

# ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-11-7-13

## ПАНКРЕОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА

В. В. Яснецов<sup>1</sup>, Е. Г. Цублова<sup>2</sup>, Вик. В. Яснецов<sup>1</sup>,  
Ю. В. Иванов<sup>1</sup>, С. Я. Скачилова<sup>3</sup>

В экспериментах на крысах показано, что новое производное 3-гидроксипиридина 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (3-ГПА) в дозе 30 мг/кг/сут в течение 5 сут оказывало у крыс выраженное действие при остром панкреатите (ОП) тяжелой степени, снижая летальность с 47 до 0 %. 3-ГПА снижал проявления панкреатогенной энзимной токсемии и синдромов поражения печени (цитоллиза – активность аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и холестаза — активность щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в крови) через 2 и 3 сут после воспроизведения ОП, а через 10 сут уменьшая активность ферментов до исходных значений. Кроме того, 3-ГПА через 2 и 3 сут после воспроизведения ОП уменьшал показатели перекисного окисления липидов (содержание диеновых конъюгатов и ТБК-активных продуктов) и активность каталазы, повышал активность супероксиддисмутазы и антиоксидантную активность сыворотки, а через 10 сут полностью нормализовал данные показатели до исходных значений. По выраженности действия он превосходил препараты сравнения мексидол (100 мг/кг/сут) и даларгин (1 мг/кг/сут).

**Ключевые слова:** новое производное 3-гидроксипиридина; острый панкреатит; панкреопротекторное действие, крысы.

## ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине проблема лечения острого панкреатита (ОП) продолжает оставаться одной из наиболее сложных и актуальных. В последние годы в российских стационарах ОП занимает 3-е место среди острых хирургических заболеваний брюшной полости и составляет 12,5 % всей острой хирургической абдоминальной патологии, а в США и ряде других стран – 1-е место [5, 13]. При этом в структуре смертности от острой хирургической патологии органов брюшной полости он занимает 1-е место, опережая острый холецистит, ущемленную грыжу, острый аппендицит, кишечную непроходимость и прободную гастродуоденальную язву. Несмотря на постоянное расширение арсенала методов и средств лечения, летальность при ОП колеблется от 6,5 до 86 % (например, в Москве в последние годы она остается в пределах 33–34 %),

достигая 98–100 % при молниеносной форме [1, 2, 6].

В нашей стране для фармакотерапии ОП используют различные лекарственные средства, в том числе агонист опиоидных рецепторов гексапептид даларгин и препарат с антиоксидантным механизмом действия производное 3-гидроксипиридина мексидол; также долгие годы применяли синтетический октапептид, аналог соматостатина, октреотид, у которого сегодня нет такого показания к применению [4]. Однако все эти лекарственные средства имеют существенные недостатки: они либо недостаточно эффективны, либо способны вызывать побочные эффекты [3, 9].

В связи с изложенным проблема успешного лечения ОП — приоритетное направление современной медицины.

Наше внимание привлекло новое производное 3-гидроксипиридина 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинат (3-ГПА), обладающее антиоксидантными, мембранопротекторными, антиамнестическими, нейропротекторными и другими фармакологическими свойствами [12]. Поэтому задачей настоящего исследования явилось изучение панкреопротекторного действия 3-ГПА в сравнении с мексидолом и даларгином на модели ОП у крыс.

<sup>1</sup> ФГБУН Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, Россия, 123007, Москва, Хорошевское шоссе, 76А.

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Брянский государственный инженерно-технологический университет», Россия 241037, Брянск, проспект Станке Димитрова, 3.

<sup>3</sup> АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», Россия, 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 23.

Таблица 1. Летальность крыс с ОП тяжелой степени тяжести под влиянием 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагината (3-ГПА), а также препаратов сравнения мексидола и даларгина (%)

Соединение	Число крыс	Летальность, %
Контроль	30	47
3-ГПА, 30 мг/кг/сут	30	0 <sup>*o#</sup>
Мексидол, 100 мг/кг/сут	32	19*
Даларгин, 1 мг/кг/сут	31	23*

Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ), по сравнению с: \* контролем; <sup>o</sup> мексидолом; <sup>#</sup> даларгином, соответственно (точный метод Фишера).

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 303 белых нелинейных крысах-самцах массой 250 – 300 г (филиал “Столбовая” ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская область). Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики и приказу Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 199н “Об ут-

верждении Правил надлежащей лабораторной практики”. Исследования выполнены с соблюдением национальных и международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными.

Холодовую (ишемическую) модель ОП воспроизвели у крыс с помощью охлаждения хлорэтилом поджелудочной железы (ПЖ) (по методике П. С. Симаворьяна [10], которая детально описана нами ранее [6]).

Таблица 2. Динамика активности ферментов крови у крыс с ОП тяжелой степени тяжести при применении 3-ГПА, а также препаратов сравнения мексидола и даларгина ( $n = 12$ ,  $M \pm m$ )

Фермент	Интактные крысы	Срок после воспроизведения ОП, сут			Серия
		2	3	10	
$\alpha$ -Амилаза, МЕ/л	1109 $\pm$ 12	5867 $\pm$ 49 <sup>ooo</sup>	4436 $\pm$ 32 <sup>ooo</sup>	1481 $\pm$ 16 <sup>ooo</sup>	Контроль
		3548 $\pm$ 26 <sup>***##§§§</sup>	2107 $\pm$ 16 <sup>***##§§§</sup>	1047 $\pm$ 12 <sup>***##§§§</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		4069 $\pm$ 31 <sup>***</sup>	3096 $\pm$ 18 <sup>***</sup>	1124 $\pm$ 13 <sup>***</sup>	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		4268 $\pm$ 32 <sup>***</sup>	3165 $\pm$ 20 <sup>***</sup>	1262 $\pm$ 14 <sup>***</sup>	Даларгин, 1 мг/кг/сут
Липаза панкреатическая, МЕ/л	3,61 $\pm$ 0,04	13,56 $\pm$ 0,29 <sup>ooo</sup>	10,18 $\pm$ 0,21 <sup>ooo</sup>	7,22 $\pm$ 0,10 <sup>ooo</sup>	Контроль
		7,53 $\pm$ 0,20 <sup>***##§§§</sup>	5,05 $\pm$ 0,11 <sup>***##§§§</sup>	3,41 $\pm$ 0,03 <sup>***##§§§</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		10,01 $\pm$ 0,22 <sup>***</sup>	7,01 $\pm$ 0,13 <sup>***</sup>	4,02 $\pm$ 0,05 <sup>***</sup>	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		10,57 $\pm$ 0,23 <sup>***</sup>	7,38 $\pm$ 0,13 <sup>***</sup>	4,13 $\pm$ 0,05 <sup>***</sup>	Даларгин, 1 мг/кг/сут
Трипсин, ед.	2,0 $\pm$ 0,1	9,2 $\pm$ 0,7 <sup>ooo</sup>	5,8 $\pm$ 0,2 <sup>ooo</sup>	2,5 $\pm$ 0,1 <sup>o</sup>	Контроль
		5,3 $\pm$ 0,1 <sup>***#§§§</sup>	3,9 $\pm$ 0,1 <sup>***##§§§</sup>	1,7 $\pm$ 0,1 <sup>***#§§§</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		6,4 $\pm$ 0,4 <sup>**</sup>	4,8 $\pm$ 0,2 <sup>**</sup>	2,1 $\pm$ 0,1 <sup>*</sup>	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		6,8 $\pm$ 0,3 <sup>**</sup>	4,9 $\pm$ 0,2 <sup>**</sup>	2,2 $\pm$ 0,1 <sup>*</sup>	Даларгин, 1 мг/кг/сут
Аспаратами-нотрансфераза (АСТ), МЕ/л	98 $\pm$ 4	238 $\pm$ 7 <sup>ooo</sup>	198 $\pm$ 6 <sup>ooo</sup>	137 $\pm$ 5 <sup>ooo</sup>	Контроль
		190 $\pm$ 7 <sup>***#§</sup>	133 $\pm$ 4 <sup>***#§§</sup>	93 $\pm$ 3 <sup>***#§§§</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		211 $\pm$ 7 <sup>*</sup>	147 $\pm$ 5 <sup>***</sup>	107 $\pm$ 4 <sup>***</sup>	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		216 $\pm$ 7 <sup>*</sup>	152 $\pm$ 5 <sup>***</sup>	119 $\pm$ 4 <sup>*</sup>	Даларгин, 1 мг/кг/сут
Аланинами-нотрансфераза (АЛТ), МЕ/л	71 $\pm$ 2	194 $\pm$ 6 <sup>ooo</sup>	163 $\pm$ 4 <sup>ooo</sup>	92 $\pm$ 2 <sup>ooo</sup>	Контроль
		121 $\pm$ 4 <sup>***##§§§</sup>	99 $\pm$ 3 <sup>***##§§§</sup>	65 $\pm$ 2 <sup>***##§§§</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		163 $\pm$ 5 <sup>***</sup>	132 $\pm$ 4 <sup>***</sup>	76 $\pm$ 2 <sup>***</sup>	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		168 $\pm$ 5 <sup>**</sup>	136 $\pm$ 4 <sup>***</sup>	79 $\pm$ 2 <sup>***</sup>	Даларгин, 1 мг/кг/сут
Щелочная фосфатаза (ЩФ), МЕ/л	169 $\pm$ 6	439 $\pm$ 10 <sup>ooo</sup>	357 $\pm$ 8 <sup>ooo</sup>	228 $\pm$ 7 <sup>ooo</sup>	Контроль
		321 $\pm$ 8 <sup>***#§§</sup>	238 $\pm$ 7 <sup>*** #§§§</sup>	149 $\pm$ 5 <sup>***#§§§</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		352 $\pm$ 8 <sup>***</sup>	266 $\pm$ 7 <sup>***</sup>	171 $\pm$ 6 <sup>***</sup>	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		367 $\pm$ 9 <sup>***</sup>	283 $\pm$ 7 <sup>***</sup>	183 $\pm$ 6 <sup>***</sup>	Даларгин, 1 мг/кг/сут
$\gamma$ -Глутамил-транспептидаза (ГГТП), МЕ/л	4,02 $\pm$ 0,04	13,91 $\pm$ 0,27 <sup>ooo</sup>	10,57 $\pm$ 0,19 <sup>ooo</sup>	5,63 $\pm$ 0,05 <sup>ooo</sup>	Контроль
		10,21 $\pm$ 0,17 <sup>***##§§§</sup>	6,01 $\pm$ 0,06 <sup>***##§§§</sup>	3,98 $\pm$ 0,03 <sup>***##§§§</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		11,08 $\pm$ 0,12 <sup>***</sup>	8,07 $\pm$ 0,08 <sup>***</sup>	4,15 $\pm$ 0,04 <sup>***</sup>	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		11,98 $\pm$ 0,20 <sup>***</sup>	8,92 $\pm$ 0,09 <sup>***</sup>	4,27 $\pm$ 0,05 <sup>***</sup>	Даларгин, 1 мг/кг/сут

Здесь и в табл. 3: различия статистически значимы по сравнению с группами интактных животных и контрольной, соответственно (критерий Стьюдента):

<sup>o</sup> или \*  $p < 0,05$ , <sup>oo</sup> или \*\*  $p < 0,01$ , <sup>ooo</sup> или \*\*\*  $p < 0,001$ ; #  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$ , ###  $p < 0,001$  — значимость различий, по сравнению с мексидолом; §  $p < 0,05$ , §§  $p < 0,01$ , §§§  $p < 0,001$  — значимость различий по сравнению с даларгином.

Воспроизводили ОП тяжелой степени. Все вещества вводили внутривенно 1 раз/сут в течение 5 сут. Эффект веществ оценивали в 5 сериях экспериментов у крыс: I группа — интактная; II группа — контрольная (ОП без применения препаратов — животные, получающие только 0,9 % раствор натрия хлорида); III группа — ОП с применением 3-ГПА в дозе 30 мг/кг/сут (в которой он был эффективен на других моделях) [12]; IV группа — ОП с применением препарата сравнения мексидола в дозе 100 мг/кг/сут; V группа — ОП с применением препарата сравнения даларгина в дозе 1 мг/кг/сут.

В работе использовали 3-ГПА (в виде субстанции-порошка действующего вещества в 0,9 % растворе натрия хлорида, АО “ВНЦ БАВ”, РФ) и препараты сравнения мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат, в виде действующего вещества, ЗАО “Фармасофт”, РФ) и даларгин (тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат; раствор для внутривенного и внутримышечного введения, ФГУП “НПО “Микроген”, РФ).

Критерии оценки эффективности лечения: увеличение выживаемости крыс, макроскопические изменения в брюшной полости, морфологические изменения ткани ПЖ, биохимические показатели (активность ферментов ПЖ и содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови).

Биохимическое исследование крови (с учетом рекомендаций [8]) и морфологическое исследование ПЖ

проводили через 2, 3 и 10 сут после воспроизведения ОП. В гепаринизированной плазме крови крыс с помощью стандартных коммерческих наборов реагентов фирмы “DiaSys” (Германия) определяли следующие показатели: активность  $\alpha$ -амилазы, липазы панкреатической, трипсина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). Измерения проводили на биохимическом анализаторе “Targa BT 3000” (Biotechnica Instruments, Италия). Также определяли в плазме крови содержание продуктов ПОЛ, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты, в первую очередь малоновый диальдегид), и диеновых конъюгатов (ДК) [11]. Для оценки состояния системы эндогенной антиоксидантной защиты определяли активность таких антиоксидантных ферментов, как каталаза и супероксиддисмутаза (СОД); кроме того, оценивали антиоксидантную активность сыворотки крови [7]. Морфологическое исследование проводили так, как описано нами ранее [6].

Статистическую обработку результатов исследований проводили параметрическими (критерий Стьюдента) и непараметрическими (точный метод Фишера) методами с использованием программы BioStat 2009 Professional.

Таблица 3. Динамика некоторых показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов в крови у крыс с ОП тяжелой степени тяжести при лечении 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина L-аспарагинатом (3-ГПА), а также препаратами сравнения мексидолом и даларгином ( $n = 12$ ,  $M \pm m$ )

Показатель	Интактные крысы	Срок после воспроизведения ОП, сут			Серия
		2	3	10	
Диеновые конъюгаты (ДК), нмоль/мл	1,8 ± 0,1	13,9 ± 0,5 <sup>000</sup>	9,6 ± 0,4 <sup>000</sup>	4,1 ± 0,2 <sup>000</sup>	Контроль
		7,6 ± 0,3 <sup>***##\$\$\$</sup>	4,8 ± 0,2 <sup>***##\$\$\$</sup>	1,5 ± 0,1 <sup>***##\$\$\$</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		8,9 ± 0,3 <sup>***</sup>	6,9 ± 0,2 <sup>***</sup>	1,9 ± 0,1 <sup>***</sup>	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		11,2 ± 0,4 <sup>***</sup>	8,1 ± 0,3 <sup>**</sup>	2,2 ± 0,1 <sup>***</sup>	Даларгин, 1 мг/кг/сут
ТБК-активные продукты, нмоль/мл	2,5 ± 0,1	20,1 ± 0,6 <sup>000</sup>	13,5 ± 0,4 <sup>000</sup>	5,1 ± 0,2 <sup>000</sup>	Контроль
		11,4 ± 0,4 <sup>***##\$\$\$</sup>	6,9 ± 0,2 <sup>***##\$\$\$</sup>	2,1 ± 0,1 <sup>***##\$\$\$</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		13,2 ± 0,4 <sup>***</sup>	8,9 ± 0,3 <sup>***</sup>	2,6 ± 0,1 <sup>***</sup>	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		15,3 ± 0,5 <sup>***</sup>	10,2 ± 0,3 <sup>***</sup>	3,2 ± 0,1 <sup>***</sup>	Даларгин, 1 мг/кг/сут
Каталаза, мкат/л	53 ± 2	189 ± 6 <sup>000</sup>	113 ± 4 <sup>000</sup>	69 ± 2 <sup>000</sup>	Контроль
		89 ± 3 <sup>***##\$\$\$</sup>	63 ± 2 <sup>***##\$\$\$</sup>	49 ± 2 <sup>***##\$\$\$</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		101 ± 3 <sup>***</sup>	71 ± 2 <sup>***</sup>	56 ± 2 <sup>***</sup>	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		113 ± 4 <sup>***</sup>	82 ± 3 <sup>***</sup>	59 ± 2 <sup>**</sup>	Даларгин, 1 мг/кг/сут
Супероксиддисмутаза (СОД), ед. акт./мл эритроц.	185 ± 5	103 ± 3 <sup>000</sup>	131 ± 4 <sup>000</sup>	169 ± 4 <sup>0</sup>	Контроль
		156 ± 4 <sup>***##\$\$\$</sup>	169 ± 4 <sup>***##\$\$\$</sup>	188 ± 5 <sup>**##\$\$\$</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		139 ± 3 <sup>***</sup>	145 ± 4 <sup>*</sup>	173 ± 4	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		128 ± 3 <sup>***</sup>	142 ± 3 <sup>*</sup>	161 ± 4	Даларгин, 1 мг/кг/сут
Антиоксидантная активность сыворотки, %	53,7 ± 1,4	20,6 ± 0,9 <sup>000</sup>	30,7 ± 1,0 <sup>000</sup>	44,3 ± 1,3 <sup>000</sup>	Контроль
		36,9 ± 1,0 <sup>***##\$\$\$</sup>	47,1 ± 1,2 <sup>***##\$\$\$</sup>	59,1 ± 1,4 <sup>***##\$\$\$</sup>	3-ГПА, 30 мг/кг/сут
		30,5 ± 1,0 <sup>***</sup>	39,8 ± 1,1 <sup>***</sup>	52,1 ± 1,3 <sup>***</sup>	Мексидол, 100 мг/кг/сут
		27,4 ± 0,9 <sup>***</sup>	35,6 ± 1,0 <sup>**</sup>	48,2 ± 1,3 <sup>*</sup>	Даларгин, 1 мг/кг/сут

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаружено, что в контрольной группе гибель животных составила 47 % (14 крыс из 30) (табл. 1).

3-ГПА в дозе 30 мг/кг/сут ( $p < 0,05$ ) снижал летальность крыс до 0 %.

Препарат сравнения мексидол в дозе 100 мг/кг/сут ( $p < 0,05$ ) уменьшал летальность крыс до 19 % (6 животных из 32). Другой препарат сравнения – даларгин в дозе 1 мг/кг/сут – значимо ( $p < 0,05$ ) снижал летальность животных до 23 % (7 крыс из 31).

По выраженности действия в отношении летальности 3-ГПА ( $p < 0,05$ ) превосходил мексидол и даларгин на 19 и 23 % соответственно.

Итак, 3-ГПА в дозе 30 мг/кг/сут оказывает выраженное действие, превосходя по влиянию на летальность мексидол (100 мг/кг/сут) и даларгин (1 мг/кг/сут).

Установлено, что у животных контрольной группы через 2 сут после воспроизведения ОП развивалась выраженная панкреатогенная энзимная токсемия. Так, активность  $\alpha$ -амилазы в плазме крови ( $p < 0,001$ ) увеличивалась в 5,3 раза по сравнению с группой интактных крыс, а через 3 и 10 сут превышала исходный уровень (здесь и далее имеется в виду уровень у интактных животных) в 4,0 и 1,3 раза соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

3-ГПА в дозе 30 мг/кг/сут ( $p < 0,001$ ) уменьшал активность  $\alpha$ -амилазы через 2 сут после воспроизведения ОП в 1,7 раза, через 3 сут — в 2,1 раза, а через 10 сут — в 1,4 раза (даже несколько ниже исходного уровня).

Мексидол в дозе 100 мг/кг/сут ( $p < 0,001$ ) уменьшал активность  $\alpha$ -амилазы через 2, 3 и 10 сут после воспроизведения ОП в 1,4, 1,4 и 1,3 раза (до исходного уровня) соответственно. Даларгин в дозе 1 мг/кг/сут ( $p < 0,001$ ) уменьшал данный показатель в указанные сроки наблюдения в 1,4, 1,4 и 1,2 раза соответственно.

По выраженности действия в отношении активности  $\alpha$ -амилазы плазмы крови 3-ГПА через 2, 3 и 10 сут после воспроизведения ОП ( $p < 0,001$ ) превосходил мексидол в 1,1, 1,5 и 1,1 раза соответственно и даларгин — в 1,2, 1,5 и 1,2 раза соответственно.

Выявлено, что через 2 сут после воспроизведения ОП активность липазы панкреатической в плазме крови контрольных крыс ( $p < 0,001$ ) увеличивалась в 3,8 раза по сравнению с группой интактных крыс, а через 3 и 10 сут превышала исходный уровень в 2,8 и 2 раза соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

3-ГПА в дозе 30 мг/кг/сут ( $p < 0,001$ ) уменьшал активность липазы панкреатической через 2 сут в 1,8 раза, через 3 сут – в 2 раза, а через 10 сут – в 2,1 раза (даже несколько ниже исходного уровня).

Мексидол в дозе 100 мг/кг/сут ( $p < 0,001$ ) уменьшал данный показатель через 2, 3 и 10 сут в 1,4, 1,5 и 1,8 раза соответственно, а даларгин в дозе 1 мг/кг/сут — в 1,3, 1,4 и 1,7 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

По выраженности действия в отношении активности липазы панкреатической плазмы крови 3-ГПА в указанные сроки наблюдения ( $p < 0,001$ ) превосходил мексидол в 1,3, 1,4 и 1,2 раза соответственно и даларгин — в 1,4, 1,5 и 1,2 раза соответственно.

Обнаружено, что через 2 сут активность трипсина в плазме крови контрольных крыс ( $p < 0,001$ ) увеличивалась в 4,6 раза по сравнению с группой интактных животных, а через 3 и 10 сут превышала исходный уровень в 2,9 ( $p < 0,001$ ) и 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 2).

3-ГПА (30 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал активность трипсина через 2 сут в 1,7 раза, через 3 сут – в 1,5 раза и через 10 сут – также в 1,5 раза (даже несколько ниже исходного уровня).

Мексидол (100 мг/кг/сут) уменьшал данный показатель через 2, 3 и 10 сут в 1,4 ( $p < 0,01$ ), 1,2 ( $p < 0,01$ ) и 1,2 раза (до исходного уровня;  $p < 0,05$ ) соответственно, а даларгин (1 мг/кг/сут) — в 1,4 ( $p < 0,01$ ), 1,2 ( $p < 0,01$ ) и 1,1 раза (до исходного уровня;  $p < 0,05$ ) соответственно.

По выраженности действия в отношении активности трипсина плазмы крови 3-ГПА в указанные сроки наблюдения ( $p < 0,05$ ) превосходил мексидол в 1,2 раза, а даларгин — в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ).

Было также установлено, что через 2 сут развивался синдром цитолиза гепатоцитов — активность АСТ в плазме крови контрольных крыс ( $p < 0,001$ ) увеличивалась в 2,4 раза, по сравнению с группой интактных животных, а через 3 и 10 сут превышала исходный уровень в 2 и 1,4 раза соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

3-ГПА (30 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал активность АСТ через 2 сут в 1,3 раза, через 3 сут — в 1,5 раза и через 10 сут — также в 1,5 раза (до исходного уровня).

Мексидол (100 мг/кг/сут) уменьшал данный показатель через 2, 3 и 10 сут в 1,1 ( $p < 0,05$ ), 1,3 ( $p < 0,001$ ) и 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно, а даларгин (1 мг/кг/сут) — в 1,1 ( $p < 0,05$ ), 1,3 ( $p < 0,001$ ) и 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

По выраженности действия в отношении активности АСТ плазмы крови 3-ГПА в указанные сроки наблюдения ( $p < 0,05$ ) превосходил мексидол в 1,1, 1,1 и 1,2 раза соответственно и даларгин — в 1,1 ( $p < 0,05$ ), 1,1 ( $p < 0,01$ ) и 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Обнаружено, что через 2 сут активность другого показателя синдрома цитолиза гепатоцитов — АЛТ — в плазме крови контрольных крыс ( $p < 0,001$ ) увеличивалась в 2,7 раза, по сравнению с группой интактных животных, а через 3 и 10 сут — превышала исходный уровень в 2,3 и 1,3 раза соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

3-ГПА (30 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал активность АЛТ через 2 и 3 сут в 1,6 раза, а через 10 сут — в 1,4 раза (до исходного уровня).

Мексидол (100 мг/кг/сут) и даларгин (1 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшали данный показатель в 1,2 раза во все сроки наблюдения.

По выраженности действия в отношении активности АЛТ плазмы крови 3-ГПА превосходил мексидол через 2 и 3 сут в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), а через 10 сут — в 1,2 ( $p < 0,001$ ); даларгин через 2 и 3 сут — в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), а через 10 сут — в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ).

Было также выявлено, что через 2 сут после воспроизведения ОП развивался синдром холестаза. Так, например, активность ЩФ (основной показатель синдрома холестаза) в плазме крови контрольных крыс значимо ( $p < 0,001$ ) увеличивалась в 2,6 раза по сравнению с группой интактных животных, а через 3 и 10 сут — превышала исходный уровень в 2,1 и 1,3 раза соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

3-ГПА (30 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал активность ЩФ через 2 сут в 1,4 раза, через 3 сут — в 1,5 раза и через 10 сут — также в 1,5 раза (даже несколько ниже исходного уровня).

Мексидол (100 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал данный показатель через 2, 3 и 10 сут в 1,2, 1,3 и 1,3 раза соответственно, а даларгин (1 мг/кг/сут) — в 1,2, 1,3 и 1,2 раза соответственно.

По выраженности действия в отношении активности ЩФ плазмы крови 3-ГПА превосходил мексидол в указанные сроки наблюдения в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), а даларгин — в 1,1 ( $p < 0,01$ ), 1,2 ( $p < 0,001$ ) и 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Было также установлено, что через 2 сут активность другого показателя синдрома холестаза — ГГТП, являющегося также индикатором цитолиза, в плазме крови контрольных крыс ( $p < 0,001$ ) увеличивалась в 3,5 раза, а через 3 и 10 сут превышала исходный уровень в 2,6 и 1,4 раза соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

3-ГПА (30 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал активность ГГТП через 2 сут в 1,4 раза, через 3 сут — в 1,8 раза, а через 10 сут — в 1,4 раза (до исходного уровня).

Мексидол (100 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал данный показатель через 2, 3 и 10 сут в 1,3, 1,3 и 1,4 раза соответственно, а даларгин (1 мг/кг/сут) — в 1,2, 1,2 и 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

По выраженности действия в отношении активности ГГТП плазмы крови 3-ГПА превосходил мексидол через 2 и 3 сут в 1,1 ( $p < 0,05$ ) и в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно, а через 10 сут — в 1,04 раза ( $p < 0,05$ ); даларгин — в 1,2, 1,5 и 1,1 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Итак, 3-ГПА в дозе 30 мг/кг/сут оказывает выраженное панкреопротекторное действие, снижая проявления панкреатогенной энзимной токсемии и синдромов поражения печени (цитолита — АСТ, АЛТ и ГГТП и холестаза — ЩФ и ГГТП) через 2 и 3 сут после воспроизведения ОП тяжелой степени тяжести, а через 10 сут уменьшая активность ферментов до исходных

значений (или даже несколько ниже их). При этом по выраженности действия он превосходит мексидол и даларгин.

Данные о динамике показателей ПОЛ, отражающие состояние системы эндогенной антиоксидантной защиты, по изучению таких антиоксидантных ферментов, как каталаза и СОД, а также антиоксидантной активности сыворотки представлены в табл. 3.

Из нее видно, что в плазме крови крыс контрольной группы через 2 сут отмечалось значительное повышение содержания ДК, появляющихся на начальных этапах ПОЛ. Так, концентрация ДК в плазме ( $p < 0,001$ ) увеличивалась в 7,7 раза по сравнению с группой интактных крыс, а через 3 и 10 сут превышала исходный уровень в 5,3 и 2,3 раза соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

3-ГПА (30 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал уровень ДК через 2 сут в 1,8 раза, через 3 сут — в 2 раза, а через 10 сут — в 2,7 раза (до исходного уровня).

Мексидол (100 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал данный показатель через 2, 3 и 10 сут в 1,6, 1,4 и 2,2 раза (до исходного уровня) соответственно, а даларгин (1 мг/кг/сут) — в 1,2 ( $p < 0,001$ ), 1,2 ( $p < 0,01$ ) и 1,9 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

По выраженности действия в отношении снижения уровня ДК плазмы крови 3-ГПА превосходил мексидол через 2 и 3 сут в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно, а через 10 сут — в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ); даларгин — в 1,5, 1,7 и 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Установлено, что у животных контрольной группы через 2 сут резко повышалась концентрация ТБК-активных продуктов. Так, их концентрация в плазме крови ( $p < 0,001$ ) увеличивалась в 8 раз по сравнению с группой интактных крыс, а через 3 и 10 сут превышала исходный уровень в 5,4 и 2 раза соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

3-ГПА (30 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал концентрацию ТБК-активных продуктов через 2 сут в 1,8 раза, через 3 сут — в 2 раза, а через 10 сут — в 2,4 раза (даже несколько ниже исходного уровня).

Мексидол (100 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал данный показатель через 2, 3 и 10 сут в 1,5, 1,5 и 2 раза (до исходного уровня) соответственно, а даларгин (1 мг/кг/сут) — в 1,3, 1,3 и 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

По выраженности действия в отношении уменьшения концентрации ТБК-активных продуктов крови 3-ГПА превосходил мексидол через 2 сут в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ), через 3 сут — в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), а через 10 сут — в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ); даларгин через 2 сут — в 1,3 раза, через 3 сут — в 1,5 раза, а через 10 сут — в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Выявлено, что у животных контрольной группы через 2 сут резко повышалась активность каталазы — в 3,6 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой интактных

крыс, а через 3 и 10 сут превышала исходный уровень в 2,1 и 1,3 раза соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

3-ГПА (30 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал активность каталазы через 2 сут в 2,1 раза, через 3 сут — в 1,8 раза, а через 10 сут — в 1,4 раза (до исходного уровня).

Мексидол (100 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) уменьшал данный показатель через 2, 3 и 10 сут в 1,9, 1,6 и 1,2 раза (до исходного уровня) соответственно, а даларгин (1 мг/кг/сут) — в 1,7 ( $p < 0,001$ ), 1,4 ( $p < 0,001$ ) и 1,2 раза ( $p < 0,01$ ) соответственно.

По выраженности действия в отношении уменьшения активности каталазы 3-ГПА превосходил мексидол в указанные сроки наблюдения в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), а даларгин — в 1,2–1,3 раза ( $p < 0,01$ ).

Показано, что у животных контрольной группы через 2 сут исследования наблюдается ( $p < 0,001$ ) снижение активности СОД в крови (эритроцитах) — в 1,8 раза по сравнению с группой интактных крыс, а через 3 и 10 сут — в 1,4 ( $p < 0,001$ ) и 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно (табл. 3).

3-ГПА (30 мг/кг/сут) повышал активность СОД через 2 сут в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), через 3 сут — в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), а через 10 сут — в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ; до исходного уровня).

Мексидол (100 мг/кг/сут) увеличивал данный показатель через 2 и 3 сут в 1,3 ( $p < 0,001$ ) и 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, а через 10 сут активность СОД статистически достоверно не отличалась от контрольной. Даларгин (1 мг/кг/сут) повышал активность указанного фермента также только через 2 и 3 сут — в 1,2 ( $p < 0,001$ ) и 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

По выраженности действия в отношении повышения активности СОД 3-ГПА превосходил мексидол через 2, 3 и 10 сут в 1,1 ( $p < 0,01$ ), 1,2 ( $p < 0,001$ ) и 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, а даларгин — в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ).

Обнаружено, что у животных контрольной группы через 2 сут резко снижалась антиоксидантная активность сыворотки — в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой интактных крыс, а через 3 и 10 сут она была ниже исходного уровня в 1,7 и 1,2 раза соответственно ( $p < 0,001$ ) (табл. 3).

3-ГПА (30 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) повышал антиоксидантную активность сыворотки через 2 сут в 1,8 раза, через 3 сут — в 1,5 раза, а через 10 сут — в 1,3 раза (даже несколько выше исходного уровня).

Мексидол (100 мг/кг/сут) ( $p < 0,001$ ) увеличивал данный показатель через 2 сут в 1,5 раза, через 3 сут — в 1,3 раза, а через 10 сут — в 1,2 раза (близко к исходному уровню). Даларгин (1 мг/кг/сут) повышал антиоксидантную активность сыворотки через 2 сут в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), через 3 сут — в 1,2 ( $p < 0,01$ ), а через 10 сут — в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно.

По выраженности действия в отношении повышения антиоксидантной активности сыворотки 3-ГПА превосходил мексидол через 2 и 3 сут в 1,2 раза

( $p < 0,001$ ), а через 10 сут — в 1,1 раза ( $p < 0,01$ ); даларгин через 2 и 3 сут — в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), а через 10 сут — в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ).

Итак, 3-ГПА в дозе 30 мг/кг/сут через 2 и 3 сут после воспроизведения ОП уменьшает показатели ПОЛ (содержание ДК и ТБК-активных продуктов) и активность каталазы, повышает активность такого антиоксидантного фермента, как СОД, и антиоксидантную активность сыворотки, а через 10 сут полностью нормализует данные показатели до исходных значений (или даже превосходя их). При этом по выраженности действия он превосходит мексидол и даларгин.

Таким образом, можно заключить, что у крыс на модели ОП тяжелой степени 3-ГПА в дозе 30 мг/кг/сут (ежедневно в течение 5 сут) оказывает выраженное лечебное действие, уменьшая летальность животных с 47 % (контроль) до 0 % и общую интоксикацию. По выраженности действия в отношении летальности он существенно превосходит препараты сравнения мексидол (100 мг/кг/сут) и даларгин (1 мг/кг/сут) на 19 и 23 % соответственно. 3-ГПА нормализует все исследованные биохимические показатели, в том числе свидетельствующие об энзимной токсемии (панкреатические  $\alpha$ -амилаза, липаза и трипсин) и отражающие синдромы поражения печени, а именно цитолиза гепатоцитов (АСТ, АЛТ, ГГТП) и холестаза (ЩФ и ГГТП); показатели ПОЛ (содержание ДК и ТБК-активных продуктов) и состояние эндогенной антиоксидантной защитной системы (по активности таких антиоксидантных ферментов, как каталаза и СОД, а также антиоксидантной активности сыворотки). При этом по выраженности действия 3-ГПА существенно превосходит мексидол (в значительно большей дозе) и даларгин.

## ВЫВОДЫ

1. Новое производное 3-ГПА в дозе 30 мг/кг/сут внутрибрюшинно в течение 5 сут оказывает у крыс выраженное действие при ОП тяжелой степени, снижая летальность животных с 47 до 0 % и превосходя по данному показателю препараты сравнения мексидол (100 мг/кг/сут) и даларгин (1 мг/кг/сут).

2. 3-ГПА (30 мг/кг/сут) внутрибрюшинно в течение 5 сут оказывает выраженное панкреопротекторное действие, снижая проявления панкреатогенной энзимной токсемии и синдромов поражения печени (цитолита — активность АСТ, АЛТ и ГГТП и холестаза — ЩФ и ГГТП) через 2 и 3 сут после воспроизведения ОП, а через 10 сут уменьшая активность ферментов до исходных значений. По выраженности действия он превосходит мексидол и даларгин.

3. 3-ГПА (30 мг/кг/сут) внутрибрюшинно в течение 5 сут через 2 и 3 сут после воспроизведения ОП уменьшает показатели ПОЛ (содержание ДК и ТБК-активных продуктов) и активность каталазы, повышает активность СОД и антиоксидантную активность сыворотки, а через 10 сут полностью нормали-

зуют данные показатели до исходных значений. По выраженности действия он превосходит мексидол и даларгин.

## ЛИТЕРАТУРА

1. К. В. Агапов, А. А. Шутов, М. Д. Поливода и др., *Хирургия. Ж. им. Н. И. Пирогова*, № 12, 71 – 76 (2016).
2. Е. Д. Александрова, Д. В. Садчиков, А. В. Кулигин, *Хирургия. Ж. им. Н. И. Пирогова*, № 6, 83 – 85 (2016).
3. С. А. Булгаков, *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*, № 3, 103 – 112 (2016).
4. *Государственный реестр лекарственных средств*; Электронный ресурс; <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (06.07.2018 г.).
5. Н. М. Грекова, А. Г. Бухвалов, Ю. В. Лебедева, С. А. Бухвалова, *Совр. пробл. науки и образов.*, № 3 (2015); URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=18133>
6. Ю. В. Иванов, В. В. Яснецов, С. М. Чудных, Н. А. Соловьев, *Лечение острого панкреатита*, Москва (2005).
7. Г. И. Клебанов, Ю. О. Теселкин, И. В. Бабенкова, *Вестник РАМН*, № 2, 15 – 22 (1999).
8. *Лабораторные методы исследования в клинике: справочник*, В. В. Меньшиков (ред.), Москва (1987).
9. Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова, А. В. Глущенко и др., *Вестник интенс. терапии*, № 4, 34 – 40 (2016).
10. П. С. Симаворян, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Ереван (1973).
11. И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили, *Современные методы в биохимии*, В. Н. Орехович (ред.), Москва, Медицина (1977), сс. 66 – 68.
12. В. В. Яснецов, Е. Г. Цублова, Вик. В. Яснецов и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, 79(2), 3 – 8 (2016).
13. P. G. Lankisch, M. Arpte, P. A. Banks, *Lancet*, 386(9988), 85 – 96 (2015).

Поступила 16.07.18

## PANCREOPROTECTIVE EFFECT OF A NEW 3-HYDROXYPYRIDINE DERIVATIVE

V. V. Yasnetsov<sup>1</sup>, E. G. Tsublova<sup>2</sup>, Vic. V. Yasnetsov<sup>1</sup>, Yu. V. Ivanov<sup>1</sup>, and S. Ya. Skachilova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Problems, State Scientific Center of the Russian Federation, Russian Academy of Sciences, Khoroshevskoe shosse 76a, Moscow, 123007 Russia

<sup>2</sup> Bryansk State University of Engineering and Technology, Stanke Dimitrova prosp. 3, Bryansk, 241037 Russia

<sup>3</sup> All-Russia Center for Safety Testing of Biologically Active Substances, ul. Kirova 23, Staraya Kupavna, Moscow oblast, 142450 Russia

It was found that a new 3-hydroxypyridine derivative, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine L-aspartate (3-HPA, 30 mg/kg/day for 5 days) had marked therapeutic effect in rats with severe acute pancreatitis, as manifested by reducing lethality from 47 to 0%. 3-HPA showed marked pancreoprotective effect by reducing manifestations of pancreatogenic enzyme toxemia and liver damage syndromes (cytolysis manifested by the activity of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and  $\gamma$ -glutamyltransferase, and cholestasis - by the activity of alkaline phosphatase and  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase in the liver) in 2 – 3 days after the onset of acute pancreatitis, and after 10 days, by reducing the activity of enzymes to initial values. In addition, 3-HPA in 2 and 3 days after the onset of acute pancreatitis reduced the level of lipid peroxidation (content of diene conjugates and thiobarbituric acid reactive products) and catalase activity, increased the activity of superoxide dismutase and antioxidant activity in blood serum, and fully normalized these indicators to baseline values after 10 days. 3-HPA was more effective than reference drugs mexidol (100 mg/kg/day) and dalargin (1 mg/kg/day).

**Keywords:** 3-hydroxypyridine derivatives; acute pancreatitis; pancreoprotective effect; rats.