Биомедицинская химия, 2017 том 63, вып. 6, с. 527-532.

НАРУШЕНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

А.И. Конопля, Е.С. Литвинова, О.А. Суняйкина*, О.Н. Бушмина, А.В. Харченко, А.А. Конопля

Курский государственный медицинский университет,
305041, Курск, ул. К. Маркса, 3; эл. почта: 9192707253@mail.ru

В эксперименте изучены возможности коррекции изменений содержания белков и липидов мембраны красных клеток крови и нарушений внутриклеточного метаболизма эритроцитов при остром деструктивном панкреатите на фоне 60-дневной интоксикации этанолом путем использования различных сочетаний иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов. Выявлены изменения содержания белков, ответственных за внутриклеточный метаболизм эритроцитов (анионтранспортный белок, глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназа, глутатион-S-трансфераза, белок полосы 4.5), структурообразование, стабилизацию (α- и β-спектрин, дематин, анкирин, белок полосы 4.1, паллидин), формообразование и гибкость (актин, тропомиозин) мембраны. Установленные нарушения уровня и соотношения липидных фракций мембраны, играющих основную роль в упорядочивании белковых макромолекул и метаболизме эритроцитов, наряду с изменениями архитектоники белков, нарушают внутриклеточный метаболизм и функциональные свойства эритроцитов. Применение сочетания гепон, гипоксен и фосфоглив нормализует 22,5% измененных в условиях острого деструктивного панкреатита и хронической алкоголизации параметров, корригирует 42,5% и оставляет без изменения 35%. Более эффективным оказалось применение глутоксима, мексидола и гептрала, так как нормализовало и корригировало 50,0% и 37,5% параметров, оставив без изменения 12,5% показателей.

Ключевые слова: панкреатит, этанол, свойства эритроцитов, фармакологическая коррекция

DOI: 10.18097/PBMC20176306527

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий во всем мире отмечена устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом. Серьезным преморбидным фоном при возникновении острого панкреатита, способствующим значительному повышению летальности, является хроническое злоупотребление алкоголем. Длительное поступление этанола, легко внедряющегося в цитоплазму клетки, пагубно влияет на все органы и системы организма, дезорганизует метаболизм в гепатоцитах, которые вместе с эритроцитами образуют функциональную систему метаболической регуляции иммунологических процессов. Ослабление функции этой системы может быть одной из основных причин возникновения иммунодефицитного состояния при алкогольной интоксикации [1-4].

Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях, показана тесная связь между алкогольной интоксикацией и развитием острого панкреатита [5-8]. При этом наблюдаются выраженные изменения показателей эндогенной интоксикации, свободно-радикального окисления и ферментов антиоксидантной защиты Активация свободно-радикального окисления нарушает структуру и функции клеточных мембран и сопровождается интенсивным выходом в кровь панкреатичесих ферментов и первичных метаболитов перекисного окисления липидов (ПОЛ). При развитии деструктивных форм панкреатита ведущее значение придаётся несоответствию между чрезмерной активацией свободно-радикальных процессов и недостаточным ответом со стороны системы антиоксидантной защиты. Активация ПОЛ в этих условиях сопровождается функциональными и органическими нарушениями клеточных мембран, что в конечном итоге приводит к гибели клеток. Возникающий при длительном приёме алкоголя вторичный иммунный дефицит приводит к присоединению на этом фоне соматической патологии. При экспериментальном остром деструктивном панкреатите (ОДП) на фоне 30-дневной, в большей степени при 60-дневной алкогольной интоксикации, установлено нарушение функционально-метаболической активности гепатоцитов и циркулирующих нейтрофилов, развитие оксидантного стресса [9-11]. Использование различных сочетаний иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов нормализовало или корригировало большинство изменённых показателей при этом состоянии [12, 13].

Красные кровяные клетки обладают огромными функциональными возможностями. Они осуществляют транспорт O_2 и CO_2 гемоглобином, перенос за счёт сорбции на поверхностной структуре мембраны или в форме включений в билипидный матрикс аминокислот, нейромедиаторов, гормонов, цитокинов иммунной системы, липидов, лекарственных препаратов, регуляцию кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса, микрореологического статуса крови. В последние годы выявлена существенная роль эритроцитов в регуляции иммунного гомеостаза и в условиях нормы,

---

* - адресат для переписки

и при различных видах патологии, в том числе и при заболеваниях гепатопанкреатобилиарной системы [14-17].

В то же время в литературе практически отсутствуют данные об изменениях внутриклеточного метаболизма, структурных компонентов мембраны эритроцитов и способах их фармакологической коррекции как при изолированном воздействии этанола, так и при остром панкреатите на фоне алкогольной интоксикации.

Целью исследования было изучение возможностей коррекции изменений содержания белков и липидов мембраны красных клеток крови и нарушений внутриклеточного метаболизма эритроцитов при остром деструктивном панкреатите на фоне длительной интоксикации этанолом путём использования различных сочетаний иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов.

МЕТОДИКА

Исследования проведены на 96 половозрелых крысах-самцах породы Вистар массой 150-200 г, не имевших внешних признаков заболевания, в одно и то же время суток с 8 до 12 ч.

Все эксперименты на животных были проведены в соответствии с требованиями Российского национального Комитета по биоэтике. Содержание и забой животных проводили согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ №267 от 19.06.2003). Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) вызывали принудительным внутрижелудочным введением 20% раствора этанола в дозе 3 мл/кг через 24 ч в течение 60 дней. Экспериментальный ОДП моделировали на 55 сутки после начала введения этанола перевязкой протока левой и правой долей поджелудочной железы, с последующей трёхкратной через 60 мин стимуляцией прозерином в дозе 0,2 мг/кг. Экспериментальных животных делили на 4 группы по 11-12 особей в каждой: 1-я группа – контрольная; 2-я группа – ОДП и ХАИ; 3-я группа – ОДП и ХАИ с введением гепона (“Имма-фарма”, Россия; 1 мг/кг, внутрижелудочно в 1% крахмальной суспензии), гипоксена (“Корпорация Олифен”, Россия; 128 мг/кг, внутрибрюшинно) и фосфоглива (“Фармстандарт Лексредства”, Россия, 1500 мг/кг лецитина, 800 мг/кг глицирризиновой кислоты, внутрижелудочно в 1% крахмальной суспензии); 4-я группа – ОДП и ХАИ с введением глутоксима (“ФАРМА ВАМ”, Россия; 32 мг/кг, внутримышечно), мексидола (“Фармасофт”, Россия; 5 мг/кг, внутримышечно) и гептрала (“Abbott”, Италия; 34 мг/кг, внутрибрюшинно). Все препараты вводили в течение 15 дней, через 24 ч, начиная с 45 суток алкоголизации. Расчёт дозировок препаратов для введения экспериментальным животным проводили при помощи коэффициентов пересчета доз (мг/кг на мг/м^2) для крысы и человека в зависимости от массы тела. Смертность экспериментальных животных во 2-4-й группах в течение 5-ти дней после моделирования ОДП соответственно составила 69%, 58% и 44%. Забой крыс осуществляли через 24 ч после последнего введения этанола и препаратов.

Эритроциты получали из 5 мл гепаринизированной крови по методу Beutler (1985) с незначительной модификацией. Цельную кровь отстаивали дважды в 10 мМ Na-фосфатном буфере (pH=7,4), содержащем 0,9% хлорида натрия и 3% декстрана T-500, в течение 30 мин при температуре 37°C. После этого кровь центрифугировали 5 мин при 400 g, удаляли надосадочную жидкость аспирацией. Эритроцитарную массу подвергали дополнительной очистке на хроматографической колонке с HBS-целлюлозой, после чего определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) и сорбционную ёмкость их гликокаликса (СЕГ) [18].

Мембраны эритроцитов получали методом Dodge [19], электрофоретическое разделение мембранных белков проводили в присутствии додецилсульфата натрия в вертикальных пластинах полиакриламидного геля по методу Laemmli [20] с линейным градиентом концентрации акриламида. Для приготовления анализируемой пробы для электрофореза брали 50 мкл мембран эритроцитов. Электрофореграммы окрашивали красителем Кумасси R-250. Денситометрирование одномерных электрофореграмм проводили на лазерном денситометре “Ultroscan XL”. Идентификацию и расчёт белковых фракций согласно классификации Стека-Фербенкса проводили с использованием программы OneDscan. Количественное содержание белковых фракций рассчитывали через полученную площадь искомого белка, маркерного белка и известную массу маркерного белка человеческого сывороточного альбумина. Концентрацию белка во фракциях рассчитывали по установленной массе (мкг), и выражали в микрограммах на 1 мкл общего белка мембраны, или мг%.

Содержание липидов в мембране эритроцитов определяли методом жидкостной тонкослойной хроматографии [21]. С целью проявления хроматограмм пластины обрабатывали 5% спиртовым раствором фосфорномолибденовой кислоты с последующим нагреванием в термостате при 100°C в течение 5 мин до появления голубых пятен липидов. Идентификацию фракций липидов осуществляли с использованием стандартов компании “Sigma” (США). Анализ полученных хроматограмм проводили денситометрическим методом с помощью программы OneDScan. Количество липидов (мг/дл) устанавливали по калибровочным графикам стандартных растворов.

Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию в эритроцитах ацилгидроперекисей (АГП) и малонового диальдегида (МДА), с помощью набора “ТБК-Агат” (“Агат-Мед”, Россия) при использовании спектрофотометра “APEL-330” (Япония) при длине волны 535 нм и 570 нм. Методом прямого/конкурентного твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с детекцией продуктов реакции в диапазоне длины волны 405-630 оценивали состояние антиоксидантной системы с применением готовых наборов: активность супероксиддисмутазы (СОД) “Bender Medsystems” (Австрия) и каталазы “Cayman Chemical” (США). Уровень стабильных метаболитов оксида азота (CM_{ON}) выявляли с применением набора для твёрдофазного ИФА фирмы “R&D” (Великобритания). Регистрацию всех результатов ИФА осуществляли при помощи микропланшетного фотометра “Tecan Sunrise” (Австрия).

Статистическую обработку результатов проводили путём вычисления медианы (Me) и 25 и 75 процентилей с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2010. Существенность различий оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Моделирование ОДП на фоне ХАИ приводило к снижению в мембране эритроцитов экспериментальных животных содержания α- и β-спектрина, анкирина, аниontраспортного белка (АТБ), актина, глицеральальдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФД) и глутатион-S-трансферазы (GST), при повышении уровня белков 4.1 и 4.5, паллидина, дематина и тропомиозина. Введение гепона, гипоксена и фосфоглива на этом фоне нормализует представительность паллидина, белка 4.4, ГАФД и приближает к показателям нормы содержание β-спектрина, тропомиозина и GST. Применение глутоксима, мексидола и гептрала, по сравнению с предыдущим сочетанием препаратов, дополнительно нормализует уровень β-спектрина, АТБ, тропомиозина и корригирует, но не до параметров нормы, представительность α-спектрина, анкирина и дематина (табл. 1).

Развитие ОДП на фоне 60-дневного введения этанола приводит к снижению уровня в мембране эритроцитов фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилэтаноламина (ФЭ), фосфатидилинозитола (ФИ), фосфатидилсерина (ФС), глицерофосфолипидов (ГФЛ – сумма ЛФХ, ФХ, ФЭ, ФС и ФИ), сфингомиелина (СМ), фосфолипидов (ФЛ – сумма ГФЛ и СМ), триацилглицеролов (ТАГ), суммы моно- и диацилглицеролов (МАГ, ДАГ), соотношения СМ/ФХ, СМ/ГФЛ, ФХ/ФЭ, ФХ+СМ/ФЭ+ФС+ФИ, повышению содержания лизофосфатидилхолина (ЛФХ), холестерола (Х), эфиров холестерола (ЭХ), неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), отношения ЛФХ/ФХ и Х+ЭХ/ФЛ. Использование сочетания гепон, гипоксен и фосфоглив нормализует

Таблица 1. Фармакологическая коррекция содержания белков мембраны эритроцитов при ОДП на фоне длительной интоксикации этанолом (Me (k25%; k75%)

Показатели	1	2	3	4
	Контроль (n=12)	ОДП на фоне 60-дневного введения этанола		
		Этанол + ОДП (n=11)	Введение гепона, гипоксена и фосфоглива (n=11)	Введение глутоксима, мексидола и гептрала (n=12)
α-спектрин	108,3 (96,13; 117,90)	82,1 (86,11; 95,59)*^{1}	84,2 (81,10; 95,80)*^{1}	91,3 (90,50; 98,11)*$^{1-3}$
β-спектрин	103,1 (100,37; 111,44)	86,3 (83,69; 91,68)*^{1}	93,2 (90,24; 97,69)*^{1,2}	100,2 (93,45; 101,56)*^{2,3}
Анкирин	89,0 (85,66; 92,25)	75,2 (71,70; 76,03)*^{1}	74,8 (68,92; 76,63)*^{1}	82,0 (77,77; 88,43)*$^{1-3}$
АТБ	171,6 (166,73; 180,90)	160,2 (155,55; 166,46)*^{1}	162,2 (161,68; 174,20)*^{1}	168,8 (165,32; 177,23)*^{2,3}
4.1	70,4 (67,93; 88,32)	88,3 (82,85; 95,53)*^{1,2}	85,6 (81,88; 93,02)*^{1}	86,3 (82,46; 93,71)*^{1}
Паллидин	92,1 (87,59; 99,29)	100,1 (93,91; 109,89)*^{1}	94,0 (89,41; 97,71)*^{2}	91,2 (86,55; 95,14)*^{2}
4.5	79,8 (76,34; 88,84)	86,5 (85,55; 95,38)*^{1}	82,0 (77,29; 87,72)*^{2}	81,4 (77,03; 85,11)*^{2}
Дематин	91,2 (87,18; 98,85)	104,4 (98,48; 113,87)*^{1}	106,1 (102,83; 107,50)*^{1}	99,3 (96,6; 109,59)*$^{1-3}$
Актин	88,1 (83,68; 94,51)	69,2 (63,45; 75,32)*^{1}	67,2 (61,40; 68,96)*^{1}	70,4 (58,30; 75,97)*^{1}
Г-3-ФД	54,3 (45,92; 64,13)	44,0 (39,50; 47,32)*^{1}	51,8 (45,16; 57,75)*^{2}	55,0 (53,40; 61,46)*^{2}
Тропомиозин	63,7 (58,12; 70,71)	85,0 (76,99; 87,16)*^{1}	76,6 (70,45; 83,84)*^{1,2}	65,1 (62,68; 70,52)*^{2,3}
Г-S-T	61,2 (55,95; 74,25)	42,4 (33,06; 48,14)*^{1}	49,3 (46,47; 55,80)*^{1,2}	50,2 (43,24; 51,38)*^{1,2}

Примечание: здесь и в таблицах 2-3 звёздочкой отмечены достоверные отличия медиан (p<0,05), в скобках указаны процентили 25% и 75%; цифры рядом со звёздочкой - по отношению к показателям какой группы даны отличия; единицы измерения показателей в мг%.

представительность ФС, ГФЛ, соотношение СМ/ФХ, СМ/ГФЛ, ФХ/ФЭ и корригирует содержание ФХ, ЛФХ, СМ, ФЛ и НЭЖК, отношение ЛФХ/ФХ, ФХ+СМ/ФЭ+ФС+ФИ и Х+ЭХ/ФЛ. Введение глутоксима, мексидола и гептрала дополнительно нормализует уровень ФХ, ФЭ, ФЛ, отношение ЛФХ/ФХ, ФХ+СМ/ФЭ+ФС+ФИ и приближает к параметрам здоровых животных содержание в мембране эритроцитов ЛФХ, СМ, Х, ДАГ+МАГ и соотношение Х+ЭХ/ФЛ (табл. 2).

При ОДП в условиях хронической алкоголизации активируются процессы ПОЛ (повышение концентрации в эритроцитах МДА и АГП), снижается содержание циркулирующих эритроцитов и Hb в них, активность ферментов антиоксидантной защиты красных кровяных клеток (СОД, каталаза), сорбционная способность мембраны (СЕГ, СЭЕ), концентрация $СМ_{ON}$. Использование гепона, гипоксена и фосфоглива нормализует уровень Hb, активность каталазы и корригирует, но не до уровня здоровых животных, остальные исследованные эритроцитарные показатели. Применение глутоксима, мексидола и гептрала дополнительно нормализует сорбционные показатели эритроцитов и приближает к параметрам нормы концентрацию продуктов ПОЛ и $СМ_{ON}$, активность СОД (табл. 3).

Таблица 2. Фармакологическая коррекция содержания липидов мембраны эритроцитов при ОДП на фоне длительной интоксикации этанолом (Me (k25%; k75%)

Показатели	1	2	3	4
	Контроль (n=12)	ОДП на фоне 60-дневного введения этанола		
		Этанол + ОДП (n=11)	Введение гепона, гипоксена и фосфоглива (n=11)	Введение глутоксима, мексидола и гептрала (n=12)
ФХ	24,0 (15,57; 32,64)	20,1 (19,36; 23,53)*^{1}	22,3 (21,44; 23,51)*^{1,2}	24,1 (23,84; 24,98)*^{2,3}
ЛФХ	3,9 (3,72; 4,36)	6,2 (5,47; 6,54)*^{1}	5,4 (5,08; 6,01)*^{1,2}	4,9 (4,52; 5,23)*$^{1\text{-}3}$
ФЭ	24,4 (24,06; 24,89)	21,6 (20,93; 24,25)*^{1}	22,7 (22,30; 23,81)*^{1}	24,0 (23,67; 24,25)*^{2,3}
ФС	19,7 (18,98; 23,01)	18,3 (17,14; 20,15)*^{1}	20,4 (18,74; 21,29)*^{2}	21,0 (20,18; 21,25)*^{2}
ФИ	4,6 (4,41; 4,90)	3,3 (3,23; 3,39)*^{1}	3,2 (2,99; 3,28)*^{1}	3,5 (2,06; 2,64)*^{1}
ГФЛ	76,6 (75,98; 76,90)	69,5 (68,19; 73,78)*^{1}	74,0 (73,96; 79,61)*^{2}	77,5 (69,96; 83,15)*^{2}
СМ	12,0 (11,75; 12,24)	7,3 (7,25; 8,57)*^{1}	9,8 (9,51; 10,01)*^{1,2}	10,9 (10,26; 11,25)*$^{1\text{-}3}$
ФЛ	88,6 (88,37; 88,90)	76,8 (74,32; 79,42)*^{1}	83,8 (79,31; 86,39)*^{1,2}	88,4 (84,01; 95,74)*^{2,3}
Х	44,8 (39,28; 52,85)	56,8 (55,53; 57,01)*^{1}	55,3 (50,85; 61,29)*^{1}	49,8 (48,96; 51,54)*$^{1\text{-}3}$
ЭХ	40,0 (37,69; 43,05)	45,1 (43,95; 48,39)*^{1}	44,9 (39,42; 46,74)*^{1}	45,1 (43,12; 46,71)*^{1}
ТАГ	14,5 (11,84; 18,27)	12,3 (12,05; 13,70)*^{1}	12,0 (10,61; 12,70)*^{1}	12,3 (11,26; 12,77)*^{1}
ДАГ+МАГ	9,6 (8,43; 10,84)	8,3 (7,74; 9,10)*^{1}	8,5 (8,33; 9,03)*^{1}	8,9 (8,60; 10,10)*$^{1\text{-}3}$
НЭЖК	2,9 (1,81; 4,43)	4,0 (3,92; 4,05)*^{1}	3,5 (3,24; 3,84)*^{1,2}	3,4 (3,39; 3,60)*^{1,2}
Соотношение фракций липидов				
ЛФХ/ФХ	0,16 (0,13; 0,26)	0,31 (0,27; 0,32)*^{1}	0,24 (0,22; 0,27)*^{1,2}	0,2 (0,19; 0,22)*^{2}
СМ/ФХ	0,5 (0,40; 0,79)	0,36 (0,32; 0,45)*^{1}	0,44 (0,42; 0,46)*^{2}	0,45 (0,43; 0,47)*^{2}
СМ/ГФЛ	0,16 (0,15; 0,17)	0,11 (0,10; 0,12)*^{1}	0,13 (0,12; 0,16)	0,14 (0,12; 0,15)
ФХ/ФЭ	0,98 (0,63; 1,31)	0,93 (0,77; 1,34)*^{1}	0,98 (0,95; 1,05)*^{2}	1,0 (0,99; 1,03)*^{2}
ФХ+СМ/ФЭ+ФС+ФИ	0,74 (0,56; 0,91)	0,63 (0,81; 1,16)*^{1}	0,69 (0,65; 0,74)*^{1,2}	0,7 (0,72; 0,76)*^{2}
Х+ЭХ/ФЛ	0,96 (0,89; 0,98)	1,33 (1,29; 1,39)*^{1}	1,2 (1,13; 1,25)*^{1,2}	1,05 (1,06; 1,16)*$^{1\text{-}3}$

Примечание: единицы измерения показателей - мг/дл.

Таблица 3. Фармакологическая коррекция параметров метаболизма эритроцитов при ОДП на фоне длительной интоксикации этанолом (Me (k25%; k75%)

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4
		Контроль (n=12)	ОДП на фоне 60-дневного введения этанола		
			Этанол + ОДП (n=11)	Введение гепона, гипоксена и фосфоглива (n=11)	Введение глутоксима, мексидола и гептрала (n=12)
Количество эритроцитов	10^{12} /л	5,1 (4,32; 6,44)	3,4 (3,37; 3,49)*^{1}	4,2 (3,93; 4,50)*^{1,2}	4,4 (2,94; 6,49)*^{1,2}
Hb	г/л	13,7 (11,47; 13,94)	10,2 (8,67; 11,85)*^{1}	13,2 (13,04; 13,51)*^{2}	14,0 (13,77; 14,34)*^{2}
МДА	мкмоль/л	0,33 (0,35; 0,42)	0,82 (0,79; 0,83)*^{1}	0,71 (0,69; 0,73)*^{1,2}	0,61 (0,55; 0,67)*$^{1-3}$
АГП	усл. ед.	0,13 (0,09; 0,28)	0,44 (0,36; 0,46)*^{1}	0,32 (0,27; 0,35)*^{1,2}	0,23 (0,16; 0,26)*$^{1-3}$
СОД	усл. ед./мл	28,1 (27,34; 30,66)	12,3 (11,88; 14,62)*^{1}	18,0 (16,0; 18,71)*^{1,2}	22,2 (20,47; 29,42)*$^{1-3}$
Каталаза	мккат/л	12,9 (11,55; 13,95)	7,4 (6,80; 8,69)*^{1}	11,8 (13,29; 15,31)*^{2}	13,2 (9,86; 14,74)*^{2}
СМ$_{ON}$	мкмоль/л	4,8 (4,18; 7,59)	2,1 (2,00; 2,34)*^{1}	3,4 (3,02; 3,95)*^{1,2}	4,0 (3,32; 4,30)*$^{1-3}$
СЕЭ	%	52,5 (47,28; 58,67)	33,4 (28,15; 40,19)*^{1}	40,0 (41,01; 48,64)*^{1,2}	51,7 (45,83; 61,04)*^{2,3}
СЕГ	10^{12} г/эр	3,6 (3,27; 5,65)	1,5 (1,40; 1,55)*^{1}	2,8 (2,57; 3,05)*^{1,2}	3,5 (2,86; 4,19)*^{2,3}

Представленные результаты свидетельствуют о значительных количественных изменениях, вызывающих качественные нарушения в их функционировании со стороны как периферических, так и интегральных белков, ответственных за внутриклеточный метаболизм и морфологию красных клеток крови, за стабилизацию, структурообразование, гибкость и формообразование мембраны. При ОДП в условиях ХАИ существенно изменяется не только содержание отдельных мембранных фракций липидов, но и их соотношения между собой, что нарушает структурообразование клеточной мембраны, изменение в упорядочивании белковых макромолекул и нормальной метаболизм эритроцитов [1, 18].

С учётом предшествующего опыта использования в экспериментальной и клинической практике применения препаратов, обладающих иммуномодулирующей, антиоксидантной и мембранопротекторной активностью, в том числе для коррекции иммунометаболических нарушений при ОДП на фоне этанольной интоксикации [22-24] нами была избрана такая же стратегия фармакологической коррекции изменений структурно-функциональных свойств эритроцитов. Композиция гепон, гипоксен и фосфоглив нормализует 22,5% изменённых в условиях ОДП и хронической алкоголизации параметров, корригирует 42,5% и оставляет без изменения 35%. Более эффективным оказалось применение глутоксима, мексидола и гептрала, так как нормализовало и корригировало 50,0% и 37,5% параметров, оставляя без изменения 12,5% показателей. Возможно, это связано с тем, что в последнем сочетании все три препарата обладают выраженной противововспалительной активностью, антиоксидантными эффектами, что более предпочтительно в разгар метаболического каскада, активации процессов перекисного окисления липидов. Кроме того, основным действующим веществом гептрала и мексидола являются естественные метаболиты, биодоступность которых выше, по сравнению с гипоксеном и фосфогливом. Резюмируя сказанное, можно утверждать, что при сочетанной патологии, развивающейся на фоне преморбидного фона в виде длительного воздействия этанола, более эффективной является комбинированная фармакотерапия, позволяющая воздействовать сразу на несколько звеньев патогенеза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Конопля А.И., Локтионов А.Л., Дудка В.В., Долгарева С.А., Сорокин А.В., Бушмина О.Н.* (2015) Токсикол. вестн., **134**(5), 25-30.
2. *Локтионов А.Л., Конопля А.И., Евсегнеева И.В.* (2013) Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогенетика, **17**(11), 3-17.
3. *Сазонтова Т.Г., Стряпко Н.В., Архипенко Ю.В.* (2016) Бюл. экспер. биол. мед., **162**(11), 573-577.
4. *Сиволап Ю.П.* (2015) Ж. невропатол. психиат., №9, 23-27.
5. *Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антриева Д.А.* (2016) Новости хирургии, **20**(4), 38-41.
6. *Дунаевская С.С., Антюфриева Д.А.* (2013) Кубан. науч. медицин. вестн., **3**(138), 57-58.
7. *Летуновский А.В.* (2011) Кубан. науч. медицин. вестн., **6**(129), 90-94.

8. *Sand J., Lankisch P.G., Nordback I.* (2007) Pancreatology, **7**, 147-156.
9. *Бушмина О.Н., Долгарева С.А., Локтионов А.Л., Конопля А.И.* (2015) Систем. анализ управ. биомед. систем, **14**(3), 396-404.
10. *Меринова Н.И., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С.* (2012) Сибир. мед. журнал, № 3, 17-20.
11. *Прокопенко Л.Г., Быстрова Н.А.* (1991) Патол. физиол. экспер. тер., **35**(1), 54-57.
12. *Бушмина О.Н., Локтионов А.Л., Долгарева С.А., Конопля А.И., Быстрова Н.А., Неледова Н.С.* (2015) Аллергол. иммунол., **16**(3), 309.
13. *Горский В.А., Агапов М.А., Хореева М.В.* (2014) Врач, №7, 47-49.
14. *Будяков С.В., Конопля Н.А., Гаврилюк В.П., Конопля А.И.* (2010) Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”, №3, 64-69.
15. *Конопля А.И., Шульгинова А.А.* (2016) Патол. физиол. экспер. тер., **60**(1), 17-22.
16. *Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Степовая Е.А., Ткаченко С.Б.* (2004) Архив патологии, №3, 53-61.
17. *Van-Gelder J., Nair C., Dhall D.* (1996) Throm. Res., **82**(1), 33-42.
18. *Семко Г.А.* (1998) Укр. биохим. журнал, **70**(3), 113-118.
19. *Dodge G.T., Mitchell C., Hanahan D.J.* (1963) Arch. Biochem. Biophys., **100**, 119-130.
20. *Laemli U.K.* (1970) Nature, **227**, 680.
21. *Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Ефремова С.И.* (1984) Лаб. дело, №4, 205-206.
22. *Конопля А.А.* (2010) Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”, №2, 64-69.
23. *Конопля А.И., Бушмина О.Н., Локтионова И.Л., Чуева Т.В.* (2015) Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация, **213**(16/31), 141-148.
24. *Конопля А.И., Гаврилюк В.П., Локтионов А.Л., Конопля А.А., Быстрова Н.А.* (2015) Клинический опыт совместного использования иммуномодуляторов, антиоксидантов и мембранопротекторов в клинической практике, Изд-во МУП “Курская городская типография”, Курск.

Поступила: 04. 03. 2017.
Принята к печати: 23. 10. 2017.

DISORDERS IN STRUCTURAL-FUNCTIONAL PROPERTIES OF ERYTHROCYTES IN EXPERIMENTAL ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS OF ALCOHOL ETIOLOGY AND THEIR CORRECTION

A.I. Konoplja, E.S. Litvinova, O.A. Sunyaykina, O.N. Bushmina, A.V. Harchenko, A.A. Konoplja

Kursk State Medical University,
3 K. Marksa str., Kursk, 305041 Russia; e-mail: 9192707253@mail.ru

The effects of various combinations of pharmacological agents on parameters characterizing red blood cell (RBC) membrane proteins and lipids have been investigated in RBC isolated from Wistar male rats with acute destructive pancreatitis induced under conditions of forced alcoholization for 60 days. Administration of a combination of Hepon, Hypoxenum, and Phosphogliv normalized 22.5% of parameters altered change during development of acute destructive pancreatitis under conditions of chronic alcoholization of parameters, corrected towards normal values 42.5% of parameters (35% of parameters remained unchanged). Administration of Glutoxim, Mexidol and Heptral, was more effective: this combination normalized 50.0% of parameters studied, corrected towards normal values 37.5% of parameters, leaving unchanged only 12.5% of parameters studied.

Key words: experimental acute destructive pancreatitis, ethanol, structural-functional properties, pharmacological correction