

М.С. Сукач, В.Т. Долгих

Влияние адеметионина на функционально-метаболические показатели печени крыс при панкреонекрозе

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644043, Омск-43, ул. Ленина, 12

Показано, что панкреонекроз сопровождается развитием печеночной недостаточности, вследствие активации процессов свободнорадикального окисления и эндотоксемии, вызывающая цитоллиз гепатоцитов. Адеметионин, вводимый в первые минуты после моделирования панкреонекроза уменьшает функционально-метаболические повреждения печени.

Ключевые слова: панкреонекроз, печень, адеметионин

M.S. Sukach, V.T. Dolgikh

Influence of heptral on the functional-metabolic indices of the liver of rats with necrotizing pancreatitis

Omsk state medical academy, 12, Lenin street, Omsk, 644043, Russia

The purpose of the work — to study disorders of the liver with pancreatic necrosis and try to reduce them by hepatoprotector ademetionine. Experiments were conducted on 29 inbred male rats. In animals, the study group and comparison group simulated pancreatic necrosis. Animal control group 5 minutes after the simulation pancreonecrosis ademetionine injected in a dose 11.4 mg/kg. The parameters of intensity of free radical oxidation, endotoxemia, cytolysis in the liver, pancreas and blood of the portal and hepatic veins. The study found that pancreatic necrosis accompanied by the development of liver failure, and hepatoprotector ademetionine not only protects the liver, but also the pancreas, reducing their functional and metabolic disorders.

Key words: pancreatic necrosis, liver, ademetionine

Летальность при панкреонекрозе, занимающем одно из первых мест в структуре ургентной хирургии органов брюшной полости [4], колеблется от 20 до 85% [7], что обусловлена полиорганной недостаточностью, связанной с абдоминальным сепсисом [8]. Печень становится первой мишенью, принимающей основной удар панкреатогенной токсинемии, вследствие поступления в кровь воротной вены активированных панкреатических ферментов, продуктов распада ткани поджелудочной железы, компонентов калликреин-кининовой системы [9], что приводит к развитию печеночной недостаточности.

Цель исследования — выявление изменений печени при панкреонекрозе и их коррекции гепатопротектором адеметионином.

Методика

Эксперименты проведены на 29 инбредных крысах-самцах, наркотизированных эфиром. Животные были разделены на 3 группы. Контрольная группа

(n=10) включала ложно оперированных животных. У крыс основной группы (n=10) моделировали панкреонекроз введением в поджелудочную железу аутожелчи в дозе 0,15 мл/кг [1]. В группе сравнения (n=9) животным через 5 мин после моделирования панкреонекроза вводили адеметионин в дозе 11,4 мг/кг. Через 6 часов у животных забирали кровь из воротной и печеночной вены, а также ткань печени и поджелудочной железы для биохимических исследований.

С помощью стандартного набора реагентов фирмы «Human» в сыворотке крови определяли активность аланиламинотрансферазы (АЛТ), панкреатической амилазы, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), мочевины и глюкозы на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab-20». В плазме крови, на эритроцитах и в ткани печени и поджелудочной железы исследовали содержание веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) [3]. Для изучения интенсивности процессов свободнорадикального окисления регистрировали на хемилюминомере «ХЛ-003» хемилюминесценцию (ХЛ), возникающую при рекомбинации свободных радикалов [6].

Для корреспонденции: Сукач Михаил Сергеевич, асс. каф. патофизиологии ГБОУ ВПО ОГМА Минздрава России. E-mail: 110sam@mail.ru

В качестве эталона при оценке ХЛ использовали ЖС-19 (ГОСТ 9411-81), испускающий свет в видимой области спектра и прокалиброванный в абсолютных единицах (квант/с \times 4р \times мг) по стандартному радиолуминесцентному источнику. Интенсивность свечения эталона составляла $5,1 \times 10^5$ квант/с. Для удобства эта величина была принята за одну условную единицу. Определяли следующие параметры ХЛ: светосумму, величина которой обратно пропорциональна общей антиоксидантной активности; вспышку, амплитуда которой пропорциональна уровню свободнорадикального окисления и спонтанную светимость. Для оценки гепатозащитного эффекта адеметионина рассчитывали индекс эффективности — ИЭ (%) — долевую разницу показателей тяжести поражения печени в основной группе и группе животных, получавших адеметионин. Индекс эффективности адеметионина рассчитывали по формуле:

$$\text{ИЭ} = (n_0 - n_{cp}) / n_0 \times 100,$$

где n_0 и n_{cp} — средние значения показателей опытной группы и группы сравнения [5].

Положительные значения ИЭ указывают на снижение показателя повреждения печени, а отрицательное значение ИЭ свидетельствует об увеличении степени ее повреждения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 непараметрическими критериями Манна—Уитни и Уилкоксона. Критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Как следует из табл. 1, показатели интенсивности процессов свободнорадикального окисления в печени и поджелудочной железе соответствовали данным литературы. Вместе с тем, панкреонекроз и эндотоксе-

мия, о чем свидетельствовало увеличение содержания ВНСММ в плазме воротной вены в 3,6 раза, а на эритроцитах — в 2,1 раза (табл. 2), вызывали интенсификацию в печени процессов свободнорадикального окисления. Светосумма возросла в 5,3 раза, вспышка — в 4,0 раза. Активация процессов свободнорадикального окисления обуславливала цитолиз гепатоцитов и выход АЛТ и ГГТ в кровь (табл. 2). Содержание АЛТ в сыворотке воротной вены возросло в 1,6 раза, а печеночной — в 2,2 раза. Более высокими оказались значения ГГТ: в сыворотке крови воротной вены уровень ГГТ возрос в 4,8 раза, а в печеночной вены — в 5,4 раза. Характерно, что в сыворотке крови печеночной вены активность АЛТ и ГГТ превышала уровень одноименных показателей сыворотки воротной вены на 24,5% и 16,4%. Таким образом, печеночная фракция этих двух ферментов еще в большей степени увеличивала их содержание, поступавшее в воротную вену от поджелудочной железы, тонкого и толстого кишечника.

Содержание мочевины в воротной вене превышало контрольные значения на 46,8%, а в печеночной вене — на 48,3%. Это косвенно свидетельствует о поражении почек при панкреонекрозе и ретенционной гиперазотемии вследствие уменьшения выведения мочевины с мочой.

Поскольку печень является органом, депонирующим гликоген и активно участвующей в процессах глюконеогенеза, то для оценки ее функционального состояния нами оценивалось изменение концентрации глюкозы крови до и после прохождения её через печень, что косвенно могло служить о нарушении углеводного обмена. Оказалось, что в опытной группе уровень глюкозы практически не изменялся. Отсутствие значимых изменений показателя можно объяснить, с одной стороны, снижением процессов глюко-

Таблица 1

Влияние адеметионина на интенсивность процессов свободнорадикального окисления в печени и поджелудочной железе крыс при панкреонекрозе, Me [LQ; HQ]

Изучаемый показатель	Исследуемые группы		
	Контрольная	Основная	Группа сравнения
Печень			
ВНСММ, у.е.	1,83 [1,71; 1,89]	2,05* [1,87; 2,34]	1,80+ (12,2%) [1,68; 1,87]
Светосумма, у.е. х мин	0,94 [0,37; 1,79]	4,96* [1,99; 7,81]	2,46**+ (50,5%) [2,37; 3,01]
Вспышка, у.е.	0,27 [0,09; 0,58]	1,07* [0,94; 3,65]	0,58**+ (45,8%) [0,47; 0,67]
Спонтанная светимость, у.е.	0,81 [0,34; 1,07]	0,85* [0,64; 1,42]	0,36**+ (57,6%) [0,21; 0,39]
Поджелудочная железа			
ВНСММ, у.е.	0,91 [0,91; 0,94]	1,30* [1,27; 1,42]	1,21**+ (6,9%) [1,13; 1,24]
Светосумма, у.е. х мин	0,64 [0,46; 0,73]	1,81* [0,83; 3,28]	0,64+ (64,6%) [0,35; 1,75]
Вспышка, у.е.	0,69 [0,59; 0,82]	0,67 [0,54; 1,00]	1,06+ (-58,2%) [0,47; 0,67]
Спонтанная светимость, у.е.	1,74 [0,62; 1,46]	0,43* [0,35; 0,56]	0,53**+ (-23,2%) [0,29; 0,84]

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; + — $p < 0,05$ между основной группой и группой сравнения

Таблица 2

Влияние адеметионина на функциональные показатели повреждения печени крыс при панкреонекрозе, Ме [LQ; HQ]

Исследуемый показатель	Исследуемые группы					
	Контрольная группа (I)		Основная группа (II)		Группа сравнения (III)	
	Воротная вена	Печеночная вена	Воротная вена	Печеночная вена	Воротная вена	Печеночная вена
Амилаза, МЕ/л	824 [776; 1028]	882 [704; 1135]	34111* [30102; 34586]	33321* [4872; 35646]	3994** (88,3%) [2400; 5570]	4843** (85,4%) [4154; 5910]
АЛТ, МЕ/л	41,6 [25,6; 50,2]	37,1 [28,8; 50,9]	66,8* [66,7; 67,5]	83,2* [79,4; 94,8]	48,8+ (26,9%) [42,2; 53,1]	39,6+ (52,4%) [22,8; 47,9]
ГГТ, МЕ/л	4,15 [3,40; 4,50]	4,30 [2,90; 5,00]	20,10* [12,20; 20,90]	23,40* [17,00; 39,90]	13,30** (33,8%) [9,00; 16,40]	18,90** (19,2%) [12,75; 21,55]
Мочевина, ммоль/л	6,19 [5,47; 6,83]	6,52 [5,10; 6,58]	9,09* [7,82; 9,32]	9,67* [7,79; 10,22]	6,19+ (31,9%) [5,47; 6,83]	7,29+ (24,6%) [6,01; 7,43]
Глюкоза, ммоль/л	13,07 [8,35; 15,68]	8,73 [7,92; 10,12]	9,22 [9,20; 9,29]	8,99 [8,06; 9,88]	8,27 (10,3%) [6,63; 9,25]	9,80 (-9,0%) [8,67; 10,35]
ВНСММ в плазме, у.е.	5,07 [4,94; 5,17]	4,41 [4,24; 5,26]	18,13* [16,65; 19,25]	9,19* [7,91; 13,30]	12,01** (33,7%) [6,71; 17,84]	5,53+ (39,8%) [3,97; 7,17]
ВНСММ на эритроц., у.е.	10,75 [9,08; 13,05]	8,31 [8,10; 8,49]	22,73* [19,85; 24,40]	16,67* [16,32; 16,86]	10,34+ (54,5%) [9,18; 12,78]	11,76** (29,4%) [9,35; 12,27]
Светосумма, у.е. × мин	2,74 [2,61; 4,56]	3,04 [1,20; 5,00]	5,62* [5,00; 8,31]	4,49 [2,94; 6,83]	3,75+ (33,2%) [2,64; 4,29]	3,63+ (19,1%) [2,64; 4,09]
Вспышка, у.е.	1,42 [0,86; 2,39]	1,00 [0,66; 1,18]	1,00 [0,66; 1,18]	0,74 [0,56; 0,88]	0,57** (43,0%) [0,50; 0,72]	0,92 (-24,3%) [0,60; 0,94]
Спонтанная светимость, у.е.	0,67 [0,26; 1,02]	0,30 [0,18; 0,56]	0,46 [0,41; 0,60]	0,36 [0,26; 0,63]	0,31+ (32,6%) [0,28; 0,41]	0,47+ (-30,5%) [0,36; 0,54]

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; + — $p < 0,05$ между основной группой и группой сравнения

неогенеза в печени, а с другой, — нарушением утилизации глюкозы клетками организма из-за уменьшения синтеза инсулина β -клетками поджелудочной железы [2]. Концентрация глюкозы после введения животным адеметионина не отличалась от значений контрольной группы в крови обеих вен. Однако прослеживалась тенденция к ее повышению в печеночной вене, что свидетельствует о восстановлении синтетических процессов в гепатоцитах.

В серии опытов, где животным после моделирования панкреонекроза вводили адеметионин, поражения печени оказались менее выраженными: светосумма возросла всего в 2,6 раза, вспышка — в 2,1 раза, а спонтанная светимость уменьшилась в 2,2 раза. Благодаря мембранопротективному эффекту адеметионина уменьшилось поступление ферментов в воротную (АЛТ на 36,8%; ГГТ — на 51,1%), и в печеночную (ГГТ — на 110,1%; ГГТ — на 23,8%) вены. Повысилась элиминация мочевины почками, поскольку содержание ее в крови не отличалось от контроля. Содержание ВНСММ в воротной вены уменьшилось на 50,9%, но более значимо в печеночной вене — на 66,2%, что могло косвенно свидетельствовать об их утилизации гепатоцитами.

Индекс эффективности гепатозащитного действия адеметионина по светосумме достигал 50,5%, по вспышке — 45,8% и по спонтанной светимости —

57,6%. Индексы эффективности адеметионина по другим биохимическим параметрам сыворотки крови печеночной и воротной вены также оказались положительными (табл. 2).

Адеметионин оказывал положительный эффект и на поджелудочную железу, существенно уменьшая ее цитолитическое повреждение (табл. 1), что подтверждается уменьшением содержания амилазы в крови воротной вены в 8,5 раз, а в печеночной вене — в 6,9 раза (табл. 2).

Таким образом, панкреонекроз сопровождается развитием печеночной недостаточности, патогенетическими факторами которой служат активация процессов свободнорадикального окисления и эндотоксемия, индуцирующие цитолитическое повреждение гепатоцитов. Адеметионин, вводимый в первые минуты после моделирования панкреонекроза, обладая антихолестатическим, детоксикационным, мембранопротективным, регенерирующим, антиоксидантным и антифиброзирующим эффектами, уменьшает функционально-метаболические повреждения печени.

Список литературы

1. *Ершов А.В.* Патогенетические факторы развития сердечно-сосудистой недостаточности при панкреонекрозе: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Омск, 2007. — 22 с.

2. **Лифшиц В.М., Сидельникова В.И.** Биохимические анализы в клинике. 6-е изд-е. — М.: Триада-Х, 2006. — 216 с.

3. **Малахова М.Я.** Метод регистрации эндогенной интоксикации: Пособие для врачей. — СПб., 1995. — 33 с.

4. **Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З.** Панкреонекрозы. — М.: МИА, 2008. — 264 с.

5. **Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В.** и др. Сравнительное изучение гепатопротекторного действия ремаксола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование) // Антибиотики и химиотерапия. — 2001. — Т. 56, №1-2. — С. 13—17.

6. **Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А.** Хемилюминесцентные методы исследования свободно-радикального окисления в биологии и медицине. — Уфа, 1995. — 23 с.

7. **Шугаев А.И., Гера И.Н., Мосоян С.С. и др.** Факторы, определяющие развитие гнойных осложнений острого деструктивного панкреатита в реактивной фазе // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2009. — №1. — С. 54—56.

8. **Beger H.G., Rau B., Isenmann R.** Natural history of necrotizing pancreatitis // Pancreatology. — 2003. — Vol. 3, №2. — P. 93—101.

9. **Hofer S., Brenner T., Bopp C. et al.** Cell death biomarkers are early predictors for survival patients with hepatic dysfunction // Crit. Care. — 2009. — Vol. 13, №4. — P. 173—177.

Поступила 15.10.12

Сведения об авторах:

Долгих Владимир Терентьевич, д-р мед. наук, проф. зав. каф. патофизиологии с курсом клинической патофизиологии ГБОУ ВПО ОГМА Минздрава России