

# ФАРМАКОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

## МОДИФИКАЦИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ ПРИ ПАНКРЕАТИТЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕКСИДОЛА

А. П. Власов, В. А. Трофимов, В. А. Березин, Т. В. Тарасова,  
Р. Р. Аширов, И. В. Саушев, Т. Н. Дубовская<sup>1</sup>

В опытах на беспородных собаках на модели панкреатита установлено, что мексидол уменьшает выраженность воспалительного процесса в поджелудочной железе. Под влиянием мексидола отмечено снижение липидных перестроек в клетках органа в начальной фазе развития панкреатита. Мексидол оказывает при панкреатите нормализующее действие на обмен липидов в печени и плазме крови. Мембранопротекторное действие мексидола, проявляющееся нормализацией спектра липидов, видимо, является следствием ингибирования процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижения активности фосфолипазы А<sub>2</sub>. Выявленные корреляционные связи между обменом липидов, ПОЛ и активностью фосфолипазы А<sub>2</sub> в тканях указывают на то, что цитопротекторная активность служит основой терапевтического эффекта мексидола при панкреатите.

**Ключевые слова:** панкреатит, мексидол, липиды, поджелудочная железа, печень, плазма крови

### ВВЕДЕНИЕ

В основе патогенеза панкреатита лежат воспалительно-дегенеративные процессы в органе, вызванные аутолизом тканей железы [3, 5]. Изучено участие в мембранодеструктивном процессе липолитических систем [4], показана важность применения в лечении панкреатита лекарственных средств, обладающих мембраностабилизирующей способностью [2]. Целью исследования явилось изучение фармакологических эффектов мексидола, в частности его влияния на обмен липидов в тканевых структурах поджелудочной железы, а также печени и плазме крови при экспериментальном панкреатите.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Панкреатит моделировали по способу [1] следующим образом: под тиопентал-натриевым наркозом (0,04 г/кг массы) взрослым беспородным собакам ( $n = 18$ ) выполняли срединный разрез вентральной стенки брюшной полости, пунктировали желчный пузырь, собирали желчь с последующим лигированием места пункции. Затем желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,6 мл в 3 точки. Таким образом, воспроизводили медленно прогрессирующую форму течения острого экспериментального панкреатита. В контрольные этапы наблюдения (1-е, 3-и, 5-е сутки) под наркозом выполняли релапаротомию, биопсию тканей поджелудочной же-

лезы и печени, забор крови. В опытной группе животным ( $n = 18$ ) ежедневно внутривенно вводили 5 % раствор мексидола из расчета 10 мг/кг массы животного. Выполняли макро- и микроскопические исследования брюшины. Липиды из биоптатов поджелудочной железы и печени, плазмы крови экстрагировали хлороформ-метаноловой смесью. Фракционирование суммарных липидов осуществляли методом тонкослойной хроматографии на силикагелевых пластинках фирмы Merck. Количество фосфолипидов оценивали спектрофотометрическим методом по содержанию в них неорганического фосфора. Количественное определение липидов после проявления 10% фосфорно-молибденовой кислотой в этаноле производили непосредственно на хроматограммах денситометрическим методом на денситометре Model GS-670 (BIO-RAD, США). Содержание диеновых конъюгатов (ДК) оценивали спектрофотометрическим методом. Уровень ТБК-активных продуктов (МДА) определяли спектрофотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой. Активность фосфолипазы А<sub>2</sub> оценивали в среде, содержащей 10 ммоль трис-НСL-буфер (рН 8,0), 150 ммоль тритон X-100, 10 ммоль CaCl<sub>2</sub> и субстрат (1,2 ммоль). В качестве субстрата использовали фосфатидилхолины яичного желтка. Регистрацию каталитической активности фермента проводили по мере образования свободных жирных кислот, определяемых потенциометрическим методом. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

<sup>1</sup> Кафедра факультетской хирургии (зав. — проф. А. П. Власов) Мордовского университета им. Н. П. Огарева, Саранск, 430000, ул. Большевикская, 68.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных контрольной группы в раннем послеоперационном периоде в брюшной полости имелся геморрагический экссудат. Поджелудочная железа была увеличена, отечна, с очагами темного цвета (очаги некроза тканей), особенно в местах инъекции желчи. При микроскопии определялись некроз долек, инфильтрация лейкоцитами стромы органа, отмечались кровоизлияния в ткань железы.

В клеточных структурах поджелудочной железы и печени отмечались выраженные молекулярные перестройки, что подтверждается изменениями количественного и качественного их состава (табл. 1 – 3). Значительные отклонения в составе липидов отмечены в плазме крови. Нарушения обмена липидов в тканях сопровождались резкой активизацией ПОЛ и фосфолипазы  $A_2$  (табл. 4).

У животных опытной группы патоморфологические явления в брюшной полости и поджелудочной железе были выражены в значительно меньшей степени.

Под влиянием мексидола состав липидов поджелудочной железы изменялся. Уровень свободной неэстерифицированной формы холестерина по сравнению с

контролем достоверно повышался на 16,4, 30,4 и 44,7% соответственно этапам наблюдения (1-е, 3-и, 5-е сутки). По сравнению с исходным состоянием доля его оставалась пониженной соответственно на 21,1, 20,9 и 38,8%. На фоне использования мексидола уровень эфиров холестерина по сравнению с контролем через 3 и 5 сут понижался на 17,3 и 23,1% ( $p < 0,05$ ). При этом к 5-м суткам его содержание стало соответствовать исходному.

В опытной группе на 1-е и 5-е сутки уровень диацилглицеринов в органе по сравнению с контролем достоверно снижался на 39,7 и 33,6% соответственно. Содержание триацилглицеринов в динамике патологического процесса возросло на 51,9, 158,3 и 107,8% соответственно. На 1-е и 5-е сутки их уровень вплотную приближался к норме. Обращает на себя внимание существенное (на 23,6, 39,3 и 37,0%) снижение в поджелудочной железе на фоне мексидола свободных жирных кислот, которые являются критерием высокой активности липолитических ферментов, в частности фосфолипазы  $A_2$ . При этом повышенное их содержание в тканевых структурах поджелудочной железы сохранялось на протяжении всего периода наблюдения

Таблица 1. Состав липидов тканей поджелудочной железы при остром панкреатите под влиянием мексидола (%),  $M \pm m$ 

Липиды	Исходное состояние	Группа	Этапы наблюдения, сут		
			1	3	5
Холестерин	28,21 ± 0,56	I	19,12 ± 0,47*	17,13 ± 0,34*	16,18 ± 0,62*
		II	<b>22,26 ± 0,56*</b>	<b>22,34 ± 0,64*</b>	<b>23,42 ± 0,43*</b>
Эфиры холестерина	30,92 ± 0,43	I	37,13 ± 0,57*	40,12 ± 0,73*	38,33 ± 0,78*
		II	38,12 ± 0,45*	<b>33,18 ± 0,66*</b>	<b>29,14 ± 0,58</b>
Диацилглицерины	4,25 ± 0,43	I	7,24 ± 0,51*	7,12 ± 0,42*	9,22 ± 0,63*
		II	<b>4,37 ± 0,45</b>	6,59 ± 0,38*	<b>6,13 ± 0,39*</b>
Триацилглицерины	5,97 ± 0,54	I	4,13 ± 0,37*	3,17 ± 0,48*	3,05 ± 0,28*
		II	<b>6,12 ± 0,52*</b>	<b>8,19 ± 0,63*</b>	<b>6,34 ± 0,36</b>
Свободные жирные кислоты	4,81 ± 0,19	I	12,13 ± 0,37*	13,48 ± 0,43*	13,22 ± 0,23*
		II	<b>9,03 ± 0,34*</b>	<b>8,14 ± 0,39*</b>	<b>8,33 ± 0,57*</b>
Суммарные фосфолипиды	25,58 ± 0,27	I	19,12 ± 0,34*	20,93 ± 0,48*	19,17 ± 0,51*
		II	<b>21,52 ± 0,41*</b>	<b>23,97 ± 0,53*</b>	<b>27,44 ± 0,48*</b>
Фосфатидилэтаноламин	33,43 ± 0,39	I	29,26 ± 0,48*	25,38 ± 0,62*	26,14 ± 0,55*
		II	28,13 ± 0,39*	<b>29,47 ± 0,46*</b>	<b>31,12 ± 0,32*</b>
Фосфатидилинозит	4,13 ± 0,32	I	7,14 ± 0,32*	11,33 ± 0,49*	9,35 ± 0,48*
		II	8,47 ± 0,43*	<b>8,22 ± 0,31*</b>	<b>5,18 ± 0,41*</b>
Фосфатидилсерин	3,69 ± 0,16	I	4,33 ± 0,58*	8,32 ± 0,17*	6,13 ± 0,37*
		II	<b>2,22 ± 0,18*</b>	<b>5,18 ± 0,28*</b>	<b>2,14 ± 0,26*</b>
Фосфатидилхолин	47,17 ± 0,69	I	41,24 ± 0,48*	39,31 ± 0,82*	36,27 ± 0,53*
		II	<b>44,87 ± 0,62*</b>	<b>43,77 ± 0,78*</b>	<b>44,12 ± 0,44*</b>
Сфингомиелин	8,31 ± 0,28	I	7,14 ± 0,33	5,34 ± 0,41*	5,48 ± 0,29*
		II	7,83 ± 0,28	<b>7,92 ± 0,57</b>	<b>10,27 ± 0,34*</b>
Лизофосфатидил-холин	2,12 ± 0,19	I	12,12 ± 0,31*	11,83 ± 0,43*	15,83 ± 0,74*
		II	<b>9,11 ± 0,47*</b>	<b>7,22 ± 0,27*</b>	<b>7,45 ± 0,64*</b>

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 – 4: I — контрольная группа; II — опытная группа. \* — достоверность по отношению к исходным данным при  $p < 0,05$ ; выделенные значения — достоверность по отношению к контрольным данным при  $p < 0,05$ .

— на 87,7, 69,2 и 69% ( $p < 0,05$ ) соответственно (см. табл. 1).

Под влиянием мексидола по сравнению с контролем происходило существенное (на 6,3, 7,2 и 43,1%) повышение доли суммарных фосфолипидов. Причем к концу периода наблюдения (5-м суткам) их уровень превосходил исходный на 7,2%.

В спектре фосфолипидов выявлены следующие изменения: доля фосфатидилэтаноламина на 3-и и 5-е сутки по сравнению с контролем достоверно повышалась на 6,9 и 19,1%. По отношению к норме их уровень сохранялся пониженным на 15,9, 11,9 и 6,9% соответственно. Доля фосфатидилинозита на 3- и 5-е сутки по сравнению с результатами опытной группы уменьшалась на 27,5 и 44,6% ( $p < 0,05$ ). При этом к 5-м суткам его содержание стало соответствовать исходному. Доля фосфатидилсерина под влиянием мексидола по сравнению с контролем также существенно (на 48,8, 37,8 и 65,1%) падала. Уровень фосфатидилхолина и сфингомиелина на фоне терапии мексидолом возрастал: первого — на 8,8, 11,3 и 22,6% ( $p < 0,05$ ), второго — на 9,6 ( $p > 0,05$ ), 48,3 и 87,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Ослабление гидролитических процессов при экспериментальном панкреатите на фоне применения мексидола проявлялось снижением уровня лизофосфоли-

пидов. В динамике патологического процесса их содержание по сравнению с контрольным уменьшалось на 24,8; 38,1 и 52,9 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень их по сравнению с нормой сохранялся стабильно повышенным в 2,4 – 3,3 раза.

Под влиянием мексидола в поджелудочной железе изменялась интенсивность ПОЛ. Содержание ДК в тканевых структурах органа на протяжении периода наблюдения в опытной группе сохранялось повышенным на 73,4; 70,8 и 97,8% соответственно (см. табл. 4). По сравнению с результатами контрольной группы уровень их был существенно (на 22,9; 19,7 и 27,7%) снижен. Сопоставимая динамика изменений касалась содержания ТБК-активных продуктов. Концентрация их была выше нормы на 80 – 103%. Однако по сравнению с контролем она была ниже соответственно на 9,1; 15,6 и 33,1% ( $p < 0,05$ ).

В поджелудочной железе на фоне применения мексидола активность фосфолипазы  $A_2$  по сравнению с контролем сокращалась на 25,5; 28,4 и 12,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Активность энзима по сравнению с нормой была тем не менее повышенной на 160, 285 и 305% ( $p < 0,05$ ) соответственно (см. табл. 4).

В ткани печени под влиянием мексидола состав липидов также изменялся. Уровень холестерина на 3-и и 5-е сутки по сравнению с контролем достоверно возра-

Таблица 2. Состав липидов тканей печени при остром панкреатите под влиянием мексидола (%),  $M \pm m$

Липиды	Исходное состояние	Группа	Этапы наблюдения, сут		
			1	3	5
Холестерин	28,12 ± 0,68	I	22,35 ± 0,91*	23,43 ± 0,82*	24,73 ± 0,87*
		II	24,02 ± 0,87*	<b>26,12 ± 0,61</b>	<b>26,23 ± 0,74</b>
Эфиры холестерина	14,98 ± 0,49	I	32,12 ± 1,11*	30,14 ± 0,93*	27,13 ± 0,97*
		II	<b>29,76 ± 0,88*</b>	<b>21,72 ± 1,03*</b>	<b>18,23 ± 0,76*</b>
Диацилглицерины	13,85 ± 0,43	I	6,13 ± 0,41*	8,14 ± 0,37*	10,31 ± 0,67*
		II	<b>9,29 ± 0,34*</b>	<b>12,33 ± 0,42</b>	<b>11,95 ± 0,32*</b>
Триацилглицерины	14,97 ± 0,54	I	10,12 ± 0,32*	8,83 ± 0,65*	9,12 ± 0,59*
		II	<b>8,11 ± 0,54*</b>	<b>10,37 ± 0,88*</b>	<b>15,17 ± 0,63</b>
Свободные жирные кислоты	4,21 ± 0,19	I	8,12 ± 0,47*	9,14 ± 0,61*	8,13 ± 0,46*
		II	<b>6,14 ± 0,33*</b>	<b>6,35 ± 0,49*</b>	<b>4,17 ± 0,23</b>
Суммарные фосфолипиды	26,58 ± 0,27	I	21,14 ± 0,73*	19,93 ± 0,48*	22,14 ± 0,52*
		II	<b>24,12 ± 0,55*</b>	<b>26,21 ± 0,66</b>	<b>28,13 ± 0,63</b>
Фосфатидилэтаноламин	23,12 ± 0,45	I	25,93 ± 0,72	29,71 ± 0,63*	34,53 ± 0,52*
		II	26,11 ± 0,69*	<b>25,71 ± 0,41*</b>	<b>23,47 ± 0,58</b>
Фосфатидилинозит	7,68 ± 0,21	I	12,12 ± 0,53*	11,24 ± 0,37*	9,35 ± 0,48*
		II	11,14 ± 0,45*	<b>8,13 ± 0,34</b>	<b>7,12 ± 0,29</b>
Фосфатидилсерин	3,69 ± 0,16	I	8,12 ± 0,45*	7,14 ± 0,49*	6,13 ± 0,37*
		II	<b>5,13 ± 0,56*</b>	<b>5,27 ± 0,37*</b>	<b>3,45 ± 0,49</b>
Фосфатидилхолин	45,94 ± 0,23	I	30,25 ± 1,15*	29,37 ± 1,03*	31,68 ± 0,82*
		II	32,14 ± 1,03*	<b>39,12 ± 0,91*</b>	<b>43,14 ± 0,76*</b>
Сфингомиелин	18,31 ± 0,45	I	17,23 ± 0,32	14,32 ± 0,43*	13,28 ± 0,74*
		II	17,54 ± 0,53	<b>16,32 ± 0,38*</b>	<b>18,90 ± 0,52</b>
Лизофосфатидилхолин	1,67 ± 0,12	I	7,75 ± 0,24*	8,34 ± 0,47*	5,21 ± 0,43*
		II	<b>6,23 ± 0,32*</b>	<b>5,41 ± 0,51*</b>	<b>4,03 ± 0,27*</b>

стал на 11,4 и 6,1% соответственно. По сравнению с исходным состоянием доля его оставалась существенно (на 24,6%) пониженной только в 1-е сутки. При использовании мексидола уровень эфиров холестерина по сравнению с контролем снижался на 7,4, 27 и 32,3% ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом его содержание по сравнению с нормой сохранялось повышенным на 98,1; 44,4 и 32,9%.

Уровень диацилглицеринов в органе на протяжении периода наблюдения под влиянием препарата достоверно увеличивался на 51,5; 51,4 и 15,9%. Содержание триацилглицеринов под влиянием мексидола поднималось к 3-м и 5-м суткам на 17,4 и 66,3%. На 5-е сутки их уровень стал соответствовать норме. При терапии мексидолом существенно уменьшалась концентрация свободных жирных кислот — на 24,4, 30,6 и 48,8%. Повышенное их содержание (на 45,8 и 50,8%) в тканевых структурах печени по сравнению с нормой сохранялось только на 1-е и 3-и сутки.

На фоне использования мексидола по сравнению с контролем в печени происходило существенное (на 14,1, 31,5 и 27,1%) увеличение доли суммарных фосфолипидов, а к 3-м и 5-м суткам их уровень соответствовал исходному.

В спектре фосфолипидов происходили следующие изменения: доля фосфатидилэтаноламина на 3-и и 5-е сутки по сравнению с контролем достоверно (на 23,5 и 32,1%) падала. По отношению к норме их уровень со-

хранялся повышенным (на 12,9 и 11,2%) только в первые 3-е суток. Доля фосфатидилинозита на 3-и и 5-е сутки под влиянием мексидола снижалась на 27,7 и 23,9% ( $p < 0,05$ ). При этом на 3-и и 5-е сутки его содержание стало соответствовать исходному. Концентрация фосфатидилсерина в печени у животных опытной группы по сравнению с контролем существенно (на 36,9; 26,2 и 43,8%) снижалась соответственно срокам наблюдения. Доля фосфатидилхолина на фоне терапии с мексидолом на 3-и и 5-е сутки повышалась на 33,1 и 36,1% ( $p < 0,05$ ), а сфингомиелина — на 13,9 и 42,3% ( $p < 0,05$ ).

Под влиянием мексидола в печени заметно (на 19,7; 35,2 и 22,5%) снижался уровень лизофосфолипидов. Несмотря на это содержание их по сравнению с нормой сохранялось увеличенным на 273, 223 и 141% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Применение мексидола при остром экспериментальном панкреатите приводило к существенному снижению в тканях печени доли ДК (см. табл. 4). В контрольные этапы наблюдения их уровень падал на 17,6; 29,7 и 37,3% соответственно. Концентрация ТБК-активных продуктов в органе также сокращалась на 18,9; 20,9 и 21,9% ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что уровень молекулярных продуктов ПОЛ в печени по сравнению с исходными значениями был повышен: ДК — на 46,9; 43,5 и 41,5%, МДА — на 17,1; 40,0 и 35,3% соответственно.

Таблица 3. Состав липидов плазмы крови при остром панкреатите под влиянием мексидола (%),  $M \pm m$

Липиды	Исходное состояние	Группа	Этапы наблюдения, сут		
			1	3	5
Холестерин	$30,75 \pm 1,18$	I	$32,08 \pm 1,13$	$30,28 \pm 0,90$	$30,71 \pm 0,88$
		II	$28,94 \pm 1,14$	$29,67 \pm 1,11$	$29,69 \pm 0,87$
Эфиры холестерина	$26,73 \pm 0,61$	I	$18,44 \pm 0,81^*$	$20,30 \pm 0,61^*$	$22,71 \pm 0,65^*$
		II	<b><math>23,06 \pm 0,54^*</math></b>	<b><math>30,43 \pm 1,08^*</math></b>	<b><math>30,58 \pm 0,75^*</math></b>
Диацилглицериды	$2,14 \pm 0,16$	I	$0,93 \pm 0,12^*$	$1,12 \pm 0,13^*$	$2,88 \pm 0,21$
		II	$1,11 \pm 0,16^*$	$1,79 \pm 0,16$	<b><math>3,85 \pm 0,24^*</math></b>
Триацилглицериды	$10,76 \pm 0,49$	I	$12,96 \pm 0,61$	$13,02 \pm 0,47^*$	$10,15 \pm 0,52$
		II	<b><math>9,12 \pm 0,72</math></b>	<b><math>8,14 \pm 0,57^*</math></b>	<b><math>7,12 \pm 0,54^*</math></b>
НЭЖК	$2,36 \pm 0,21$	I	$7,12 \pm 0,47^*$	$8,46 \pm 0,37^*$	$6,24 \pm 0,52^*$
		II	<b><math>5,02 \pm 0,39^*</math></b>	<b><math>4,17 \pm 0,28^*</math></b>	<b><math>4,02 \pm 0,42^*</math></b>
Суммарные фосфолипиды	$27,14 \pm 0,54$	I	$24,32 \pm 0,43^*$	$23,14 \pm 0,52^*$	$26,94 \pm 0,49$
		II	<b><math>26,13 \pm 0,67</math></b>	<b><math>27,12 \pm 0,39</math></b>	$28,14 \pm 0,71$
Фосфатидилэтаноламин	$8,14 \pm 0,20$	I	$10,74 \pm 0,53^*$	$9,38 \pm 0,36^*$	$6,05 \pm 0,37^*$
		II	<b><math>6,70 \pm 0,25^*</math></b>	<b><math>5,50 \pm 0,28^*</math></b>	$5,15 \pm 0,26^*$
Фосфатидилсерин	$4,20 \pm 0,09$	I	$2,41 \pm 0,14^*$	$2,30 \pm 0,15^*$	$3,11 \pm 0,23^*$
		II	<b><math>3,25 \pm 0,22^*</math></b>	<b><math>3,20 \pm 0,17^*</math></b>	$2,95 \pm 0,19^*$
Фосфатидилхолин	$45,15 \pm 0,35$	I	$38,96 \pm 0,46^*$	$43,45 \pm 0,96$	$44,01 \pm 0,50$
		II	<b><math>42,38 \pm 0,50^*</math></b>	<b><math>48,61 \pm 0,26^*</math></b>	<b><math>48,88 \pm 0,42^*</math></b>
Сфингомиелин	$28,69 \pm 0,38$	I	$28,58 \pm 0,49$	$28,49 \pm 0,48$	$28,95 \pm 0,57$
		II	$28,40 \pm 0,39$	$28,58 \pm 0,35$	$28,69 \pm 0,28$
Лизофосфатидилхолин	$9,27 \pm 0,24$	I	$14,01 \pm 0,53^*$	$10,76 \pm 0,38^*$	$9,95 \pm 0,44$
		II	<b><math>9,76 \pm 0,20</math></b>	<b><math>9,03 \pm 0,21</math></b>	<b><math>8,45 \pm 0,34</math></b>

В тканевых структурах органа при использовании мексидола по сравнению с нормой регистрировалась повышенная (на 55,5; 70,8 и 81,9%) активность фосфолипазы А<sub>2</sub>. По сравнению же с контролем активность ее падала на 39,2; 22,2 и 29,6% соответственно (см. табл. 4).

В плазме крови при панкреатите под влиянием мексидола также выявлены выраженные изменения состава липидов (см. табл. 3). На протяжении всего периода наблюдения доля эфиров холестерина по сравнению с контролем достоверно повышалась на 30,8, 54,4 и 29,0%. Содержание свободной неэстерифицированной формы холестерина через трое и пятеро суток понижалась на 12,1 и 9,1% ( $p < 0,05$ ). При этом их уровень стал соответствовать исходному. Концентрация диацилглицеринов по отношению к контролю через 5 сут возрастала на 33,6%, а триацилглицеринов на всех этапах наблюдения падала на 34,9; 37,5 и 29,9%.

Под влиянием мексидола уровень свободных жирных кислот в плазме крови по сравнению с контролем достоверно уменьшался на 29,5; 50,8 и 35,6% соответственно. По отношению к исходному содержание их оставалось повышенным на 112; 76,6 и 70,3%.

При остром панкреатите на фоне использования мексидола зарегистрировано увеличение доли суммарных фосфолипидов через одни и трое суток на 7,4 и 17,1%. Уже после первого приема препарата их уровень стал соответствовать исходному.

Под влиянием препарата отмечены изменения в спектре фосфолипидов. Уровень фосфатидилэтаноламина уменьшился по отношению к контролю на 29,7; 30,3 и 29% соответственно. По отношению к норме он понижался на 26,6; 29,6 и 44,3%. Доля фосфатидилсерина под влиянием мексидола повышалась на 59,1% на 5-е сутки. Содержание фосфатидилхолина на протяжении всего периода наблюдения по сравнению с контролем падало на 9,9; 8,3 и 9%. При этом оно стало соответствовать исходному значению. Доля сфингомиелина на фоне использования мексидола существенно возрастала и была выше контрольной соответственно на 50,7; 82,2 и 45,3%. К 5-м суткам она становилась больше исходной на 9,8% ( $p < 0,05$ ).

Количество лизофосфолипидов в плазме крови животных опытной группы по сравнению с контролем снижалось на 19; 21,1 и 40,3% соответственно. По сравнению с исходным уровнем их доля оставалась повышенной на 129; 92,4 и 68,5% ( $p < 0,05$ ).

Нормализация липидного состава плазмы крови под влиянием мексидола возникала на фоне торможения свободно-радикальных реакций процесса ПОЛ. Подтверждением тому явилось существенное снижение по сравнению с контролем концентрации ДК через трое и пятеро суток на 18,9 и 21,5%, МДА — на 37,5 и 45,2% соответственно. По сравнению с нормой уровень первых был выше на 24,5; 29,9 и 55,2%, вторых — на 15,3; 28,7 и 36,6% соответственно (см. табл. 4).

Таблица 4. Содержание диеновых конъюгатов (усл.ед./мг липидов) и ТБК-активных продуктов (нмоль/г белка), активность фосфолипазы А<sub>2</sub> (мкмоль/с/г белка) в тканях при остром панкреатите под влиянием мексидола ( $M \pm m$ )

Показатель	Исходное состояние	Группа	Этапы наблюдения, сут		
			1	3	5
<i>Поджелудочная железа</i>					
ДК	0,411 ± 0,019	I	0,924 ± 0,022*	0,874 ± 0,038*	1,123 ± 0,023*
		II	<b>0,713 ± 0,037*</b>	<b>0,702 ± 0,022*</b>	<b>0,813 ± 0,031*</b>
ТБК-активные продукты	6,07 ± 0,29	I	12,17 ± 0,42*	14,38 ± 0,38*	18,14 ± 0,43*
		II	<b>10,97 ± 0,31*</b>	<b>12,14 ± 0,42*</b>	<b>12,32 ± 0,36*</b>
Фосфолипаза А <sub>2</sub>	0,89 ± 0,051	I	3,11 ± 0,089*	4,79 ± 0,156*	4,12 ± 0,164*
		II	<b>2,32 ± 0,115*</b>	<b>3,43 ± 0,123*</b>	<b>3,61 ± 0,086*</b>
<i>Печень</i>					
ДК	0,356 ± 0,021	I	0,634 ± 0,032*	0,726 ± 0,041*	0,803 ± 0,047*
		II	<b>0,523 ± 0,039*</b>	<b>0,511 ± 0,046*</b>	<b>0,504 ± 0,034*</b>
ТБК-активные продукты	5,15 ± 0,32	I	7,43 ± 0,31*	9,14 ± 0,49*	8,92 ± 0,34*
		II	<b>6,03 ± 0,38*</b>	<b>7,23 ± 0,32*</b>	<b>6,97 ± 0,45*</b>
Фосфолипаза А <sub>2</sub>	0,72 ± 0,037	I	1,84 ± 0,143*	1,58 ± 0,118*	1,86 ± 0,136*
		II	<b>1,12 ± 0,124*</b>	1,23 ± 0,104*	<b>1,31 ± 0,142*</b>
<i>Плазма крови</i>					
ДК	0,411 ± 0,032	I	0,586 ± 0,037*	0,654 ± 0,028*	0,812 ± 0,042*
		II	0,512 ± 0,019*	<b>0,534 ± 0,035*</b>	<b>0,638 ± 0,028*</b>
ТБК-активные продукты	1,91 ± 0,17	I	2,92 ± 0,24*	3,93 ± 0,31*	4,76 ± 0,34*
		II	2,21 ± 0,18	<b>2,46 ± 0,34*</b>	<b>2,61 ± 0,26*</b>
Фосфолипаза А <sub>2</sub>	0,041 ± 0,012	I	0,54 ± 0,023*	0,46 ± 0,032*	0,59 ± 0,036*
		II	<b>0,24 ± 0,035*</b>	<b>0,29 ± 0,026*</b>	<b>0,32 ± 0,033*</b>

Активность фосфолипазы  $A_2$  в плазме крови на фоне использования мексидола снижалась на протяжении периода наблюдения — на 55,6; 36,1 и 45,8% соответственно. При этом к исходному уровню она не приближалась: значения ее превосходили исходные на 485; 607 и 680% соответственно (см. табл. 4).

Таким образом, при экспериментальном панкреатите в поджелудочной железе, а также в печени и плазме крови возникают выраженные изменения качественного и количественного состава липидов. Нарушения обмена липидов возникали на фоне активизации свободнорадикальных реакций ПОЛ и фосфолипазы  $A_2$ . Мексидол, обладая антиоксидантной активностью, при остром панкреатите оказывал существенное влияние на состав липидов в исследованных тканевых структурах. В динамике патологического процесса заметное действие препарата отмечено почти на все фракции нейтральных липидов и фосфолипидов. Оказалось, что мексидол наряду с антиоксидантной активностью способен уменьшать активность фосфолипазы  $A_2$ . Об этом свидетельствовало снижение не только ее активности в тканевых структурах, но и уменьшение содержания фракций липидов, метаболизм которых связан с активностью энзима.

Изложенное позволяет полагать, что для коррекции расстройств обмена липидов поджелудочной железы — ведущего патогенетического механизма панкреатита — целесообразно включать мексидол, который регулирует обмен липидов и в печени, и плазме крови, что важно в коррекции гомеостаза на организменном уровне.

## MEXIDOL MODIFIES LIPID METABOLISM IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL PANCREATITIS

A. P. Vlasov, V. A. Trofimov, V. A. Berezin, T. V. Tarasova, R. R. Ashirov, I. V. Saushev, and T. N. Dubovskaya

Department of Surgery, Mordvinian State University, Bol'shevistskaya Str., 68, Saransk, 430000 Russia

The chronic experiments on mongrel dogs with a model pancreatitis showed that mexidol decreases manifestations of the inflammatory process. The treatment with mexidol led to a decrease in the degree of lipid transformations in the initial stage of pancreatitis development, with normalization of the lipid metabolism according to the liver and blood plasma characteristics. The membranoprotector effect of mexidol, manifested in normalization of the lipid spectrum, is probably related to inhibition of the lipid peroxidation (LPO) process and to a decrease in the activity of phospholipase  $A_2$ . The correlation between lipid metabolism, LPO, and phospholipase  $A_2$  activity in the tissues studied indicates that the therapeutic effect of mexidol in animals with pancreatitis is based on the cytoprotector activity of the drug.

## ВЫВОДЫ

1. Мексидол при остром панкреатите уменьшает расстройства обмена липидов в поджелудочной железе, что свидетельствует о мембранопротекторной способности препарата при этой патологии. Липидрегулирующий эффект прослеживается в печени и плазме крови.

2. Мембраностабилизирующая способность мексидола определяется уже после первого приема, что имеет значение в предупреждении прогрессирования аутокаталитического патологического процесса при остром панкреатите.

3. Мексидол при экспериментальном панкреатите уменьшает активность ПОЛ и фосфолипазы  $A_2$ . Выявлена корреляция между влиянием препарата на обмен липидов в исследованных тканях, ПОЛ и активностью фосфолипазы  $A_2$ . Это позволяет предположить, что цитопротекторная способность мексидола является основой лечебного эффекта при остром панкреатите.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. М. Буянов, И. В. Ступин, В. Н. Егиев и др., *Клин. хирургия*, № 11, 24 – 26 (1989).
2. И. Г. Гатаулин, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Казань (1980).
3. В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, В. А. Гологорский и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, № 6, 28 – 33 (1999)
4. В. А. Трофимов, *Автореф. дис. д-ра биол. наук*, Москва (1999).
5. D. L. Wyncoll, *Intensive Care Med.*, 5(2), 146 – 156 (1999).

Поступила 01.04.02