

УДК 615:678.048:616.36-005.4

## ВОЗМОЖНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПТРАЛА И КЛАРИТРОМИЦИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПЕЧЕНИ

© Лазаренко В.А., Перьков А.А.

Кафедра хирургических болезней ФПО  
Курского государственного медицинского университета, Курск  
E-mail: [anperkov@yandex.ru](mailto:anperkov@yandex.ru)

Выполнено экспериментальное исследование на 22 кроликах с целью изучения возможности комбинированного применения гептрала и кларитромицина с временным портокавальным шунтированием и влияния их антиоксидантных и противоишемических свойств на выраженность 30-минутного ишемического повреждения ткани печени после пережатия печеночно-двенадцатиперстной связки. Животные разделены на 2 группы. Установлено, что в группе без фармакологической защиты наиболее выражено развитие цитолитического, холестатического и гепатодепрессивного синдромов. В экспериментальной группе с коррекцией ишемии гептралом и кларитромицином биохимические показатели были достоверно ниже контрольных, а к 14-м суткам наблюдения они нормализовались. Результаты исследования свидетельствуют о том, что применение антиоксидантного противоишемического комплекса снижает тяжесть поражения печени вследствие кислородного голодания, предотвращает развитие ишемических изменений в органе и обеспечивает защитный и лечебный эффекты.

**Ключевые слова:** гептрал, кларитромицин, ишемия печени, противоишемическая защита, резекция печени.

### THE POSSIBILITIES OF COMBINED USE OF HEPTRAL AND CLARITHROMYCIN FOR MANAGING ISCHEMIC LIVER DISTURBANCES

*Lazarenko V.A., Perkov A.A.*

Department of Surgery of FPE of Kursk State Medical University, Kursk

The experiment involved 22 rabbits to study the possibilities of the combined use of Heptral and Clarithromycin with temporary porto-caval shunting and the influence of their antioxidative and antiischemic activities on the intensity of 30-minute ischemic injury of liver tissue after hepatoduodenum ligament clamping. The animals were divided into 2 groups. The results showed that the animals with no pharmacological protection suffered from the development of cytolytic, cholestatic, and hepatodepressive syndromes. The group with ischemia correction by Heptral and Clarithromycin revealed low changes in biochemical indicators which were normalized by the fourteenth day of the experiment. The experiment results prove the efficiency in using the antioxidant antiischemic complex to reduce the level of liver injury caused by oxygen starvation, to prevent the development of ischemic changes in the organ, and to provide protective and medical effects.

**Keywords:** Heptral, Clarithromycin, liver ischemia, antiischemic protection, hepatic resection.

Проблема гемостаза при операциях на печени в настоящее время является одной из важнейших в хирургии [3]. Пережатие печеночно-двенадцатиперстной связки (ПДС) относится к наиболее эффективным способам остановки кровотечения [1]. Однако при этом дестабилизируется гемодинамика, развиваются портальная гипертензия, гипоксия и ишемия печени, что, при превышении 20-минутного интервала может привести к необратимым морфофункциональным изменениям в печени вплоть до появления некротических участков [2, 10, 8, 11].

Одним из перспективных методов профилактики и лечения ишемического поражения печени многие авторы считают поиск, разработку и применение медикаментозных средств, обладающих антиоксидантной (антиокислительной) активностью [4] и увеличивающих резистентность гепатоцитов к недостатку кислорода [9]. Однако их

эффективность не в полной мере удовлетворяет практическую медицину. В последнее время синтезированы новые препараты, обладающие одновременно несколькими свойствами – антиоксидантными, противовоспалительными, гепатопротекторными, будущее которых представляется в значительной мере перспективным. К таким препаратам следует отнести гептрал [7] и кларитромицин [5], совместное использование которых, учитывая их фармакологические свойства, имеет хорошую перспективу. Нами разработан «Способ лечения ишемических нарушений печени» (получен патент на изобретение № 2563796) с применением гептрала и кларитромицина [6].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 22 кроликах обоего пола породы «Шиншилла» весом от 2,5 до

3 кг. 18 животным на всем протяжении исследования вводили гептрал и кларитромицин по предложенной нами схеме, интраоперационно производили временное портокавальное шунтирование. Четырем кроликам выполняли пережатие печеночно-двенадцатиперстной связки на 30 минут и резекцию левой наружной доли печени без портокавального шунтирования и введения исследуемых лекарственных препаратов. Экспериментальных животных наблюдали до 30 суток включительно, у них производили забор крови из краевой вены уха для биохимических исследований и пункционную биопсию печени для определения содержания продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гомогенате ткани печени. Определение уровня трансаминаз – активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови – проводилось по методу Райтмана-Френкеля, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – по Савелю, концентрации билирубина – по методу Ендрашика, холестерина по Ильку,  $\beta$ -липопротеидов по Бурштейну, мочевины – диацетилмонооксимным методом. Помимо того, по общепринятым методикам определяли уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), общего белка, протромбинового индекса (ПТИ), фибриногена, ставили тимоловую пробу. Индикатором синдрома цитолиза являлась активность АЛТ, АСТ и ЛДГ. Показателями синдрома холестаза – активность щелочной фосфатазы, концентрация билирубина, холестерина и  $\beta$ -липопротеидов. Индикаторами гепатодепрессивного синдрома служили концентрация общего белка, содержание фибриногена и протромбиновый индекс; мезенхимально-воспалительного синдрома – тимоловая проба. Содержание продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) – определяли по методу И.Д. Стальной с соавт. (1977). У всех животных перед началом экспериментов производили забор крови из краевой вены уха для биохимических исследований (контроль).

Экспериментальным животным в день оперативного вмешательства в краевую вену уха вводили струйно медленно кларитромицин на 5,0 изотонического раствора NaCl в дозе 3 мг/кг в 7<sup>00</sup>; струйно медленно вводили гептрал в виде раствора для инъекций за 1,5 часа до операции в дозе 2 мг/кг, через 2 часа после первого введения гептрал вводили в дозе 6 мг/кг. После обработки операционного поля 1% раствором хлоргексидина биглюконата под внутривенным гексеналовым наркозом (0,03 г/кг) производили лапаротомию. В рану выводили одну из петель тонкой кишки (начальный отдел) и выделяли одну из

тонкокишечных вен большого диаметра, лежащих вблизи двенадцатиперстно-тонкокишечной связки, как имеющие наибольший диаметр и более плотную стенку (вена портального бассейна). Под выделенную вену подводили три лигатуры: проксимальную, среднюю, дистальную. Периферическая лигатура служила для фиксации силиконовой канюли (затем ею производили перевязку дистального конца вены). Просвет вены вскрывали между двумя лигатурами-держалками в косом направлении и в него вводили один конец шунта из силиконовой трубки, который фиксировали средней лигатурой на вене. Другой конец шунта вводили в вену на передней конечности животного (система верхней полый вены), для чего на внутренней поверхности конечности животного производили разрез кожи длиной 1,5-2 см, вену тщательно отпрепаровывали тупо и остро, под нее подводили три лигатуры (аналогично лигатурам на тонкокишечной вене). Перед работой шунт заполняли 5% раствором глюкозы с гепарином для уменьшения возможности возникновения тромбоза тонкокишечной вены и шунтирующего устройства, гепарин вводили из расчета 120 Ед/кг веса животного. Вслед за этим производили инфильтрацию печеночно-двенадцатиперстной связки 4,0 мл 0,25% раствора новокаина и пережатие ее эластичным кишечным зажимом на 30 минут. Затем перевязывали элементы гилсоновой и кавальной систем левой наружной доли печени. Вслед за этим выполняли резекцию левой наружной доли печени с отделением ее тупым и острым путем по междолевой борозде, наложением на культю органа печеночных швов и пластикой раневой поверхности прядью большого сальника на ножке. После устранения блокады печеночно-двенадцатиперстной связки снимали наложенный шунт, канюлируемые вены перевязывали проксимальной и дистальной лигатурами, брюшную полость осушали, производили контроль гемостаза; раны передней брюшной стенки и на передней конечности животного ушивали наглухо. В этот же день животному в краевую вену уха вводили струйно медленно кларитромицин в 15<sup>00</sup> на 5,0 изотонического раствора NaCl в дозе 3 мг/кг; гептрал через 8 часов после первого введения вводили в дозе 4 мг/кг; в 23<sup>00</sup> вновь вводили кларитромицин в дозе 3 мг/кг. В послеоперационном периоде вводили: гептрал – дважды в сутки – в 9<sup>00</sup> в дозе 7 мг/кг, в 16<sup>00</sup> в дозе 5 мг/кг; кларитромицин – трижды в сутки – в 7<sup>00</sup>, в 15<sup>00</sup>, в 23<sup>00</sup> в дозе 3 мг/кг; общая продолжительность введения гептрала и кларитромицина составляла 10 суток.

Таблица 1

Изменение показателей цитолитического синдрома под воздействием кларитромицина и гептрала при 30-минутной ишемии печени (M±m)

Условия опыта		Время после ишемии (сут)	АЛТ	АСТ
1.	контроль	-	0,69±0,07	0,43±0,04
2.	ишемия печени	-	1,97±0,12 <sup>*1</sup>	1,13±0,06 <sup>*1</sup>
3.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	-	1,11±0,05 <sup>*1,2</sup>	0,64±0,07 <sup>*1,2</sup>
4.	ишемия печени	1	3,46±0,29 <sup>*1,2</sup>	1,73±0,18 <sup>*1,2</sup>
5.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	1	2,16±0,07 <sup>*1,2,4</sup>	0,93±0,06 <sup>*1,2,4</sup>
6.	ишемия печени	3	5,19±0,31 <sup>*1,2</sup>	3,21±0,12 <sup>*1,2</sup>
7.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	3	2,27±0,12 <sup>*1,2,6</sup>	1,45±0,09 <sup>*1,2,6</sup>
8.	ишемия печени	7	5,13±0,24 <sup>*1,2</sup>	3,10±0,18 <sup>*1,2</sup>
9.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	7	1,82±0,14 <sup>*1,2,8</sup>	1,19±0,11 <sup>*1,2,8</sup>
10.	ишемия печени	14	2,36±0,18 <sup>*1,2</sup>	1,73±0,16 <sup>*1,2</sup>
11.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	14	1,07±0,13 <sup>*1,2,10</sup>	0,82±0,09 <sup>*10</sup>
12.	ишемия печени	30	1,32±0,12 <sup>*1,2</sup>	0,62±0,07
13.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	30	0,68±0,09 <sup>*12</sup>	0,45±0,10

Примечание: единицы измерения: АЛТ, АСТ, – ммоль/(ч·л); \* - цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателю какой группы различия достоверны с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; n – количество животных, n=22.

Статистический анализ результатов исследования производили с помощью компьютерной программы статистической обработки данных путем вычисления средних арифметических (M) и средних ошибок средних (m). Оценку достоверности различия средних значений производили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Животные, которым вводили гептрал и кларитромицин, хорошо перенесли оперативное вмешательство, послеоперационный период протекал удовлетворительно, без осложнений, выживаемость животных составила 100%. При 30-минутной ишемии печени без фармакологической защиты в послеоперационном периоде у животных отмечались адинамия, вялость, отсутствие аппетита, что указывало на тяжесть изменений в организме кроликов. Два животных умерло на вторые сутки после операции, два кролика дожили до третьих суток.

Морфологическое исследование ткани печени после воздействия на нее 30-минутной ишемической аноксии без применения гептрала и кларитромицина выявило, что в первые двое суток эксперимента усугублялись гемодинамические расстройства, нарастал межлочный отек, определялось полнокровие триад и центральных вен, увеличивалась площадь участков печеночной паренхимы с дистрофическими и некробиотическими

изменениями. В зоне триад и в центральных зонах печеночных долек отмечались распространенные стазы в портальных и центральных венах, разрывы их стенок на фоне нарастающей дискомплексации самих долек. Цитоплазма гепатоцитов была набухшей, наблюдались отдельные очаги плазморрагий. Липоидоз сочетался с зернистой и гидропической дистрофиями с преобладанием последней. К третьим суткам в ткани печени нарастали дисциркуляторные расстройства – дилатация и полнокровие сосудов, визуализировались клетки с признаками коагуляционного некроза, между печеночными дольками и балками прослеживалась лейкоцитарная инфильтрация, гликоген в гепатоцитах практически отсутствовал.

На фоне введения гептрала и кларитромицина при 30-минутной ишемии печени период восстановления был значительно короче, чем без исследуемых препаратов. На всем его протяжении происходили положительные изменения. Морфологическое исследование паренхимы печени в группе животных с применением исследуемых препаратов через 30 минут реперфузии выявило слабовыраженное полнокровие центральных вен с единичными зонами зернистой дистрофии вокруг них. В зоне триад появлялись единичные круглоклеточные инфильтраты, в цитоплазме макрофагов из состава инфильтратов встречались фагоцитарные частицы, а в отдельных случаях – и целые эритроциты, некротических изменений гепатоцитов не было. Содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов на первые сутки после операции снизилось умеренно, что проявлялось

незначительным уменьшением количества крупных гранул ШИК-положительных веществ. На протяжении первых трех суток в печени купировалось расширение центральных вен, отсутствовали зоны вакуольной дистрофии, было меньше участков зернистой дистрофии, быстрее накапливались ШИК-положительные вещества, в зоне триад обнаруживались лишь единичные круглоклеточные инфильтраты, некротических изменений гепатоцитов не было. Сохранность гранул гликогена в клетках была выше, его запасы восстанавливались быстрее. Через неделю после начала эксперимента содержание гликогена в гепатоцитах было уже достаточно высоким, быстро увеличивалось количество ШИК-положительных веществ; полнокровия сосудов, которое до этого было незначительным, уже не отмечалось. На середине срока наблюдений в эксперименте состояние ткани печени было уже сопоставимо с начальным. Таким образом, хотя в паренхиме печени и отмечались умеренные морфологические изменения, все же период восстановления был достаточно коротким, на его протяжении совершались выраженные положительные изменения, характеризовавшиеся, в частности, значительной сохранностью гранул

гликогена в клетках и ускоренным восстановлением его запасов.

После 30-минутной ишемии печени на фоне введения кларитромицина и гептрала максимум активности ферментов АСТ и АЛТ (таблица 1) приходится на третьи сутки послеоперационного периода.

По сравнению с контролем показатели АЛТ и АСТ вырастали в 3,28 и 3,37 раза соответственно; однако при этом значения, полученные при 30-минутной ишемии печени без введения кларитромицина и гептрала, увеличивались значительно: АЛТ – в 7,52 раза, АСТ – в 7,46 раза. К 14-м суткам на фоне противоишемической защиты отмечалось 2,12- и 1,77-кратное снижение содержания АЛТ и АСТ в сыворотке крови в сравнении с пиком активности ферментов с полной нормализацией этих показателей к 30-м суткам эксперимента.

Наибольший уровень содержания билирубина в сыворотке крови был отмечен на третьи сутки наблюдения, по отношению к контролю увеличение составляло 1,84 раза (таблица 2). Затем к 14-м суткам происходило выраженное его снижение в 1,65 раза относительно максимальных 3-суточных значений. К окончанию эксперимента цифровые значения соответствовали исходным.

Таблица 2

Изменение показателей холестатического синдрома под воздействием кларитромицина и гептрала при 30-минутной ишемии печени ( $M \pm m$ )

Условия опыта		Время после ишем. (сутки)	Билирубин	Щелочная фосфатаза	Холестерин	$\beta$ -липопротеиды
1.	контроль	–	12,43 $\pm$ 0,19	2,41 $\pm$ 0,16	3,89 $\pm$ 0,35	0,28 $\pm$ 0,014
2.	ишемия печени	–	22,96 $\pm$ 0,85 <sup>*1</sup>	3,83 $\pm$ 0,29 <sup>*1</sup>	3,79 $\pm$ 0,52	0,37 $\pm$ 0,028
3.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	–	15,67 $\pm$ 0,26 <sup>*1,2</sup>	2,84 $\pm$ 0,25 <sup>*1,2</sup>	3,88 $\pm$ 0,29	0,29 $\pm$ 0,016
4.	ишемия печени	1	35,20 $\pm$ 0,49 <sup>*1,2</sup>	4,10 $\pm$ 0,37 <sup>*1,2</sup>	3,57 $\pm$ 0,84	0,41 $\pm$ 0,033
5.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	1	18,89 $\pm$ 0,63 <sup>*1,2,4</sup>	2,87 $\pm$ 0,16 <sup>*2</sup>	3,84 $\pm$ 0,36	0,30 $\pm$ 0,024
6.	ишемия печени	3	39,55 $\pm$ 0,89 <sup>*1,2</sup>	4,98 $\pm$ 0,34 <sup>*1,2</sup>	2,75 $\pm$ 0,28 <sup>*1,2</sup>	0,49 $\pm$ 0,035 <sup>*1,2</sup>
7.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	3	22,91 $\pm$ 0,77 <sup>*1,2,6</sup>	3,79 $\pm$ 0,17 <sup>*1,2,6</sup>	3,67 $\pm$ 0,32 <sup>*6</sup>	0,32 $\pm$ 0,026 <sup>*6</sup>
8.	ишемия печени	7	30,07 $\pm$ 0,75 <sup>*1,2</sup>	3,85 $\pm$ 0,36 <sup>*1,2</sup>	2,85 $\pm$ 0,17 <sup>*1,2</sup>	0,40 $\pm$ 0,029 <sup>*1,2</sup>
9.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	7	17,64 $\pm$ 0,61 <sup>*1,2,8</sup>	2,70 $\pm$ 0,29 <sup>*8</sup>	3,77 $\pm$ 0,46 <sup>*8</sup>	0,31 $\pm$ 0,016 <sup>*8</sup>
10.	ишемия печени	14	21,15 $\pm$ 0,83 <sup>*1,2</sup>	2,59 $\pm$ 0,34	3,41 $\pm$ 0,39	0,32 $\pm$ 0,027
11.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	14	13,82 $\pm$ 1,39 <sup>*10</sup>	2,56 $\pm$ 0,19	3,78 $\pm$ 0,45	0,30 $\pm$ 0,029
12.	ишемия печени	30	18,38 $\pm$ 0,74 <sup>*1,2</sup>	2,47 $\pm$ 0,21	3,77 $\pm$ 0,42	0,29 $\pm$ 0,021
13.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	30	12,46 $\pm$ 0,75 <sup>*12</sup>	2,42 $\pm$ 0,16	3,88 $\pm$ 0,18	0,27 $\pm$ 0,017

Примечание: единицы измерения: билирубин – мкмоль/л, щелочная фосфатаза – ммоль/(ч · л), холестерин – ммоль/л,  $\beta$ -липопротеиды – г/л; \* – цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателю какой группы различия достоверны с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; n – количество животных, n=22.

Таблица 3

Изменение показателей гепатодепрессивного синдрома под воздействием кларитромицина и гептрала при 30-минутной ишемии печени (M±m)

Условия опыта		Время после ишемии (сут)	Фибриноген	ПТИ	Общий белок
1.	контроль	–	3,84±0,16	81,4±2,09	69,5±1,09
2.	ишемия печени	–	2,60±0,15 <sup>*1</sup>	71,5±2,23	68,1±1,94
3.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	–	3,44±0,11 <sup>*1,2</sup>	81,1±1,69	69,4±1,85
4.	ишемия печени	1	2,08±0,26 <sup>*1,2</sup>	58,3±1,41 <sup>*1,2</sup>	60,9±1,28 <sup>*1,2</sup>
5.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	1	3,27±0,19 <sup>*1,2,4</sup>	76,5±1,24 <sup>*4</sup>	67,8±1,21 <sup>*4</sup>
6.	ишемия печени	3	1,17±0,23 <sup>*1,2</sup>	44,4±1,30 <sup>*1,2</sup>	59,8±1,17
7.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	3	3,00±0,21 <sup>*1,2,6</sup>	75,5±1,27 <sup>*1,2,6</sup>	66,6±2,03 <sup>*6</sup>
8.	ишемия печени	7	1,19±0,18 <sup>*1,2</sup>	53,2±1,49 <sup>*1,2</sup>	67,4±1,14
9.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	7	3,18±0,16 <sup>*1,2,8</sup>	77,2±1,34 <sup>*8</sup>	68,6±2,28
10.	ишемия печени	14	3,42±0,19	62,0±1,23 <sup>*1,2</sup>	69,7±1,56
11.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	14	3,77±0,14	80,5±1,13 <sup>*10</sup>	71,7±1,97
12.	ишемия печени	30	3,71±0,22	78,4±1,58	72,1±1,73
13.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	30	3,85±0,18	82,7±1,32	70,3±1,38

Примечание: единицы измерения: фибриноген – мг/л, ПТИ – %, общий белок – г/л; \* – цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателю какой группы различия достоверны с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; n – количество животных, n=22.

Таблица 4

Изменение содержания мочевины и показателей тимоловой пробы под воздействием кларитромицина и гептрала при 30-минутной ишемии печени (M±m)

Условия опыта		Время после ишемии (сут)	Мочевина	Тимоловая проба
1.	контроль	–	3,79±0,18	1,41±0,05
2.	ишемия печени	–	4,04±0,39	1,48±0,07
3.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	–	3,88±0,16	1,40±0,03
4.	ишемия печени	1	5,79±0,31 <sup>*1,2</sup>	1,50±0,08
5.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	1	4,55±0,22 <sup>*1,2,4</sup>	1,43±0,11
6.	ишемия печени	3	7,53±0,29 <sup>*1,2</sup>	1,59±0,06
7.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	3	4,81±0,27 <sup>*1,2,6</sup>	1,47±0,07
8.	ишемия печени	7	6,95±0,35 <sup>*1,2</sup>	1,53±0,09
9.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	7	3,92±0,14 <sup>*8</sup>	1,43±0,05
10.	ишемия печени	14	4,74±0,27 <sup>*1,2</sup>	1,49±0,07
11.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	14	3,84±0,28 <sup>*10</sup>	1,42±0,08
12.	ишемия печени	30	3,78±0,33	1,47±0,05
13.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	30	3,79±0,24	1,41±0,04

Примечание: единицы измерения: мочевина – ммоль/л; тимоловая проба – ед; \* – цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателю какой группы различия достоверны с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; n – количество животных, n=22.

Достоверных изменений холестерина, β-липопротеидов, щелочной фосфатазы и тимоловой пробы на всех сроках наблюдения не отмечалось (таблицы 2, 4). При этом наблюдалось незначительное снижение фибриногена, ПТИ и общего белка на протяжении первых семи суток после операции (таблица 3).

Уровень содержания мочевины в сыворотке крови в группе экспериментов с введением кларитромицина и гептрала повышался на третьи сутки в 1,26 раза от исходного с постепенным снижением до начальных значений к концу второй недели наблюдения (таблица 4).

Изменение активности процессов перекисного окисления липидов под воздействием кларитромицина и гептрала при 30-минутной ишемии печени (M±m)

Условия опыта		Время после ишемии (сут)	ДК	МДА
1.	контроль	–	0,81±0,078	0,069±0,007
2.	ишемия печени	–	1,70±0,061 <sup>*1</sup>	0,144±0,009 <sup>*1</sup>
3.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	–	1,04±0,059 <sup>*1,2</sup>	0,093±0,004 <sup>*2</sup>
4.	ишемия печени	1	1,98±0,065 <sup>*1,2</sup>	0,194±0,007 <sup>*1,2</sup>
5.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	1	1,16±0,050 <sup>*1,2,4</sup>	0,122±0,009 <sup>*1,2,4</sup>
6.	ишемия печени	3	2,27±0,071 <sup>*1,2</sup>	0,241±0,011 <sup>*1,2</sup>
7.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	3	1,37±0,038 <sup>*1,2,6</sup>	0,127±0,007 <sup>*1,2,6</sup>
8.	ишемия печени	7	2,15±0,055 <sup>*1,2</sup>	0,203±0,008 <sup>*1,2</sup>
9.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	7	1,06±0,064 <sup>*1,2,8</sup>	0,100±0,005 <sup>*1,2,8</sup>
10.	ишемия печени	14	1,44±0,084 <sup>*1,2</sup>	0,141±0,006 <sup>*1,2</sup>
11.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	14	0,91±0,076 <sup>*10</sup>	0,094±0,003 <sup>*10</sup>
12.	ишемия печени	30	1,07±0,087	0,103±0,009
13.	ишемия печени; кларитромицин и гептрал	30	0,80±0,059 <sup>*12</sup>	0,071±0,012

Примечание: единицы измерения: ДК и МДА – ммоль/г; \* – цифры рядом со звездочкой указывают, по отношению к показателю какой группы различия достоверны с уровнем значимости  $p < 0,05$ ; n – количество животных, n=22.

Таким образом, все рассмотренные показатели, начиная с седьмых суток, имели тенденцию к полной нормализации их значений и к 30-м суткам наблюдения соответствовали исходным.

Введение кларитромицина и гептрала в экспериментах при 30-минутной ишемии печени способствовало меньшей выраженности процессов ПОЛ, интенсивность протекания которых на протяжении всего периода наблюдения была достоверно ниже по сравнению с данными, полученными без введения препаратов (таблица 5). Рост содержания ДК и МДА в ткани печени через 30 минут после снятия блокады ПДС составил 1,28 и 1,34 раза соответственно. Наибольшее увеличение содержания продуктов ПОЛ в гомогенате ткани печени отмечалось на третьи сутки: ДК – в 1,69 раза; МДА – в 1,84 раза, при этом их значения были меньше в 1,66 и 1,89 раза соответственно по сравнению с группой без противоишемической защиты.

При изучении полученных данных можно отметить устойчивую тенденцию к нормализации исследуемых показателей, начиная с седьмых суток: снижение ДК и МДА на седьмой день наблюдения составило 1,29 и 1,27 раза, а на четырнадцатые сутки – 1,51 и 1,35 раза соответственно по сравнению с максимально достигнутыми значениями на третьи сутки. К окончанию эксперимента уровни ДК и МДА соответствовали исходным. Введение кларитромицина и гептрала при 30-минутной ишемии печени ощутимо уменьшало

интенсивность процессов перекисного окисления липидов и способствовало их нормализации.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение предложенного нами способа профилактики и лечения последствий ишемического воздействия на печень с внутривенным введением гептрала и кларитромицина по предложенной нами схеме при 30-минутной ишемии печени уменьшало интенсивность и способствовало нормализации биохимических процессов, препятствовало нарушению структуры печеночной паренхимы, развитию цитолитического, холестатического и гепатодепрессивного синдромов и связанных с ними выраженных функционально-морфологических изменений, тем самым предотвращая развитие ишемических изменений в органе, что значительно снижало тяжесть возможного поражения печени вследствие кислородного голодания и обеспечивало не только защитный, но и лечебный эффект.

Таким образом, предложенный нами способ позволяет продлить безопасные сроки обескровливания печени до 30 минут, обеспечивает лечение, коррекцию и профилактику ишемических и реперфузионных повреждений ткани печени и ее микроциркуляторного русла, возникающих при резекции этого органа в условиях временного выключения из кровообращения, сократить сроки восстановительного лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейман Л.А., Меерсон Л.Г., Бренце А.А. Острая ишемия печени в эксперименте // Острая ишемия

- органов и меры борьбы с постишемическими расстройствами. – М., 1983. – С. 132-134.
2. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. XII, № 4. – С. 21-25.
  3. Ганцев Ш.Х. Интраоперационная перфузия печени при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости // Советская медицина. – 1987. – № 10. – С. 10-12.
  4. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов // Успехи совр. биологии. – 1993. – Т. 113, № 4. – С. 442-455.
  5. Регистр лекарственных средств России РЛС 2011 – М., 2010. – С. 412-419.
  6. Способ лечения ишемических нарушений печени : заявка № 2014149528/14 РФ, МПК G09B 23/28, A61K 31/7076, A61K 31/7008, A61K 33/14, A61P 39/06, A61P 31/04 / Перьков А.А., Лазаренко В.А., Лазаренко С.В. – № 2563796 С1; заявлено 08.12.2014; опубл. 20.09.15. Бюл. № 26. – 8 с.
  7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М. : АстраФармСервис, 2004. – С. Б-350-Б-351.
  8. Шнейвайс В.Б., Левин Г.С. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе острого некроза печени при висцерально-ишемическом шоке // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1996. – № 2. – С. 39-43.
  9. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease // Ann. Rev. Nutr. – 1996. – Vol. 16. – P. 33-50.
  10. Kokevling F., Schwartz S.I. Liver surgery. – GmbH, 2001. – 232 p.
  11. Rosser B.G., Gores G.J. Liver cell necrosis: cellular mechanisms and clinical implications // Gastroenterology. – 1995. – Vol. 108. – P. 252-275.