

# Порушення антиоксидантного захисту в тонкій кишці та його корекція при гострому некротичному панкреатиті

О. В. Ротар

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** гострий некротичний панкреатит, тонка кишка, перекисне окиснення, глутатіон, N-ацетилцистеїн

**Вступ.** Системі глутатіону належить ключова роль в антиоксидантному захисті тканин тонкої кишки (ТК) при гострій хірургічній патології органів черевної порожнини [1, 7, 8]. При надмірній активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у хворих з гострим некротичним панкреатитом (ГНП) швидко виснажується запас антиоксидантів (АО), зокрема і глутатіону, що призводить до пошкодження клітинних мембран ентероцитів і розвитку ентеральної недостатності [4]. Один із небагатьох лікарських препаратів, що здатні збільшувати ендogenous вміст відновленого глутатіону (ВГ), є N-ацетилцистеїн (НАС) [1, 6].

**Мета роботи.** Вивчити порушення антиоксидантної системи ТК при ГНП та оцінити ефективність їх корекції НАС.

**Матеріал і методи.** Робота виконана на білих щурах – самцях лінії Вістар, масою 200–250 г. Тварини розподілені на чотири групи: контрольна (I група), лапаротомія (II група), індукція ГНП L-аргініном за методом Р. Негуї et al. (2004) [5] (III група), ГНП і внутрішньоочеревинне введення НАС (флуїмуцил, фірми «Zambon Grup», Італія) із розрахунку 70 мг/кг/добу у два введення (IV група). Тварин виводили з експерименту через 6, 12, 24, 48 годин шляхом передозування тіопенталу натрію. Експерименти проводили відповідно до положень Конвенції ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986, директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 і наказу МОЗ України № 66 від 13.02.2006. Проводили макроскопічне і гістологічне дослідження тканин підшлункової залози (ПЗ) і ТК. Оцінювали ступінь набряку, інфільтрацію клітин і ацинарний некроз [4]. ВГ визначали в тканинах печінки, ТК, ПЗ та венозній крові. У тканинах ТК визначали також малоновий діальдегід (МД), дієнові кон'югати (ДК), каталазу [2]. Усі отримані цифрові дані опрацьовані статистично із використанням критерію (t) Стьюдента при нормальному розподілі величин, що аналізуються, та критерію Вілкоксона – при відхиленні від нормального розподілу. Різницю між порівнювальними величинами вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** В інтактних тварин (I група) вміст ВГ у тканинах печінки був значно

вищий, ніж у тканинах ПЗ і ТК (табл. 1) і становив у середньому ( $7,11 \pm 0,17$ ) мкмоль/г тканини, що відповідає даним [1, 5, 6], згідно з якими майже 90% циркулюючого ВГ синтезується в печінці і 50–60% його поступає з жовчю в ТК, де утилізується слизовою оболонкою для детоксикації. Концентрація ВГ у тканинах ТК становила ( $2,62 \pm 0,12$ ) мкмоль/г. Після лапаротомії в тварин II групи вміст ВГ зменшувався у тканинах ПЗ на 21,6% ( $p < 0,05$ ) і тканинах ТК – на 26,25% ( $p < 0,05$ ). Поряд із цим синтез ВГ у печінці і його системна циркуляція практично не порушувалися (табл. 1). Після індукції ГНП (III група) зменшується вміст ВГ у печінці на 26,6% ( $p < 0,05$ ), що зумовлено в першу чергу підвищеним використанням ВГ, який доставляється кров'ю, другими органами, зокрема тканинами ПЗ і ТК. При цьому концентрація ВГ у сироватці крові зменшилася на 32,4% ( $p < 0,05$ ), у тканинах ПЗ на 45,42% ( $p < 0,02$ ) і практично в два рази – у тканинах ТК ( $p < 0,01$ ). ГНП супроводжується екстравазацією рідини в «третій простір», гіповолемією і циркуляторним шоком [4]. Розвивається ішемія ПЗ і органів черевної порожнини, у першу чергу ТК, що зумовлено особливістю її кровопостачання [4]. При наступній реперфузії в перші 48 годин ГНП утворюються і накопичуються активні форми кисню і ліпоперокси. Так вміст МД в тканинах ТК уже через 6 годин підвищився на 35,6% ( $p < 0,05$ ), через 24 години – на 48,3% ( $p < 0,02$ ) і залишався стабільно високим ( $9,63 \pm 0,16$ ) нмоль/г білка, контроль – ( $5,61 \pm 0,41$ ) нмоль/г білка ( $p < 0,01$ ) на 48-му годину експерименту (табл. 2). Подібні зміни відбуваються із проміжними продуктами ПОЛ – ДК. Інактивація продуктів ПОЛ у тканинах здійснювалася глутатіон-залежним відновленням ліпопероксидів і пероксиду водню, що каталізується глутатіонпероксидазою, з утворенням окисненої форми глутатіону (GSSG), спиртів і води [8], і каталазою. При цьому запаси АО в тканинах ТК прогресивно падають і на 48-му годину експерименту вміст ВГ становив тільки 43,13% ( $p < 0,02$ ), а каталази – 40,5% ( $p < 0,01$ ) показників тварин контрольної групи (табл. 2). Одним із факторів, що обмежує відновлення вмісту ВГ в печінці та других органах, є зменшення швидкості біосинтезу ВГ за рахунок дефіциту амінокислот –

попередників ВГ. НАС легко проникає в клітини і в результаті деацетиляції перетворюється в цистеїн, що є попередником ВГ. Введення дослідним тваринам IV групи НАС у дозі 70 мг/кг/добу підвищує синтез і відновлює, хоча і не повністю, запас ВГ (табл. 1). Через 48 годин після індукції ГНП вміст ВГ у печінці підвищився в порівнянні з тваринами III групи на 16,47% ( $p < 0,05$ ), у сироватці крові на 25,93% ( $p < 0,02$ ), але залишався нижчим показників контрольної групи. Поряд із цим після введення НАС відбувалося більш значне відновлення запасів АО у тканинах ТК (табл. 2), у першу чергу ВГ. Вміст цього трипептиду в тканинах ТК протягом експерименту прогресивно збільшувався, був вірогідно ( $p < 0,05$ ) вищим

показників тварин III групи, і на кінець експерименту становив ( $2,37 \pm 0,07$ ) мкмоль/г, що практично не відрізняється від показника контрольної групи. Активність каталази у 2,46 рази ( $p < 0,01$ ) перевищувала показник тварин III групи. Відновлення фонду АО сприяло більш ефективній нейтралізації продуктів ПОЛ (табл. 2), що попереджує їх токсичну дію на тканини ТК і ПЗ. Концентрація МД і ДК у тканинах ТК падала уже через 6 годин після введення НАС і протягом експерименту знаходилася в межах показників контрольної групи. У тканинах ПЗ зменшувалася частота і площа жирових некрозів та крововиливів, клітинна інфільтрація, набряк стінки і укривання виразками слизової оболонки ТК (табл. 3).

**Таблиця 1**  
**Метаболізм ВГ в експериментальних тварин з гострим панкреатитом ( $M \pm m$ )**

Групи тварин	Печінка, мкмоль/г	ПЗ, мкмоль/г	ТК, мкмоль/г	Сироватка крові, мкмоль/л
I	$7,11 \pm 0,11$	$5,24 \pm 0,22$	$2,62 \pm 0,12$	$92,6 \pm 5,2$
II	$6,92 \pm 0,28$	$4,11 \pm 0,26^*$	$1,78 \pm 0,18^*$	$89,6 \pm 7,3$
III	$5,22 \pm 0,22^*$	$2,86 \pm 0,31^*$	$1,43 \pm 0,17^*$	$62,6 \pm 6,5^*$
IV	$6,08 \pm 0,15^{**}$	$3,42 \pm 0,25^*$	$2,37 \pm 0,07^{**}$	$78,4 \pm 8,4$

**Примітки:** I — контрольна група; II — тварини після лапаротомії; III — тварини з ГНП; IV — тварини з ГНП, яким вводився НАС; \* —  $p < 0,05$  у порівнянні з показниками контрольної групи тварин; \*\* —  $p < 0,05$  у порівнянні з показниками тварин III групи.

**Таблиця 2**  
**Динаміка показників прооксидантної і антиоксидантної систем тварин з гострим панкреатитом при лікуванні N-ацетилцистеїном ( $M \pm m$ )**

Термін спостереження	МД, нмоль/г білка		ДК, нмоль/г білка		Каталаза, мкмоль/хв/мг білка		ВГ, мкмоль/г	
	I		I		I		I	
	$5,61 \pm 0,41$		$8,13 \pm 0,91$		$542 \pm 11,4$		$2,62 \pm 0,12$	
	III	IV	III	IV	III	IV	III	IV
Через 6 год	$7,61 \pm 0,42^*$	$5,88 \pm 0,29$	$9,54 \pm 0,31$	$7,43 \pm 1,11$	$305 \pm 31,4^*$	$455 \pm 21,4^{**}$	$1,93 \pm 0,11^*$	$1,76 \pm 0,17^*$
Через 12 год	$7,22 \pm 0,72$	$6,08 \pm 0,44$	$8,95 \pm 0,44$	$7,49 \pm 0,79$	$302 \pm 28,8^*$	$402 \pm 17,9$	$1,86 \pm 0,14^*$	$2,12 \pm 0,12$
Через 24 год	$8,32 \pm 0,62^*$	$5,76 \pm 0,31^{**}$	$9,62 \pm 0,36$	$6,26 \pm 0,91^{**}$	$263 \pm 14,7^*$	$356 \pm 22,3^{**}$	$1,43 \pm 0,12^*$	$2,19 \pm 0,11^{**}$
Через 48 год	$9,63 \pm 0,16^*$	$5,46 \pm 0,98^{**}$	$9,44 \pm 0,48$	$6,82 \pm 0,56^{**}$	$220 \pm 32,4^*$	$460 \pm 41,7^{**}$	$1,36 \pm 0,09^*$	$2,37 \pm 0,07^{**}$

**Примітки:** I — контрольна група; III — тварини з ГНП; IV — тварини з ГНП, яким вводився НАС; \* —  $p < 0,05$  у порівнянні з показниками контрольної групи тварин; \*\* —  $p < 0,05$  у порівнянні з показниками тварин III групи.

Таблиця 3

**Вплив НАС на макроскопічні та мікроскопічні зміни тканин ПЗ і ТК у тварин із гострим експериментальним панкреатитом ( $M \pm m$ )**

	Групи тварин			
	I	II	III	IV
	(n = 7)	(n = 7)	(n = 7)	(n = 7)
Тканини ПЗ, макроскопічні ознаки				
Набряк, бали	0	1,7 ± 0,1	2,6 ± 0,3	2,1 ± 0,1
Жировий некроз, бали	0	0	1,7 ± 0,2	0,7 ± 0,3*
Геморагії, бали	0	0	1,7 ± 0,3	0,7 ± 0,2*
Тканини ПЗ, мікроскопічні ознаки				
Набряк, бали	0	1,2 ± 0,1	2,5 ± 0,3	2,3 ± 0,2
Судинні зміни, бали	0	0	1,3 ± 0,2	0,5 ± 0,1*
Ознаки запалення, бали	0	0,2 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,5 ± 0,2
Ацинарний некроз, бали	0	0,5 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,3 ± 0,3
Тканини ТК, макро- і мікроскопічні зміни				
Набряк, бали	0	1,2 ± 0,1	2,8 ± 0,3	2,2 ± 0,2
Геморагії, бали	0	0	1,3 ± 0,2	0,5 ± 0,1*
Укривання виразками, бали	0	0	0,7 ± 0,1	0,5 ± 0,2
Асцит, мл	0	1,5 ± 0,6	6,6 ± 0,4	4,3 ± 0,3*

Примітка. \* —  $p < 0,05$  у порівнянні з показниками тварин III групи.

**Висновки.** У перші 48 годин ГНП розвивається дефіцит ВГ в організмі, що супроводжується токсичною дією продуктів ПОЛ на слизову оболонку ТК і запальний процес в ПЗ. Введення НАС у дозі 70 мг/кг/добу тваринам з ГНП приводить до

швидкого і значного підвищення вмісту ВГ в про-світі і слизовій оболонці ТК, що зменшує ступінь пошкодження слизової оболонки вільними радикалами кисню і покращує перебіг запального процесу в ПЗ.

#### Література:

1. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме / С. Н. Авдеев, С. З. Батын, З. М. Маржоева, А. Г. Чучалин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2010. — Т. 7, № 5. — С. 3–10.
2. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навчально-методичний посібник / В. М. Магалаєс, А. О. Міхеєв, Ю. Е. Роговий, А. В. Щербініна [та ін.]. — Чернівці, 2002. — 42 с.
3. Correlation between the serum and tissue levels of oxidative stress markers and the extent of inflammation in acute appendicitis / E. Dumlu, M. Tokac, B. Bozkurt [et al.] // Clinics (Sao Paulo). — 2014. — Vol. 69. — P. 677–682.
4. Evaluation of oxidant/anti-oxidants status in patients with acute pancreatitis / H. Baser, U. Can, D. Karasoy [et al.] // Acta Gastroenterol. Belg. — 2016. — Vol. 79. — P. 23–28.
5. L-arginine-induced experimental pancreatitis / P. Hegyi, J. Pakonczay, R. Sari [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 10. — P. 2003–2009.
6. N-acetylcysteine attenuates reactive-oxygen-species-mediated endoplasmic reticulum stress during liver ischemia-reperfusion injury / Y. Sun, L. Pu, L. Lu [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20. — P. 289–298.
7. Oxidative stress markers in laparoscopic vs. open appendectomy for acute appendicitis: a double-blind randomized study / R. Aktimur, A. Gokakin, K. Deveci [et al.] // J. Minim. Access. Surg. — 2016. — Vol. 12. — P. 143–147.
8. Redox signaling in acute pancreatitis / S. Pérez, J. Pereda, L. Sabater, J. Sastre // Redox Biol. — 2015. — Vol. 5. — P. 1–14.

УДК 616.36–002–085.24

**UA** **Порушення антиоксидантного захисту в тонкій кишці та його корекція при гострому некротичному панкреатиті**

**О. В. Ротар**

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** гострий некротичний панкреатит, тонка кишка, перекисне окиснення, глутатіон, N-ацетилцистеїн

Експериментальний гострий некротичний панкреатит призводить до дефіциту відновленого глутатіону в підшлунковій залозі, тонкій кишці, печінці та крові, що зумовлено нейтралізацією ліпопероксидів і активних форм кисню. Введення N-ацетилцистеїну 70 мг/кг/добу збільшує вміст відновленого глутатіону в слизовій оболонці тонкої кишки, зменшує ступінь її пошкодження вільними радикалами кисню і покращує перебіг запального процесу в підшлунковій залозі.

**EN** **Disorders of antioxidant defense in small intestine and its correction during acute necrotizing pancreatitis**

**O. V. Rotar**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** acute necrotizing pancreatitis, small intestine, peroxidation, glutathione, N-acetylcysteine

Experimental acute pancreatitis leads to deficit of reduced glutathione in pancreas, small intestine, liver and blood, which are caused by neutralization of lipoperoxides and active forms of oxygen. Administration of N-acetylcysteine 70 mg/kg/day increases amount of reduced glutathione in mucosal layer of small intestine, decreases level of its injury by free oxygen radicals and ameliorate inflammation process in pancreas.

УДК 616.36–002–085.24

**RU** **Нарушения антиоксидантной защиты тонкой кишки и их коррекция при остром некротическом панкреатите**

**А. В. Ротарь**

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

**Ключевые слова:** острый некротический панкреатит, тонкая кишка, перекисное окисление, глутатион, N-ацетилцистеин

Экспериментальный острый панкреатит приводит к дефициту восстановленного глутатиона в поджелудочной железе, тонкой кишке, печени и крови, что обусловлено нейтрализацией липопероксидов и активных форм кислорода. Введение N-ацетилцистеина 70 мг/кг/сутки увеличивает содержание восстановленного глутатиона в слизистой оболочке тонкой кишки, уменьшает степень её повреждения свободными радикалами кислорода и улучшает течение воспалительного процесса в поджелудочной железе.