



УДК: 616.37-002.1-008.9-092.9:615-099:547.262]-085

**ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ, АНТИОКСИДАНТЫ, ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ  
В КОРРЕКЦИИ ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ОСТРОМ  
ПАНКРЕАТИТЕ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ  
ИНТОКСИКАЦИИ**

**IMMUNOMODULATORS, ANTIOXIDANTS, MEMBRANE PROTECTORS IN  
CORRECTION IMMUNOMETABOLIC DISTURBANCES AT THE  
EXPERIMENTAL DESTRUCTIVE ACUTE PANCREATITIS IN CONDITIONS  
CHRONIC DRUNKENNESS**

**А.И. Конопля, О.Н. Бушмина, А.В. Локтионова, Т.В. Чуева  
A.I.Konoplja, O.N. Bushmina, A.V.Loktionova, T.V. Chueva**

*Курский государственный медицинский университет  
305041, Россия, г. Курск, ул. К.Маркса, д. 3*

*Kursk State Medical University  
305041, Russia, Kursk, K. Marx str., 3*

*e-mail: ala-loc@yandex.ru*

*Ключевые слова:* иммуномодуляторы, антиоксиданты, гепатопротекторы, иммунные и метаболические нарушения, экспериментальный панкреатит, хроническая алкогольная интоксикация.

*Key words:* immunomodulators, antioxidants, membrane protector, immune and metabolic disturbances, experimental pancreatitis, chronic drunkenness.

*Резюме.* При экспериментальном остром деструктивным панкреатитом на фоне 30-дневной хронической алкогольной интоксикации, в большей степени при 60-суточной, установлено нарушение функциональной активности гепатоцитов, развитие «оксидантного стресса», снижение уровня антиоксидантной защиты и фагоцитарных возможностей нейтрофилов при повышении их кислородзависимой активности. Использование сочетаний гепона, гипоксена и фосфоглива, в большей степени глутоксима, мексидола и гептрала, нормализовало и корригировало большинство измененных показателей при остром панкреатите на фоне 30-дневного введения этанола. При более длительном поступлении алкоголя эффективной оказалась последняя схема препаратов.

*Summary.* At experimental acute destructive pancreatitis against a 30-day chronic drunkenness, more at 60-day, established disturbance of functional activity of hepatocytes, development of "an oxidatic stress", depression of level of antioxidatic protection and phagocytic opportunities of neutrophils when rising their oxygen activity. Use of combinations of a gepon, gipoksen and fosfogliv, more a glutoksim, a meksidol and geptral, normalized and corrected the majority of the changed indicators at acute pancreatitis against 30-day introduction of ethanol. At longer entering of alcohol effective was the last scheme of preparations.

## **Введение**

Имеющаяся во всем мире в течение последних десятилетий тенденция к увеличению употребления наркотических веществ, алкоголя и других психотропных веществ привела к значительному увеличению числа больных наркоманией и алкоголизмом и росту числа связанных с ними соматических заболеваний. Длительное поступление этанола пагубно влияет на все органы и системы организма, легко внедряется в цитоплазму клетки, вызывая ее обезвоживание и денатурацию белков с последующим нарушением функции, дезорганизует метаболизм в гепатоцитах, которые вместе с эритроцитами образуют функциональную систему метаболической регуляции иммунологических процессов. Ослабление функции этой системы может быть одной из основных причин возникновения иммунодефицитного состояния при алкогольной интоксикации [Пальцев М.А., Аничков Н.М., 2001; Лазарева Г.А. и др., 2006; Бровкина И.Л. и др., 2007].

За последние 30 лет также отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым (ОП) и хроническим панкреатитом более чем в два раза, с неуклонным ростом. В тоже время нет никаких сомнений, что хроническое злоупотребление алкоголем является серьезным премоурбидным фоном при ОП и значительно повышает летальность при этой патологии [Sand J. et al., 2007; Маев И.В. и др., 2010; Винник Ю.С. и др., 2012].



При ОП алкогольной этиологии наблюдаются выраженные изменения показателей эндогенной интоксикации, свободнорадикального окисления и ферментов антиоксидантной защиты. Активация свободнорадикального окисления нарушает структуру и функции клеточных мембран и сопровождается интенсивным выходом в кровь панкреатических ферментов и первичных метаболитов ПОЛ. При развитии деструктивных форм панкреатита ведущее значение придается несоответствию между чрезмерной активацией свободнорадикальных процессов и недостаточным ответом со стороны системы антиоксидантной защиты. Активация перекисного окисления липидов в этих условиях сопровождается функциональными и органическими нарушениями клеточных мембран, что в конечном итоге приводит к гибели клеток. Однако в литературе до сих пор нет окончательного представления о роли свободно-радикальных форм кислорода и состоянии антиоксидантной защиты на разных этапах острого деструктивного панкреатита (ОДП); нет четкого представления о сроках проведения антиоксидантной терапии, дозировках и способах введения антиоксидантов [Virlos I.T. et al., 2003; Миронов А.С., 2004; Мосоян С.С., 2014]. Кроме того, течение и исход ОП во многом зависят от иммунной системы, участвующей в поддержании физиологического гомеостаза, регуляции метаболизма и регенерации тканей [Гаврилюк В.П. и др., 2007; Локтионов А.Л. и др., 2010]. Исходя из этого, в стратегии коррекции нарушений гомеостаза при ОП значительную роль должны играть также иммуно- и мембранотропные препараты [Азарова Ю.Э. и др., 2011; Конопля А.И. и др., 2013]. Исследований, в том числе экспериментальных, по изучению коррекции иммунометаболических нарушений при ОДП на фоне хронической алкогольной интоксикации мало, хотя изменения при этом сочетании создают негативный фон для формирования его осложнений и, как следствие, неблагоприятных исходов.

### Цель работы

Оценка фармакологической эффективности различных сочетаний иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в коррекции иммунных и метаболических нарушений при экспериментальном остром деструктивном панкреатите на фоне хронической алкогольной интоксикации.

### Материалы и методы

Исследования на 189 здоровых половозрелых крысах Вистар массой 150-200 г. проведены в одно и то же время суток с 8 до 12 ч. с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.). Хроническую алкогольную интоксикацию моделировали 30- или 60-кратным (ХАИ-30 и ХАИ-60), через 24 часа, внутрижелудочным введением 20% раствора этанола соответственно в дозах 3 и 2 мл/кг. Экспериментальный ОДП вызывали соответственно на 25 и 55 день после первого введения этанола перевязкой протока левой и правой долей поджелудочной железы, с последующей трехкратной через 60 мин стимуляцией прозеринном в дозе 0.2 мг/кг.

Экспериментальных животных при ХАИ-30 делили на 3 равные части: в 1-й группе фармакологические препараты не вводили; 2-я группа получала гепон (5 мг/кг, внутрь, через 24 часа, №14), гипоксен (750 мг/кг, внутрь в 1% крахмальной суспензии, №14) и фосфоглив (800 мг/кг, внутрь в 1% крахмальной суспензии, №14); 3-я группа – глутоксим (20 мг/кг, внутримышечно, через 24 часа, №5), мексидол (50 мг/кг внутривнутрибрюшинно, через 24 часа, №5) и гептрал (760 мг/кг, внутривнутрибрюшинно, через 24 часа, №5). При ХАИ-60 одна часть животных получала только этанол, вторая – дополнительно глутоксим, мексидол и гептрал. Забой крыс осуществляли через 24 часа после последнего введения этанола и препаратов. Группа контроля состояла из 15 здоровых животных.

Для оценки функционального состояния гепатоцитов в сыворотке крови стандартными наборами реактивов определяли протромбиновый индекс (ПТИ), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТП), содержание билирубина и фибриногена. Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [15]. Кроме этого определяли общую антиокислительную активность сыворотки крови (ОАА), активность каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) и концентрацию стабильных метаболитов оксида азота (СМ<sub>NO</sub>) [Костюк В.А. и др., 1990; Голиков П.П. и др., 2003].

Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови оценивалась по



фагоцитарному показателю (ФП), фагоцитарному числу (ФЧ) и индексу активности фагоцитоза (ИАФ). Кислородзависимую активность оценивали по НСТ-тестам спонтанному (НСТ-сп.) и стимулированному опсонизированным и неопсонизированным зимозаном (НСТ-ст. н/з, НСТ-ст. о/з), коэффициентам активации на опсонизированный и неопсонизированный зимозан, коэффициент опсонизации (Кан, Као, Ко) [Щербаков В.И., 1989].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась путем вычисления средних арифметических, стандартных ошибок и ошибок средних. Существенность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента [Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973].

### Результаты и их обсуждение

У крыс с экспериментальным ОДП на фоне ХАИ-30 наблюдалось развитие цитолитического синдрома (повышение концентрации АЛТ и билирубина), холестатического (повышение содержания ЩФ и ГГТП), синдрома печеночно-клеточной недостаточности (снижение синтеза фибриногена) при активации свертывающей системы крови (повышение ПТИ). При ХАИ-60 установлено более выраженное увеличение активности АЛТ и ЩФ. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном нарушении функциональной активности гепатоцитов, повышение уровня ПТИ можно расценивать как маркер системных воспалительных изменений на фоне острого деструктивного панкреатита (табл. 1).

Таблица 1  
Table 1

#### Коррекция нарушений функциональной активности гепатоцитов при экспериментальном остром деструктивном панкреатите на фоне хронической алкогольной интоксикации Correction of violations of the functional activity of hepatocytes in experimental acute destructive pancreatitis on the background of chronic alcohol intoxication

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Контроль	Экспериментальный ОДП на фоне 30-дневной ХАИ		
			Без введения препаратов	Введение гепона, гипоксена и фосфоглива	Введение глутоксима, мексидола и гептрала
АЛТ	Е/л	20.1±2.38	51.67±11.9* <sup>1</sup>	37.57±5.51* <sup>1,2</sup>	26.7±1.5* <sup>1-3</sup>
ЩФ	Е/л	249.2±18.8	472.3±16.6* <sup>1</sup>	328.7±23.2* <sup>1,2</sup>	267.0±49.8* <sup>2,3</sup>
ГГТП	Е/л	4.8±0.22	28.83±1.56* <sup>1</sup>	30.4±2.52* <sup>1</sup>	14.8±1.5* <sup>1-3</sup>
Билирубин	мкмоль/л	5.74±1.18	16.38±1.61* <sup>1</sup>	11.05±2.23* <sup>1,2</sup>	6.6±1.13* <sup>2,3</sup>
ПТИ	%	60.1±1.63	70.2±2.27* <sup>1</sup>	69.8±2.27* <sup>1</sup>	59.0±3.57* <sup>2,3</sup>
Фибриноген	г/л	3.12±0.09	2.55±0.13* <sup>1</sup>	3.85±0.24* <sup>1</sup>	3.05±0.25* <sup>2,3</sup>
Показатели	Единицы измерения	Контроль	Экспериментальный ОДП на фоне 60-дневной ХАИ		
			Без введения препаратов	Введение глутоксима, мексидола и гептрала	—
АЛТ	Е/л	20.1±2.38	115.7±10.86* <sup>1</sup>	90.7±7.5* <sup>1,2</sup>	—
ЩФ	Е/л	249.2±18.8	1008.7±63.3* <sup>1</sup>	337.0±49.8* <sup>1,2</sup>	—
ГГТП	Е/л	4.8±0.22	29.2±4.83* <sup>1</sup>	14.8±1.5* <sup>1,2</sup>	—
Билирубин	мкмоль/л	5.74±1.18	14.2±1.4* <sup>1</sup>	8.7±0.93* <sup>1,2</sup>	—
ПТИ	%	60.1±1.63	67.3±1.76* <sup>1</sup>	59.0±3.57* <sup>2</sup>	—
Фибриноген	г/л	3.12±0.09	2.31±0.16* <sup>1</sup>	3.05±0.25* <sup>2</sup>	—

Примечание: здесь и на последующих таблицах: \* – p=0,05, цифра рядом со звездочкой указывает, по отношению к показателю какой группы различия достоверны.

Введение экспериментальным животным с ОДП на фоне ХАИ-30 сочетания гепона, гипоксена и фосфоглива корригировало, но не до уровня здоровых животных, содержание АЛТ, ЩФ, билирубина, не влияя на измененные концентрации в плазме крови ГГТП, ПТИ и фибриногена. Комбинация глутоксима, мексидола и гептрала была более эффективна, поскольку нормализовала в крови уровень ЩФ, билирубина, ПТИ, фибриногена и корригировала активность АЛТ и ГГТП (табл. 1).

С учетом полученных результатов в условиях ХАИ-60 для коррекции нарушений было использовано как более эффективное последнее сочетание препаратов. Установлено, что при ОДП в условиях ХАИ-60 сочетание глутоксима, мексидола и гептрала нормализовало ПТИ и уровень фибриногена, снижало, но не уровень здоровых крыс, содержание билирубина и активность исследованных ферментов (табл. 1).



При ОДП в условиях ХАИ-30 выявлено увеличение уровня  $CM_{NO}$ , развитие «окислительного стресса» (повышение содержания МДА, АГП, снижение факторов антиоксидантной защиты - каталазы, СОД и ОАА). Сочетание гепона, гипоксена и фосфоглива нормализовало ОАА, активность каталазы, корригировало, но не до показателей интактных крыс, концентрацию АГП,  $CM_{NO}$ , активность СОД. Совместное введение глутоксима, мексидола и гептрала нормализовало уровень АГП,  $CM_{NO}$ , активность СОД, корригировало содержание МДА, повышало ОАА и активность каталазы. При более длительной интоксикации этанолом при ОДП применение глутоксима, мексидола и гептрала нормализует показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и уровень  $CM_{NO}$  (табл. 2).

Таблица 2  
Table 2

**Коррекция уровня стабильных метаболитов оксида азота, состояния перекисного окисления липидов и факторов антиоксидантной защиты при экспериментальном остром деструктивном панкреатите на фоне хронической алкогольной интоксикации**  
**Correction of the level of stable metabolites of nitric oxide, condition lipid peroxidation and antioxidant protection factors in experimental acute destructive pancreatitis on the background of chronic alcohol intoxication**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Контроль	Экспериментальный ОДП на фоне 30-дневной ХАИ		
			Без введения препаратов	Введение гепона, гипоксена и фосфоглива	Введение глутоксима, мексидола и гептрала
МДА	мкмоль/л	2.15±0.32	3.89±0.07 <sup>*1</sup>	3.79±0.21 <sup>*1</sup>	2.55±0.11 <sup>*1-3</sup>
АГП	усл. ед.	0.21±0.05	0.63±0.03 <sup>*1</sup>	0.43±0.08 <sup>*1,2</sup>	0.19±0.007 <sup>*2,3</sup>
ОАА	%	40.33±1.12	37.85±0.71 <sup>*1</sup>	42.75±1.2 <sup>*2</sup>	44.3±1.31 <sup>*1-3</sup>
СОД	усл. ед./мл	9.03±0.51	6.14±0.38 <sup>*1</sup>	8.02±0.28 <sup>*1,2</sup>	9.21±0.32 <sup>*2,3</sup>
Каталаза	мкат/л	11.31±0.62	9.2±0.72 <sup>*1</sup>	11.2±0.55 <sup>*2</sup>	13.83±0.7 <sup>*1-3</sup>
$CM_{NO}$	мкмоль/л	6.84±0.29	3.77±0.46 <sup>*1</sup>	4.58±0.24 <sup>*1,2</sup>	7.08±0.55 <sup>*2,3</sup>
Показатели	Единицы измерения	Контроль	Экспериментальный ОДП на фоне 60-дневной ХАИ		
			Без введения препаратов	Введение глутоксима, мексидола и гептрала	—
МДА	мкмоль/л	2.15±0.32	6.23±0.2 <sup>*1</sup>	2.35±0.18 <sup>*2</sup>	—
АГП	усл. ед.	0.21±0.05	1.61±0.01 <sup>*1</sup>	0.22±0.04 <sup>*2</sup>	—
ОАА	%	40.33±1.12	33.1±0.58 <sup>*1</sup>	42.3±1.3 <sup>*2</sup>	—
СОД	усл. ед./мл	9.03±0.51	5.09±0.18 <sup>*1</sup>	8.01±1.12 <sup>*2</sup>	—
Каталаза	мкат/л	11.31±0.62	8.07±0.66 <sup>*1</sup>	12.03±0.7 <sup>*2</sup>	—
$CM_{NO}$	мкмоль/л	6.84±0.29	3.1±0.09 <sup>*1</sup>	5.8±0.85 <sup>*1,2</sup>	—

У крыс с моделируемым ОДП на фоне ХАИ-30, в большей степени ХАИ-60, установлено выраженное снижение ФП, ФЧ, ИАФ и повышение НСТ-сп., НСТ-ст. о/з и н/з. Однако резервы кислородзависимой активности фагоцитов (КАо, КАН и КО) оказались сниженными (табл. 3).

Таблица 3  
Table 3

**Коррекция функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов при экспериментальном остром панкреатите на фоне хронической алкогольной интоксикации**  
**Correction of the functional activity of neutrophil granulocytes in experimental acute pancreatitis on the background of chronic alcohol intoxication**

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Контроль	Экспериментальный ОДП на фоне 30-дневной ХАИ		
			Без введения препаратов	Введение гепона, гипоксена и фосфоглива	Введение глутоксима, мексидола и гептрала
ФП	%	77.2±1.61	37.3±2.22 <sup>*1</sup>	47.0±4.08 <sup>*1,2</sup>	66.3±3.4 <sup>*1-3</sup>
ФЧ	абс.	2.82±0.12	2.18±0.08 <sup>*1</sup>	2.48±0.08 <sup>*1,2</sup>	2.9±0.17 <sup>*2,3</sup>
ИАФ	—	2.17±0.09	0.81±0.08 <sup>*1</sup>	1.57±0.1 <sup>*1,2</sup>	1.91±0.03 <sup>*1-3</sup>
НСТ-сп.	mOD	0.81±0.02	1.92±0.09 <sup>*1</sup>	1.67±0.09 <sup>*1,2</sup>	1.05±0.05 <sup>*1-3</sup>
НСТ-ст. н/з	mOD	1.29±0.02	2.02±0.15 <sup>*1</sup>	1.72±0.05 <sup>*1,2</sup>	1.32±0.03 <sup>*2,3</sup>



НСТ-ст. о/з	mOD	1.56±0.03	2.17±0.12 <sup>*1</sup>	1.77±0.08 <sup>*1,2</sup>	1.58±0.03 <sup>*2,3</sup>
КАн	—	1.6±0.05	1.15±0.09 <sup>*1</sup>	1.08±0.04 <sup>*1,2</sup>	1.56±0.07 <sup>*2,3</sup>

Продолжение таблицы 3

КАо	—	1.96±0.06	1.067±0.09 <sup>*1</sup>	1.033±0.08 <sup>*1</sup>	1.62±0.04 <sup>*1-3</sup>
КО	—	1.21±0.04	1.11±0.02 <sup>*1</sup>	1.05±0.02 <sup>*1,2</sup>	1.27±0.04 <sup>*2,3</sup>
Показатели	Единицы измерения	Контроль	Экспериментальный ОДП на фоне 60-дневной ХАИ		
			Без введения препаратов	Введение глутоксима, мексидола и гептрала	—
ФП	%	77.2±1.61	34.33±0.88 <sup>*1</sup>	45.0±3.4 <sup>*1,2</sup>	—
ФЧ	абс.	2.82±0.12	1.94±0.29 <sup>*1</sup>	2.44.15 <sup>*1,2</sup>	—
ИАФ	—	2.17±0.09	0.67±0.11 <sup>*1</sup>	1.1±0.02 <sup>*1,2</sup>	—
НСТ-сп.	mOD	0.81±0.02	1.95±0.03 <sup>*1</sup>	1.66±0.06 <sup>*1,2</sup>	—
НСТ-ст. н/з	mOD	1.29±0.02	2.17±0.06 <sup>*1</sup>	1.81±0.02 <sup>*1,2</sup>	—
НСТ-ст. о/з	mOD	1.56±0.03	2.09±0.18 <sup>*1</sup>	1.12±0.06 <sup>*1,2</sup>	—
КАн	—	1.6±0.05	1.08±0.04 <sup>*1</sup>	1.12±0.06 <sup>*1,2</sup>	—
КАо	—	1.96±0.06	1.14±0.02 <sup>*1</sup>	1.11±0.02 <sup>*1</sup>	—
КО	—	1.21±0.04	0.96±0.07 <sup>*1</sup>	0.86±0.03 <sup>*1</sup>	—

Введение комбинации препаратов гепон, гипоксен и фосфоглива крысам с ОДП в сочетании с 30-дневной ХАИ корригировало, но не до уровня нормы ФП, ФЧ, ИАФ, НСТ-тесты спонтанный и стимулированный опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, но в еще большей степени снижало функциональные резервы КАн и КО. Введение сочетания глутоксима, мексидола и гептрала нормализовало ФЧ, НСТ-ст. опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, КАн, КО и корригировало, но не до уровня нормы ФП, ИАФ, НСТ-сп., КАо (табл. 3).

Использование глутоксима, мексидола и гептрала в условиях ОДП и ХАИ-60 корригировало фагоцитарную активность полиморфноядерных лейкоцитов, НСТ-тесты спонтанный и стимулированные опсонизированным и неопсонизированным зимозаном, КАн, но не влияло на сниженные КАо и КО (табл. 3).

Анализируя полученные данные, представленные на таблице 4, можно заключить, что у крыс с экспериментальным ОДП на фоне 30-дневной ХАИ в различной степени было нарушенными 94.7% исследованных лабораторных показателей, характеризующих функциональную активность гепатоцитов, перекисное окисление липидов, антиоксидантную защиту, функционально-метаболическую активность эритроцитов. Введение гепона, гипоксена и фосфоглива нормализовало из измененных показателей 22.2%, корригировало 38.9% и не влияло на 38.9%. Комбинация глутоксима, мексидола и гептрала оказалась более эффективной, поскольку нормализовала 66.7% и корригировала 3.4% показателей (табл. 4).

Таблица 4  
Table 4

**Иммунометаболическая эффективность различных сочетаний иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов при экспериментальном остром панкреатите на фоне хронической алкогольной интоксикации**  
**Immunometabolic the effectiveness of different combinations immunomodulators, antioxidants and membranoproliferative in experimental acute pancreatitis on the background of chronic alcohol intoxication**

№ п/п	Группа животных	Измененные лабораторные показатели без коррекции	Из них после проведения коррекции (%):		
			нормализовались	корригировались	не изменились
Экспериментальный ОДП на фоне 30-дневной ХАИ					
2.	Введение гепона, гипоксена и фосфоглива	94.7%	22.2	38.9	38.9
3.	Введение глутоксима, мексидола и гептрала		66.7	3.4	29.9
Экспериментальный ОДП на фоне 60-дневной ХАИ					
3.	Введение глутоксима, мексидола и гептрала	100%	32.9	57.1	9.4

При моделировании ОДП на фоне 60-дневной ХАИ 100% исследованных лабораторных



показателей были нарушенными. Введение экспериментальным животным сочетания глутоксида мексидола и гептрала нормализовало 32.9% и корригировало 57.1% из числа установленных иммунных и метаболических изменений.

Этанол – вещество, сочетающее в себе свойства медицинского препарата, естественного метаболита организма, токсического ксенобиотика, пищевого продукта и алиментарного фактора, избыточное поступление которого нарушает метаболические процессы и физиологические функции. После кратковременной алкогольной интоксикации имеет место угнетение генерации макроэргических соединений в эритроцитах, приводящее к нарушению двойного фосфолипидного слоя мембраны клеток и интегрированных в них белков [Лазарева Г.А. и др., 2006; Бровкина И.Л. и др., 2007].

Известно, что изоформа цитохрома P450 2E1, участвующая в окислении этанола в печени, также присутствует в ткани поджелудочной железы, активируясь после приема этанола, который таким образом вызывает оксидантный стресс в железе. Поскольку поджелудочная железа имеет в организме самый низкий уровень антиоксидантов, в условиях воспаления и ишемии нарушается баланс перекисных реакций, запускается анаэробный путь гликолиза, нарастает количество недоокисленных метаболитов, концентрация свободных радикалов кислорода значительно увеличивается, а антиоксидантные системы быстро истощаются, что приводит к развитию окислительного стресса. В ответ на окислительный стресс активизируется глутатионовый окислительно-восстановительный цикл, маркером эффективности которого является восстановительный глутатион. При недостаточности антиоксидантных систем происходит перекисная мембранная липидов, что ведёт к нарушению проницаемости клеточных мембран за счет образования сквозных полярных каналов, изменения текучести липидного слоя и, в конце концов, к деструкции ацинарных клеток [Niederau C., et al., 1992; Haber P.S., et al., 1995; Миронов А.С., 2004].

Другой стороной этого негативного процесса служат развитие вторичного иммунодефицита и нарушения функции печени, которые усугубляют возникающие изменения в поджелудочной железе, вызывают угнетение процессов репаративной регенерации. С учетом предшествующего опыта использования в экспериментальной и клинической практике применения препаратов, обладающих иммуномодулирующей, антиоксидантной и мембранопротекторной активностью [Азарова Ю.Э. и др., 2011; Конопля А.И. и др., 2013; Мосоян С.С., 2014] была избрана такая же стратегия фармакологической коррекции иммунометаболических нарушений при ОДП на фоне этанольной интоксикации. Сочетание гепона, гипоксена и фосфоглива оказалось менее эффективным по сравнению с глутоксидом, мексидолом и гептралом. В данном случае для сочетания ЭОП и алкогольной интоксикации последнее сочетание оказалось более эффективным, поскольку все три препарата обладают выраженной противовоспалительной активностью, антиоксидантными эффектами, что более предпочтительной в разгар метаболического каскада, активации процессов перекисного окисления липидов. Кроме того, основным действующим веществом гептрала и мексидола являются естественные метаболиты, биодоступность которых выше, по сравнению с гипоксеном и фосфогливом. Резюмируя сказанное, можно утверждать что при сочетанной патологии, развивающейся на фоне преморбидного фона в виде длительного воздействия этанола более эффективной является комбинированная фармакотерапия, позволяющая воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза заболевания.

### Литература

- Азарова Ю.Э., Сунайкина О.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И., Лазаренко В.А. 2011. Сравнительная эффективность различных способов иммуномодулирующей, мембранопротекторной и антиоксидантной фармакотерапии при остром панкреатите. *Мед. иммунол.* 13(4-5): 514-5.
- Бровкина И.Л., Быстрова Н.А., Гаврилюк В.П., Павлова М.В. 2007. Иммунометаболические нарушения в условиях экспериментальной этанольной интоксикации [Immunometabolic disorders in experimental ethanol intoxication]. *Вестн. новых мед. технол.* XIV(2): 9-11.
- Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антифриева Д.А. 2012. Риск развития осложнений при остром алкоголь-ассоциированном панкреатите. *Новости хирургии.* 20(4): 38-41.
- Гаврилюк В.П., Назаренко П.М., Конопля А.И. 2007. Структурно-функциональные нарушения эритроцитов и их коррекция у больных с легким и тяжелым течением острого панкреатита. *Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье».* 3: 38-42.
- Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Картавенко В.И. 2003. Генерация оксида азота лейкоцитами периферической крови в норме и при патологии. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 4: 11-3.
- Гублер Е.В., Генкин А.А. 1973. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 103.
- Конопля А.И., Лазаренко В.А., Локтионов А.Л. 2013. Взаимосвязь иммунометаболических и



эритроцитарных нарушений с этиологией острого панкреатита. Курск: Изд-во ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, 162.

Костюк В.А., Потапов А.Н., Ковалева Ж.В. 1990. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр. мед.химии.* 2: 88-91.

Лазарева Г.А., Бровкина И.Л., Конопля А.И., Лазарев А.И., Прокопенко Л.Г., Денисюк Т.А. 2006. Иммунометаболические эффекты регуляторов энергетического обмена при нарушении гомеостаза Курск: КГМУ, 329.

Локтионов А.Л., Уханова И.Ю., Ликов В.Ф. Конопля А.И., Суняйкина О.А., Караулов А.В. 2010. Цитокинпродуцирующая активность перитонеальных макрофагов в зависимости от этиологии острого панкреатита. *Иммунол.* 6: 321-5.

Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. 2010. Хронический панкреатит: мифы и реалии. *Фарматека.* 12: 24-31.

Мионов А.С. 2004. Этиология и патогенез острого панкреатита. *Хирургия.* 8: 72-5.

Мосоян С.С. 2014. Показания к антиоксидантной терапии в лечении острого деструктивного панкреатита. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2 (46): 93-6.

Пальцев М.А., Аничков Н.М. 2001. Болезни органов пищеварительной системы. Патологическая анатомия. М.: Медицина, 2(1): 486-622.

Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. 1977. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Орехович В.Н. В кн: *Современные методы в биохимии.* М.: Медицина: 66-8.

Щербakov В.И. 1989. Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам. *Лаб. дело.* 1: 30-3.

Haber P.S., Apte M.V., Norton I.D., Korsten M.A., Pirola R.C., Wilson J.S. 1995. Ethanol oxidation by pancreatic acinar cells is comparable to that of hepatocytes. *Gastroenterology.* 110: A394b

Sand J., Lankisch P.G., Nordback I. 2007. Alcohol Consumption in Patients with Acute or Chronic Pancreatitis. *Pancreatology.* 7: 147-56.

Niederer C., Niederer M., Borchard F, Ude C, Lüthen R, Strohmeyer G, Ferrell LD, Grendell, J.H. 1992. Effects of antioxidants and free radical scavengers in three different models of acute pancreatitis. *Pancreas.* 7(4). – P. 486 – 95.

Virlos I.T., Mason J., Schofield D., McCloy R.F., Eddleston J.M., Siriwardena A.K. 2003. Intravenous n-acetylcysteine, ascorbic acid and selenium-based antioxidant therapy in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 38:1262-7.

## Literature

Azarova Ū.Ė., Sunâjkina O.A., Loktionov A.L., Konoplâ A.I., Lazarenko V.A. 2011. Sravnitel'naâ éffektivnost' razliçnyh sposobov immunomoduliruúšej, membranoprotektoŕnoj i antioksidantnoj farmakoterapii pri ostrom pankreatite [Comparative efficiency of various ways of an immunomodulatory, membranoprotektoŕny and antioxidative pharmacotherapy at acute pancreatitis]. *Med. immunol.* 13(4-5): 514-5. (in Russian).

Brovkina I.L., Bystrova N.A., Gavrilûk V.P., Pavlova M.V. 2007. Immunometaboliçeskie narušeniâ v usloviâh èksperimental'noj ètanol'noj intokikacii [Immunometabolic disorders in experimental ethanol intoxication]. *Vestn. novyh med. tehnol.* XIV(2): 9-11. (in Russian).

Vinnik Ū.S., Dunaevskaâ S.S., Antûfrieva D.A. 2012. Risk razvitiâ osložnenij pri ostrom alkohol'-associirovannom pankreatite [Risk of development of complications at acute alcohol - the associated pancreatitis]. *Novosti hirurgii.* 20(4): 38-41. (in Russian).

Gavrilûk V.P., Nazarenko P.M., Konoplâ A.I. 2007. Strukturno-funkcional'nye narušeniâ èritrocitov i ih korrekciâ u bol'nyh s legkim i tâželym teçeniem ostrogo pankreatita [Structurally functional disturbances of erythrocytes and their correction at patients with the mild and serious course of acute pancreatitis]. *Kurskij nauç.-prakt. vestn. «Çelovek i ego zdorov'e».* 3: 38-42. (in Russian).

Golikov P.P., Nikolaeva N.Ū., Kartavenko V.I. 2003. Generaciâ oksida azota lejkocitami periferiçeskoj krovi v norme i pri patologii [Nitrogen oxide generation by leucocytes of a peripheral blood in norm and at pathology]. *Patol. fiziolo-giâ i èksperim. terapiâ.* 4: 11-3. (in Russian).

Gubler E.V., Genkin A.A. 1973. Primenenie neparametriçeskih kriteriev statistiki v mediko-biologiçeskih issledovaniâh [Application of nonparametric criteria of statistics in medicobiological researches]. L.: Medicina, 103. (in Russian).

Konoplâ A.I., Lazarenko V.A., Loktionov A.L. 2013. Vzaimosvâz' immunometaboliçeskih i èritrocitarnyh narušenij s ètiologiej ostrogo pankreatita [Interrelation of immunometabolic and erythrocyte disturbances with an etiology of acute pancreatitis]. Kurск: Izd-vo GBOU VPO KGMU Minzdrava Rossii, 162. (in Russian).

Kostûk V.A., Potapov A.N., Kovaleva Ū.V. 1990. Prostoŕ i ÷uvstvitel'nyj metod opredeleniâ superoksidismutazy, osnovannyj na reakcii okisleniâ kvercetina [The simple and sensitive method of definition of a superoksidismutaza based on reaction of oxidation of Quercetinum]. *Voпр. med.himii.* 2: 88-91. (in Russian).

Lazareva G.A., Brovkina I.L., Konoplâ A.I., Lazarev A.I., Prokopenko L.G., Denisûk T.A. 2006. Immunometaboliçeskie éffekty regulâtoŕov énergetiçesko-go obmena pri narušenii gomeostaza [Immunometabolic effects of regulators of energy balance at disturbance of a homeostasis]. Kurск: KGMU, 329.

Loktionov A.L., Uhanova I.Ū., Likov V.F. Konoplâ A.I., Sunâjkina O.A., Karaulov A.V. 2010. Citokinproduciŕuúšââ aktivnost' peritoneal'nyh makrofaqov v zavisimosti ot ètiologii ostrogo pankreatita



[Cytokine production activity of peritoneal macrophages depending on an etiology of acute pancreatitis]. *Immunol.* 6: 321-5. (in Russian)

Maev I.V., Kučeravjyĭ Ū.A., Moskaleva A.B. 2010. Hroničeskij pankreatit: mify i realii [Chronic pancreatitis: myths and realities]. *Farmateka.* 12: 24-31. (in Russian)

Mironov A.S. 2004. Ėtiologija i patogenez ostrogo pankreatita [Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis]. *Hirurgija.* 8: 72-5. (in Russian)

Mosoan S.S. 2014. Pokazaniâ k antioksidantnoj terapii v lečenii ostrogo destruktivnogo pankreatita [Indications to antioxidative therapy in treatment of acute destructive pancreatitis]. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii.* 2 (46): 93-6. (in Russian)

Pal'cev M.A., Aniĉkov N.M. 2001. Bolezni organov piševaritel'noj sistemy. Patologičeskaâ anatomija [Illnesses of organs of a gastrointestinal tract]. *M.: Medicina,* 2(1): 486-622. (in Russian)

Stal'naâ I.D., Garišvili T.G. 1977. Metod opredelenija malonovogodjal'degida s pomošču tiobarbiturovoj kisloty [Method for determination of monovoltine using thiobarbituric acid]. Orehoviĉ V.N. V kn: *Sovremennye metody v biohimii.* M.: Medicina: 66-8. (in Russian)

Šerbakov V.I. 1989. Primenenie NST-testa dlâ ocenki čuvstvitel'nosti nejtrofilov k stimulatoram [The use of NBT-test to assess the sensitivity of neutrophils to the stimulants]. *Lab. delo.* 1: 30-3. (in Russian)

Haber P.S., Apte M.V., Norton I.D., Korsten M.A., Pirola R.C., Wilson J.S. 1995. Ethanol oxidation by pancreatic acinar cells is comparable to that of hepatocytes. *Gas-troenterology.* 110: A394b

Sand J., Lankisch P.G., Nordback I. 2007. Alcohol Consumption in Patients with Acute or Chronic Pancreatitis. *Pancreatology.* 7: 147-56.

Niederau C., Niederau M., Borchard F, Ude C, Lüthen R, Strohmeyer G, Ferrell LD, Grendell, J.H. 1992. Effects of antioxidants and free radical scavengers in three different models of acute pancreatitis. *Pancreas.* 7(4). – P. 486 – 95.

Virlos I.T., Mason J., Schofield D., McCloy R.F., Eddleston J.M., Siriwardena A.K. 2003. Intravenous n-acetylcysteine, ascorbic acid and selenium-based antioxidant therapy in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol.* 38:1262-7.