

БИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.37-002.4-08.092.9

НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННОГО ПАНКРЕОНЕКРОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ[®]

**М. А. Ранцев^{1*}, П. А. Сарапульцев², О. Н. Чупахин³, А. П. Сарапульцев²,
В. В. Ходаков¹, И. Г. Данилова², Л. П. Сидорова³**

¹ Уральская государственная медицинская академия,

² Институт иммунологии и физиологии УрО АН России,

³ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО АН России, г. Екатеринбург, Россия

NEW APPROACH TO TREATMENT OF EXPERIMENTAL DISSEMINATED PANCREONECROSIS

**M. A. Rantsev^{1*}, P. A. Sarapultsev², O. N. Chupakhin³, A. P. Sarapultsev²,
V. V. Khodakov¹, I. G. Danilova², L. P. Sidorova³**

¹ Ural State Academy of Medicine,

² Institute of Immunology and Physiology, of UD of RAS,

³ Institute of Organic Synthesis named after I. Ya. Postovskiy, UD of RAS, Ekaterinburg, Russian Federation

Цель. Изучение возможности коррекции течения воспалительной реакции при экспериментальном распространенном панкреонекрозе при лечении представителем группы замещенных 5R₁,R6₂, 3,4-тиа-диазин-2-аминов – соединением «L-17» и препаратом тамерит.

Материалы и методы. Моделирование панкреонекроза выполнялось на крысах по авторской модели (патент РСТ РФ № 2400820 от 27.09.2010 г.). Основная группа состояла из крыс, получавших соединение «L-17», в группу сравнения вошли животные с моделью панкреонекроза, получавшие тамерит, в контрольной группе были животные без лечения.

Результаты. Использование соединения «L-17» и тамерита изменяет течение воспалительного процесса при распространенном экспериментальном панкреонекрозе, блокируя развитие выраженного системного воспаления (сепсиса). На первые сутки высокий уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 в группе без лечения указывает на формирование септического процесса и четко коррелирует с высоким уровнем летальности.

[®] Ранцев М. А., Сарапульцев П. А., Чупахин О. Н., Сарапульцев А. П., Ходаков В. В., Данилова И. Г., Сидорова Л. П., 2013
e-mail: usma@usma.ru
тел. 8 (343) 266 97 88

[Ранцев М. А. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии; Сарапульцев П. А. – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник; Чупахин О. Н. – доктор химических наук, профессор, академик РАН, научный руководитель института; Сарапульцев А. П. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник; Ходаков В. В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии; Данилова И. Г. – доктор биологических наук, главный научный сотрудник; Сидорова Л. П. – кандидат химических наук, старший научный сотрудник].

Выводы. «L-17» из группы замещенных 5R₁R6₂, 3,4-тиадиазин-2-аминов показывает, что соединения данной группы обладают иммуномодулирующим действием.

Ключевые слова. Панкреонекроз, системное воспаление, иммуномодуляторы.

Aim. To study the possibilities of correcting inflammatory reaction in experimental disseminated pancreonecrosis using the representative of substituted 5R₁R6₂, 3,4-thiadiazin-2-amines group – compound “L-17” and the drug tamerit.

Materials and methods. Pancreonecrosis modeling was carried out on rats by the author's model (Patent RST RF № 2400820, 27.09.2010). The main group consisted of rats receiving the compound “L-17”, the group of comparison – animals with pancreonecrosis model getting tamerit, the control group – animals without treatment.

Results. Use of the compound L-17 and tamerit change the course of inflammatory process in experimental disseminated pancreonecrosis blocking development of marked systemic inflammation (sepsis). During the first day, high IL-6 and IL-10 level in the group without treatment indicated formation of septic process and evidently correlated with high level of lethality.

Conclusion. The compound L-17 from the group of substituted 5R₁R6₂, 3,4-thiadiazin-2-amines shows that compounds of this group have an immunomodulating effect.

Key words. Pancreonecrosis, systemic inflammation, immunomodulators.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что частота острого панкреатита у urgentных пациентов хирургического профиля имеет тенденцию к увеличению [1, 5]. Панкреонекроз как форма острого панкреатита по частоте достигает 19% [2], а летальность при этом – 25–60% случаев [2, 5, 7].

Системная воспалительная реакция является неотъемлемым атрибутом течения панкреонекроза (особенно при распространенных формах), в основе которой лежит запуск цитокинового каскада при активации ферментов железы и системы гемостаза [3, 4, 6, 9, 10], включающая все основные проявления системного воспаления: SIRS, синдромы эндотоксикоза и полиорганной недостаточности [7, 9, 10, 11], а поэтому патогенетически обоснованное лечение панкреонекроза должно базироваться на препаратах, корригирующих течение системного воспаления. Основными информативными маркерами развития и прогнозирования системного воспаления являются интерлейкины провоспалительного (TNF, IL-1, IL-6) и противовоспалительного (IL-10) пулов [3].

В Институте органического синтеза УрО РАН синтезировано соединение «L-17» из груп-

пы замещенных 5R₁R6₂, 3,4-тиадиазин-2-аминов (патент РСТ РФ № 2259371 от 27.08.2005 г.), позволяющее корригировать течение системной воспалительной реакции при обширных некротических изменениях в тканях, воздействуя на систему гемостаза и выраженность цитокинемии.

Цель работы – изучение возможности коррекции течения воспалительной реакции при экспериментальном распространенном панкреонекрозе при лечении представителем группы замещенных 5R₁R6₂, 3,4-тиадиазин-2-аминов – соединением «L-17» и лекарственным препаратом тамерит.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделирование распространенного панкреонекроза выполнялось на крысах по авторской модели формирования геморрагического распространенного панкреонекроза (патент РСТ РФ № 2400820 от 27.09.2010 г.). Основная группа состояла из 15 животных, которым после формирования распространенного панкреонекроза, после операции вводилось соединение «L-17» в дозе 40 мг/кг с частотой 1 раз в сутки. В группу сравнения вошло 15 животных с аналогичной моделью рас-

пространенного панкреонекроза, получавших препарат тамерит (иммуномодулятор) в дозе 0,3 мг/кг внутримышечно один раз в сутки. В контрольной группе было 15 животных, которым также была воспроизведена данная модель панкреонекроза, но медикаментозное воздействие не оказывалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе лабораторных данных по результатам эксперимента на 1-е сутки получены следующие изменения в показателях общего анализа крови (табл. 1).

Таблица 1

Общий анализ крови и уровень цитокинов на 1-е сутки эксперимента

Показатель	Группа		
	без лечения	с «L-17»	с тамеритом
Лейкоциты	2,23±1,02	4,64±3,29	8,01±3,67
Гранулоциты	1,72±0,78	3,48±2,92	5,92±3,12
Лимфоциты	0,43±0,25	0,99±0,78	1,57±1,01
Моноциты	0,08±0,04	0,16±0,13	0,39±0,41
Тромбоциты	689,2±29,28	829,8±72,48	863,9±99,48
TNF	41,7±54,3	125,8±92,7	24,8±13,8
IL-1	368,1±536,1	52,0±6,9	44,3±27,1
IL-6	203,4±444,3	50,3±17,3	18,9±13,8
IL-10	728,0±2142,6	44,7±66,2	11,9±8,1

Примечание: статистическая достоверность в сравниваемых группах была значимой ($p < 0,05$).

В группе без лечения наблюдалась лейкопения с угнетением клеток гранулоцитарного ряда, моноцитов и лимфоцитов, что свидетельствует о выраженности панкреатогенного шока. В группах с лечением фиксировался нормальный (при лечении соединением «L-17») или повышенный лейкоцитоз (тамерит), при этом отчетливо высокие цифры моноцитов и лимфоцитов, в 2 раза и более превышающие аналогичные в группе без лечения. Самый низкий уровень тромбоцитов также отмечен в группе без лечения, что косвенно указывает на выраженность коагулопатических изменений, коррелирующей с тяжестью течения воспалительного процесса.

В 1-е сутки в группе без лечения уровень основных цитокинов (IL-12, IL-6, IL-10) в несколько раз превышал данный показатель у животных, получавших соединение «L-17» и тамерит. Это вполне коррелирует с изменениями в общем анализе крови.

При анализе лабораторных данных по результатам эксперимента на 7-е сутки получены следующие изменения в показателях общего анализа крови и уровня цитокинемии.

Таблица 2

Общий анализ крови и уровень цитокинов на 7-е сутки эксперимента

Показатель	Группа		
	без лечения	с «L-17»	с тамеритом
Лейкоциты	9,75±1,76	4,63±3,04	11,65±5,22
Гранулоциты	7,45±1,67	3,25±1,8	7,13±3,63
Лимфоциты	1,86±0,17	1,19±0,98	3,88±2,28
Моноциты	0,44±0,11	0,28±0,38	0,63±0,54
Тромбоциты	1067,5±318,4	967,8±249,2	965,9±180,7
TNF	39,54±18,25	61,77±50,31	48,14±83,03
IL-1	76,59±81,79	131,2±155,6	30,84±30,57
IL-6	54,49±38,1	64,05±39,27	20,52±15,13
IL-10	62,53±20,56	52,39±13,71	12,35±23,67

Примечание: статистическая достоверность в сравниваемых группах была значимой ($p < 0,05$).

На 7-е сутки эксперимента в группе животных, получавших лечение соединением «L-17», зарегистрирован самый низкий уровень лейкоцитов в сравнении с остальными группами, что свидетельствует о стихании острого воспалительного процесса. Цифры тромбоцитемии во всех группах были близки к норме.

При анализе цитокинового спектра на 7-е сутки эксперимента во всех группах уровень цитокинов был значительно меньше, чем в 1-е, при этом минимальные значения уровней интерлейкинов (кроме TNF) выявлялись в группе животных, получавших лечение тамеритом. То, что отличия уровня цитокинов в сравниваемых группах не достигали порядкового уровня, позволяет считать их принципиально не существенными.

Отсутствие значимого различия в уровне цитокинов на 7-е сутки объясняется тем, что все эти животные относились к категории выживших, при том, что смертность в предыдущие сутки составила 60% в группе без лечения и только 30% – при лечении соединением «L-17» и 20% – тамеритом.

Выводы

1. Использование соединения «L-17» и тамерита изменяет течение воспалительного процесса при распространенном экспериментальном панкреонекрозе, блокируя развитие выраженного системного воспаления (сепсиса).

2. На 1-е сутки высокий уровень IL-6 и IL-10 в группе без лечения указывает на формирование септического процесса и четко коррелирует с высоким уровнем летальности.

3. «L-17» из группы замещенных 5R₁,R6₂, 3,4-тиадиазин-2-аминов показывает, что эти соединения обладают иммуномодулирующим действием.

Библиографический список

1. Атанов Ю.П. Гнойный панкреатит. Хирургия 1997; 8: 20–24.
2. Благовестнов Д.А., Ермолов А.С., Новосел С.Н., Озова З.М. Использование стандартизированных протоколов лечебно-диагностической тактики – эффективный путь к улучшению результатов лечения тяжелого острого панкреатита. Неотложная и специализированная хирургическая помощь: тез. докладов 2-го конгресса московских хирургов. М. 2007; 75–76.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант 2008; 552.
4. Нестеренко Ю.А., Лантев В.В., Михайлузов С.В. Диагностика и лечение острого панкреатита. М.: Бином 2004; 304.
5. Нестеренко Ю.А., Михайлузов С.В., Троишин Р.Ю., Моисеев Е.В., Черняков А.В. 10-летний опыт применения эндоскопической санации забрюшинного пространства и салниковой сумки у больных с гнойными осложнениями панкреонекроза. 10-й Юбилейный московский международный конгресс по эндоскопической хирургии: тез. докл. М. 2006; 147–148.
6. Сотниченко Б.А., Маркелова Е.В., Салиенко С.В. Использование рекомбинантного интерлейкина-2 при остром деструктивном панкреатите. Хирургия 2005; 5: 20–22.
7. Толстой А.Д., Панов В.П., Краснорогов В.Б., Ваиетко Р.В., Скородумов А.В. Паранекротит. СПб.: Ясный свет 2003; 256.
8. Banks P.A. Pancreatitis. New York and London 1979; 208.
9. De Beaux A. C., Goldie A. S., Ross J. A., Carter D. C., Fearon K. C. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. Br. J. Surg. 1996; 83 (3): 349–53.
10. Denham W., Fink G., Yang I. Gene targeting demonstrates additive detrimental effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor during pancreatitis. Gastroenterology 1997; 113: 1741–1746.
11. Norman J. G., Fink G. W., Denham W. Tissue-specific cytokin production during experimental acute pancreatitis. A probable mechanism for distant organ. Dig Dis Sci. 1997; 42 (8): 1783–1789.

Материал поступил в редакцию 15.06.2013