

## РОЛЬ ОКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ



Сабилова Рихси Абдукаримовна<sup>1</sup>, Шукуров Илхом Болтаевич<sup>2</sup>

1 - Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

### ЎТКИР ПАНКРЕАТИТ РИВОЖЛАНИШИДА ОКСИДАНТ ВА АНТИОКСИДАНТ СИСТЕМАСИНИНГ РОЛИ ВА УНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ ЙЎЛЛАРИ

Сабилова Рихси Абдукаримовна<sup>1</sup>, Шукуров Илхом Болтаевич<sup>2</sup>

1 - Ташкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш

### THE ROLE OF THE OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE PANCREATITIS AND WAYS OF ITS CORRECTION

Sabirova Rikhsa Abdukarimovna<sup>1</sup>, Shukurov Ilkhom Boltaevich<sup>2</sup>

1 - Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: [ilhomboltaevich62@gmail.ru](mailto:ilhomboltaevich62@gmail.ru)

**Резюме.** Долзарблиги. Ўткир панкреатит муаммоларига бағишланган илмий асарларда, ҳужайралар мембраналари липид таркибининг ўзгаришларига, липидларнинг пероксидланиши жараёни (ЛПЖ) ва антиоксидант система (АОС) ҳолатига етарли эътибор берилмаган ва бир қатор муаммолар мавжудлиги аниқланган. Мақсад: Экспериментал каламушларда ўткир панкреатит (ЎП) ривожланиши динамикаси ва липидларнинг пероксидланиши (ЛПО) жараёнлари, уларга цитохром С, Сандостатин ва уларнинг комбинацияси таъсири ўрганилди. Материал ва услублар. Таҷрибалар стандарт озуқа режимида сақланувчи 120-140 г тана вазнига эга бўлган 60 та жинсий етилган эркак каламушларда ўтказилди. Ошқозон ости безининг зарарланиши даражаси қон плазмасида амилаза активлигининг ўзгариши орқали аниқланди. Тадқиқотлар операциядан кейинги 7, 10 кунда ўтказилди. Хулоса. экспериментал ЎП ли каламушларда липороксидация жараёнлари тадқиқотнинг барча даврларида кучаяди, айниқса кузатувнинг 7 - кунда, ацилгидропероксид ва малон диальдегид миқдорининг юқори кўрсаткичи, шунингдек, ўткир панкреатит бўлган ҳайвонлар қон плазмасида каталаза ва супероксид дисмутаза (СОД) ферментлари фаоллигининг сезиларли пасайиши қайд этилди.

**Калит сўзлар:** Экспериментал ўткир панкреатит, Антиоксидант система, Каталаза, Малон диальдегид, Супероксиддисмутаза, Цитохром С, Сандостатин.

**Abstract. Relevance.** In scientific works devoted to the problems of acute pancreatitis, insufficient attention was paid to changes in the lipid composition of cell membranes, the state of the process of lipid peroxidation (LPO) and the antioxidant system (AOS), and it was found that there are a number of problems. Purpose: to study the dynamics of development of acute pancreatitis (AP) in experimental rats and the processes of lipid peroxidation (LPO), the effect of cytochrome C, sandostatin and their combinations on them. Materials and research methods. The experiments were carried out on 60 mature outbred male rats with an initial body weight of 120-140 g, kept on a standard diet. To determine the degree of damage to the pancreas in the blood was determined by the activity of amylase. The studies were carried out on the 7th, 10th day after the operation. The intact and sham-operated groups included 10 rats each. Conclusions: In experimental rats, increased lipid peroxidation processes are observed throughout all periods of the study, especially on the 7th day, a high amount of acyl hydroperoxide and malondialdehyde was noted, as well as a significant decrease in the activity of catalase and superoxide dismutase (SOD) enzymes in the blood plasma of animals with acute pancreatitis.

**Keywords:** acute pancreatitis, antioxidant system, catalase, malondialdehyde, superoxide dismutase, cytochrome c, sandostatin.

**Введение.** Перекисные соединения, формирующиеся в процессе ПОЛ, представляют собой супероксидный анион (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), перекись водорода

(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), гидроксильный радикал (ОН) и синглетный кислород (O<sub>2</sub>) [1]. Свободные радикалы постоянно образуются в ходе нормального метабо-

лизма 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].

**Цель исследования:** изучить состояние оксидантной и антиоксидантной систем при развитии острого панкреатита и совершенствовать пути его коррекции.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты проведены на 60 половозрелых беспородных крысах-самцах с исходной массой тела 120-140 г., содержащихся на стандартном режиме питания. При проведении экспериментов руководствовались «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985). 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.

Во второй серии экспериментов (10 крыс) изучали корригирующее действие цитохрома *c* 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 *c* в дозе 0,15 мг в сутки на кг массы

сы 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 *c* 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 *c* 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.

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).

**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.

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.

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

Группа животных	Количество животных	Сроки исследования	
		На 7 день	На 10 день
1. Интактная	8	0,161±0,004	
2. Контрольная	8	0,393±0,005	0,364±0,008
3. ОП	8	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).

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

Группа животных	Количество животных	Сроки исследования	
		На 7 день	На 10 день
1. Интактная	8	0,618±0,009	
2. Контрольная	8	0,378±0,006	0,533±0,006
3. ОП	8	0,198±0,001	0,214±0,003

Примечание: P во всех случаях достоверно

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

Группа животных	Количество животных	Сроки исследования	
		На 7 день	На 10 день
1. Интактная	8	1,418±0,039	1,423±0,014
2. Контрольная	8	1,942±0,011	0,895±0,012
3. ОП	8	1,499±0,018	1,857±0,012

Примечание: P во всех случаях достоверно

В организме присутствует целый ряд продуктов и энзимов, 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%.

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 сутки 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.

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.

На 7-сутки исследования по сравнению с группой ложно-оперированных при лечении цитохромом *c* содержание МДА понизились 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 *c* 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 *c* 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 *c* 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.

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 сутки оно равно 2,88 раза.

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

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
0,161±0,004			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

**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
Капа лаза моль (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /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

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 повы-

силась 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. Kühnbrey, 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 жирно-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., Бадальян Г. Е. Определение активности супероксиддисмутазы // Журн. exper. и клин. мед.. – 1978. - №6. – С. 7-11.

#### **РОЛЬ ОКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ**

*Сабирова Р.А., Шукуров И.Б.*

**Резюме.** 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. 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. Выводы. У экспериментальных крыс усиление процессы липопероксидация наблюдаются на протяжении всех периодов исследования, особенно на 7-й день отмечен высокий показатель количества ацилгидропероксида и малонового диальдегида, а также значительное снижение активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови животных с острым панкреатитом.

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