

личие в определении ВЖ, следовательно, дополнительное исследование ВЖ у пациентов ХОБЛ с учетом пола может дать более точные результаты. В-третьих, в данном исследовании не учитывалась связь висцерального ожирения с сопутствующими заболеваниями, что так-

же желательно уточнить в последующих исследованиях. Заключение: больные ХОБЛ имеют повышенный висцеральный жир при нормальных показателях индекса массы тела, с наибольшим его количеством при начальной стадии заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцева Е.В. Исследование нутритивного статуса пациентов ХОБЛ с помощью методов антропометрии и биоимпедансометрии // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — №2. — URL: <http://www.science-education.ru/102-5912>.
2. Мунхбаярлах С. Отчёт исследования тенденции распространения, профилактики и учёта хронических заболеваний дыхательной системы среди жителей г. Улан-Батора в Монголии. — Улан-Батор, 2011. — С.15-18.
3. Agustn A.G., Noguera A., Sauleda J., et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. // *Eur. Respir. J.* — 2003. — V.21. N.2. — P.347-360.
4. Dallman M.F., la Fleur S.E., Pecoraro N.C., Gomez F., Houshyar H., Akana S.F. Minireview: glucocorticoids-food intake, abdominal obesity, and wealthy nations in 2004. // *Endocrinology.* — 2004. — V.145. — N.6. — P.2633-2638.
5. Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan, Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. // *Circ. J.* — 2002. — V.66. — N.1. — P.987-992.
6. Furutate R., Ishii T., Wakabayashi R., et al. Excessive visceral fat accumulation in advanced chronic obstructive pulmonary disease. // *International Journal of COPD.* — 2011. — N6. — P. 423-430.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Executive summary. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.com>. Date last updated: March 2009. Accessed September 7, 2010.
8. Hosogai N., Fukuhara A., Oshima K., et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. // *Diabetes.* — 2007. — V.56. — N.4. — P.901-911.
9. Johnston A.K., Mannino D.M., Hagan G.W., et al. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. // *Thorax.* — 2008. — V.63. — N.7. — P.599-605.
10. Matuszawa Y. Adiponectin: identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. // *Atheroscler. (Suppl.)* — 2005. V.6. — N.2. — P.7-14.
11. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A., et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. // *Thorax.* — 2007. — V.62. — N.5. — P.411-415.
12. Molennar E.A., Massaro J.M., Jacques P.F., et al. Association of lifestyle factors with abdominal subcutaneous and visceral adiposity: the Framingham Heart Study. // *Diabetes Care.* — 2009. — V.32. — N.3. — P.505-510.
13. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A., et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. V.171. — N.9. — P.972-977.
14. Steuten L.M., Creutzberg E.C., Vrijhoef H.J., Wouters E.F. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. // *Prim. Care Respir. J.* — 2006. — V.15. — N.2. — P.84-91.
15. The World Bank. 2011. Together for a Green And Clean Ulaanbaatar. <http://www.worldbank.org/en/news/feature/2011/07/11/together-green-clean-ulaanbaatar>. Accessed at April, 13.
16. Yudkin J.S. Adipose tissue, insulin action vascular disease: inflammatory signals. // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2003. — V.27 (Suppl. 3). — S25-S28.

**Информация об авторах:** Хурц Солонго — аспирант, врач-пульмонолог, Монголия, г. Улан-Батор, ул. С.Зориг, 2, Центральная Государственная Больница №1, Пульмонологическое отделение, тел: + (976) 99119439, e-mail: [sun\\_solongoo@yahoo.com](mailto:sun_solongoo@yahoo.com); Жамбалсүрэн Наранцэцэг — преподаватель кафедры новой медицины; Бадарч Наранцэцэг — преподаватель кафедры новой медицины; Будбазар Гомбосүрэн — старший преподаватель кафедры пульмонологии, к.м.н., профессор; Миегомбо Амбага — ректор, д.м.н., профессор, заслуженный врач Монголии.

© НАСОНОВА М.В., ЛУЗГАРЕВ С.В., БУРАГО А.Ю., ДОРОНИНА Н.В., ЕЖОВ А.Ю., КУДРЯВЦЕВА Ю.А. — 2013  
УДК: 615.462-089.819.843:616-092:599.323

### ТКАНЕВАЯ РЕАКЦИЯ НА ИМПЛАНТАЦИЮ РАЗЛИЧНЫХ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ МЕМБРАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Марина Владимировна Насонова<sup>1</sup>, Сергей Валентинович Лузгарев<sup>1</sup>, Андрей Юрьевич Бураго<sup>1</sup>,  
Нина Васильевна Доронина<sup>2</sup>, Владимир Александрович Ежов<sup>2</sup>, Юлия Александровна Кудрявцева<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово, директор — д.м.н., проф. О.Л. Барбараш; <sup>2</sup>Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К.Скрябина РАН, Пушкино, директор — чл.-корр. РАН А.М. Боронин, лаборатория митотрофии, зав. — д.б.н., проф. Ю.А. Троценко)

**Резюме.** В статье представлены результаты морфологического исследования реакции тканей крыс при подкожном и внутрибрюшинном введении полимеров природного происхождения, которые могут быть потенциально пригодны для создания противоспаечных мембран. При подкожной имплантации пленки на основе полигидроксисульфата и хитозана инкапсулируются с образованием тонкой фиброзной капсулы. Введение полигидроксисульфата в состоянии мембран в брюшную полость предотвращают образование спаек. При имплантации мембран из хитозана в брюшную полость наблюдается воспалительный процесс. Установлено, что наиболее перспективным биополимером для дальнейшей разработки является полигидроксисульфат.

**Ключевые слова:** полигидроксисульфат, хитозан, биodeградируемый полимер, спайки, противоспаечная мембрана.

### TISSUE REACTION ON THE IMPLANTATION OF VARIOUS BIODEGRADABLE MEMBRANES IN THE EXPERIMENT

M. V. Nasonova<sup>1</sup>, S. V. Luzgarev<sup>1</sup>, A. Y. Burago<sup>1</sup>, N. V. Doronina<sup>2</sup>, V. A. Ezhov<sup>2</sup>, Y. A. Kudryavtseva<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo, Russia; <sup>2</sup>Biochemistry and Microbial Physiology Research Institute n.a. G.K. Skryabin, Russian Academy of Sciences, Puschino, Moscow region, Russia)

**Summary.** The aim of the paper is the morphological investigations of the tissue reactions on the polymers of natural origin, subcutaneously and intraperitoneally implanted in rats. These polymers can be potentially useful to create the anti-adhesive membranes. Subcutaneous implantation model showed that the polyhydroxybutyrate and chitosan based membranes were encapsulated and the thin fibrous capsule was formed. The polyhydroxybutyrate membranes implanted into the abdominal cavity prevents the formation of adhesions. In implantation of membranes from chitosan into abdominal cavity, the inflammatory process was noted. It has been established that the most perspective biopolymer for developing the anti-adhesive membranes is polyhydroxybutyrate.

**Key words:** Polyhydroxybutyrate, chitosan, biodegradable polymer, adhesions, anti-adhesive membrane.

Во всем мире продолжается совершенствование материалов и методов для профилактики спаечного процесса после хирургических операций, появляются новые идеи и разработки. Интерес к данной проблеме объясняется недостаточной эффективностью существующих противоспаечных барьеров и отсутствием гарантированной безопасности повторных операций. К сожалению, на сегодняшний день не существует идеального материала для предотвращения спаечного процесса [12,13].

В настоящий момент насчитывают свыше трех десятков различных видов мембран, которые по их состоянию в тканях разделяют на 2 основные группы: резорбирующиеся и нерезорбирующиеся. Недостаток нерезорбирующихся мембран заключается в том, что они не способны интегрироваться с окружающими тканями и присутствует высокий риск нежелательных реакций воспалительного типа [10]. В отличие от нерезорбирующихся мембран, рассасывающиеся барьеры позволяют избежать проведения повторных операций с целью удаления мембран и тем самым исключить дополнительную хирургическую травму.

Сроки биодеградации резорбируемых мембран зависят также и от природы полимера, от его молекулярной массы, технологии переработки [6]. Резорбция мембран определяется множеством факторов, таких как реакция окружающих тканей на состав мембраны, место расположения в тканях, pH среды и т.д. [5]. Эффективность резорбируемых мембран во многом определяется тем, какой силы воспалительный ответ они вызывают при имплантации. В идеале воспалительная реакция должна быть минимальна. Оптимальным материалом для создания противоспаечной мембраны является биополимер, вызывающий минимальную макрофагальную и соединительно-тканную реакцию. На этапе создания противоспаечной мембраны необходимо определить сроки и особенности деградации полимерной композиции после имплантации, оценить эффективность предупреждения спаек в эксперименте, убедиться в отсутствии воспалительной реакции со стороны организма.

Среди множества биосовместимых полимеров природного происхождения наибольший интерес представляет хитозан и полигидроксibuтират и их сополимеры, которые хорошо зарекомендовали себя при разработке изделий медицинского назначения [7,11].

**Цель работы** — изучение возможности создания пленочных систем на основе хитозана и полигидроксibuтирата (ПГБ), оценка морфологических изменений, возникающих в тканях при имплантации лабораторным животным.

### Материалы и методы

Для изготовления мембран использован ПГБ с молекулярной массой 190 кДа и 541 кДа и сополимер ПГБ с оксивалератом (ПГБВ) с молекулярной массой 2307 кДа, синтезированные в Институте биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН (г. Пущино, Московская область). Пленочные образцы получали в лабораторных условиях методом полива 3% раствора ПГБ и ПГБВ в хлороформе на обезжиренную поверхность стекла с последующим испарением растворителя.

Для приготовления пленок из хитозана (ХТЗ) использовали низкомолекулярный, кислоторастворимый

хитозан (фирмы Aldrich, США), растворенный в 2% растворах слабых кислот — лимонной и винной. Для улучшения пластических свойств в состав мембран добавляли пластификаторы — поливиниловый спирт и глицерин.

Непосредственно перед имплантацией лабораторным животным пленки стерилизовали этилен оксидом при комнатной температуре. Все манипуляции лабораторным животным проводили под ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правил по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденными Минздравом СССР (1977) и Минздравом РСФСР (1977) и в соответствии с требованиями приказов Минздрава СССР от 10.10.1983 г. №1179, Минздрава РФ от 19.06.2003 г. №267.

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar. Для изучения динамики биодеградации *in vivo* пленки имплантировали подкожно крысам весом 80-100 г на сроки 30, 60 и 120 суток. На каждую точку исследования было использовано 10 животных. Через всю толщину кожи вдоль позвоночника производили разрез длиной 0,5 см, тупым способом формировали слепой канал длиной 1,5-2,0 см. В данный канал помещали образец мембраны размером 7x7 мм. После окончания эксперимента образцы пленок биопротировали вместе с окружающими тканями, фиксировали в 4% растворе нейтрального формалина с последующим заключением в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизон, изучали на световом микроскопе «AXIO Imager.A1» (Carl Zeiss, Германия) при увеличении 100, 200, 400 раз.

Эффективность предупреждения образования спаек оценивали на крысах весом 250-300 г. Для этой цели была разработана модель инициирования спаечного процесса, при которой в стерильных условиях париетальную брюшину крысы прошивали крест-накрест проленовой нитью 4/0 и далее производили послойное ушивание брюшины (заявка на патент РФ № 2012114956(022658)). Данная модель позволила получить плоскостные васкуляризованные спайки у 100% животных. В группе экспериментальных животных прошитую мышечную стенку изолировали от кишечника разработанными мембранами овальной формы размером 3x4 см (отсутствие углов). Полимерные мембраны не фиксировали, они свободно располагались в брюшной полости. Животных выводили из эксперимента через 7, 14, 28 суток согласно фазам адгезиогенеза.

### Результаты и обсуждение

Считается, что наиболее перспективным способом предупреждения образования спаек является применение средств, разобщающих раневые поверхности [2]. Одним из направлений является создание противоспаечных мембран на основе биодеградируемых полимеров. Мы остановили свой выбор на двух полимерах природного происхождения — хитозане и ПГБ.

На первом этапе настоящего исследования была изучена тканевая реакция на пленочные образцы при подкожной имплантации лабораторным животным. При удалении изучаемых образцов из подкожных карманов не было отмечено ни одного случая репозиции иссле-

двух образцов либо визуально определяемой местной воспалительной реакции со стороны окружающих тканей. При гистологическом изучении эксплантированных мембран наблюдали воспалительную реакцию в тканях, окружающих мембрану из ПГБ и ПГБВ, которая была однотипна, проявлялась в виде умеренной и очаговой лимфо-гистиоцитарной инфильтрации (рис. 1а, 2а). Такая картина сохранялась в течение одного месяца. Образцы ПГБ и ПГБВ были слабо спаяны с окружающими тканями и окружены тонкой фиброзной капсулой, что согласуется с литературными данными [9,14]. Формирование капсулы вокруг имплантированного материала обусловлено реакцией организма на инородное тело. ПГБ, как и любое инородное тело, покрывается валом из лейкоцитов: сначала нейтрофилов и лимфоцитов, далее эти клетки заменяются моноцитами и макрофагами и постепенно туда мигрируют фибробласты, которые дифференцируются в фиброциты и продуцируют collagen. Таким образом, инородное тело вместе с макрофагальным валом покрывается соединительнотканной капсулой [3,8].

В последующем, на втором месяце после имплантации, формируются многокамерные тонкостенные полости, в которых располагаются фрагменты мембран (рис. 1б). Контракция капсулы под действием миофибробластов приводит к сгибанию полимерной пленки и, далее, к ее переламыванию. При этом острые края мембраны высвобождаются из капсулы, разрушают ее, повреждают и снова вызывают реакцию соединительной ткани. Таким образом, под действием миофибробластов и макрофагов полимер постепенно разрушается, и каждый фрагмент снова инкапсулируется. Для образцов ПГБ с молекулярной массой 190 кДа и 541 кДа отмечена схожая динамика деградации (рис. 1). В первые два месяца после имплантации образцы мембраны инертны, признаки деструкции появляются только к третьему месяцу (рис. 1 в). В последующем образцы ПГБ начинают постепенно резорбироваться внутри капсулы, без инфильтрации лимфоцитами (рис. 1 г).

Иную картину наблюдали при изучении мембран на основе ПГБВ. Ко второму месяцу имплантации отмечали признаки биодеградации мембран, структура образца становилась рыхлой, с краев отчетливо видно деструктивные изменения (рис. 2 а). К четвертому месяцу в фиброзных камерах находили лишь фрагменты мембраны, напоминающие пенистую структуру (рис. 2б).

Таким образом, сополимер ПГБВ обладает меньшим сроком биодеградации, по сравнению с мономерным ПГБ. Данная особенность делает ПГБВ более предпочтительным в плане создания противоспаечной мембраны, поскольку длительный срок нахождения в грудной полости инородного тела является нежелательным, несмотря на достаточно высокие биосовместимые свойства полиоксиканоатов.

В отличие от ПГБ и ПГБВ, мембраны на основе хитозана на всех сроках имплантации остаются неизменными, окруженными соединительно-тканевыми капсулами (рис. 3). Причем, в отличие от образцов ПГБ и ПГБВ, воспалительная реакция вокруг хитозановых мембран более выражена в первый месяц после имплантации, наблюдали признаки фиброобразования (рис. 3а). К чет-

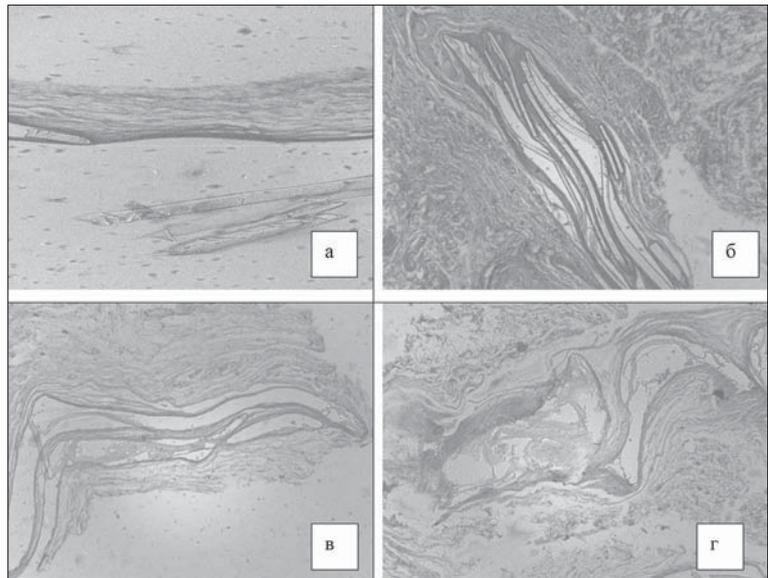


Рис. 1. Результаты микроскопического изучения тканей крыс вокруг ПГБ Мм=190 кДа: а) через 1 мес.; б) через 2 мес.; в) через 3 мес.; г) через 4 мес. Ув. x 100. Окраска гематоксилином и эозином.

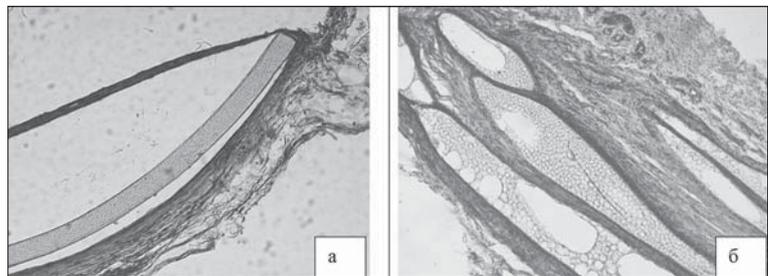


Рис. 2. Результаты микроскопического изучения тканей крыс вокруг мембран из ПГБВ через 1 месяц (а) и 4 месяца (б). Увеличение x 200. Окраска гематоксилином и эозином.

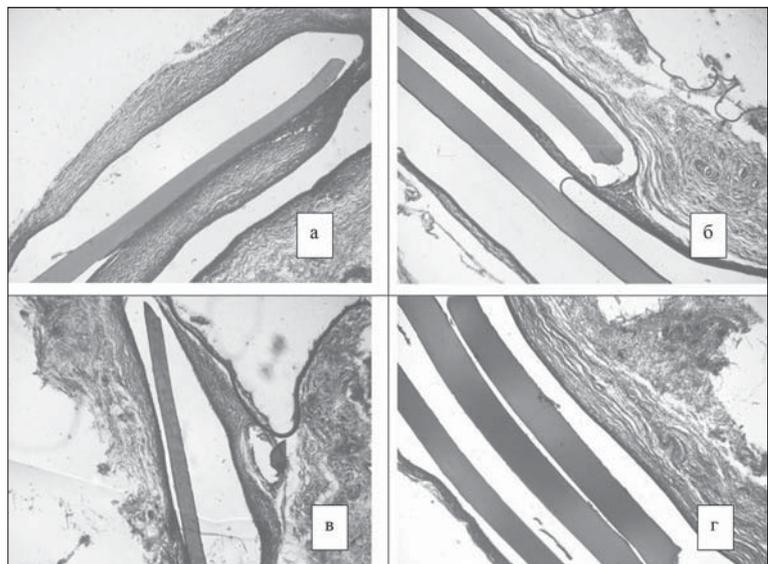


Рис. 3. Результаты микроскопического изучения тканей крыс вокруг мембран из хитозана через 1 месяц (а, б) и 4 месяца (в, г). Увеличение: а, в — x 100; б, г — x 200). Окраска гематоксилином и эозином.

вертому месяцу степень выраженности воспалительной реакции снижается, толщина капсулы уменьшается, однако имплантированные образцы сохраняют целостность структуры пленки в капсуле, признаки резорбции, разволокнения мембраны отсутствуют (рис. 3г).

Для противоспаечных средств, помимо резорбции во времени и безопасной элиминации из организма, необходима высокая эффективность профилактики образования спаек, которая оценивается по отсутствию

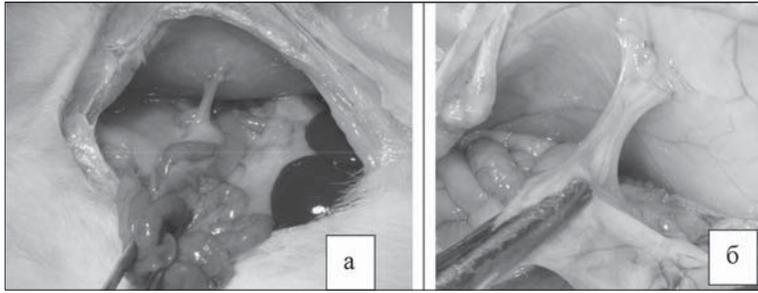


Рис. 4. Образование спаек между брюшной стенкой и сальником, спровоцированное шовным материалом: а) через 7 дней после операции; б) через 28 суток после операции.

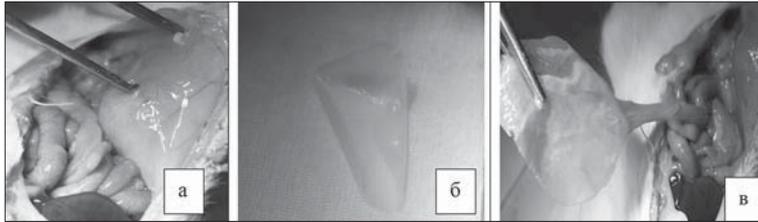


Рис. 5. Результаты имплантации мембран ПГБ и ПГБВ сроком на 28 суток: а) отсутствие спаек между брюшиной и кишечником в присутствии мембран, б) удаленная мембрана ПГБВ, в) мембрана ПГБ, спаянная с большим сальником.

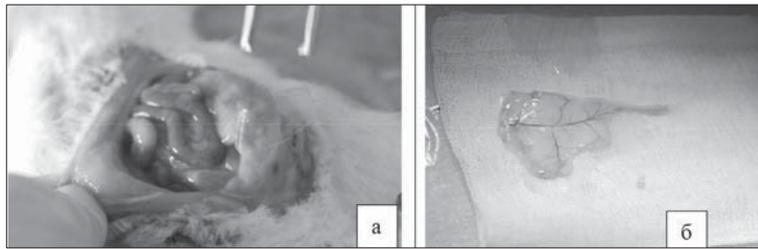


Рис. 6. Результаты имплантации мембран ХТ3: а) фрагментированная мембрана, припаянная к сальнику и брюшной стенке; б) образование соединительной васкуляризированной ткани между фрагментами мембраны ХТ3.

или степени выраженности спаечного процесса. Результаты экспериментов показали, что в контрольной группе спайки были отмечены у всех животных, начиная с 7 дня после операции (рис. 4а). К 28 дню образуются плотные плоскостные васкуляризированные спайки между брюшиной и кишечником (рис. 4б).

Мембраны на основе ПГБ и ПГБВ эффективно препятствуют образованию спаек. В отличие от контроль-

ной группы, в группе животных, которым имплантировали пленки ПГБ и ПГБВ, в сроки до 28 дней спаек не наблюдали (рис. 5а). При этом необходимо отметить различия, между исследуемыми группами: мембраны ПГБВ на всем протяжении эксперимента оставались интактными (рис. 5б), эффективно препятствуя образованию внутрибрюшинных спаек. В тоже время, мембраны ПГБ эффективно отделяли брюшину от кишечника, но сами при этом плотно спаивались с большим сальником (рис. 5 в).

Мембраны из хитозана продемонстрировали противоспаечный эффект — при имплантации в брюшную полость образцы способствовали образованию спаек (рис. 6а). У всех животных были отмечены мощные васкуляризированные спайки на всех сроках эксперимента. И хотя, сами пленки были интактны, они провоцировали разрастание соединительной ткани (рис. 6б).

Полученные нами данные не совпадают с данными, описанными Х. Ханссон и соавт. [4], которые показали, что пленки из хитозана значительно профилактировали образование спаек в аналогичном эксперименте. С другой стороны, известно, что мембраны на основе хитозана эффективно используются для покрытия раневых поверхностей [1]. Пленка предохраняет рану от попадания инфекции извне и способствует разрастанию соединительной и эпителиальной ткани под пленкой, тем самым, ускоряя процесс заживления раны. Мы считаем, что мы наблюдали именно второй эффект — хитозановые пленки способствовали разрастанию соединительной ткани, в данном случае — абдоминальных спаек.

Таким образом, учитывая долгий срок биодеградации и способность провоцировать рост соединительной ткани хитозан не перспективен для создания противоспаечной мембраны. Данные свойства хитозановых мембран оптимально подходят для его использования в качестве матрицы для тканевой инженерии. Соплимер полигидроксипутират/оксидвалерат, по сравнению с мономерным ПГБ, обладает меньшим сроком биодеградации и более эффективно предупреждает образование спаек в эксперименте на животных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Большаков И.Н., Сапожников А.Н., Еремеев А.В. и др. Биодegradируемые раневые покрытия на основе полисахаридных компонентов // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. — 2011. — №2 (37). — С. 53-65.
2. Лазаренко В.А., Суковатых В.С., Бежин А.И. и др. Первый опыт применения противоспаечного рассасывающего полимерного средства «Мезогель» при остром аппендиците. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2011. — №1. — С. 51-55.
3. Майбородин И.В., Ковынец Н.Н., Добрякова О.Б. Нарушения микроциркуляции как причина капсулярной контрактуры после увеличивающей маммопластики. // Хирургия. — 2007. — №3. — С. 49-53.
4. Ханссон Х-А., Йохансон-Руден Г., Ларм О. Антиадгезионный агент. Патент RU №2155592, опубл. 09.10.2000.
5. Хенч Л., Джонс Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. — М.: Техносфера. 2007. — 303 с.
6. Abe H., Doi Y. Side-chain effect of second monomer units on crystalline morphology, thermal properties, and enzymatic degradability for random copolyesters of (R)-3-hydroxybutyric acid with (R)-3-hydroxyalkanoic acids. // Biomacromolecules. — 2002. — Vol. 3(1). — P. 133-138.
7. Bonartsev A.P., Iordanskii A.L., et al. Biodegradation and medical application of microbial poly-(3-hydroxybutyrate). // Polymers Research Journal. — 2008. — Vol.2 — I.2. — P. 127-160.
8. Ersek R.A., Beisang A.A., 3rd. Bioplastique: a new textured copolymer microparticle promises permanence in soft-tissue augmentation. // Plast. Reconstr. Surg. — 1991. — Vol. 87, № 4. — P. 693-702.
9. Gogolewski S., Javanovic M., Perren S., Dillon J. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: polylactides (PLA), poly(3-hydroxybutyrate), (PHB), and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/PHV) // J.Biomed. Mater.Res. — 1993. — V.27. — P. 1135-1148.
10. Haney A.F. Removal of surgical barriers of expanded polytetrafluoroethylene at second-look laparoscopy was not associated with adhesion formation. // Fertile. Steril. — 1997. — Vol. 68. — P. 721-723.
11. Hitoshi Sashiwa, Sei-ichi Aiba. Chemically modified chitin and chitosan as biomaterials // Progress in Polymer Science. — 2004. — Vol. 29. — P. 887-923.
12. Kaneko Y., Hirata Y., Achiwa I., et al. Adhesion barrier reduces postoperative adhesions after cardiac surgery // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. — 2012. — Vol.20. — P. 257-262.
13. Lodge A., Wells W., Backer C., et al. A novel bioresorbable film reduces postoperative adhesions after infant cardiac surgery // The Annals Thorac Surgery. — 2008. — Vol. 86 (2). — P. 614-621.
14. Qu X-H., Wu Q., Chen G-Q. In vivo study on hemocompatibility and cytocompatibility of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyhexanoate). // J. Biomater. Sci. Polymer Edm. — 2006. — Vol. 17 (10). — P. 1107-1121.

**Информация об авторах:** Насонова Марина Владимировна — научный сотрудник, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: mv-nas@mail.ru; Лузгарев Сергей Валентинович — старший научный сотрудник, к.х.н.; Бурого Андрей Юрьевич — ведущий научный сотрудник, к.м.н.; Доронина Нина Васильевна — ведущий научный сотрудник, д.б.н.; Ежов Владимир Александрович — старший научный сотрудник, к.т.н.; Кудрявцева Юлия Александровна — заведующий лабораторией, д.б.н., e-mail: yukemcard@mail.ru

© МЕРИНОВА Н.И., КОЗЛОВА Н.М., КОЛЕСНИЧЕНКО Л.С., СУСЛОВА А.И., ЯСЬКО М.В., ЕГОРОВА И.Э., БАХТАИРОВА В.И., БУЛАВИНЦЕВА О.А. ЛЕОНОВА З.А. — 2013

УДК 612.015.11:616.37-002

## МАЛОНОВЫЙ ДИАЛЬДЕГИД И СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

*Надежда Иннокентьевна Меринова, Наталия Михайловна Козлова, Лариса Станиславовна Колесниченко, Антонина Ильинична Суслова, Михаил Владимирович Ясько, Ирина Эдуардовна Егорова, Вера Ильинична Бахтаирова, Ольга Алексеевна Булавинцева, Зоя Алексеевна Леонова.*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н. Н.М. Козлова, кафедра химии и биохимии, зав. — д.м.н., проф. Л.С. Колесниченко)

**Резюме.** При обострении хронического панкреатита независимо от длительности заболевания установлено повышение уровня малонового диальдегида в плазме и снижение концентрации восстановленного глутатиона (GSH) в эритроцитах. В плазме крови у пациентов с длительностью заболевания от 2 до 10 лет определено повышение концентрации GSH и активности глутатионтрансферазы. В эритроцитах крови при длительности заболевания от 2 до 5 лет сохранена активность глутатионпероксидазы и повышена активность глутатиоредуктазы, при длительности заболевания от 6 до 15 лет активность глутатионпероксидазы снижается и стабилизируется активность глутатиоредуктазы.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, глутатион, малоновый диальдегид.

## MALONDIALDEHYDE AND GLUTATHIONE ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH AN EXACERBATION OF CHRONIC PANCREATITIS DEPENDING ON THE DURATION OF THE DISEASE

*N.I. Merinova, N.M. Kozlova, L.S. Kolesnichenko, A.I. Suslova, M.V. Jasko, I.E. Egorova, V.I. Bahtairova, O.A. Bulavintseva, Z.A. Leonova*  
(Irkutsk State Medical University, Russia)

**Summary.** In the erythrocytes a reduction of concentration of reduced glutathione (GSH), increased products of malondialdehyde in plasma was determined in patients with an exacerbation of chronic pancreatitis irrespective of the duration of the disease. Increased GSH concentration and activity of glutathione transferase were revealed in plasma, except for the group with disease duration of 10-14 years. In the group with duration of 2-5 years the activity of glutathione peroxidase in erythrocytes was preserved and the activity of glutathione reductase in the erythrocytes was increased. In the erythrocytes a reduction of activity of glutathione peroxidase was determined in patients with chronic pancreatitis with a disease duration of 6-15 years.

**Key words:** chronic pancreatitis, glutathione, malondialdehyde.

Несмотря на достижения в области диагностики и фармакотерапии хронического панкреатита (ХП), проблема этого заболевания на сегодняшний день является одной из самых сложных и актуальных в гастроэнтерологии. Между тем, патогенез ХП во многом остается неясным, недостаточно эффективны применяемые методы лечения. В последнее время большую роль в патогенезе ХП отводят активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), ведущих к повреждению мембран панкреатитов. Продукты свободнорадикального перекисного окисления блокируют экзоцитоз в клетках ацинусов поджелудочной железы, что приводит к аутофагии, кринофагии, попаданию ферментов в межклеточное пространство, а вследствие этого — дегрануляции тучных клеток, воспалению из-за хемотаксиса и боли [1,5]. В противовес свободнорадикальным процессам в организме существуют антиоксидантные системы (АОС), направленные на сохранение и поддержание гомеостаза в организме. Система глутатиона представляет одну из самых мощных АОС клетки, взаимодействующих со свободными радикалами [3]. При хроническом панкреатите комплексного исследования системы глутатиона отдельно в плазме и в эритроцитах (ЭР) крови ранее не проводилось.

**Целью** нашей работы было комплексное определение сдвигов в системе глутатиона отдельно в ЭР и в плазме крови у больных с обострением ХП средней степени тяжести в зависимости от длительности заболевания.

### Материалы и методы

Было обследовано 70 больных с ХП в фазе обострения, средней степени тяжести с болевым синдромом. В зависимости от длительности заболевания выделено 3 группы: группа 1 — длительностью 2-5 лет (n=28), группа 2 — длительностью 6-9 лет (n=22), группа 3 — длительностью 10-15 лет (n=20). Группу клинического сравнения (ГКС) составили 23 практически здоровых человека. Медиана возраста — 49,1 [38-55] лет. Длительность заболевания у всех больных была свыше 2 лет. В лизатах эритроцитов (ЭР) и плазме крови определяли восстановленный глутатион (GSH) и активность ферментов глутатионтрансферазы (ГТ), глутатиоредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГПО) стандартными спектрофотометрическими методами. Определение МДА в плазме исследовалось по методу J. Stocks и соавт. (1974).

Статистическую обработку проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel и Statistica for Windows<sup>sp</sup> (версия 8, 2007 г). Проверка характера распределения значений в выборке проводилась с помощью теста Shapiro-Wilk's. Так как распределение признаков не подчинялось закону нормального распределения, использовались непараметрические методы статистического анализа. Данные представлены как Me [0,25; 0,75]. Статистическую значимость различий определяли по критерию u-Манна-Уитни. Показатели считали значимыми при p<0.05.