

УДК: 616.36:616.15 ИСЛЕДОВАНИЕ ОКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ В РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

Шукуров Илхом Болтаевич

*Бухарский Государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г.
Бухара;*

Актуальность. В научных работах, посвященных проблемам острого панкреатита, недостаточно внимания уделялось изменениям липидного состава клеточных мембран, состоянию процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС), и было установлено, что существует ряд проблем.

Цель: изучить динамику развития острого панкреатита (ОП) у экспериментальных крыс и процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), влияние на них цитохрома С, сандостатина и их комбинации.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на 60 половозрелых беспородных крысах-самцах с исходной массой тела 120-140 г., содержащихся на стандартном режиме питания. Содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли по методу Л.И.Андреевой и соавт.

(5). Активность каталазы определяли по методу М.А.Королюка и соавт. (6), СОД - по проценту восстановления нитротетразолиевого синего в щелочной среде и выражали в условных ЕД на мин/мг белка (7). Острый экспериментальный панкреатит вызывали у крыс по методу П.С.Симоваряна (4): локальным замораживанием поверхности поджелудочной железы хлористым этилом. Для определения степени поражения поджелудочной железы в крови определяли активность амилазы. Исследования проводились на 7-, 10-сутки после операции. В интактную и ложнооперированную группу были включены по 10 крыс.

Ключевые слова: острый панкреатит, антиоксидантная система, каталаза, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, цитохром с, сандостатин.

ВВЕДЕНИЕ

Перекисные соединения, формирующиеся в процессе ПОЛ, представляют собой супероксидный анион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (ОН) и синглетный кислород (O_2) [1,8]. Свободные радикалы постоянно образуются в ходе нормального метаболизма как за счет утери электронов из дыхательной цепи, так и в виде побочных продуктов обмена арахидоновой кислоты. При развитии воспалительного процесса свободные радикалы образуются в больших количествах фагоцитами и способствуют гибели микроорганизмов. Взаимодействие радикалов с липидами мембран обеспечивает формирование перекисных соединений, обладающих четко выраженной хемотактической активностью в отношении фагоцитов и других иммунокомпетентных клеток [2]. Это обеспечивает последующую динамику воспалительного процесса. Свободные радикалы также вызывают экспрессию молекул,

которые участвуют в адгезивном эффекте входе развития микроваскулярного тромбообразования [3].

Исследования проводились на 7-, 10-сутки после операции. В интактную и ложнооперированную группу были включены по 10 крыс. Во второй серии экспериментов (10 крыс) изучали корригирующее действие цитохрома с на содержание МДА, активность каталазы и СОД при развитии экспериментального острого панкреатита. Для этого животным контрольной и опытной групп ежедневно в течение 10 дней вводили цитохром с в дозе 0,15 мг в сутки на кг массы тела. Препарат вводили внутримышечно, курс лечения составил 10 дней.

В третьей серии экспериментов животным вводили (10 крыс) сандостатин – 0,007 мг на кг массы тела и определяли состояние оксидантной и антиоксидантной систем в сыворотке крови при развитии экспериментального острого панкреатита.

В четвертой серии экспериментов животным одновременно вводили цитохром с и сандостатин, и содержание МДА, активность каталазы и СОД при развитии экспериментального острого панкреатита. Для этого животным контрольной и опытной групп ежедневно в течение 10 дней вводили цитохром с в дозе 0,15 мг в сутки на кг массы тела, ингибитор протеаз сандостатин в дозе 0,007 мг на кг массы тела. Животные забивались на 7-, 10-е сутки после операции.

При проведении экспериментов руководствовались «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985).

Результаты и обсуждение полученных результатов.

Определение содержания МДА в плазме крови показало (табл. 1), что оно повышено во все сроки исследования у животных контрольной группы

Таблица 1. Динамика изменения содержания МДА плазмы крови при остром панкреатите (нмоль/мг белка)

Группа животных	Кол-во животных	Сроки исследования	
		На 7 день	На 10 день
1. Интактная	10	0,161±0,004	
2. Контрольная	10	0,393±0,005	0,364±0,008
3. ОП	10	0,460±0,008	0,551±0,021

Примечание: Р во всех случаях достоверно по сравнению с интактными (0,393±0,005, 0,364±0,008 нмоль/мг белка).

У животных с острым панкреатитом в крови наиболее выраженные изменения обнаружены на 10-сутки исследования. Так, если на 7-сутки исследования содержание МДА в плазме крови повышено в 2,86 раза, то на 10-сутки оно повышено в 3,42 раза. Эти приведенные данные указывают на выход продуктов ПОЛ в кровь и на возможность интоксикации организма на 10- и 7- сутки патологического процесса.

Повреждающему действию свободных радикалов и перекисных соединений в организме противостоит сложная многокомпонентная антиокислительная система, которая обеспечивает связывание и модификацию радикалов, предупреждает образование или разрушает гидроперекиси.

В организме присутствует целый ряд продуктов и ферментов, которые снижают ферментативные компоненты антиоксидантной системы и включают супероксиддисмутазу (СОД), которая катализирует превращение O_2 - в H_2O_2 и H_2O ; каталазу, которая затем превращает H_2O_2 в H_2O и O_2 повреждающий эффект свободных радикалов.

Однонаправленные изменения активности каталазы и СОД определены в крови. На 7- и 10-сутки исследования у животных контрольной группы обнаружено снижение активности каталазы, что наиболее выражено на 7-сутки день исследования (табл. 2). Так, если активность каталазы снижено на 13,76% на 10-сутки исследования, то на 7-сутки оно составило 38,84%.

Таблица 2. Динамика изменения активности каталазы (моль H_2O_2 / мин мг белка) крови при остром панкреатите

Группа Животных	Кол-во животных	Сроки исследования	
		На 7 день	На 10 день
1. Интактная	10	0,618±0,009	
2. Контрольная	10	0,378±0,006	0,533±0,006
3. ОП	10	0,198±0,001	0,214±0,003

Примечание: Р во всех случаях достоверно

У животных с острым панкреатитом отмечено достоверное снижение активности каталазы во все сроки исследования, что наиболее выражено на 7-сутки исследования. В этот срок активность данного фермента снижено в 3,12 раза, а на 10 суток оно равно 2,88 раза.

Динамика изменения активности СОД в крови контрольных животных показало повышение активности его на 7-сутки на 36,95%. В то же время на 10-сутки исследования активность СОД снижено на 62,89% (табл.3).

Острый панкреатит характеризовался повышением активности СОД на 10-сутки на 30,5 % соответственно по сравнению с интактными животными.

Таблица 3. Динамика изменения активности СОД (Усл.ед) крови при остром панкреатите

Группа Животных	Кол-во животных	Сроки исследования	
		На 7 день	На 10 день
1. Интактная	10	1,418±0,039	1,423±0,014
2. Контрольная	10	1,942±0,011	0,895±0,012
3. ОП	10	1,499±0,018	1,857±0,012

Примечание: Р во всех случаях достоверно

Таким образом, при ОП в крови отмечается ингибирование активности СОД и каталазы, что обуславливает усиление образования свободных радикалов и инициацию ПОЛ в биомембранах. Наблюдаемая нами активация не коррелирует с сохранившимися высокими значениями МДА.

Таблица 4. Динамика изменения содержания МДА плазмы крови при остром панкреатите (нмоль/мг белка) и после лечения препаратами: цитохрома с, сандостатин и их сочетания

Интakтная группа	Контрольная группа		ОП 7 дней			ОП 10 дней				
			Без лечения	После лечения		Без лечения	После лечения			
	7 день	10 день		Цитохром с	Сандостатин		Сочетания	Цитохром с	Сандостатин	Сочетания
0,161±0,004	0,393±0,005	0,364±0,008	0,460±0,008	0,285±0,004	0,315±0,005	0,203±0,005	0,551±0,021	0,241±0,007	0,298±0,004	0,185±0,006

Примечание: Р во всех случаях достоверно по отношению к интактной группе

На 7-сутки исследования по сравнению с группой ложно-оперированных при лечении цитохромом с содержание МДА понизилось в 1,4 раза, когда как при лечении Сандостатином снизилось в 1,25 раза. Сочетанное действие обоих препаратов показала наилучший результат, снижение содержания МДА составило 1,93 раза.

На 7-сутки исследования по сравнению с группой без лечения при лечении цитохромом с содержание МДА понизилось в 1,61 раза, а при лечении Сандостатином в 1,5 раза. Сочетанное действие обоих препаратов показало наилучший результат, снижение содержания МДА было равно 2,27 раза.

На 10-сутки исследования по сравнению с группой ложно-оперированных при лечении цитохромом с содержание МДА понизилось в 1,5 раза, а при лечении Сандостатином в 1,22 раза. Сочетанное действие обоих препаратов показало наилучший результат, снижение показателей было равно в 1,97 раза.

На 10-сутки исследования по сравнению с группой ложно-оперированных при лечении цитохромом с содержание МДА понизилось в 2,29 раза, а при лечении Сандостатином в 1,85 раза. Сочетанное действие обоих препаратов снизило его содержание в 2,98 раза.

Таблица 5. Динамика изменения активности антиоксидантной системы крови при остром панкреатите и после лечения препаратами: цитохрома с, сандостатин и их сочетания

Название показателей	Интактная группа	Контрольная группа		ОП 7 дней			ОП 10 дней				
				7 день	10 день	Без лечения	После лечения		Без лечения	После лечения	
		Цитохром с	Сандостатин				Сочетания	Цитохром с		Сандостатин	Сочетания
Каталаза моль (H ₂ O ₂ /мин.мг белка)	0,618±0,009	0,378±0,006	0,533±0,006	0,198±0,001	0,452±0,008	0,392±0,006	0,558±0,004	0,214±0,003	0,482±0,001	0,422±0,003	0,582±0,009
СОД (усл.ед)	1,418±0,039	1,942±0,011	0,895±0,012	1,499±0,018	1,438±0,015	1,475±0,015	1,422±0,023	1,857±0,012	1,434±0,013	1,452±0,012	1,416±0,019

Примечание: Р во всех случаях достоверно

Однонаправленные изменения активности каталазы и СОД определены в крови. На 7- и 10-сутки исследования у животных контрольной группы обнаружено снижение активности каталазы, что наиболее выражено на 7-сутки день исследования (табл.2). Так, если активность каталазы снижено на 13,76% на 10-сутки исследования, то на 7-сутки оно составило 38,84%.

У животных с острым панкреатитом отмечено достоверное снижение активности каталазы во все сроки исследования, что наиболее выражено на 7-сутки исследования. В этот срок активность данного фермента снижено в 3,12 раза, а на 10 суток оно равно 2,88 раза.

А при лечении можно наблюдать следующую положительную динамику: На 7-сутки исследования по сравнению с группой без лечения аналогичного срока при лечении цитохромом с активность каталазы повысилась в 2,28 раза, а при лечении Сандостатином в 1,98 раза. Сочетанное действие обоих препаратов показало наилучший результат, повышение активности каталазы было равно 2,82 раза. На 10-сутки исследования по сравнению с группой без лечения аналогичного срока при лечении цитохромом с активность каталазы повысилась в 2,25 раза, а при лечении Сандостатином в 1,97 раза. Сочетанное действие обоих препаратов показала наилучший результат, повышение активности каталазы составило 2,72 раза, приравняваясь к исходному значению.

Динамика изменения активности СОД в крови контрольных животных показало повышение активности его на 7-сутки на 36,95% соответственно. В то же время на 10-сутки исследования активность СОД повышено на 62,89% (табл. 3). Острый панкреатит характеризовался повышением активности СОД на 10-сутки на 30,5 % соответственно по сравнению с интактными животными

Динамика изменения активности СОД в крови при лечении цитохромом с показало понижение активности его на 7-сутки на 4,07% соответственно. В то же время на 10-сутки исследования активность СОД снижено на 22,8% (табл. 5).

Динамика изменения активности СОД в крови при лечении сандостатином показало понижение активности его на 7-сутки на 1,6% соответственно. В то же время на 10-сутки исследования активность СОД снижено на 21,8% (табл. 5). Динамика изменения активности СОД в крови при сочетании сандостатина с цитохромом с показало понижение активности его на 7-сутки на 5,14% соответственно. В то же время на 10-сутки исследования активность СОД снижено на 25,5% (табл. 5).

Таким образом, ОП характеризуется дисбалансом оксидантной и антиоксидантной систем. При ОП в крови отмечается ингибирование активности СОД и каталазы, что обуславливает усиление образования свободных радикалов и инициацию ПОЛ в биомембранах. Наблюдаемая нами активация не коррелирует с сохранившимися высокими значениями МДА. Сочетанное введение цитохрома с сандостатином оказывает более благоприятное корригирующее влияние на показатели ПОЛ, чем отдельное введение этих препаратов экспериментальным животным с острым панкреатитом.

ЛИТЕРАТУРА:

1. The predominance of a naive T helper cell subset in the immune response of experimental acute pancreatitis / A.I. Schmidt, C. Kühlbrey, R. Lauch et al. // Pan-creatology. – 2017. – Vol. 17, №2. – P.209-218.
2. The therapeutic intervention and surgery of acute pancreatitis / H. J. Amano [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. – 2010. – Vol. 17, N 1. – P. 57-59.
3. The Receptor for Advanced Glycation End Products Activates the AIM2 Inflammasome in Acute Pancreatitis / R. Kang, R. Chen, M. Xie et al. // J Immunol. – 2016. – Vol. 196, №10. – P.4331-4337.
4. Симоварян П.С., Тименина Р.С. Показатели жиро-углеводного обмена при экспериментальном панкреатите // Патол. физиол. И эксп. тер.-М.: Медицина.-1973.- №2.-С.59-62.
5. Андреева А. И., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1989. - №7. – С. 41-49.
6. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е.. Метод определения активности каталазы// Лаб. дело. - 1988. - №1. - С. 12-15.
7. Мхитарян В. Г., Бадалян Г. Е. Определение активности супероксиддисмутазы // Журн. exper. и клин. мед.. – 1978. - №6. – С. 7-11.
8. Шукуров И.Б., С.Ф.Сулаймонов. Влияние α -токоферола на монооксигеназную систему печени крыс с острым панкреатитом. // Журн. Узбекский Биологический журнал №1 2002, 3-5 стр.

9. Шукуров И.Б., Р.А.Собирова, С.Ф. Сулейманов. Изучение действия токоферола на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крыс с острым панкреатитом. // Журн. Проблемы биологии и медицины №4.1 (22) 2001. 50-52 стр.

10. Шукуров И.Б., Н.А.Мажидов, О.И. Жабборова. Экспериментальное изучение действия витамина Е на ферменты печени крыс. // Журн. Проблемы биологии и медицины №4. 2005г. 56-57 стр.

11. Шукуров И.Б., Сулейманов С.Ф., Зулфикаров А.Н., Султанова Г.А., Киличев А.А., Ким Л.А. Изучение действия витамина Е на биохимические параметры в эксперименте // Журн. Инфекция, иммунитет и фармакология №6. 2006, 108-110 стр.

12. Шукуров И.Б., Шукурова С.И., Шукурова В.И. Изучение действия α-токоферола на состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крыс с острым панкреатитом. // Журн. Проблемы биологии и медицины № 4.1 2013г. 50-52 стр.

13. Шукуров И.Б., Сулайманов С.Ф., Мажидов А.А., Исследование влияния витамина Е на биохимические показатели в условиях эксперимента. — Молодёжь и медицинская наука // материалы V межвузовской научно-практической конференции молодых учёных 23 ноября 2017г. г. Тверь. Россия.

14. Сабирова Р.А., Шукуров И.Б., Ганиев А.К. Патобиохимические основы развития острого панкреатита // журн. тиббиёт ва спорт (medicine and sport) 2020. Стр. 57-63стр.

15. Сабирова Р.А., Шукуров И.Б., Абдуллаева Н.К. Влияние цитохрома на процессы перекисного окисления липидов при остром экспериментальном панкреатите. научно-практической конференции с международным участием «Химия: вчера, сегодня, завтра» посвященной 85 летию профессора, члена РАН естественных наук, Касымовой Сталины Салиховны, 21 декабря 2021 года, 3-5 стр.

16. Сабирова Р.А., Шукуров И.Б. Роль оксидантной и антиоксидантной систем в развитии острого панкреатита и пути его коррекции. // журн Проблемы биологии и медицины. 2022, №2 (135) стр 174- 180.

17. Исследования антиоксидантной системы и пути его коррекции при остром панкреатите. Научный журнал «Universum: химия и биология» № 2 (92) 02.2022. стр 28-32