

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ САНДОСТАТИНА ПРИ ПАНКРЕАТИТЕ

Демидов В.М., Дмитриев Б.И., Климентьев И.Н., Циповяз С.В., Марков В.О.

Одесский государственный медицинский университет

Бурное развитие панкреатологии в последние годы обусловлено увеличением заболеваемости и смертности больных с острыми панкреатитами (ОП), недостаточной эффективностью консервативного и оперативного лечения ОП, частой их хронизацией, развитием некротических форм воспалительных заболеваний поджелудочной железы [3-6]. В последнее время появились данные о включении в комплексную пред- и послеоперационную терапию деструктивных форм панкреатитов синтетического аналога человеческого гормона соматостатина, оказывающего тормозной эффект на секреторную деятельность поджелудочной железы препарата "Сандостатин" [3]. Эффективность данного препарата обуславливается влиянием группы гастроинтестинальных или гормонов APUD-системы на физиологическую регуляцию экзокринной деятельности поджелудочной железы [7]. Исходя из отмеченного, целью настоящих исследований послужило выяснение эффективности сандостатина, заключенного в липосомы, в клинических и экспериментальных условиях ОП. В качестве критерия оценки эффективности липосомальной формы препарата избраны показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности антиоксидантной системы, дисбаланс равновесия которых является одним из патогенетических факторов ОП [4, 8].

Экспериментальные исследования проводились на крысах-самцах линии Вистар массой 180-250, питание которых осуществлялось по специальной диете. Крысам был обеспечен свободный доступ к пище и воде, их содержали в стандартных условиях с естественной 12-часовой сменой света и темноты. Работу с лабораторными животными проводили с

соблюдением правил, предусмотренных Европейской комиссией по надзору за проведением лабораторных и других опытов с участием экспериментальных животных разных видов.

Острый экспериментальный панкреатит (ОЭП) моделировали у наркотизированных каллисомом (0,2 мг/кг, в/бр; "Gedeon Rihter", Венгрия) крыс путем травматического повреждения поджелудочной железы, доступ к которой обеспечивался вследствие лапаротомии [2]. Липосомальную форму сандостатина (лаборатория биохимии, Украинский НИИ стоматологии, Одесса) вводили крысам внутривентально в дозе 50 мкг/кг. Контрольным животным вводили аналогичные объемы изотонического раствора NaCl. В каждую группу входило не менее 7 животных.

Эвтаназию животным осуществляли передозировкой этаминала натрия (100 мг/кг) спустя 1, 12 и 24 часа с момента воспроизведения ОЭП. В крови животных определяли концентрации малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), которых мы принимали в качестве маркеров активности перекисидации липидов), а также тиоловых антиоксидантов (ТА, SH- и SS-группы, которых мы принимали в качестве маркеров активности антиоксидантной системы) [1].

В клинических условиях прослеживали динамику МДА, ДК и ТА в сыворотке крови 38 больных с ОП, поступивших в хирургическую клинику 2-й ГКБ г. Одессы в течение с 1995 по 1997 гг. Больным сандостатин, заключенный в липосомы, вводили в/в, капельно из расчета 50 мкг/кг массы тела как до, так и после оперативного вмешательства по поводу ОП.

Полученные результаты обрабатывались статистически при помощи программы статистического анализа "Statgraph" с использованием критерия Вилкоксона. За критерий достоверности принимали  $P < 0,05$ .

Полученные нами результаты убедительно свидетельствуют о том, что формирование ОЭП у крыс сопровождается резкой интенсификацией ПОЛ.

Так, в крови животных с ОЭП без лечения концентрация МДА превысила таковую у интактных животных в 2,5 раза ( $P < 0,001$ ), концентрация ДК - в 1,9 раза ( $P < 0,001$ ) при существенном угнетении активности антиоксидантной системы. У крыс с ОЭП липосомальный сандостатин через 1 час после воспроизведения способствует снижению уровня МДА на 25% и ДК на 19% ( $P < 0,05$ ), однако, уровни продуктов пероксидации существенно превышали таковые показатели у контрольных животных. В этих условиях препарат существенно не изменял концентрации ТА. Аналогичная направленность результатов под влиянием липосомального сандостатина отмечалась через 12 часов с момента моделирования ОЭП. Через 24 часа ОЭП препарат способствовал существенному снижению концентрации МДА (в 1,6 раза;  $P < 0,01$ ) и ДК (на 47%;  $P < 0,05$ ) и повышению концентрации ТА (в 1,7 и 1,9 раз, соответственно;  $P < 0,05$ ).

У больных с ОП также была отмечена существенная терапевтическая эффективность липосомальной формы сандостатина, что проявилось в существенном снижении концентрации конечных продуктов пероксидации липидов и повышению активности ТА как у больных в послеоперационный период (19 человек), так и у больных, которые не подвергались

оперативному вмешательству. Следует отметить, что послеоперационный период у 16 больных протекал без осложнений и при отсутствии клинических и биохимических признаков ОП.

Таким образом, нами получены комплекс экспериментальных и клинических результатов, трактование которых представляется весьма перспективным в аспекте составления концепции о комплексной патогенетической терапии острого экспериментального панкреатита. Подтверждены исследования ряда авторов о патогенетическом значении интенсификации ПОЛ и угнетении активности антиоксидантной системы [9-11]. Полученные нами экспериментальные данные показали высокую эффективность липосомального сандостатина, что проявилось в снижении под его влиянием концентрации конечных продуктов ПОЛ и активации антиоксидантной системы. Эти данные о позитивном влиянии липосомального сандостатина на процессы ПОЛ при ОЭП послужили экспериментальным обоснованием тестирования клинических эффектов данного препарата. Как выяснилось, и в клинических условиях данная форма препарата оказывает позитивное клиническое влияние. Эффект препарата имеет регуляторную направленность и выражается в угнетении активности пероксидации липидов и восстановлении активности антиоксидантной системы.

Следовательно, на основании проведенного комплекса экспериментально - клинических исследований можно делать вывод о целесообразности включения липосомальной формы сандостатина в комплексную патогенетическую терапию острого панкреатита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуратовой кислотой // Лаб. дело. - 1998. - №. 11. - С. 41-46.
2. Вансович В.Е. Профилактика острого послеоперационного панкреатита препаратами протеиназ. - Автореф. дис. ... к.м.н. - Киев, 1992. - 19с.
3. Шалимов А.А., Лифшиц Ю.З., Крыжановский В.В., Усенко А.Д. Острый панкреатит // Актуальные проблемы панкреатобиллиарной и сосудистой хирургии. - Клини. хирургия, Киев, 1998. - С. 20-24.
4. Banks P.A. Acute pancreatitis: medical and surgical management // Amer. J. Gastroenterol. - 1994. - Vol. 89, No 8 (Suppl.). - P. 78-85.
5. Guyton J. Medical Physiology. - N. Y., Chicago, Toronto, Philadelphia: Br. Saunders Co., 1996. - 1024 h.
6. Hughess C.B., Gaber L.W., El-Din A.B. et al. Inhibition of TNF-a improves survival in an experimental model of acute pancreatitis // The Amer. Surg. - 1996. - Vol. 62. No. 1. - P. 8-13.
7. Savelyev V.S., Filimonov M.I., Gelfand B.R. et al. An estimation of efficiency of modern methods of treatment of destructive pancreatitis // Ann. Surg. Hapatol. - 1996. - Vol. 1, No 1. - P. 58-61.
8. Shalimov A.A., Radzikhovsky P., Nichitaylo M.E. Acute pancreatitis and its complications. - Kiev: Naukova Dumka, 1990. - 272 p.
9. Vogel U.M. Bildgebende Verfahren bei Pankreaskruncungen // Med. Welt. (Stutg.). - 1993. - Bd. 44, No 4. - S. 49-53.
10. Wang X.D., Deng X.M., Haraldsen P. Et al. Antioxidant and calcium channel blockers counteract endothelial barrier injury induced by acute pancreatitis in rats // Scand. J. Gastroenterol. - 1995. - Vol. 30, No 11. - P. 1129-1136.
11. Zilly W. Langzeitreung bei Pankreaskrungen // Med. Welt. (Stutg.). - 1993. - Bd. 44. No 4. - S. 60-63.

## РЕЗЮМЕ

**Патогенетичне обґрунтування застосування ліпосомальної форми сандостатину при панкреатиті**

**Демидов В.М., Дмитрієв Б.І., Климент'єв І.Н., Ціпов'яз С.В., Марков В.О.**

Метою даних досліджень послужило з'ясування ефективності сандостатину, вміщеного в ліпосоми, в клінічних і експериментальних умовах гострого панкреатиту (ГП). Отримані дані обробляли статистично з допомогою програми статистичного аналізу "Statgraph" з використанням критерію Вілкінсона. Виходячи з проведеного комплексу експериментально-клінічних досліджень зроблено висновок про доцільність включення ліпосомної форми сандостатину в комплексну патогенетичну терапію ГП.

**SUMMARY**

**Pathogenetic substantiation of the use of lyposomal form of sandostatin in pancreatitis**

**VM. Dimidov, B.I. Dmitriyev, I.N. Klimentyev, S.V. Tsipoviaz, V.O. Markov**

The aim of the present investigations was the study of the efficiency of sandostatin, comprised into lyposomes in clinical and experimental conditions of acute pancreatitis (AP). The results obtained were statistically processed with "Statgraph" program with the use of Wilkins criterion. On the basis of the carried out complex of experimental-clinical investigations the conclusion can be drawn about the expediency of the introduction of the lyposomal form of sandostatin in a pathogenic therapy of acute pancreatitis.

О

Зах  
Ка  
сит

ст  
ша

ей  
ник

по  
лит

уч  
ма

вм  
вм

ро  
ния

от  
ня

от  
же

ск  
м

ж  
ф

ши

о  
м