

УДК 616.37-002-085

МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ В КОРРЕКЦИИ ЭНТЕРАЛЬНЫХ ПАНКРЕАТОГЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ

**Власов А.П., Саксин А.А., Рузавина А.В., Гуляева Л.А.,
Николаев Е.А., Матвеева М.В.**

ГОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

Установлено, что морфофункциональные изменения в тонкой кишке при остром панкреатите сопряжены с нарушениями липидного метаболизма ее тканевых структур. Использование мембранопротектора реамберина в терапии острого панкреатита отечной формы способствует уменьшению интестинальных нарушений. Позитивный эффект препарата обусловлен его способностью восстанавливать липидный метаболизм, микроциркуляцию, трофику тканевых структур тонкой кишки.

Ключевые слова: острый панкреатит, реамберин, липиды, кишечник

THE MEMBRANOPROTECTOR THERAPY IN CORRECTION OF ENTERAL PANCREATOGENETIC DAMAGES

Vlasov A.P., Saksin A.A., Rouzavina A.V., Goulaeva L.A., Nickolaev E.A., Matveeva M.V.

GOU VPO «Mordovian N.P. Ogareva State University», Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

It is found that the morphofunctional changes in small intestine in the acute pancreatitis are associated with breaches in lipid metabolism its tissue structures. The employment of membranoprotector reamberin in the therapy of acute pancreatitis dropsical forms to conducive reduction of intestinal breaches how. The positive effect of the preparation is due its ability to the rehabilitate of lipid metabolism, microcirculation, trophic of small intestine tissue structures.

Keywords: acute pancreatitis, reamberin, lipids, intestine

Среди различных видов ургентных заболеваний органов брюшной полости летальность при остром панкреатите является самой высокой [2]. По данным литературы, в последнее время наблюдается тенденция к росту заболеваемости острым панкреатитом [1, 3, 4]. Возникающие на самых ранних стадиях заболевания микроциркуляторные изменения [5], как правило, приводят к накоплению продуктов незавершенного метаболизма, нарастанию ацидоза и гипоксии, повышению концентрации протеолитических и липолитических ферментов, вазоактивных веществ и продуктов их обмена. Одним из первых в патологический процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт, запускается механизм системного поражения [6]. В формировании кишечной недостаточности важную роль играют прогрессирующие процессы перекисного окисления липидов и явления гипоксии, являющиеся основными патогенетическими факторами поражения органов и систем [7]. Таким образом, становится очевидным, что предупреждение прогрессирования интестинальных нарушений при остром панкреатите возможно путем влияния на каскад патогенетических реакций, участвующих в трофике тканей органа.

Цель исследования: в эксперименте изучить эффекты мембранопротектора реамберина в коррекции интестинальных нарушений при остром панкреатите.

Материал и методы исследования

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 острого панкреатита. Исследовали патоморфологические явления на макро- и микроскопическом уровне в тонкой кишке. В тканевых структурах кишечника определяли качественный и количественный состав липидов, содержание молочной и пировиноградной кислот, перекисное окисление липидов, активность фосфолипазы A_2 . Функциональное состояние ткани оценивали по транскапиллярному обмену и биоэнергетике.

Во второй (опытной) группе (18 собак) моделировали отечную форму острого панкреатита и определяли изучаемые показатели на фоне применения реамберина в комплексе с инфузионной терапией.

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

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 (1-е, 3-и и 5-е сутки) животным производили релапаротомию, изучали биоэнергетику, микроциркуляцию тонкой кишки, выполняли забор венозной крови, производили биопсию ткани. Затем на аутопсии оценивали состояние слизистой оболочки тонкой кишки, определяли характер ее повреждений. 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). Во второй группе в комплексную терапию включали внутривенные введения 5%-го раствора реамберина (15 мл/кг).

В работе применялись следующие методы исследования: макроскопическая оценка органов и тканей при проведении лапаротомии и релапаротомии; определение вено-венозного градиента по методу Лендиса; изменение гистогематической проницаемости регистрировалось по капиллярной фильтрации (F, мл) и потере белка (K, %); регистрация окислительно-восстановительного потенциала (редокс-потенциала) для изучения электрогенеза тканей на универсальном ионнометре ЭВ-74; измерение коэффициента диффузии кислорода в ткани на основе учета темпа падения диффузного тока восстановления по уравнению И.М. Эпштейна; 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 A_2 титриметрическим методом; определение активности каталазы фотометрическим методом; оценку содержания пировиноградной кислоты производили при проведении реакции с 2,4-динитрофенилгидразином, молочной кислоты – с параоксидифенилом; уровень эндотоксемии оценивали по содержанию молекул средней массы в сыворотке крови, а также по уровню общей и эффективной концентрации альбумина в сыворотке крови 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 исследования и их обсуждение

Полученные в контрольной группе животных результаты свидетельствуют о том, что при остром экспериментальном панкреатите функционально-метаболические параметры тонкой кишки существенно изменяются.

Интраоперационно при релапаротомии петли кишечника были вздуты, их серозная оболочка бледно-синюшного цвета, сосуды расширены. При макроскопическом исследовании слизистой оболочки кишечника на аутопсии выявлялась ее сглаженность, атрофия, бледность, местами с наличием структурных дефектов в виде кровоизлияний, эрозий и язв, что является подтверждением активизации и прогрессирования патомор-

фологических процессов в тканевых структурах органа.

Изучение функционального статуса тонкой кишки показало, что при остром панкреатите нарушается трофика и электрогенез ткани органа. Было зафиксировано достоверное падение окислительно-восстановительного потенциала тканевых структур тонкой кишки на 45,8–106,8% ($p < 0,05$); снижение коэффициента диффузии кислорода на 36,4–94,2% ($p < 0,05$) на фоне повышения проницаемости ткани для белка и капиллярного фильтрата. Указанные расстройства развивались уже на первые сутки патологического процесса.

Одним из ключевых патогенетических механизмов расстройств энергообеспечивающих окислительно-восстановительных реакций выступает системная тканевая гипоксия со всеми ее сложными метаболическими последствиями. Установлено, что содержание пировиноградной и молочной кислот в тканевых структурах тонкой кишки в динамике патологического процесса существенно возрастало (на 23,9–59,1 и 42,3–159,6% ($p < 0,05$) соответственно), что свидетельствует о прогрессировании гипоксии в изучаемом органе.

В условиях гипоксии, ацидоза и фокальной недостаточности энергии отмечена резкая интенсификация в клетках процессов перекисного окисления липидов. Нарушение сбалансированности процессов липопереокисления и антиоксидантного потенциала приводит к увеличению токсических метаболитов и напряжению в системе их нейтрализации, что проявилось в существенном повышении содержания малонового диальдегида в тканевых структурах тонкой кишки на 120,3–238,5% ($p < 0,05$). Отмечено увеличение содержания диеновых конъюгатов на 115,8–168,4% ($p < 0,05$).

Между активностью фосфолипазы A_2 и пероксидацией липидов существует определенная взаимосвязь, что нашло подтверждение в виде роста активности фермента в тканевых структурах тонкой кишки на 93,6–128,9% ($p < 0,05$).

Свободно-радикальные процессы перекисного окисления липидов и фосфолипаза A_2 в случае гиперактивизации приводят к значительным перестройкам липидного состава клеточных мембран, что, несомненно, не может не отражаться на функциональной активности последних.

При остром панкреатите в тканевых структурах тонкой кишки возникают существенные количественные и качественные изменения состава липидов: отмечалось увеличение содержания моноацилглицеролов на 49,9–91,0% ($p < 0,05$), диацилглицеро-

лов – на 21,1–57,2% ($p < 0,05$), эфиров холестерина – на 19,6% ($p < 0,05$), триацилглицеролов – на 50,8–111,0% ($p < 0,05$), лизофосфолипидов – на 152,3–207,1% ($p < 0,05$), фосфатидилинозита – на 14,9–63,1% ($p < 0,05$), фосфатидилэтаноламина – на 59,0–63,5% ($m < 0,05$), свободных жирных кислот – на 23,7–28,2% ($p < 0,05$), снижение уровня суммарных фосфолипидов на 10,8–12,7% ($p < 0,05$), сфингомиелина – на 8,3–10,1% ($p < 0,05$), фосфатидилхолина – на 22,5–26,6% ($p < 0,05$), фосфатидилсерина – на 12,7–20,4% ($p < 0,05$).

Таким образом, при остром панкреатите липидный метаболизм ткани тонкой кишки подвергался значительным модификациям. Сопряженность липидных дестабилизаций с динамикой макроскопических и функциональных изменений тканевых структур кишечника ($r = 0,62–0,88$) в очередной раз подтверждает патогенетическую важность мембранодеструктивных процессов в органе при остром панкреатите и раскрывает некоторые механизмы формирования интестинальных нарушений.

С учетом определения роли тканевой гипоксии и расстройств липидного гомеостаза в патогенезе интестинальных нарушений при остром панкреатите целесообразным

представляется исследование эффективности реамберина, обладающего антигипоксическим и антиоксидантным действием.

В процессе комплексной терапии с применением реамберина при релапаротомии и макроскопии выявлено, что воспалительный процесс в стенке тонкой кишки претерпевал обратное развитие быстрее, чем в контрольной группе. В кишечнике достоверно снижалось количество точечных кровоизлияний, эрозий и язв. Полученные данные свидетельствовали о прекращении прогрессирования деструктивных процессов в тканевых структурах тонкой кишки, выявляя существенное энтеропротекторное действие реамберина при лечении острого панкреатита.

Исследования показали коррекцию выраженных нарушений трофики и электрогенеза ткани тонкой кишки, что проявилось, по сравнению с контролем, в росте окислительно-восстановительного потенциала на 13,1–23,6% ($p < 0,05$), коэффициента диффузии кислорода – на 31,3–73,1% ($p < 0,05$), в снижении повышенной в условиях патологического процесса проницаемости исследуемой ткани для белка и капиллярного фильтрата на 18,5–32,4% ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели функционального состояния тонкой кишки при остром экспериментальном панкреатите на фоне реамберинотерапии ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	Группа	Этапы послеоперационного наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
ОВП, мВ	$-31,32 \pm 1,29$	I	$-64,76 \pm 2,58^*$	$-52,74 \pm 2,53^*$	$-45,67 \pm 2,56^*$
		II	$-56,29 \pm 2,33^*$	$-40,31 \pm 2,27^*$	$-37,55 \pm 2,08^*$
КФ, мл	$2,39 \pm 0,12$	I	$14,19 \pm 0,71^*$	$8,37 \pm 0,46^*$	$5,48 \pm 0,53^*$
		II	$11,49 \pm 0,52^*$	$4,98 \pm 0,54^*$	$3,63 \pm 0,27^*$
ПБ, %	$1,67 \pm 0,08$	I	$7,47 \pm 0,28^*$	$6,39 \pm 0,42^*$	$3,36 \pm 0,14^*$
		II	$6,09 \pm 0,31^*$	$5,12 \pm 0,34^*$	$2,27 \pm 0,15^*$
КДК, $(\text{см}^2/\text{с}) \cdot 10^{-2}$	$3,27 \pm 0,13$	I	$0,19 \pm 0,04^*$	$0,78 \pm 0,05^*$	$2,08 \pm 0,12^*$
		II	$0,31 \pm 0,05^*$	$1,35 \pm 0,08^*$	$2,73 \pm 0,14^*$

Примечание: ОВП – окислительно-восстановительный потенциал; КФ – капиллярный фильтрат; ПБ – потеря белка; КДК – коэффициент диффузии кислорода. 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 $p < 0,05$.

Исследование влияния реамберина на выраженность липоперекисления и активность фосфолипазы A_2 в ткани тонкой кишки показало, что использование препарата в терапии острого панкреатита способствовало, по сравнению с контролем, уменьшению в ткани интенсивности процессов перекисного окисления липидов на 14,0–38,7% ($p < 0,05$) и фосфолипазной активности на 15,7–22,9% ($p < 0,05$) (табл. 2).

Следует отметить также антигипоксическое действие реамберина по снижению содержания маркеров кислородной недостаточности в ткани тонкой кишки, которое проявлялось уже с третьих суток терапии острого панкреатита, когда установлено понижение уровней пирувата и лактата на 19,6 и 27,1% ($p < 0,05$) соответственно.

Экспериментальные исследования показали эффективность реамберина в кор-

рекции липидного состава биомембран клеточных структур кишечной стенки. Так, по сравнению с контролем, отмечено снижение содержания свободных жирных кислот на 14,3–22,2% ($p < 0,05$),

моноацилглицеролов – на 17,7–25,2% ($p < 0,05$), триацилглицеролов – на 16,0–23,5% ($p < 0,05$), лизофосфолипидов – на 13,2–39,7% и фосфатидилэтаноламина – на 11,9–14,1% ($p < 0,05$).

Таблица 2

Перекисное окисление липидов, активность фосфолипазы A_2 и состояние антиоксидантной системы в ткани тонкой кишки при остром экспериментальном панкреатите на фоне реамберинотерапии ($M \pm m$)

Показатель	Исходные данные	Группа	Этапы послеоперационного наблюдения		
			1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
ДК, усл. ед./мг липидов	0,19 ± 0,02	I	0,51 ± 0,04*	0,48 ± 0,03*	0,41 ± 0,03*
		II	0,42 ± 0,04*	0,37 ± 0,01*	0,28 ± 0,02*
ТК, усл. ед./мг липидов	0,15 ± 0,02	I	0,37 ± 0,03*	0,29 ± 0,02*	0,31 ± 0,02*
		II	0,31 ± 0,05*	0,18 ± 0,02*	0,19 ± 0,01*
МДА, нМоль/г белка	8,34 ± 0,56	I	28,23 ± 0,87*	23,66 ± 0,75*	18,37 ± 0,61*
		II	24,12 ± 0,63*	20,34 ± 0,72*	13,63 ± 0,52*
ФЛА ₂ , мкмоль/с/г белка	1,56 ± 0,08	I	3,57 ± 0,19*	3,27 ± 0,16*	3,02 ± 0,14*
		II	3,01 ± 0,14*	2,52 ± 0,21*	2,36 ± 0,17*
СОД, усл. ед.	12,17 ± 0,43	I	2,71 ± 0,17*	4,88 ± 0,20*	5,86 ± 0,31*
		II	3,49 ± 0,22*	5,64 ± 0,32*	8,71 ± 0,62*

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты; ТК – триеновые конъюгаты; МДА – малоновый диальдегид; ФЛА₂ – фосфолипаза A_2 ; СОД – супероксиддисмутаза.

Таким образом, применение реамберина в терапии острого панкреатита показало высокую его эффективность, что проявлялось в значительном улучшении микроциркуляции, снижением гипоксии, процессов липоперекисления и фосфолипазной активности ткани кишечника, восстановление транскапиллярного обмена и липидного метаболизма. Результатом указанного явилось более быстрое купирование морфофункциональных расстройств тонкой кишки. Подчеркнем, что положительное действие препарата отмечено и по отношению поджелудочной железы.

Заключение

Высокая эффективность реамберина в предупреждении прогрессирования интестинальных нарушений при остром панкреатите реализуется за счет уменьшения выраженности альтерирующих процессов в кишечнике. В основе положительного эффекта препарата лежит его способность восстанавливать (ограничивать нарушения) липидный состав биомембран клеточных структур кишечника (мембранопротекторное действие) за счет снижения интенсивности процессов перекисного окисления липидов, активности фосфолипазы A_2 , явлений гипоксии. Мембраностабилизирующее действие обуславливало улучшение микроциркуляции и трофики тканей органа, что и способствовало оптимизации процессов их энергообеспечения.

Список литературы

1. Власов А.П. Модификация обмена липидов при панкреатите под влиянием мексидола / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Т.В. Тарасова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66, № 1. – С. 40–45.
2. Власов А.П. Системный липидный дистресс-синдром при панкреатите / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Т.В. Тарасова. – Саранск: Тип. «Красн. Окт.», 2004. – 316 с.
3. Власов А.П. Липидмодифицирующий компонент в патогенетической терапии / А.П. Власов, В.Г. Крылов, Т.В. Тарасова [и др.]. – М.: Наука, 2008. – 374 с.
4. Власов А.П. Мембранодестабилизирующие явления при токсическом повреждении легких и сердца и их коррекция / А.П. Власов, Т.В. Тарасова, В.А. Трофимов [и др.]. – М.: Наука, 2010. – 328 с.
5. Ерюхин И.А. Хирургические инфекции / И.А. Ерюхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников // Руководство. «Питер». – 2003. – С. 853.
6. Billing A. Peritonitisbehandlung mit der Etappenlavage (EL): Prognosekriterien und Behandlungsverlauf / A. Billing, D. Frohlich, O. Mialkowskyj [et al.] // Langenbecks. Arch. Chir. – 1992. – Bd. 377, No 5. – S. 305–313.
7. Cheng Y.J. Enhancement of TNF-alpha expression does not trigger apoptosis upon exposure of glial cells to lead and lipopolysaccharide / Y.J. Cheng, B.C. Yang, W.C. Hsieh [et al.] // Toxicology. – 2002. – Vol. 178, №3. – P. 183–191.

Рецензенты:

Чибисов С.М., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии медицинского факультета Российского университета дружбы народов, г. Москва;

Мидленко В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск.