

# **ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИОКСИДАНТАМИ**

Столярчук А.В.

Украина, Винницкий национальный медицинский университет

## **Вступление**

Острый панкреатит это полиэтиологическое и многофакторное заболевание, в патогенезе которого характерно попадание пищевых ферментов поджелудочной железы в ее интерстицию и в большой круг кровообращения, с увеличением продукции цитокинов, которые вызывают патологические местные и системные эффекты. Известно, что провоспалительные цитокины такие как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 выступают в качестве посредников местных и системных воспалительных реакций острого панкреатита [Шалимов и др. 2006]. Активированные макрофаги выделяют IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в ответ на местное повреждение тканей. Эти цитокины действуют локально, ухудшая течение острого панкреатита, и системно вместе с IL-6 увеличивая проницаемость капилляров, вызывает «капиллярную утечку», способствует адгезии и экстравазации лейкоцитов, что может перерасти в полиорганную недостаточность [Свиридов и др. 2005, Брискин 2005].

Оксидативный стресс следует рассматривать как основной фактор патогенеза при остром панкреатите. При остром панкреатите происходит повышение уровня липидной пероксидазы в желчи или ткани поджелудочной железы и низком уровне антиоксидантных витаминов в крови. Церулеин стимулирует большое количество активных форм кислорода (АФК) активирует окислительно-чувствительный фактор ядерного транскрипции NF- $\kappa$ B и, таким образом, индуцирует экспрессию

цитокинов в свеж выделенных ацинарных клетках поджелудочной железы без воспалительных клеток *in vitro*.

Известно, что мексидол является производным 3 - оксипиридина, он регулирует функционально - метаболическую активность клеток и имеет широкий спектр воздействия, так он проявляет антиоксидантный, антигипоксический, мембранопротективный эффекты, подавляет ПОЛ, повышает активность супероксиддисмутазы и косвенно обладает противовоспалительным действием [Климов и др. 2007].

В условиях лавинообразного роста количества активных форм кислорода, повышения количества цитокинов, прямого и опосредованного повреждения клеточных структур, нарастание гипоксии становится критическим и катастрофическим для клеток поджелудочной железы. С другой стороны перечисленные эффекты мексидола являются спасательным кругом для энергетической системы клеток, а особенно свойство мексидола, обусловленное сукцинатом, одним из его компонентов, который способен на ранних стадиях гипоксии, в условиях недостатка кислорода, использоваться в качестве энергетического субстрата для дыхательной цепи, восстанавливая синтез и накопление АТФ в митохондриях, что положительно влияет на энергетический обмен и увеличивает степень энергизации клетки [Климов и др. 2007, Кузнецов и др. 2005].

Антиоксидантный эффект аскорбата проявляется при достаточном количестве других антиоксидантов, таких как  $\alpha$  - токоферол и глутатион. Глутатион восстанавливает дегидроаскорбиновую кислоту прямым и неферментативным путем аскорбиновой кислоты. Эта реакция является одним из основных механизмов антиоксидантной системы, которая выглядит как восстановительные циклы - глутатион / глутатиондисульфид и аскорбиновая / дегидроаскорбиновая кислота. Также в организме при участии витамина С проходит регенерация  $\alpha$  - токоферола с токофероксильного радикала [Павлинский 2004].

*Цель* исследования - исследовать изменения оксидативного стресса у больных панкреонекрозом хирургического отделения на протяжении лечения в сочетании с различными антиоксидантами и без них.

### **Материалы и методы**

В исследование были включены 25 больных, среди которых 16 мужчин и 9 женщин в возрасте от 22 до 75 лет. Все больные поступали в отделение абдоминальной хирургии Винницкой областной клинической больницы им.Н.И. Пирогова в течение 2009-2011 годов. Диагноз устанавливался на основании клинических данных, результатов общелабораторных исследований, амилазурии, эндоскопических методов исследования желудка и двенадцатиперстной кишки, УЗИ и рентгенологических методов исследования органов брюшной полости, а в отдельных случаях лапароскопии. Больным проводилось соответствующее лечение, включавшее голод, декомпрессию желудка, спазмолитические и обезболивающие средства, ингибиторы протеаз, блокаторы секреции поджелудочной железы, пробиотики, инфузионную и дезинтоксикационную терапию с учетом диуреза, антибактериальную и симптоматическую терапию.

В зависимости от назначаемых антиоксидантов больные были разделены на группы : в первой группе 9 больных, которых лечили стандартизированными методиками в сочетании с мексидолом, во второй 8 больных - в сочетании с аскорбиновой кислотой, и контрольная группа составила 8 больных, где применялось только стандартизированное лечение без применения антиоксидантов. Назначение антиоксидантов проводилось по следующей схеме : мексидол применяли в дозе 200 мг 3 р/д последующим уменьшением суточной дозы для постепенной отмены препарата, аскорбиновая кислота вводилась внутривенно струйно на физиологическом растворе натрия хлорида в течение 2 - 3 мин. в дозе 200 мг 2 р / д. Также проводился забор крови для проведения лабораторных исследований оксидативного стресса - глутатионпероксидазы (ГП ) , глутатионредуктазы (ГР ) и супероксиддисмутазы (СОД ).

## Результаты. Обсуждение

Исследовано 25 больных , лечившихся в отделении абдоминальной хирургии ВОКБ им. Н.И. Пирогова.

В таблице 1 описана динамика изменений показателя ГП на протяжении лечения по группам. При поступлении показатель почти не отличался в группах и составил  $28,09 \pm 1,38$  ,  $26,64 \pm 1,18$  и  $27,40 \pm 1,42$  мкмоль НАДФН2 ч / мг белка для группы мексидола, аскорбиновой кислоты и контроля соответственно. В дальнейшем, во время лечения на 3-6 день показатель начал снижаться и динамика изменений была разная по группам – самым низким показатель был в группе мексидола и составил  $12,53 \pm 0,40$ , низким оказался для группы аскорбиновой кислоты -  $15,65 \pm 0,49$  и незначительно изменился в группе контроля -  $22,22 \pm 1,39$  . А на 8-12 день лечения тенденция в изменениях сохранилась , и наибольшего снижения ГП получил в группе мексидол и составил  $9,42 \pm 0,55$  , сравнительно большим оказался для группы аскорбиновой кислоты -  $11,58 \pm 0,83$  и наибольшим был в контрольной группе -  $17,16 \pm 1,18$  .

Таблица 1. Динамика показателя ГП у больных с панкреонекрозом на протяжении лечения (мкмоль НАДФН2 ч / мг белка)

Группа	Дни лечения		
	До начала лечения	На 3-6 день лечения	На 8-12 день лечения
Мексидола	$28,09 \pm 1,38$	$12,53 \pm 0,40^{***}###$	$9,42 \pm 0,55^{***}\#$
Аскорбин. к-ты	$26,64 \pm 1,18$	$15,65 \pm 0,49^{***}###$	$11,58 \pm 0,83^{***}\#$
Контроль	$27,40 \pm 1,42$	$22,22 \pm 1,39$	$17,16 \pm 1,18$

Примечание. \* - вероятное отличие, по контролю, при этом: \*\*\* -  $p \leq 0,01$ ,

# - вероятное отличие, по аскорбиновой кислоте, при этом: # -  $p \leq 0,1$ , ### -  $p \leq 0,01$ .

В таблице 2 описана динамика показателя ГР у больных на протяжении лечения по группам. При поступлении показатель почти не отличался в группах и составил для группы мексидол  $8,16 \pm 0,34$  мкмоль НАДФН2 ч / мг белка, для группы аскорбиновой кислоты -  $8,69 \pm 0,46$ , а для контроля -  $8,91 \pm 0,34$ . Во время лечения на 3 - 6 день показатель наиболее снизился в группе мексидола и составил  $6,91 \pm 0,35$ , несколько меньше снизился в группе аскорбиновой кислоты -  $7,70 \pm 0,35$ , и почти не изменился для

группы контроля -  $8,34 \pm 0,37$ . На 8-12 день лечения показатель снизился в группе мексидол и составил  $5,71 \pm 0,50$ , а в группе аскорбиновой кислоты и контрольной изменился незначительно и составил  $7,31 \pm 0,51$  и  $7,26 \pm 0,37$  соответственно.

Таблица 2. Динамика показателя ГР у больных с панкреонекрозом на протяжении лечения (мкмоль НАДФН2 ч/мг белка)

Группа	Дни лечения		
	До начала лечения	На 3-6 день лечения	На 8-12 день лечения
Мексидола	$8,16 \pm 0,34$	$6,91 \pm 0,35^{**}$	$5,71 \pm 0,50^{**\#}$
Аскорбин. к-ты	$8,69 \pm 0,46$	$7,70 \pm 0,35$	$7,31 \pm 0,51\#$
Контроль	$8,91 \pm 0,34$	$8,34 \pm 0,37$	$7,26 \pm 0,37$

Примечание. \* - вероятное отличие, по контролю, при этом: \*\* -  $p \leq 0,05$

# - вероятное отличие, по аскорбиновой кислоте, при этом: # -  $p \leq 0,1$

В таблице 3 описана динамика СОД у больных во время лечения по группам. При поступлении показатель составил  $31,27 \pm 2,64$  торм\окисл\квртц для группы мексидола,  $30,30 \pm 3,11$  - для группы аскорбиновой кислоты и  $29,97 \pm 3,12$  - для контрольной группы, и почти не отличалось друг от друга. На 3-6 день лечения уровень СОД увеличился в группе мексидола до  $38,48 \pm 3,51$ , а в группах аскорбиновой кислоты и контрольной наоборот снизился до  $28,78 \pm 3,05$  и  $25,71 \pm 3,74$  соответственно. На 8-12 день лечения в группе мексидола продолжалось рост и составил  $49,63 \pm 2,73$ , что выше по сравнению с другими группами, а в группах аскорбиновой кислоты и контрольной показатель тоже наблюдался рост до  $41,22 \pm 3,11$  и  $38,39 \pm 3,37$  соответственно.

Таблица 3. Динамика показателя СОД у больных с панкреонекрозом во время лечения (торм\окисл\квртц).

Группа	Дни лечения		
	До начала лечения	На 3-6 день лечения	На 8-12 день лечения
Мексидолу	$31,27 \pm 2,64$	$38,48 \pm 3,51^{**\#}$	$49,63 \pm 2,73^{**\#}$
Аскорбин. к-ти	$30,30 \pm 3,11$	$28,78 \pm 3,05\#$	$41,22 \pm 3,11\#$
Контроль	$29,97 \pm 3,12$	$25,71 \pm 3,74$	$38,39 \pm 3,37$

Примечание. \* - вероятное отличие, по контролю, при этом: \*\* -  $p \leq 0,05$

# - вероятное отличие, по аскорбиновой кислоте, при этом: # -  $p \leq 0,1$

Исследование лабораторных показателей оксидативного стресса глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы показало в динамике, что наиболее эффективной для торможения ПОЛ - оксидативного стресса, оказалась комбинация традиционного лечения с мексидолом, а при комбинации традиционного лечения с аскорбиновой кислотой эффективность торможения ПОЛ - оксидативного стресса была несколько ниже, хотя положительно отличался от контрольной группы.

Данные изменения характерны для панкреонекроза и описаны во многих работах [Климов и др. 2007, Кузнецов и др. 2005].

Мексидол благодаря непосредственному связыванию со свободными радикалами кислорода и элиминированию ионов железа, имеет влияния на активность супероксиддисмутазы, каталазы, ферментов системы глутатиона, повышает концентрацию восстановленной формы глутатиона, содержание биогенных аминов и влияет на энергетический обмен клеток. Его прямая мембраностабилизирующее действие проявляется реакцией с гидроксильными радикалами пептидов и белков, и он способен восстанавливать ультраструктурные изменения в клетках, при этом считается, что одной из основных мишеней для действия препарата выступают митохондрии, что и является компонентом антигипоксического влияния мексидола.

Таким образом, у больных с некротическим панкреатитом мексидол за счет данных механизмов тормозит оксидативный стресс снижая его показатели такие как, глутатион пероксидаза, глутатион рудуктаза и повышая супероксиддисмутазу.

Использование аскорбиновой кислоты компенсировало ее низкую плазматическую концентрацию, предупреждало нарушения тканевого дыхания по типу анаэробного гликолиза с накоплением недоокисленных продуктов обмена, которые обладают токсичными свойствами, а также способствовала усилению перекисного окисления липидов и цикла арахидоновой кислоты, предупреждала нарушения детоксикационной

функции печени, снижение клеточного и гуморального иммунного ответа, и фагоцитарной активности нейтрофилов.

### **Выводы и перспективы дальнейших разработок**

1. У больных с панкреонекрозом происходят значительные изменения показателей оксидативного стресса за счет глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы.
2. Быстрое увеличение на момент поступления и постепенное снижение во время лечения GSH peroxidase и GSH reductase , а также постепенное нарастание супероксиддисмутазы было характерно для больных с панкреонекрозом.
3. Применение антиоксидантов в сочетании со стандартизованным лечением дает положительный эффект в торможении оксидативного стресса по сравнению с группой без антиоксидантов.
4. Мексидол имеет преимущества по сравнению с аскорбиновой кислотой и эффективней подавляет оксидативный стресс и приводит к уменьшению показателей: так , глутатион пероксидаза от показателей при поступлении снизилась в 2,98 раз при применении мексидола по сравнению с аскорбиновой кислотой - в 2,3 раза и группы контроля - в 1,59 раз на 8-12 день лечения , глутатион редуктаза снизилась при применении мексидола в 1,42 раза по сравнению с группой аскорбиновой кислоты - в 1,18 раза и в группе контроля в 1,23 раза на 8-12 день лечения. Рост супероксиддисмутазы в группе мексидола составило 1,58 раз, в группе аскорбиновой кислоты в 1,36 раз, а в контрольной группе в 1,28 раз на 8-12 дни лечения в сравнении с начальными показателями.

### **Список литературы:**

1. Антиоксидантная и магнито-лазерная терапия в комплексном лечении больных панкреонекрозом /А.Е.Климов, А.Ю.Корольков, А.В.Рыков [и др.]//Российский медицинский журнал. - 2007. - №5. - С. 18-20

2. Брискин Б.С. Профилактика и лечение гнойно-некротических осложнений панкреонекроза /Б.С. Брискин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2005. - Том15, №1. - С. 50-58
3. Значение продленной эпидуральной аналгезии местными анестетиками в комплексной терапии тяжелого острого панкреатита и панкреонекроза /С.В.Свиридов, А.М.Овечкин, Н.М.Федоровский [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2005. - №1. - С. 46-51
4. Кузнецов Н.А. Результаты применения синтетических антиоксидантов в лечении больных деструктивным панкреатитом /Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, А.Т.Бронтвейн //Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2005. – №3. - С. 36-39
5. Лісничук Н. Є. Стан глутатіонової ланки антиоксидантної системи в умовах кріогенного панкреатиту різної тривалості /Н.Є.Лісничук, І.Я.Демків, М.І.Куліцька //Український біохімічний журнал: науково-теоретичний журнал. – 2011. – №4. – С.146
6. Павлинский С.Л. Роль антиоксидантов в лечении и профилактике заболеваний человека /С. Л.Павлинский // Российский семейный врач. - 2004. - Том8, №2. - С. 65-73
7. Хомерики С.Г. Фамотидин против окислительного стресса при некоторых заболеваниях пищеварительной системы /С.Г.Хомерики, Н.М.Хомерики, В.Г.Сафронов //Сучасна гастроентерологія. - 2004. - №5. - С. 89-94
8. Черноמידз А.В. Роль вільних радикалів у прогресуванні перебігу гострого панкреатиту /А.В.Черномидз //Украинский журнал хирургии. – 2013. - №1. С. 38-43
9. Шалимов А. А. Современные тенденции в диагностике и лечении острого деструктивного панкреатита /А.А.Шалимов, М.Е.Ничитайло, А.Н.Литвиненко //Клінічна хірургія. - 2006. - №6. - С. 12-20
10. Early ascorbic acid depletion is related to the severity of acute pancreatitis /M.J.Bonham, F.M.Abu-Zidan, M.O.Simovic [et al.] //Br. J. Surg. - 1999. - Vol.86, №10. - P. 1296-1301
11. Lee V.T. Infected pancreatic necrosis – an evaluation of the timing and technique of necrosectomy in a Southeast Asian population /V.T.Lee, A.Y.Chung, P.K.Chow [et al.] //Ann. Acad. Med. Singapore. - 2006. - №8. - P. 523-530