

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ МАКСАРА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

У 18 – 20 % пациентов с острым панкреатитом диагностируются симптомы воспалительно-дистрофического поражения печени, что послужило основанием для включения гепатопротективных средств в комплексную фармакотерапию этого заболевания [1, 2].

В настоящей работе изучено защитное действие оригинального гепатопротектора-антиоксиданта максара в сравнении с эффектом легалона при остром панкреонекрозе у крыс. Максар является комплексом изофлавонов (формонетин, генистеин, ретузин) и стилибенов (развератрол, пицеатаннол, маакин) древесины дальневосточного растения маакия амурская [3].

Препарат рекомендован Фармакологическим комитетом МЗ РФ для клинического применения и промышленного выпуска.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены в зимний период на 120 белых крысах-самцах массой 180 – 200 г, которых содержали на естественном световом режиме при свободном доступе к воде и пище. Острый панкреатит вызывали с помощью орошения селезеночной доли поджелудочной железы струей хлорэтила в течение

Влияние максара и легалона на биохимические показатели при остром панкреатите у крыс

Показатели	Интактные животные	Панкреатит		Максар	Легалон
		спустя 3 дня	спустя 14 дней		
Сыворотка крови					
α -Амилаза, мккат/л	7,2 ± 0,7	24,2 ± 1,6 ¹	21,4 ± 1,6 ¹	8,2 ± 0,9 ^{2,3}	9,1 ± 0,8 ^{2,3}
Липаза, мккат/л	14,3 ± 1,1	44,6 ± 2,4 ¹	38,7 ± 2,7 ¹	16,0 ± 1,2 ^{2,3}	17,9 ± 1,8 ^{2,3}
АлАТ, мккат/л	0,50 ± 0,02	2,98 ± 0,08 ¹	2,76 ± 0,07 ¹	0,86 ± 0,04 ^{2,3}	1,18 ± 0,04 ^{2,3,4}
АсАТ, мккат/л	0,62 ± 0,02	2,53 ± 0,07 ¹	2,45 ± 0,08 ¹	1,07 ± 0,04 ^{2,3}	1,30 ± 0,05 ^{2,3,4}
КФ, Е/л	10,8 ± 0,5	44,6 ± 1,4 ¹	42,8 ± 1,6 ¹	16,2 ± 0,9 ^{2,3}	19,6 ± 1,0 ^{2,3,4}
ЩФ, Е/л	209,7 ± 7,8	982,5 ± 19,8 ¹	977,6 ± 18,7 ¹	238,7 ± 8,4 ^{2,3}	327,2 ± 8,5 ^{2,3,4}
Билирубин, мкмоль/л:					
Общий	11,0 ± 0,7	21,1 ± 1,0 ¹	23,5 ± 1,6 ¹	13,3 ± 0,8 ^{2,3}	16,4 ± 0,7 ^{2,3,4}
Непрямой	1,9 ± 0,1	7,5 ± 0,3 ¹	8,0 ± 0,2 ¹	2,8 ± 0,1 ^{2,3}	4,2 ± 0,2 ^{2,3,4}
Глюкоза, ммоль/л	6,2 ± 0,6	10,1 ± 0,9 ¹	12,4 ± 1,0 ¹	6,4 ± 0,5 ^{2,3}	7,5 ± 0,5 ^{2,3}
Липиды, г/л	3,8 ± 0,2	13,8 ± 0,7 ¹	14,1 ± 0,5 ¹	5,0 ± 0,3 ^{2,3}	5,3 ± 0,3 ^{2,3}
Белок, г/л	79,7 ± 2,8	52,9 ± 2,5 ¹	53,2 ± 2,3 ¹	74,4 ± 2,9 ^{2,3}	70,3 ± 2,5 ^{2,3}
Мочевина, ммоль/л	7,8 ± 0,5	13,0 ± 0,9 ¹	13,2 ± 0,9 ¹	7,9 ± 0,6 ^{2,3}	8,4 ± 0,6 ^{2,3}
Креатинин, мкмоль/л	89,1 ± 2,4	126,2 ± 3,0 ¹	137,2 ± 3,1 ^{1,2}	94,2 ± 2,8 ^{2,3}	98,4 ± 2,9 ^{2,3}
Задержка БСФ, %	2,2 ± 0,2	7,8 ± 0,6 ¹	13,4 ± 1,3 ^{1,2}	3,5 ± 0,2 ^{2,3}	4,2 ± 0,3 ^{2,3}
Моча					
α -Амилаза, мккат/л	21,4 ± 0,9	36,4 ± 1,3 ¹	38,5 ± 1,4 ¹	24,1 ± 1,3 ^{2,3}	26,2 ± 1,3 ^{2,3}
Креатинин, мкмоль/л	4,3 ± 0,6	2,4 ± 0,4 ¹	1,8 ± 0,4 ¹	4,6 ± 0,6 ^{2,3}	4,0 ± 0,5 ^{2,3}
Поджелудочная железа					
Диеновые конъюгаты, Е/мг липидов	0,81 ± 0,07	1,98 ± 0,14 ¹	2,31 ± 0,17 ¹	0,86 ± 0,06 ^{2,3}	0,90 ± 0,05 ^{2,3}
МДА, нмоль/мг белка за 1 мин:					
аскорбатзависимый	0,26 ± 0,01	1,03 ± 0,09 ¹	1,11 ± 0,09 ¹	0,45 ± 0,03 ^{2,3}	0,57 ± 0,05 ^{2,3}
НАДФ Н-зависимый	0,45 ± 0,04	1,63 ± 0,18 ¹	1,82 ± 0,16 ¹	0,77 ± 0,08 ^{2,3}	0,91 ± 0,06 ^{2,3}
Печень					
Диеновые конъюгаты, Е/мг липидов	2,64 ± 0,23	6,34 ± 0,48 ¹	8,13 ± 0,63 ¹	3,86 ± 0,21 ^{2,3}	4,12 ± 0,19 ^{2,3}
МДА, нмоль/мг белка за 1 мин:					
аскорбатзависимый	1,07 ± 0,07	2,61 ± 0,24 ¹	3,72 ± 0,26 ^{1,2}	1,43 ± 0,12 ^{2,3}	1,76 ± 0,09 ^{2,3}
НАДФ Н-зависимый	1,23 ± 0,09	2,91 ± 0,27 ¹	4,02 ± 0,33 ^{1,2}	1,73 ± 0,15 ^{2,3}	2,05 ± 0,12 ^{2,3}

Примечание. Различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению: ¹ — с интактными животными, ² — с панкреатитом спустя 3 дня, ³ — с панкреатитом спустя 14 дней, ⁴ — с максаром. Приведены средние данные 6 – 8 определений.

1 мин [4]. Максар и легалон вводили в желудок в виде суспензии на крахмальной слизи в эффективной терапевтической дозе 200 мг/кг, начиная с 3-го дня после операции и в течение 12 дней. Контролем служили животные, получавшие крахмальную слизь. Хирургическое вмешательство и декапитацию проводили под эфирным наркозом. Оценивали влияние препаратов на выживаемость животных, длительность гексаналового сна, задержку бромсульфалеина (БСФ), активность α -амилазы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), кислой фосфатазы (КФ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание креатинина, мочевины, глюкозы, липидов, белка и фракций билирубина в сыворотке крови, активность α -амилазы и количество креатинина в моче [5], а также на содержание диеновых конъюгатов (ДК) и скорость образования малонового диальдегида (МДА) в гомогенатах поджелудочной железы и печени [6]. Депарафинированные срезы поджелудочной железы и печени окрашивали гематоксилином-эозином, по Маллори и галлоцианином по Эйнарсону [7]. Результаты обрабатывали по параметрическому критерию *t* Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При остром панкреатите летальность крыс в контроле составляет 15 %. В поджелудочной железе возникает отек и воспалительная инфильтрация стромы, гиперемия, тромбоз артерий, фокальные некрозы ацинусов и инсулоцитов; в печени определяется дискомплексация печеночных пластинок, лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов, фокальные некрозы гепатоцитов; в крови отмечается значительное повышение активности α -амилазы, липазы, аминотрансфераз, фосфатаз, содержание креатинина и мочевины, а также развитие гипергликемии, гиперлипидемии и гипопротениемии; ухудшается экскреторная и антиоксидантная функция печени с ростом в крови концентрации общего билирубина (особенно его непрямой фракции) и выраженной задержкой БСФ; экскреция с мочой α -амилазы возрастает и креатинина — уменьшается (таблица). Развитие острого панкреонекроза сопровождается активацией перекисного окисления липидов. В гомогенатах поджелудочной железы содержание ДК повышается, а продукция аскорбат- и НАДФ Н-зависимого МДА ускоряется, в гомогенатах печени отмечается увеличение количества ДК и скорости образования МДА.

Установлено, что максар и легалон оказывают выраженное защитное действие при остром панкреатите у крыс. Гепатопротективная терапия защищает от гибели всех экспериментальных животных. В строме поджелудочной железы наблюдается умеренный отек, ацинусы и эндокринная паренхима имеют нормальное строение; в периферических зонах печени отмечается гиперемия синусоидных капилляров.

Максар способствует нормализации в крови активности ферментов-маркеров деструкции ацинусов под-

желудочной железы — α -амилазы и липазы, содержания общего билирубина, глюкозы, белка и мочевины, а также снижает активность ферментов печеночного происхождения — аминотрансфераз, КФ и ЩФ. При лечении легалоном происходит снижение активности α -амилазы и липазы, содержания глюкозы, белка и мочевины, хотя активность аминотрансфераз и фосфатаз уменьшается достоверно в меньшей степени, чем у животных, получавших максар. Легалон также слабее максара препятствует развитию гипербилирубинемии.

В результате терапии становится менее выраженной гиперлипидемия, усиливается (в 2–3,8 раза) поглощение печенью БСФ, прекращается избыточное выведение α -амилазы почками и возрастает экскреция креатинина. Доля билирубина, конъюгированного с глюкуроновой кислотой, достигает 74–79 % от общего количества пигмента (у интактных животных — 83 %, при панкреатите — 64 %).

На фоне действия максара продолжительность гексаналового сна сокращается с $47,5 \pm 2,4$ мин при панкреатите до $23,7 \pm 1,5$ мин, при лечении легалоном — до $25,9 \pm 1,2$ мин (в норме — $22,3 \pm 1,2$ мин).

Максар и легалон примерно в одинаковой степени проявляли антиоксидантные свойства, снижая уровень продуктов липопероксидации в поджелудочной железе и в печени.

Таким образом, при экспериментальном остром панкреатите максар, подобно легалону, вызывает ослабление воспалительных и некротических нарушений не только в печени, но и в поджелудочной железе. Механизм этого эффекта, очевидно, обусловлен прямым антиоксидантным действием полифенолов на поджелудочную железу, а также улучшением ее метаболизма в результате нормализации функций печени. Известно, что легалон в равной степени распределяется в печени и поджелудочной железе [8].

Проведенное исследование позволяет рекомендовать клиническое изучение максара в составе комплексной терапии острого панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Millat, *Rev. Prat.*, 49(3), 311–319 (1999).
2. С. З. Бурневич, Б. Р. Гельфанд, Б. Б. Орлов, Е. Ц. Цыденжапов, *Вестн. хир. им. И. И. Грекова*, 159(2), 116–122 (2000).
3. А. С. Саратиков, А. И. Венгеровский, *Экспер. и клин. фармакол.*, 58(1), 8–11 (1995).
4. П. С. Симворян, *Тр. Ереванского ин-та усовершенствования врачей*, Ереван, вып. 5, 66–72 (1972).
5. В. Г. Колб, В. С. Камышников, *Справочник по клинической химии*, Беларусь, Минск (1982).
6. Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков, *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*, Наука, Москва (1972).
7. З. Лойда, Р. Госспрау, Т. Шиблер, *Гистохимия ферментов*, Мир, Москва (1982).
8. R. Weyhenmeyer, H. Mascher, and J. Birkmayer, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 30(1), 134–138 (1992).

Поступила 01.06.01