., Hvatov V.B., Upyrev A.V. The complex treatment of acute pancreatitis and its complications. *Hirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2004; 5: 68-75. – (In Russian).
2. Vlasov A.P., Krylov V.G., Tarasova T.V. *Lipidmodifitsiruiushchii komponent v patogeneticheskoj terapii* [Lipid-modifying component in the pathogenesis of therapy]. Moscow, Nauka, 2008. 374 p. – (In Russian).
3. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Krylov V.G. *Sistemnyi lipidnyi distress-sindrom v khirurgii* [The system lipid distress syndrome in surgery]. Moscow, Nauka, 2009. 224 p. – (In Russian).
4. Vlasov A.P., Tarasova T.V., Trofimov V.A. *Membranodestabiliziruiushchie iavleniia pri toksicheskom povrezhdenii legkikh i serdtsa i ikh korrektsiia* [Membrane-stabilizing effects in toxic lungs and heart damage and their correction]. Moscow, Nauka, 2010. 328. – (In Russian).
5. Zhidkova S.V., Vishniakov S.S., Shachinova T.P. [Pathogenetic basis therapy optimization of experimental pancreatitis]. *Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Obshchestvo, zdorov'e, lekarstvo»* [Proc. All-Russian scientific-practical conference "Society, health, medicine"]. Saransk, 2005; 49-51. – (In Russian).
6. Kuznetsov N.A., Rodoman G.V., Brontvein A.T. The results of using synthetic antioxidants in the treatment of patients with destructive pancreatitis. *Khirurgia*, 2005; 3: 36-39. – (In Russian).
7. Ratich R.E., Shuknyiska R.S., Bulkley G.B. Primary localization of free radical generation after anoxia reoxygenation in isolated endothelial cell. *Surgery*, 1987; 102: 2: 122-131.

Received 12.01.2013

Information about the Authors

1. Vlasov A. – MD, professor, the head of faculty surgery department Mordovian N.P. Ogareva State University; e-mail: vap.61@yandex.ru
2. Saksin A. – postgraduate student of faculty surgery department Mordovian N.P. Ogareva State University; e-mail: saxin.alexei1985@yandex.ru
3. Anashkin S. – Ph.D., reader, the head of surgical diseases department medical faculty of the atomic energetic institute of Obninsk e-mail: asg.72@list.ru