

# ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФОСФОЛИПИДЫ, ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, М. Е. Можелин, И. В. Суходоло<sup>1</sup>

Гепатопротективные средства, содержащие фосфолипиды, – эплир и эссенциале улучшают при экспериментальном остром панкреатите у крыс метаболизм, функции и гистологическое строение поджелудочной железы и печени. Препараты, оказывая антиоксидантное влияние, снижают в крови активность  $\alpha$ -амилазы, липазы, ферментов печеночного происхождения, содержание креатинина, глюкозы, мочевины, билирубина и липидов. Терапевтический эффект эплира более выражен, чем действие эссенциале.

**Ключевые слова:** экспериментальный острый панкреатит, эплир, эссенциале, поджелудочная железа, печень

### ВВЕДЕНИЕ

Для патогенетического лечения острого панкреатита используют антиферментные, антацидные средства, блокаторы секреторной функции желудка, глюкокортикоиды, препарат соматостатина ланреотид [2, 11]. Несмотря на интенсивную терапию летальность пациентов составляет 10 – 12 % [10]. У 20 – 25 % больных острым панкреатитом развивается печеночная недостаточность, что обосновывает включение гепатопротективных средств в комплексную терапию панкреатита [1, 9].

В настоящей работе рассмотрено влияние оригинального гепатопротектора эплира (комплекс фосфолипидов, сульфолипидов, тетратерпеноидных пигментов озерного илового осадка) [6] в сравнении с действием эссенциале при остром панкреатите у крыс. Эплир рекомендован Фармакологическим комитетом МЗ РФ для клинического применения и промышленного выпуска.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 120 белых крысах-самцах массой 180 – 200 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Острый панкреонекроз вызывали с помощью орошения селезеночной доли поджелудочной железы струей хлорэтила в течение 1 мин [8]. Эплир (30 мг/кг) в виде суспензии на 1 % крахмальной слизи и эссенциале (80 мг/кг) в ампульном растворе вводили в желудок с 3 дня после операции в течение 12 дней. Дозы препаратов являются эффективными терапевтическими [6]. Контролем служили животные, получавшие крахмальную слизь или дистиллированную воду. Хирургическое вмешательство и декапитацию проводили под эфирным наркозом. Оценивали выживаемость крыс, длительность гексеналового сна, ретенцию бромсульфалеина (БСФ). Согласно ранее описанным методикам [7], в сыворотке крови измеряли активность ферментов, содержание креатинина, мочевины, глюкозы, липидов, белка и фракций билирубина, в моче – активность  $\alpha$ -ами-

лазы и количество креатинина. В гомогенатах поджелудочной железы и печени определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) и скорость образования малонового диальдегида (МДА) [3]. Депарафинированные срезы поджелудочной железы и печени окрашивали гематоксилином-эозином, по Маллори и галлоцианином по Эйнарссону [4]. Результаты обрабатывали по параметрическому *t*-критерию Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 3 дня после операции охлаждения поджелудочной железы летальность крыс составляла 15 %, через 14 дней погибало еще 2 % животных. Патогмоничным для острого панкреатита является повышение в крови активности  $\alpha$ -амилазы и липазы — маркеров деструкции ацинусов поджелудочной железы. На 3 – 14-е сутки течения панкреатита активность этих ферментов увеличивалась в 2,7 – 3,4 раза. Содержание креатинина и глюкозы возрастало в 1,4 – 2 раза. Экскреция с мочой  $\alpha$ -амилазы увеличивалась в 1,7 – 1,8 раза, креатинина — снижалась в 1,8 – 2,4 раза (таблица).

Развитие острого воспалительно-некротического процесса в поджелудочной железе сопровождалось нарушением функций печени. В крови крыс, у которых вызывали панкреатит, в 4 – 6 раз повышалась активность ферментов печеночного происхождения — аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, кислой и щелочной фосфатаз; в 1,7 раза увеличивалось содержание мочевины, возникали гипопротейнемия и гиперлипидемия. Ухудшались экскреторная и антиоксидантная функции печени. Содержание в крови общего билирубина возрастало в 1,9 – 2,1 раза, прямого билирубина — в 3,9 – 4,2 раза, наблюдалась выраженная ретенция БСФ. Коэффициент глюкуронирования билирубина, вычисленный как отношение концентрации в крови прямого билирубина к общей концентрации пигмента, снижался до 64 – 66 % (у интактных крыс — 83 %), см. таблицу. Гексеналовый сон

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050, ул. Московский тракт, 2.

Влияние эплира и эссенциале на биохимические показатели при остром панкреатите у крыс ( $M \pm m$ )

Показатели	Интактные животные	Панкреатит		Эплир	Эссенциале
		через 3 дня	через 14 дней		
<i>Сыворотка крови</i>					
$\alpha$ -Амилаза, мккат/л	$7,2 \pm 0,7$	$24,2 \pm 1,6^1$	$21,4 \pm 1,6^1$	$12,4 \pm 1,0^{2,3,4}$	$16,3 \pm 1,1^{2,3}$
Липаза, мккат/л	$14,3 \pm 1,1$	$44,6 \pm 2,4^1$	$38,7 \pm 2,7^1$	$22,4 \pm 1,8^{2,3,4}$	$30,0 \pm 2,2^{2,3}$
Аланинаминотрансфераза, мккат/л	$0,50 \pm 0,02$	$2,98 \pm 0,08^1$	$2,76 \pm 0,07^1$	$1,39 \pm 0,05^{2,3,4}$	$1,95 \pm 0,05^{2,3}$
Аспартатаминотрансфераза, мккат/л	$0,62 \pm 0,02$	$2,53 \pm 0,07^1$	$2,45 \pm 0,08^1$	$1,42 \pm 0,06^{2,3,4}$	$1,87 \pm 0,07^{2,3}$
Кислая фосфатаза, Е/л	$10,8 \pm 0,5$	$44,6 \pm 1,4^1$	$42,8 \pm 1,6^1$	$25,8 \pm 1,4^{2,3,4}$	$31,1 \pm 1,5^{2,3}$
Щелочная фосфатаза, Е/л	$209,7 \pm 7,8$	$982,5 \pm 19,8^1$	$977,6 \pm 18,7^1$	$385,6 \pm 8,6^{2,3,4}$	$469,1 \pm 8,7^{2,3}$
Глюкоза, ммоль/л	$6,2 \pm 0,6$	$10,1 \pm 0,6^1$	$12,4 \pm 1,0^1$	$6,4 \pm 0,5^{2,3}$	$7,4 \pm 0,7^{2,3}$
Креатинин, мкмоль/л	$89,1 \pm 2,4$	$126,2 \pm 3,0^1$	$137,2 \pm 3,1^{1,2}$	$104,2 \pm 2,9^{2,3,4}$	$122,6 \pm 2,6^3$
Билирубин, мкмоль/л:					
общий	$11,0 \pm 0,7$	$21,1 \pm 1,0^1$	$23,5 \pm 1,6^1$	$17,3 \pm 0,8^{2,3}$	$17,8 \pm 0,7^{2,3}$
непрямой	$1,9 \pm 0,1$	$7,5 \pm 0,3^1$	$8,0 \pm 0,2^1$	$3,8 \pm 0,1^{2,3}$	$4,1 \pm 0,2^{2,3}$
Липиды, г/л	$3,8 \pm 0,2$	$13,8 \pm 0,7^1$	$14,1 \pm 0,5^1$	$7,1 \pm 0,4^{2,3,4}$	$8,7 \pm 0,5^{2,3}$
Белок, г/л	$79,7 \pm 2,8$	$52,9 \pm 2,5^1$	$53,2 \pm 2,3^1$	$65,8 \pm 2,1^{2,3}$	$61,1 \pm 2,2^{2,3}$
Мочевина, ммоль/л	$7,8 \pm 0,5$	$13,0 \pm 0,9^1$	$13,2 \pm 0,9^1$	$9,3 \pm 0,8^{2,3}$	$10,7 \pm 0,8$
Ретенция БСФ, %	$2,2 \pm 0,2$	$7,8 \pm 0,6^1$	$13,4 \pm 1,3^{1,2}$	$4,5 \pm 0,2^{2,3}$	$5,2 \pm 0,3^{2,3}$
<i>Моча</i>					
$\alpha$ -Амилаза, мккат/л	$21,4 \pm 0,9$	$36,4 \pm 1,3^1$	$38,5 \pm 1,4^1$	$28,1 \pm 1,3^{2,3}$	$30,3 \pm 1,4^{2,3}$
Креатинин, мкмоль/л	$4,3 \pm 0,6$	$2,4 \pm 0,4^1$	$1,8 \pm 0,3^1$	$3,3 \pm 0,5^3$	$3,1 \pm 0,4^3$
<i>Гомогенат поджелудочной железы</i>					
Диеновые конъюгаты, Е/мг липидов	$0,81 \pm 0,07$	$1,98 \pm 0,14^1$	$2,31 \pm 0,17^1$	$1,42 \pm 0,09^{2,3}$	$1,46 \pm 0,11^{2,3}$
МДА, нмоль/мг белка за 1 мин:					
аскорбатзависимый	$0,26 \pm 0,01$	$1,03 \pm 0,09^1$	$1,11 \pm 0,07^1$	$0,56 \pm 0,04^{2,3}$	$0,63 \pm 0,06^{2,3}$
НАДФ Н-зависимый	$0,45 \pm 0,04$	$1,63 \pm 0,18^1$	$1,82 \pm 0,16^1$	$0,89 \pm 0,08^{2,3}$	$0,98 \pm 0,07^{2,3}$
<i>Гомогенат печени</i>					
Диеновые конъюгаты, Е/мг липидов	$2,64 \pm 0,23$	$6,34 \pm 0,48^1$	$8,13 \pm 0,63^1$	$4,36 \pm 0,27^{2,3}$	$4,43 \pm 0,28^{2,3}$
МДА, нмоль/мг белка за 1 мин:					
аскорбатзависимый	$1,07 \pm 0,07$	$2,61 \pm 0,24^1$	$3,72 \pm 0,26^{1,2}$	$1,63 \pm 0,15^{2,3}$	$1,96 \pm 0,19^3$
НАДФ Н-зависимый	$1,23 \pm 0,09$	$2,91 \pm 0,27^1$	$4,02 \pm 0,33^{1,2}$	$1,85 \pm 0,17^{2,3}$	$2,35 \pm 0,20^3$

**Примечание.** Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) по сравнению: <sup>1</sup> – с интактными животными, <sup>2</sup> – с панкреатитом через 3 дня, <sup>3</sup> – с панкреатитом через 14 дней, <sup>4</sup> – с эссенциале. Представлены средние данные 7 – 9 определений.

удлинялся с  $22,3 \pm 1,2$  мин в норме до  $45,3 \pm 2,4$  мин (3 день) и  $47,5 \pm 2,1$  мин (14 день после операции).

Значительную роль в патогенезе острого панкреатита играет перекисное окисление липидов [5]. В гомогенатах поджелудочной железы крыс содержание ДК повышалось в 2,4 – 2,8 раза, продукция аскорбатзависимого и НАДФ·Н-зависимого МДА ускорялась в 3,6 – 4,3 раза. Липопероксидация активировалась также в печени. В гомогенатах этого органа количество диеновых конъюгатов становилось в 2,4 – 3,1 раза больше, чем в норме, скорость накопления МДА увеличивалась в 2,4 – 3,5 раза (см. таблицу).

На 3-й и 14-й дни после операции в поджелудочной железе возникали отек и воспалительная инфильтрация стромы, гиперемия, тромбоз артерий, фокальные некрозы ацинусов, спазмы и заполнение клеточным

детритом выводных протоков, дистрофические изменения инсулоцитов. В печени определялись дисконплексаия печеночных пластинок, расширение синусоидов, отек вокруг синусоидных пространств, кровоизлияния, лимфоцитарная инфильтрация вокруг портальных трактов, фокальные некрозы гепатоцитов.

Эплир и эссенциале оказывали выраженный терапевтический эффект при остром панкреатите у крыс. Гепатопротективная терапия защищала от гибели всех экспериментальных животных. Препараты снижали в крови активность  $\alpha$ -амилазы и липазы в 1,3 – 1,7 раза по сравнению с ферментативной активностью через 14 дней после повреждения поджелудочной железы, нормализовали содержание глюкозы и креатинина, стимулировали экскрецию креатинина с мочой, уменьшали в 1,3 – 1,4 раза выведение  $\alpha$ -амилазы (см. таблицу).

Эплир снижал в крови активность аминотрансфераз, кислой и щелочной фосфатаз в 1,7 – 2,5 раза, эссенциале уменьшал активность ферментов, поступающих в кровь при цитолизе гепатоцитов, в 1,3 – 2,1 раза. При введении гепатопротекторов концентрация мочевины в крови снижалась в 1,2 – 1,4 раза, содержание общего билирубина становилось в 1,3 – 1,4 раза, его непрямо́й фракции — в 1,9 – 2,1 раза меньше, чем у животных с острым панкреатитом, оставленных без лечения. Препараты ослабляли гипопротеинемию и гиперлипидемию. Коэффициент глюкуронирования билирубина возрастал на фоне терапии до 76 – 77 %, гексеналовый сон укорачивался до  $31,5 \pm 3,1$  мин (эплир) и  $30,2 \pm 2,9$  мин (эссенциале), экскреция БСФ ускорялась в 3,4 раза.

Гепатопротекторы фосфолипидной природы проявили при экспериментальном остром панкреатите выраженные антиоксидантные свойства. Они уменьшали содержание ДК в поджелудочной железе в 1,6 раза, в печени — в 1,8 – 1,9 раза, значительно сдерживали в гомогенатах этих органов продукцию аскорбат- и НАДФ Н-зависимого МДА (см. таблицу). У защищенных эплиром и эссенциале животных в строении поджелудочной железы наблюдался умеренный отек, ацинусы и эндокринная паренхима имели нормальное строение. В периферических зонах печени отмечалась гиперемия синусоидных капилляров, вокруг портальных трактов сохранялась незначительная лимфоцитарная инфильтрация, гепатоциты выглядели так же, как у интактных крыс.

Таким образом, гепатопротективные средства, содержащие фосфолипиды, эплир и эссенциале вызывают при остром панкреонекрозе регресс воспалительных и некротических нарушений, не только в печени, но и в поджелудочной железе. Эплир эффективнее эссенциале снижает в крови активность  $\alpha$ -амилазы, липазы, ферментов печеночного происхождения, содержание креатинина и липидов. Механизм терапевтического эффекта можно объяснить универсальным антиоксидантным действием фосфолипидов, а также замещением поврежденных фосфолипидов в клеточных мембранах нативными фосфолипидами гепатопротекторов. Эплир содержит каротиноиды и другие

тетратерпеноидные пигменты с высоким антиоксидантным потенциалом.

Проведенное исследование экспериментально обосновывает целесообразность использования гепатопротекторов для патогенетической терапии острого панкреатита.

## ВЫВОДЫ

1. Охлаждение поджелудочной железы крыс хлорэтилом приводит к развитию острой воспалительно-некротической реакции в ее паренхиме, сопровождающейся присоединением печеночной недостаточности.

2. Гепатопротекторы фосфолипидной природы эплир и эссенциале улучшают при экспериментальном остром панкреатите метаболизм, функции и строение поджелудочной железы и печени. Наибольшим терапевтическим эффектом обладает эплир.

3. На модели острого панкреатита эплир и эссенциале уменьшают в гомогенатах поджелудочной железы и печени содержание диеновых конъюгатов и тормозят продукцию малонового диальдегида.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. З. Бурневич, Б. Р. Гельфанд, Б. Б. Орлов, Е. Ц. Цыденжапов, *Вестн. хир.*, № 2, 116 – 122 (2000).
2. Ю. С. Винник, М. И. Гульман, В. О. Попов, *Острый панкреатит: вопросы патогенеза, клиники, лечения*, Красноярск-Зеленогорск (1997).
3. Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*, Наука, Москва (1972).
4. З. Лойда, Р. Госсрау, Т. Шиблер, *Гистохимия ферментов*, Мир, Москва (1982).
5. Р. Б. Мумиладзе, С. М. Чудных, И. Т. Васильев, Е. П. Тувина, *Анналы хирургии*, № 1, 67 – 70, (1997).
6. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 1, 8 – 11 (1995).
7. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, М. Е. Мозжелин, И. В. Суходоло, *Хим.-фарм. ж.*, № 12, 6 – 7 (2001).
8. П. С. Симворян, *Тр. Ереванского института усовершенствования врачей*, вып. 5, Ереван (1972), 66 – 72.
9. V. Millat, *Rev. Prat.*, 49(3), 311 – 319 (1999).
10. Y. Ocumura, H. Inoue, and Y. Fujiyama, *J. Gastroenterology*, 30(5) 379 – 386, (1995).
11. R. Poon, C. Yeung, and C. Lo, *Gastrointest. Endosc.*, 5(7), 593 – 598 (1999).

Поступила 28.04.03.

## THE EFFECT OF HEPATOPROTECTORS CONTAINING PHOSPHOLIPIDS ON RATS WITH EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

A. S. Saratikov, A. I. Vengerovskii, M. E. Mozzhelin, and I. V. Sukhodolo

Pharmacology Department, Siberian Medical University, Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

The experiments on rats with a model acute pancreatitis showed that hepatoprotectors containing phospholipids (eplir and essentielle) improve the parameters of metabolism and the functions and histological characteristics of the pancreas and liver. Both drugs produced an antioxidant effect, decreased the activity of  $\alpha$ -amylase, lipase, enzymes of hepatic origin in the blood, and reduced the content of creatinine, glucose, urea, bilirubin, and lipids. The therapeutic action of eplir was more pronounced than that of essentielle.