

enterolithotomy // *Ann Ital chir.* – 2005 Mar.-apr. – № 76 (2). – P. 203–205; discussion 205.

5. Franklin M. E. Jr., Dorman J. P., Schuessler W. W. Laparoscopic treatment of gallstone ileus: a case report and review of the literature // *J. laparoendosc surg.* – 1994 Aug. – № 4 (4). – P. 265–272.

6. Gasparrini M., Liverani A., Catracchia V., et al. Gallstone ileus: a case report and review of the literature // *Chir Ital.* – 2008 Sep.-oct. – № 60 (5). – P. 755–759.

7. Shiwani M. H., Ullah Q. Laparoscopic enterolithotomy is a valid option to treat gallstone ileus // *JSLs.* – 2010 Apr.-jun. – № 14 (2). – P. 282–285.

8. Tan. Y. M. A comparison of two surgical strategies for the emergency treatment of gallstone ileus // *Singapore med. j.* – 2004 Feb. – Vol. 45 (2). – P. 69–72.

Поступила 02.11.2011

А. В. ЛЕТУНОВСКИЙ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛКОГОЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

*Кафедра общей и клинической биохимии № 1 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: andrejletounovskij@yandex.ru, тел. (863) 2014417*

Установлено, что как при хронической алкоголизации, так и при алкогольном панкреатите в ткани печени развиваются прогрессирующая тканевая гипоксия и дисбаланс в антиоксидантной системе. Применение препарата «тыквеол» оказывает протективный эффект в отношении функционирования оцениваемых систем.

Ключевые слова: алкогольный панкреатит, печень, тыквеол.

A. V. LETOUNOVSKI

METABOLIC CHANGES IN LIVER AT EXPERIMENTAL ALCOHOLIC PANCREATITIS AND THEIR CORRECTION

General and clinical biochemistry department № 1, Rostov state medical university, Russia, 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevanski, 29. E-mail: andrejletounovskij@yandex.ru, tel. (863) 2014417

It was established that both chronic alcoholisation and alcoholic pancreatitis lead to progressive tissue hypoxia, dysbalance in antioxidant system in liver. Treatment with «tycveol» (pumpkin seed oil) protects estimated systems.

Key words: alcoholic pancreatitis, liver, tycveol.

В настоящее время не подлежит сомнению, что ПЖ и печень представляют собой единую функциональную систему и оказывают влияние друг на друга. Это функциональное единство обусловлено общим происхождением на этапе эмбрионального развития, анатомической близостью, общностью вегетативной и спинномозговой иннервации, наличием единого протока для отведения секрета этих органов, а также венозным оттоком от ПЖ в систему воротной вены. Заболевания печени – одна из частых причин вторичных изменений в поджелудочной железе (ПЖ) [5]. Вместе с тем состоянию самой печени на ранних стадиях поражения ПЖ до настоящего времени не уделялось достаточного внимания.

Одной из важных медико-социальных проблем являются хроническая алкоголизация (ХА) и связанные с ней заболевания.

ПЖ и печень – органы, наиболее чувствительные к действию алкоголя, а алкогольный фактор является ведущим в этиологической структуре их патологии [2]. В связи с этим представляет интерес сравнительный анализ функционального метаболизма печени при ХА и алкогольных панкреатитах (АП).

Системный характер поражения при ХА делает актуальным поиск новых способов системного корригирующего воздействия. Перспективными представ-

ляются фитопрепараты, представляющие собой комплексы биологически активных веществ разного спектра действия. Одним из них является препарат «тыквеол», содержащий каротиноиды, токоферолы, фосфолипиды, стерин, фосфатиды, флавоноиды, витамины, жирные кислоты из семян тыквы. Препарат оказывает гепатопротективное, желчегонное, противовоспалительное, регенерирующее, антиатеросклеротическое, выраженное антиоксидантное действия. Последнее обстоятельство представляется нам особенно важным, так как активация свободно-радикального окисления (СРО) как фактор патогенеза многих заболеваний, в том числе при ХА, в настоящее время не подвергается сомнению.

Целью настоящей работы явились выяснение характера метаболических сдвигов по данным об активности гликолитических процессов и состоянии системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в печени крыс при экспериментальных ХА и АП и их коррекция с помощью фитопрепарата «тыквеол».

Материалы и методы

Эксперимент проводили на белых беспородных крысах, которые были разделены на 5 групп (по 16 голов в каждой): 1-я – интактные; 2-я – подвергшиеся ХА полупринудительным способом, дачей для

питья 15%-ного водного раствора этанола вместо воды; 3-я – аналогичная 2-й, но получавшая с пищей тыквеол из расчета 0,04 мл на животное в сутки; 4-я – животные, подвергшиеся ХА на фоне предварительного повреждения ПЖ введением 0,1 мл 1%-ного раствора тритона Х-100; 5-я – аналогичная 4-й, но получавшая с пищей тыквеол из расчета 0,04 мл на животное в сутки.

Морфологическая картина в ткани ПЖ при воздействии моделирующих факторов в 3-й группе близка к таковой при хроническом АП [3]: атрофия ацинусов, разрастание соединительной и жировой ткани, лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация. В ацинарных клетках обнаруживаются кариопикноз, апоптоз (дефрагментация ядер).

При ХА без предварительного повреждения ПЖ (группа 2) через 3 месяца затравки выявлены атрофия ацинарной, разрастание жировой и соединительной ткани без лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации.

Животных выводили из эксперимента декапитацией под эфирным наркозом. В гомогенатах печени определяли содержание лактата, пировиноградной кислоты (ПВК), восстановленного глутатиона (G-SH), активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР). Статистическую обработку проводили с определением средней арифметической, ошибки средней. Отличия между группами считали достоверными при оценке ошибки вероятности $P < 0,05$ по величине t -критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность.

Все исследования выполнены в соответствии с декларацией о биоэтике и одобрены локальным комитетом по биоэтике.

Результаты и обсуждение

При ХА (группа 2, рис. 1) в первые 3 месяца в печени экспериментальных животных происходит прогрессирующее накопление лактата. У животных с формирующимся АП (группа 4, рис. 1) содержание лактата подвергалось фазовым колебаниям. В течение первых 2 месяцев с начала моделирования динамика содержания этого метаболита напоминает события при ХА. Однако через 3 месяца его содержание оказалось даже несколько ниже контрольного значения (в отличие от животных с ХА на фоне интактной ПЖ, где содержание лактата к этому сроку оказалось резко повышенным).

Содержание ПВК (рис. 2) в печени животных 2-й группы претерпевает фазные изменения. Через 2 месяца с начала моделирования содержание этого метаболита уменьшается почти вчетверо, к исходу 3 месяцев – снижено почти в 1,5 раза.

Динамика содержания ПВК в группе животных с формирующимся АП в первые 2 месяца напоминает события в группе животных с ХА – почти двукратное снижение. Через 3 месяца содержание этого метаболита уже не отличалось от интактных животных.

Иными словами, при ХА на фоне первично интактной ПЖ отмечена более яркая реакция со стороны внутриклеточных механизмов, направленных на обеспечение гомеостаза. Большее накопление лактата в печени животных этой группы по сравнению с формированием АП свидетельствует о попытке организма компенсировать прогрессирующую гипоксию путем включения лактата в аэробный метаболизм, резервы которого, судя по снижению уровня ПВК, особенно при формировании АП, оказываются существенно сниженными.

Прием тыквеола на фоне 2-месячной ХА (группа 3, табл. 1) практически не повлиял на содержание лактата в печени. Однако на сроке 3 месяца эффект от приема оказался очень разительным: резко выросшая в результате приема алкоголя концентрация лактата от приема тыквеола снизилась, оказавшись даже несколько ниже, чем у интактных животных.

Содержание ПВК в этой группе, напротив, значительно превысило значения интактных животных, особенно на сроке 2 месяца, что свидетельствует о резкой активации аэробного метаболизма в результате приема препарата.

Прием препарата животными с моделированием АП (группа 5) привел к иной реакции. Содержание как лактата, так и ПВК выросло, за исключением срока 3 месяца, где прирост уровня ПВК оказался недостоверным.

Таким образом, метаболическая реакция печени на ХА оказывается более выраженной при первично интактной ПЖ (группа 2). Существенный рост содержания лактата, падение уровня ПВК свидетельствуют о прогрессирующей тканевой гипоксии с включением внут-

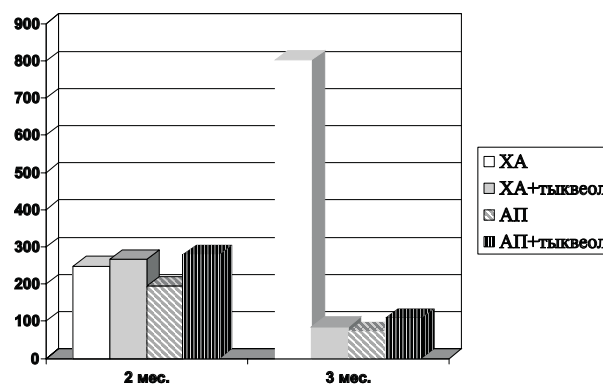


Рис. 1. Содержание лактата в гомогенатах печени крыс при ХА и формирующемся АП в % по отношению к интактным животным.

* – $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными; ** – $p < 0,05$ по сравнению с животными, не получавшими тыквеола

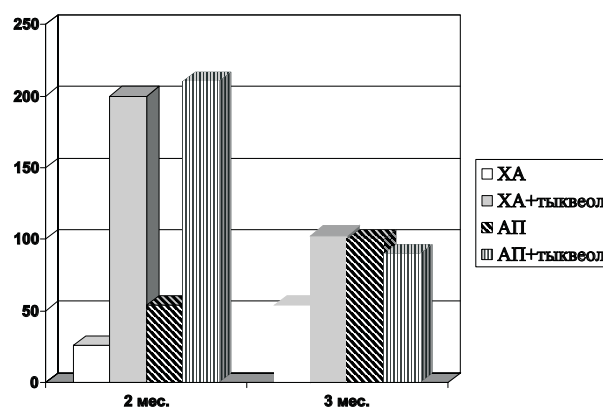


Рис. 2. Содержание пировиноградной кислоты в гомогенатах печени крыс при ХА и формирующемся АП в %, по отношению к интактным животным.

* – $p < 0,05$ по сравнению с интактными животными;
** – $p < 0,05$ по сравнению с животными, не получавшими тыквеола

риклеточных адаптационных механизмов, в то время как предварительное повреждение ПЖ с последующей ХА (моделирование АП, группа 4) существенно сглаживает эту реакцию. Такая ситуация, по-видимому, является отражением сниженной реактивности организма в процессе формирования АП как следствия утраты части активной паренхимы ПЖ и изменения условий ее функционирования.

Известно, что гипоксия лежит в основе развития многих патологических состояний. Создавая, с одной стороны, предпосылки для активации СРО она приводит к изменениям в клетке, усугубляющим эффект этого типового патологического процесса. Так, по нашим данным, на протяжении 3 месяцев у животных, подвергнутых ХА (группа 2), наблюдался прогрессивный рост активности СОД (табл. 1).

Активность каталазы в печени при ХА, наоборот, прогрессивно снижалась на протяжении всего времени эксперимента (табл. 2).

При формирующемся АП (группа 4) картина почти идентична той, что имеется при ХА на фоне первично интактной ПЖ (группа 2): рост активности СОД с пиком через 3 месяца. Активность каталазы в печени животных 4-й группы через 3 месяца значительно снижена.

Такая картина в обеих рассмотренных группах свидетельствует о дисбалансе в работе ферментативного звена АОЗ, что создает условия для накопления пероксида водорода, являющегося источником формирования гидроксильного радикала – наиболее мощного инициатора СРО.

Примечателен тот факт, что при формировании АП по сравнению с группой животных с ХА без предварительного повреждения ПЖ падение активности каталазы отсрочено по отношению к росту активности СОД.

Активность СОД, выросшая в результате 2-месячной ХА более чем в 2 раза, при приеме тыквеола (группа 3, табл. 2) практически не изменилась. Однако на сроке 3 месяца, когда прирост активности был еще большим, прием тыквеола привел к возврату данного показателя к уровню интактных животных.

Активность каталазы, сниженная в результате ХА, напротив, существенно выросла (особенно на сроке 3 месяца), также достигнув значений интактных животных.

Животные с моделированием АП, где без коррекции происходит рост активности СОД, отреагировали на прием тыквеола снижением этого показателя (группа 5, табл. 2). Интересно отметить, что, как и в случае приема тыквеола при ХА, более выраженным его действие оказалось на сроке 3 месяца: пик прироста данного показателя в группе без коррекции в результате приема препарата снижается до уровня интактных животных.

В отношении активности каталазы действие моделирующих факторов и прием тыквеола привели к разнонаправленным сдвигам. Если на сроке 2 месяца как в группе животных с АП без коррекции (группа 4), так и с приемом тыквеола (группа 5) активность фермента не имела достоверных отличий от контроля, то на сроке 3 месяца прием препарата привел к заметному приросту активности на фоне резкого снижения у животных без коррекции.

Различия в реакции активности СОД и каталазы при приеме тыквеола при ХА и моделировании АП свидетельствуют о существенном влиянии состояния ПЖ на реализацию эффектов данного препарата.

Содержание G-SH в печени животных, подвергшихся ХА, претерпевает фазные изменения. Умеренное снижение на сроке 2 месяца сменяется более чем двукратным ростом через 3 месяца с начала эксперимента (табл. 2). Сходная картина наблюдается и при моделировании АП (табл. 3).

Активность ГР и ГП демонстрирует однонаправленную динамику в ответ как на ХА, так и на моделирование АП – плавный рост на протяжении 3 месяцев (табл. 2 и 3).

Содержание G-SH в печени у животных с ХА, получавших тыквеол (группа 3, табл. 2), снижается на обоих сроках эксперимента, причем более значительно на сроке 3 месяца, когда более чем 2-кратный прирост у животных без коррекции в результате приема тыквеола снижается даже ниже уровня интактных животных.

Незначительно возросшая у животных с ХА (группа 2) активность ГР при приеме тыквеола (группа 3) остается без изменений.

Активность ГП, увеличенная при ХА (группа 2), в результате приема тыквеола (группа 3) оказывается сниженной на обоих сроках, оказываясь, особенно

Таблица 1

Активность СОД и каталазы в гомогенатах печени крыс с ХА и АП без лечения (группы 2, 4) и получавших тыквеол (группы 3, 5), $M \pm m$, $n=16$

Показатель	СОД, ЕД/г белка		Каталаза, катал $\times 10^4$ /г белка		СОД, ЕД/г белка		Каталаза, катал $\times 10^4$ /г белка	
Интakтные	376,0 $\pm$ 10,0		169,0 $\pm$ 3,0		376,0 $\pm$ 10,0		169,0 $\pm$ 3,0	
Группа	2	3	2	3	4	5	4	5
Срок 2 мес.	784,0 $\pm$ 21,0*	811,0 $\pm$ 76,0	78,3 $\pm$ 4,5*	165,0 $\pm$ 11,0**	895,0 $\pm$ 5,0*	947,0 $\pm$ 26,0	175,0 $\pm$ 4,0	152,0 $\pm$ 14,0
Срок 3 мес.	1046 $\pm$ 115,0*	361,0 $\pm$ 27,0**	24,4 $\pm$ 3,8*	63,0 $\pm$ 2,0**	1076 $\pm$ 5,0*	361,0 $\pm$ 27,0**	24,1 $\pm$ 0,4*	234,0 $\pm$ 24,0**

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно интактных крыс; ** – $p < 0,05$ относительно крыс с ХА (группа 2) и формирующимся АП (группа 4) соответствующего срока, не получавших тыквеол.

Содержание G-SH, активность ферментов его обмена в гомогенатах печени крыс с ХА без лечения (группа 2) и с приёмом тыквеола (группа 3), $M \pm m$, $n=16$

Показатель	G-SH, ммоль/г белка		ГР, ммоль/г белка в минуту		ГП, ммоль/г белка в минуту	
Интактные	496,0 $\pm$ 1,85		0,140 $\pm$ 0,01		46,22 $\pm$ 0,53	
Группа	2	3	2	3	2	3
Срок	399,0 $\pm$	181,0 $\pm$	0,16 $\pm$	0,16 $\pm$	57,21 $\pm$	30,22 $\pm$
2 мес.	27,0*	4,0**	0,01	0,01	4,0*	1,77**
Срок	1119 $\pm$	207,0 $\pm$	0,19 $\pm$	0,20 $\pm$	64,92	23,01 $\pm$
3 мес.	56,0*	2**	0,02*	0,01	$\pm$ 2,4*	0,40**

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно интактных крыс; ** – $p < 0,05$ относительно крыс с ХА (группа 2), не получавших тыквеола.

через 3 месяца, существенно ниже уровня интактных животных.

При моделировании АП ситуация с содержанием G-SH оказывается сходной с той, что имеет место при ХА. Как сниженное на сроке 2 месяца, так и резко выросшее на сроке 3 месяца содержание этого метаболита при приеме тыквеола снижается, причем в наибольшей степени на сроке 3 месяца.

Взросшая при моделировании АП активность ГР у животных, получавших тыквеол (группа 5), снизилась, приблизившись на сроке 2 месяца к уровню интактных животных.

Аналогичная картина наблюдается в отношении активности ГП. Прием тыквеола привел к нивелированию прироста активности фермента на обоих сроках эксперимента.

Следует также отметить, что если во 2-й и 4-й группах падеж животных достигал 40% и 80% соответственно, то среди групп, получавших тыквеол, падежа не было.

Протективный эффект препарата может быть объяснен присутствием в нем помимо токоферолов еще и флавоноидов. Будучи по структуре схожими с конденсированными аценами, флавоноиды способны связываться с их рецепторами, активируя содержащиеся в промоторах генов семейства цитохром-Р450-зависимых ферментов ксенобио-

тик-респонсивные элементы, в результате чего в печени повышается экспрессия ферментов I фазы детоксикации [7]. Это положение приобретает еще большее значение с учетом того, что при высоких концентрациях этанола в крови роль микросомальной этанол-окисляющей системы значительно возрастает [6].

Гепатопротекторный эффект флавоноидов обусловлен не только их антиоксидантной активностью, но и мембраностабилизирующим и метаболическим действием.

Нормализация параметров большинства антиоксидантных факторов в печени при приеме тыквеола согласуется с данными [1], согласно которым изолированное введение ликопина (один из компонентов тыквеола) приводит к усилению общей антиоксидантной активности плазмы крови и снижению образования продуктов СРО в печени, в то время как активность ГП, ГР, каталазы, содержание G-SH в печени не изменялись.

Кроме того, нормализация показателей собственной антиоксидантной защиты организма при приеме тыквеола возможна под действием содержащихся в нем каротиноидов.

Полученные нами сведения позволили разработать новый способ коррекции мультиорганный дисфункции при ХА с использованием тыквеола [4].

Таблица 3

Содержание G-SH, активность ферментов его обмена в гомогенатах печени крыс с АП без лечения (группа 4) и с приёмом тыквеола (группа 5), $M \pm m$, $n=16$

Показатель	G-SH, ммоль/г белка		ГР, ммоль/г белка в минуту		ГП, ммоль/г белка в минуту	
Интактные	496,0 $\pm$ 1,85		0,140 $\pm$ 0,01		46,22 $\pm$ 0,53	
Группа	4	5	4	5	4	5
Срок	410,0 $\pm$	322,0 $\pm$	0,180 $\pm$	0,15 $\pm$	58,11 $\pm$	50,22 $\pm$
2 мес.	2,0*	5,0**	0,01*	0,01	0,51*	1,41
Срок	1030 $\pm$	308,0 $\pm$	0,230 $\pm$	0,19 $\pm$	68,8 $\pm$	39,0 $\pm$
3 мес.	2*	3,0**	0,01*	0,02	0,51*	0,30**

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно интактных крыс; ** – $p < 0,05$ относительно крыс с формирующимся АП (группа 4) соответствующего срока, не получавших тыквеола.

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сделать следующие выводы:

1) совместным использованием 2 токсичных веществ (третона Х-100 и этанола) воспроизведена новая модель АП на крысах, морфологическим подтверждением которой являются атрофия ацинусов, разрастание соединительной и жировой ткани, лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация в ткани ПЖ;

2) рост содержания лактата в ткани печени при экспериментальном АП отражает включение компенсационного модуляционного механизма на фоне прогрессирующей тканевой гипоксии;

3) активация изучаемых параметров системы АОЗ в печени предшествует появлению морфологических признаков хронического воспаления ПЖ, а к моменту формирования экспериментального АП сменяется угнетением активности каталазы на фоне сохраняющейся активации СОД и глутатионовой системы;

4) характер изменения системы АОЗ, гликолитических процессов указывает на вовлечение печени в патологический процесс при моделировании АП, выраженное в большей степени, чем при алкоголизации;

5) применение тыквеола как при алкоголизации, так и при формировании АП приводит к нормализации показателей АОЗ, аэробного метаболизма и увеличивает выживаемость экспериментальных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кравченко Л. В., Морозов С. В., Бекетова Н. А. и др. Антиоксидантный статус крыс, получавших разное количество ликопина // Бюл. эксп. биол. и мед. – 2003. – Т. 135. № 4. – С. 414–418.
2. Махов В. М. Этиологические аспекты диагностики и лечения хронического панкреатита // Российский мед. журнал. – 2002. – № 2. – С. 3–8.
3. Микашинович З. И., Летуновский А. В., Воронкин Д. А. и др. Способ моделирования хронического панкреатита. Патент на изобретение № 2394280. – 2010.
4. Микашинович З. И., Летуновский А. В., Воронкин Д. А. и др. Способ профилактики поражения печени, миокарда и поджелудочной железы крыс при моделировании хронической алкогольной интоксикации. Патент на изобретение № 2422916. – 2011.
5. Мишушкин О. Н., Максимова В. А. Некоторые спорные вопросы патогенеза и лечения хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2007. – № 4. – С. 25–30.
6. Gautier E., Foresto F., Ferrara R., Lucas V. Genetic repeat polymorphism in the regulating region of CYP2E1 // Alcohol. clin. exp. res. – 2001. – Vol. 25. № 6. – P. 800–804.
7. Raucy J. L. Regulation of CYP3A4 expression in human hepatocytes by pharmaceuticals and natural products // Drug metabol. dispos. – 2003. – Vol. 31. – P. 533–539.

Поступила 06.11.2011

Б. М. ЛОЛАЕВА

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕГАУРЕТЕРА У ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ

*ГОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия
Минздрава России»,
Республика Северная Осетия – Алания,
362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 40. E-mail: televlad@mail.ru*

Проведен анализ хирургического лечения мегауретера у 38 детей грудного возраста. Определены показания к проведению реконструктивно-пластических операций при разных формах мегауретера. Проанализирован результат лечения.

Ключевые слова: рефлюксирующий мегауретер, обструктивный мегауретер, грудные дети, реконструктивно-пластические операции.

B. M. LOLAEVA

SURGICAL TREATMENT OF MEGAURETER WITH INFANTS

*State educational Institution of the higher professional education
«North Osetia state medical academy of ministry of public health and social development»,
Republic of North Ossetia-Alania, 362019, Vladikavkaz, Pushkinskaya str., 40. E-mail: televlad@mail.ru*

Analysis of surgical treatment of megaureter 38 infants. Identify the indications for reconstructive-plastic surgery at different forms of megaureter. Analyzed result of treatment.

Key words: reflexive megaureter, obstructive megaureter, infants, reconstructive-plastic operations.

Введение

Мегауретер у детей относится к одной из наиболее тяжелых форм обструктивной уропатии, которая нередко служит причиной хронической почечной недостаточности или артериальной гипертензии. В настоящее время используется несколько классификаций обструктивных уропатий. Мы пользуемся классификацией, по которой мегауретер подразделяется на обструктивный,

рефлюксирующий, необструктивный и нерефлюксирующий. Каждая форма подразделяется на первичный и вторичный мегауретер.

Причиной первичного мегауретера являются морфологические изменения самой стенки мочеточника. Результаты лечения мегауретера до настоящего времени остаются малоутешительными. Хорошие результаты зарегистрированы разными авторами в 23–85% случаев.