

## Мембраностабилизирующий компонент в предупреждении печеночной дисфункции при остром панкреатите

А.П. ВЛАСОВ, А.А. САКСИН, С.Г. АНАСКИН, М.В. ВОЛКОВА, В.В. ЯРУСОВА, О.С. МАЛАХОВА

Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева, ул. Большевистская, д. 68, Саранск, 430005, Российская Федерация

**Актуальность** Несмотря на значительные достижения современной медицинской науки, одной из актуальных в абдоминальной хирургии в настоящее время является проблема острого панкреатита.

**Цель исследования** В эксперименте установить патогенетические механизмы поражения печени при остром панкреатите; установить эффективность антиоксиданта этоксида в их предупреждении.

**Материалы 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. В контрольные сроки исследования (первые, третьи и пятые сутки) животным осуществляли забор крови, биопсию ткани печени.

**Результаты и их обсуждение** Выявлено, что на фоне острого панкреатита происходит поражение смежных органов и систем организма, в нашем случае – печени. Одной из причин прогрессирования и генерализации воспалительного процесса в брюшной полости и формирования острой печеночной недостаточности выступает разбалансировка липидного метаболизма в клеточных структурах органа. Развитие мембранодеструктивных процессов в ткани печени обусловлено бесконтрольным течением свободнорадикальных реакций, приводящих к инициации перекисного окисления липидов клеточных мембран и активации липолитических ферментов, где наибольшее значение имеет фосфолипаза А<sub>2</sub>. Данные изменения протекают на фоне глубокой депрессии антиоксидантных ферментных систем.

**Заключение** Экспериментально установлено, что антиоксидант этоксидол вызывает быстрое (уже с первых суток применения) и значительное ингибирование процессов перекисного окисления липидов тканевых структур печени и повышение собственной антиоксидантной защиты. Важным патогенетическим эффектом препарата является снижение в исследуемой ткани активности ФЛА<sub>2</sub>, что в целом и обуславливает выраженное мембранопротекторное действие этоксида.

**Ключевые слова** Острый панкреатит, липиды, фосфолипаза А<sub>2</sub>, этоксидол, печень

## Membranstabilization Component in Preventions of the Hepatic Dysfunctions of Acute Pancreatitis

A.P. VLASOV, A.A. SAKSIN, S.G. ANASKIN, M.V. VOLKOVA, V.V. YARUSOVA, O.S. MALANOVA

Mordovian N.P. Ogareva State University, 68 Bolshevistskaia Str., Saransk, 430005, Russian Federation

**Relevance** Despite on considerable achievements of the contemporary medical sciences one is the actual problems in abdominal surgical of the present time to be problem on acute pancreatitis.

**The purpose of the study** Is established in experimental of the pathogenetics mechanisms a affects of hepar for acute pancreatitis; established on effectiveness of the antioxidant etoxidoli in their preventions.

**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. It the control periods of the investigation (the first, third and fifth day) animals collected the blood, biopsy of the hepar.

**Results and their discussion** The exposed that on the background of acute pancreatitis a occurring affects on contiguous organs and systems of organism, in our incident – hepar. One of causes a advances and generalizations on a inflammatory processes in abdominal cavity and formation of hepatic insufficiency the project at disbalances on lipid metabolisms in cellular structures of present organs. Development of membranodestructions processes in hepatic tissue on dependent at the uncontrolled flow a clearradical reactions, leading to initiation of lipid peroxidations at the cells membranes and activation on lipolytic enzymes where the greatest significance have a phospholipase A<sub>2</sub>. At the present changes proceed on background of deep depressions for antioxidants enzyme systems.

**Conclusion** Established of experimental that antioxidant of etoksidol causing a fast (already the first day on applications) and a significant inhibition on the processes of lipid proxidations of the hepar tissue structures. The important pathogenetic effects of preparations to be reduce the activity of phospholipase A<sub>2</sub> of study tissue and increase its own antioxidant protections that and bring pronounced of a membranoprotectors action of etoxidoli.

**Key words** Acute pancreatitis, lipids, phospholipase A<sub>2</sub>, etoksidol, hepar

© А.П. Власов, А.А. Саксин, С.Г. Анаскин, М.В. Волкова, В.В. Яруслова, О.С. Малахова. Мембраностабилизирующий компонент в предупреждении печеночной дисфункции при остром панкреатите. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2015; 8: 3: 269-276. DOI: 10.18499/2070-478X-2015-8-3-269-276

Несмотря на значительные достижения современной медицинской науки, одной из актуальных в абдоминальной хирургии в настоящее время является проблема острого панкреатита (ОП). Высокую летальность и частоту осложнений прежде всего связывают с прогрессированием некроза и присоединением вторичной инфекции [5, 6]. Прогрессирование патологического процесса с формированием панкреонекроза сопровождается развитием эндотоксикоза, который может приводить к полиорганной недостаточности [1, 2, 8]. При поступлении у 68% больных ОП диагностируется функциональная недостаточность одного или нескольких органов и систем, а также метаболические нарушения. Очевидно, что быстрота развития эндотоксикоза зависит от степени повреждения тканей в очаге воспаления, активного участия лимфо- и кровообращения в распространении токсинов в организме, воздействия эндотоксинов на органы-мишени и превращения их в дополнительный источник интоксикации [2, 3, 4, 8]. Предпочтение отдается консервативной терапии ОП, а показания к хирургическому лечению ограничиваются из-за высокой послеоперационной летальности, которая без учета клинических форм заболевания составляет 22,9–45% [6]. Изучению патогенетических механизмов развития острой печеночной дисфункции при ОП и на основе этого разработке схем предупредительной терапии и посвящена данная работа.

Цель исследования: в эксперименте установить патогенетические механизмы поражения печени при ОП; установить эффективность антиоксиданта этоксида в их предупреждении.

### Материал и методы

В основу работы положены материалы экспериментальных исследований. Экспериментальные исследования проводились на 36 взрослых беспородных половозрелых собаках обоего пола массой от 7,9 до 12,6 кг, разделенных на 2 группы.

В первой (контрольной) группе (18 собак) моделировали отечную форму ОП. Во второй (опытной) группе (18 собак) при указанной модели изучали эффективность антиоксиданта этоксида (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 авт. (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. В контрольные сроки исследования (1, 3 и 5-е сутки) животным осуществляли забор крови, биопсию ткани печени. Экспериментальные исследования проводились под внутривенным наркозом, используя тиопентал натрия из расчета 0,04 г/кг массы тела жи-

вотного. 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 фосфолипазы А2 (ФЛА2) титриметрическим методом; определение активности каталазы фотометрическим методом; активность супероксиддисмутазы – в реакции с нитросиним тетразолием. Содержание пировиноградной кислоты (пирувата) определяли при проведении реакции с 2,4-динитрофенилгидразином с оценкой результата по калибровочной кривой. Уровень молочной кислоты (лактата) устанавливали по реакции с параоксидифенилом.

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

Экспериментальное исследование выполнено на базе лаборатории кафедры факультетской хирургии Медицинского института Мордовского госуниверситета.

### Результаты и их обсуждение

Модель патологии оказалась адекватной для решения поставленных задач. У животных возникал острый отечный панкреатит с участками некроза тканей в области введения желчи.

Проведенными исследованиями были установлены существенные изменения гомеостатических констант. Так, показатели гипоксии в динамике патологического процесса претерпевали существенные изменения. Содержание молочной и пировиноградной кислот в ткани органа было выше нормы на 85,21–137,46 и 77,32–165,81% ( $p < 0,05$ ), соответственно.

Изучение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ферментативной активности в ткани печени при ОП показало следующие результаты. Содержание диеновых и триеновых конъюгатов в ткани органа было повышено на всех этапах наблюдения на 100,00–158,82 и 129,41–300,00% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Уровень малонового диаль-

дегида в ткани печени при ОП на фоне инфузионной терапии был выше нормы на 18,79–59,19% ( $p < 0,05$ ). В ходе экспериментальных исследований было выявлено, что активность ФЛА2 в ткани пораженного органа была повышена на всех этапах наблюдения на 100,00–185,11% ( $p < 0,05$ ). На первые сутки эксперимента активность каталазы была сопоставима с нормой. На третьи сутки было установлено, что активность каталазы возрастала относительно исхода на 65,97% ( $p < 0,05$ ). К концу динамического наблюдения каталазная активность повышалась, превышая норму на 96,22% ( $p < 0,05$ ). Активность супероксиддисмутаза на всех этапах наблюдения была ниже нормы на 22,33–41,12% ( $p < 0,05$ ).

Оценка липидного спектра тканевых структур печени при ОП на фоне традиционной терапии показала, что уровень суммарных фосфолипидов снижался относительно нормы на первые и третьи сутки эксперимента на 27,18 и 20,72% ( $p < 0,05$ ), соответственно. На пятые сутки исследования их содержание было сопоставимо с нормой. Показатель холестерина на третьи сутки эксперимента был ниже первоначальных данных на 19,20% ( $p < 0,05$ ), а на первые и пятые сутки достоверно от нормы не отличался. Исследования показали, что удельный вес эфиров холестерина в ткани печени достоверно превосходил норму на всех этапах динамического наблюдения на 28,25–56,96% ( $p < 0,05$ ). Содержание моноацилглицеролов на первые сутки возрастало, превышая исходные данные на 25,21% ( $p < 0,05$ ). На третьи сутки было зарегистрировано снижение концентрации моноацилглицеролов, когда данный показатель был ниже нормы на 15,97% ( $p < 0,05$ ). На конечном этапе эксперимента удельный вес моноацилглицеролов достоверно от нормальных показателей не отличался. Содержание диацилглицеролов в ткани печени в динамике ОП на фоне инфузионной терапии падало на 32,59–53,45% ( $p < 0,05$ ). На первые сутки наблюдения количество триацилглицеролов превышало норму на 18,76% ( $p < 0,05$ ). На последующих этапах динамического наблюдения уровень данных липидов существенно от исходных данных не отличался. В ходе исследования было установлено увеличение уровня свободных жирных кислот в ткани органа на первые и третьи сутки наблюдения на 152,34 и 154,68% ( $p < 0,05$ ), соответственно. На конечном этапе исследования данный показатель был сопоставим с нормой. Содержание лизофосфолипидов в ткани печени было резко повышено на всех этапах наблюдения: на первые сутки на 563,46% ( $p < 0,05$ ), на третьи сутки – на 788,46% ( $p < 0,05$ ), на пятые сутки – на 525,00% ( $p < 0,05$ ). Экспериментально установлено, что уровень сфингомиелина снижался на 15,47–67,41% ( $p < 0,05$ ). Показатель фосфатидилхолина был ниже исхода на всех этапах наблюдения на 25,23–33,53% ( $p < 0,05$ ). При исследовании уровня фосфатидилсерина установлено, что на первые сутки данный показатель превосходил норму на 76,88%, на третьи сутки динамического на-

блюдения содержание фосфатидилсерина увеличивалось на 80,74% ( $p < 0,05$ ), на пятые – на 129,95% ( $p < 0,05$ ). Изучение удельного веса фосфатидилинозита показало, что на первые и третьи сутки эксперимента его уровень был ниже исходного на 21,25 и 18,82% ( $p < 0,05$ ), соответственно. На конечном же этапе эксперимента данный показатель возрастал и превышал нормальные данные на 48,27% ( $p < 0,05$ ). Содержание фосфатидилэтанололамина в ткани печени достоверно возрастало относительно исходного показателя на первые и третьи сутки на 45,68 и 58,97% ( $p < 0,05$ ), соответственно. На пятые сутки исследования его уровень был сопоставим с исходом.

Подведя итоги полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод, что при ОП в клетках печени отмечается интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов и фосфолипазной активности. Изменения зафиксированы на фоне снижения собственной антиоксидантной защиты ткани печени. Наиболее значительные отклонения исследуемых показателей от нормы были зарегистрированы на третьи и пятые сутки эксперимента.

Резюмируя данные липидного обмена в гепатоцитах, можно прийти к следующему заключению. На фоне ОП в ткани печени происходят существенные модификации как количественного, так и качественного состава липидов, которые, несмотря на инфузионную терапию, продолжают прогрессировать до 5-х суток лечения (особенно спектр фосфолипидов).

Оказалось, что новый препарат класса производных 3-оксипиридина этоксилол 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  $Fe^{2+}$ , экранируя их окисление до  $Fe^{3+}$  [7].

Использование антиоксиданта этоксилола в лечении ОП привело к снижению показателей гипоксии в ткани печени. Так, содержание молочной и пириновградной кислот было ниже, чем в группе с инфузионной терапией на 18,54–37,43 и 14,63–37,48% ( $p < 0,05$ ), соответственно.

Включение этоксилола в лечение ОП привело к снижению интенсивности процессов липопереокисления, активности ФЛА2, способствовало восстановлению собственного антиоксидантного ферментного потенциала печени (табл. 1). Установлено снижение концентрации диеновых и триеновых конъюгатов по отношению к данным контрольной группы на 22,06–51,14 и 25,64–63,23% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Удельный вес малонового диальдегида, фосфолипазная и каталазная активность на первые сутки после применения этоксилола достоверных отличий от контрольных данных не имели. На третьи и пятые сутки ис-

следования установлено снижение уровня малонового диальдегида относительно контроля на 20,18 и 28,20% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Активность ФЛА2 тканевых структур печени уступала показателю группы со стандартной инфузионной терапией на третьи сутки исследования 42,74% ( $p < 0,05$ ), на пятые – 52,61% ( $p < 0,05$ ). На третьи и пятые сутки исследования каталазная активность падала относительно контроля на 56,71

и 53,10% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Активность супероксиддисмутазы ткани печени на фоне включения в комплексную терапию этоксида была достоверно выше данных группы без коррекции этим антиоксидантом на 28,11–56,79% ( $p < 0,05$ ). Подводя итог, можно отметить, что применение этоксида в комплексной терапии ОП способствовало снижению в ткани печени интенсивности процессов ПОЛ, фосфолипазной ак-

Таблица 1

**Показатели липопероокисления, активности фосфолипазы A<sub>2</sub>, состояния антиоксидантной системы и гипоксии в ткани печени при остром экспериментальном панкреатите на фоне этоксидолотерапии (M±m)**

Показатель	Исходные данные	Группа	Этапы наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
ДК, усл.ед./мг липидов	0,34±0,02	I	0,68±0,06*	0,79±0,05*	0,88±0,03*
		II	0,53±0,04*	0,46±0,03*	0,43±0,02*
ТК, усл.ед./мг липидов	0,17±0,03	I	0,39±0,03*	0,51±0,08*	0,68±0,02*
		II	0,29±0,04*	0,26±0,03*	0,25±0,03*
МДА, нмоль/г белка	4,95±0,23	I	5,88±0,29*	7,88±0,38*	7,27±0,21*
		II	5,42±0,20*	6,29±0,24*	5,22±0,19
Фосфолипаза A <sub>2</sub> , мкмоль/с/г белка	0,94±	I	1,88±0,19*	2,55±0,37*	2,68±0,14*
		II	1,59±0,17*	1,46±0,16*	1,27±0,15*
Каталаза, мг H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /мин/г белка	2,38±0,13	I	2,51±0,15	3,95±0,48*	4,67±0,18*
		II	2,43±0,14	1,71±0,16*	2,19±0,12
СОД, усл. ед.	15,76±0,68	I	10,14±0,37*	9,28±0,56*	12,24±0,55*
		II	13,62±0,43*	14,55±0,49*	15,68±0,66

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  $p < 0,05$ .

Table 1

**The indicators of lipoperoxidations, activities of phospholipase A<sub>2</sub>, conditions on antioxidant systems and hypoxia in hepatic tissues for acute experimental pancreatitis on the background of the etoxidolotherapy (M±m)**

Indicator	Starting data	Group	Stage of studies		
			first day	third day	fifth day
DC, con.ed./mg of lipids	0,34±0,02	I	0,68±0,06*	0,79±0,05*	0,88±0,03*
		II	0,53±0,04*	0,46±0,03*	0,43±0,02*
TC, con.ed./mg of lipids	0,17±0,03	I	0,39±0,03*	0,51±0,08*	0,68±0,02*
		II	0,29±0,04*	0,26±0,03*	0,25±0,03*
MDA, nmol/g of proteins	4,95±0,23	I	5,88±0,29*	7,88±0,38*	7,27±0,21*
		II	5,42±0,20*	6,29±0,24*	5,22±0,19
Phospholipase A <sub>2</sub> , μmol/s/g of proteins	0,94±	I	1,88±0,19*	2,55±0,37*	2,68±0,14*
		II	1,59±0,17*	1,46±0,16*	1,27±0,15*
Katalase, mg H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /min/g of proteins	2,38±0,13	I	2,51±0,15	3,95±0,48*	4,67±0,18*
		II	2,43±0,14	1,71±0,16*	2,19±0,12
SOD, con. ed.	15,76±0,68	I	10,14±0,37*	9,28±0,56*	12,24±0,55*
		II	13,62±0,43*	14,55±0,49*	15,68±0,66

Annotation: DC – diens of conjugate; TC – triens of conjugate; MDA – malons of dialdegids; SOD – superoxiddismytase. Here and further: I – control group; II – experimental group; \* – authenticity of changings relatively on the initial dates at  $p < 0,05$ ; bold type – authenticity of changings relatively on the control dates at  $p < 0,05$ .

тивности и нормализации активности антиоксидантных ферментов уже с первых суток лечения. Введение препарата позволило корригировать явления гипоксии в тканевых структурах органа. Данный эффект можно рассматривать как один из патогенетических механизмов нормализации липидного состава ткани печени.

Исследование липидного состава тканевых структур печени при ОП на фоне коррекции этоксиолом показало следующие результаты (табл. 2).

Экспериментально установлено, что уровень суммарных фосфолипидов повышался относительно контрольных данных на первые и третьи сутки на 21,87 и 16,93% ( $p < 0,05$ ), соответственно. На заключительном этапе наблюдения показатель суммарных фосфолипидов статистически значимых отличий от такового в контрольной группе исследований не имел. Содержание холестерина на первые и пятые сутки эксперимента незначительно увеличивалось, достоверно не отличаясь от контрольных данных. На третьи

сутки установлено достоверное возрастание концентрации холестерина в тканевых структурах печени, которая была выше контроля на 12,55% ( $p < 0,05$ ). Исследования показали, что удельный вес эфиров холестерина в ткани органа на первые сутки с коррекцией этоксиолом был ниже контроля на 8,40% ( $p < 0,05$ ). На третьи сутки их концентрация была ниже контрольных показателей на 20,43% ( $p < 0,05$ ). К пятым суткам наблюдения уровень эфиров холестерина несколько снижался и продолжал уступать контролю 28,35% ( $p < 0,05$ ). Концентрация моноацилглицеролов на всех этапах динамического наблюдения статистически значимых отличий от контрольных показателей не имела. Уровень диацилглицеролов в ткани печени был достоверно выше показателей группы с традиционной терапией на 19,98–80,78% ( $p < 0,05$ ), максимально возрастающая на конечном этапе исследования. Содержание триацилглицеролов было ниже контрольных данных на первые сутки комплексного лечения с включени-

Таблица 2

*Динамика показателей состава липидов (% от общего содержания липидов) в ткани печени при остром экспериментальном панкреатите на фоне этоксиолотерапии ( $M \pm m$ )*

Показатель	Исходные данные	Группа	Этапы наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
СФ	29,58±1,23	I	21,54±0,82*	23,45±1,21*	27,27±1,16
		II	26,25±0,94*	27,42±0,95	29,53±1,14
МАГ	2,38±0,19	I	2,98±0,17*	2,00±0,18*	2,61±0,21
		II	2,76±0,16*	2,32±0,22	2,55±0,18
ХЛ	25,93±1,07	I	25,74±1,22	20,95±1,46*	27,87±1,55
		II	25,81±1,23	23,58±1,14*	27,91±1,56
ДАГ	12,18±1,03	I	8,21±0,59*	8,03±1,01*	5,67±0,55*
		II	9,85±0,62*	10,21±0,75*	10,25±0,88*
СЖК	3,42±0,31	I	8,63±0,57*	8,71±0,36*	3,92±0,24
		II	5,97±0,48*	5,44±0,43*	3,51±0,33
ТАГ	11,57±0,95	I	13,74±0,65*	13,41±0,93	12,13±0,46
		II	11,81±0,95	12,37±0,81	11,54±0,61
ЭХЛ	14,94±0,83	I	19,16±0,76*	23,45±1,12*	20,53±0,64*
		II	17,55±0,54*	18,66±0,77*	14,71±0,79
ЛФ	0,52±0,18	I	3,45±0,36*	4,62±0,22*	3,25±0,19*
		II	2,81±0,15*	3,53±0,38*	1,74±0,21*
СМ	16,48±0,52	I	13,93±0,39*	5,37±0,42*	13,51±0,45*
		II	14,25±0,44*	8,06±0,36*	14,11±0,36*
ФХ	43,28±1,16	I	28,77±0,88*	32,36±1,05*	31,19±1,01*
		II	39,74±1,12*	39,68±1,14*	42,88±1,15
ФС	5,71±0,18	I	10,10±0,26*	10,32±0,27*	13,13±0,22*
		II	7,88±0,19*	8,51±0,24*	8,64±0,25*
ФИ	8,66±0,62	I	6,82±0,44*	7,03±0,54*	12,84±0,87*
		II	7,81±0,53	7,55±0,54	8,61±0,60
ФЭА	25,35±0,98	I	36,93±1,07*	40,30±1,09*	26,08±0,92
		II	27,51±0,95*	32,67±1,04*	24,02±0,89

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 холестерина.

ем этоксида на 14,05% ( $p < 0,05$ ). На последующих этапах наблюдения уровень триацилглицеролов достоверных отличий от контроля не имел. В ходе эксперимента было установлено уменьшение уровня свободных жирных кислот тканевых структур печени при ОП с коррекцией этоксидолом относительно контроля на первые и третьи сутки на 30,82 и 37,54% ( $p < 0,05$ ), соответственно. На конечном этапе исследования концентрация свободных жирных кислот была сопоставима с контролем. Изменения претерпевал также качественный состав фосфолипидов. Удельный вес лизофосфолипидов в ткани пораженного органа, по сравнению с контрольными данными, был снижен на всех этапах наблюдения на 18,55–46,46% ( $p < 0,05$ ). Установлено, что уровень сфингомиелина на первые и пятые сутки наблюдения достоверных отличий по отношению к контролю не имел. На третьи сутки эксперимента концентрация сфингомиелина повышалась на 50,09% ( $p < 0,05$ ). Экспериментально установлено,

что с включением в комплексное лечение этоксида значения фосфатидилхолина достоверно возросли относительно контрольных данных на всех этапах исследования на 22,62–38,13% ( $p < 0,05$ ). Содержание фосфатидилсерина на фоне этоксидолотерапии было ниже контрольных значений на всех этапах наблюдения на 17,54–34,20% ( $p < 0,05$ ). При изучении уровня фосфатидилинозита обнаружено, что на третьи сутки данный показатель статистически значимо от контроля не отличался, на первые сутки динамического наблюдения содержание фосфатидилинозита повышалось на 14,52% ( $p < 0,05$ ), на пятые – падало на 32,94% ( $p < 0,05$ ) относительно контроля. Уровень фосфатидилэтаноламина в ткани печени достоверно уступал контролю на всех этапах исследования 7,90–25,51% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, применение этоксида способствует ограничению расстройств липидного обмена в тканевых структурах печени, что проявляется более быстрой нормализацией как количественного, так и

Table 2

*The dynamics of indicators at the composition of lipids (% of general substance of lipids) in hepatic tissues for acute experimental pancreatitis on the back-cloth of the etoxidolotherapy ( $M \pm m$ )*

Indicator	Starting data	Group	Stage of studies		
			first day	third day	fifth day
SP	29,58±1,23	I	21,54±0,82*	23,45±1,21*	27,27±1,16
		II	26,25±0,94*	27,42±0,95	29,53±1,14
MAG	2,38±0,19	I	2,98±0,17*	2,00±0,18*	2,61±0,21
		II	2,76±0,16*	2,32±0,22	2,55±0,18
CL	25,93±1,07	I	25,74±1,22	20,95±1,46*	27,87±1,55
		II	25,81±1,23	23,58±1,14*	27,91±1,56
DAG	12,18±1,03	I	8,21±0,59*	8,03±1,01*	5,67±0,55*
		II	9,85±0,62*	10,21±0,75*	10,25±0,88*
FRA	3,42±0,31	I	8,63±0,57*	8,71±0,36*	3,92±0,24
		II	5,97±0,48*	5,44±0,43*	3,51±0,33
TAG	11,57±0,95	I	13,74±0,65*	13,41±0,93	12,13±0,46
		II	11,81±0,95	12,37±0,81	11,54±0,61
ECL	14,94±0,83	I	19,16±0,76*	23,45±1,12*	20,53±0,64*
		II	17,55±0,54*	18,66±0,77*	14,71±0,79
LP	0,52±0,18	I	3,45±0,36*	4,62±0,22*	3,25±0,19*
		II	2,81±0,15*	3,53±0,38*	1,74±0,21*
SM	16,48±0,52	I	13,93±0,39*	5,37±0,42*	13,51±0,45*
		II	14,25±0,44*	8,06±0,36*	14,11±0,36*
PC	43,28±1,16	I	28,77±0,88*	32,36±1,05*	31,19±1,01*
		II	39,74±1,12*	39,68±1,14*	42,88±1,15
PS	5,71±0,18	I	10,10±0,26*	10,32±0,27*	13,13±0,22*
		II	7,88±0,19*	8,51±0,24*	8,64±0,25*
PI	8,66±0,62	I	6,82±0,44*	7,03±0,54*	12,84±0,87*
		II	7,81±0,53	7,55±0,54	8,61±0,60
PEA	25,35±0,98	I	36,93±1,07*	40,30±1,09*	26,08±0,92
		II	27,51±0,95*	32,67±1,04*	24,02±0,89

Annotation: DAG – diacylglycerols; LP – lysophospholipids; MAG – monoacylglycerols; FRA – freedom of acids rich; SM – sphingomielin; SP – total of phospholipids; TAG – triacylglycerols; PI – phosphatidilinosit; PS – phosphatidilserin; PC – phosphatidilcholin; PEA – phosphatidiletanolamin; CL – cholesterol; ECL – ethers of cholesterol.

качественного состава липидов, и подтверждает выраженный мембранопротекторный эффект препарата. Подчеркнем, что положительный достоверный эффект антиоксиданта обнаруживается уже после первого применения, а начиная с третьих суток многие показатели фосфолипидного состава биомембран клеток печени соответствовали норме (суммарные фосфолипиды, холестерол, моно-, триацилглицеролы, фосфатидилхолин, фосфатидилинозит).

### Заключение

На фоне острого воспалительного процесса в поджелудочной железе и усиления панкреатогенной ферментативной активности плазмы крови происходит поражение смежных органов и систем организма, в нашем случае – печени. Одной из причин прогрессирования и генерализации воспалительного процесса в брюшной полости и формирования острой печеночной недостаточности выступает разбалансировка липидного метаболизма в клеточных структурах органа. Развитие мембранодеструктивных процессов в ткани печени обусловлено бесконтрольным течением свободнорадикальных реакций, приводящих к инициации ПОЛ клеточных мембран и активации липолитических ферментов, где наибольшее значение имеет ФЛА2. Данные изменения протекают на фоне глубо-

кой депрессии антиоксидантных ферментных систем. Эти патологические процессы вкуче усугубляют состояние организма и создают благоприятный фон для дальнейшего прогрессирования эндогенной интоксикации с вовлечением новых органов в порочный круг нарушенного метаболизма.

Учитывая ведущую роль процессов ПОЛ и активации ФЛА2 в развитии клеточно-деструктивных явлений, патогенетически обоснованной является терапия с антиоксидантным составляющим, так как традиционное лечение не способно влиять на основные патогенетические звенья этой грозной патологии. Опытным путем выявлено, что антиоксидант этоксидол вызывает быстрое (уже с первых суток применения) и значительное ингибирование процессов ПОЛ тканевых структур печени. Важным патогенетическим эффектом препарата является снижение в исследуемой ткани активности ФЛА2 и повышение собственной антиоксидантной защиты, что и обуславливает выраженное мембранопротекторное действие этоксидола.

В целом, данные проведенного исследования не только вносят определенный вклад в совершенствование терапии больных ОП, но и позволяют расширить знания о механизмах его угрожающего прогрессирования за счет вовлечения в патологический процесс органов-мишеней.

### Список литературы

1. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей (Серия «Современная медицина»). СПб.: Питер 2000 320.
2. Власов А.П., Крылов В.Г., Тарасова Т.В. 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. Мембрано-дестабилизирующие явления при токсическом повреждении легких и сердца и их коррекция. М.: Наука 2010. 328.
5. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А. Диагностика и лечение острого панкреатита. М.: ВИДАР, 2013; 382.
6. Савельев В.С. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости. М.: Триада-Х, 2004; 640.
7. Сернов Л.Н., Кесарев О.Г., Скачилова С.Я. Исследование по созданию оригинального кардиопротективного средства этоксидол. Материалы XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва 2008; 700.
8. Cheng Y.J., Yang B.C., Hsieh W.C. Enhancement of TNF-alpha expression does not trigger apoptosis upon exposure of glial cells to lead and lipopolysaccharide. Toxicology 2002; 178: 3: 183-191.

Поступила 23.05.2015

### References

1. Vashetko R.V., Tolstoy A.D., Kurygin A.A. [i dr.]. Ostryi pankreatit i travmy podjeludochnoi gelezy: rukovodstvo dlja vrachei (Serija «Sovremennaja medicina»). – SPb.: Piter 2000; 320.
2. Vlasov A.P., Krylov V.G., Tarasova T.V. [i dr.]. Lipidmodificirujuwij komponent v patogeneticheskoj terapii. M.: Nauka, 2008. 374.
3. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Krylov V.G. Sistemnyj lipidnyj distress-sindrom v hirurgii. M.: Nauka, 2009. – 224 s.
4. Vlasov A.P., Tarasova T.V., Trofimov V.A. [i dr.]. Membranodestabilizirujuwie javlenija pri toksicheskom povrezhdenii legkih i serdca i ih korrekciya. M.: Nauka, 2010. 328 s.
5. Ermolov A.S., Ivanov P.A., Blagovestnov D. A. [i dr.]. Diagnostika i lechenie ostrogo pancreatita. M.: VIDAR, 2013. 382 s.
6. Savel'ev V.S. Rukovodstvo po neotlognoj hirurgii organov brjushnoi polosti. M.: Triada-X, 2004. 640.
7. Sernov L.N., Kesarev O.G., Skachilova S.Y. [i dr.]. Issledovanie po sozdanie originalnogo kardioprotektivnogo sredstva etoksidol. Materialy XV Rossijskogo nathionalnogo kongressa «Chelovek i lekarstvo». Moskva. 2008. 700.
8. Cheng Y.J., Yang B.C., Hsieh W.C. [et al.]. Enhancement of TNF-alpha expression does not trigger apoptosis upon exposure of glial cells to lead and lipopolysaccharide. Toxicology. 2002; 178: 3: 183-191.

Recieved 23.05.2015

### Информация об авторах

1. Власов Алексей Петрович – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской хирургии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; e-mail: vap.61@yandex.ru
2. Саксин Алексей Алексеевич – к.м.н., докторант кафедры факультетской хирургии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; e-mail: saxin.alexei1985@yandex.ru.
3. Анаскин Сергей Геннадьевич – к.м.н., доцент, зав. кафедрой хирургических болезней медицинского факультета Обнинского института атомной энергетики (директор проф. В.И. Ярыгин). E-mail: asg.72@list.ru.
4. Волкова Мария Владимировна – аспирант кафедры факультетской хирургии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; e-mail: mvvolk.1987@yandex.ru.
5. Ярусова Вера Викторовна – аспирант кафедры факультетской хирургии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; e-mail: yvv.asp87@rambler.ru.
6. Малахова Оксана Сергеевна – аспирант кафедры факультетской хирургии Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева; e-mail: docm.88@yandex.ru.

### Information about the Authors

1. Vlasov Alexei Petrovich –DM, professor, the head of faculty surgery department Mordovian N.P. Ogareva State University; e-mail: vap.61@yandex.ru
2. Saksin Alexei Alexeevich –CM, candidate for a doctor's degree of faculty surgery department Mordovian N.P. Ogareva State University; e-mail: saxin.alexei1985@yandex.ru
3. Anaskin Sergei Gennadievich – CM, reader, the head of surgical diseases department medical faculty of the atomic energetic institute of Obninsk; e-mail: asg.72@list.ru
4. Volkova Maria Vladimirovna – postgraduate student of faculty surgery department Mordovian N.P. Ogareva State University; e-mail: mvvolk.1987@yandex.ru
5. Yarusova Vera Viktorovna – postgraduate student of faculty surgery department Mordovian N.P. Ogareva State University; e-mail: yvv.asp87@rambler.ru
6. Malachova Oksana Sergeevna – postgraduate student of faculty surgery department Mordovian N.P. Ogareva State University, e-mail: docm.88@yandex.ru