

УДК 616-092+616.24+616.37-002+616-08

## РОЛЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ГОСТОРМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Черкасова В.В

*ДВНЗ “Івано-Франківський національний медичний університет”, кафедра патофізіології (зав. каф. д.мед.н., проф. Л.М. Заяць), м. Івано-Франківськ, Україна  
e-mail: kalioistrovik85@gmail.com*

**Резюме.** У статті представлені результати дослідження проведеного на 65 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, яким було змодельовано гострий панкреатит. У крові тварин через 12, 24, 48 та 72 годин визначали вміст молекул середньої маси для оцінки стану ендогенної інтоксикації.

Встановлено, що при гострому експериментальному панкреатиті спостерігається елевация рівня МСМ<sub>2</sub> при довжині хвилі 280 нм (протеїновий компонент), також відбувається вивільненню нуклеопроїєнового компоненту (МСМ<sub>1</sub> при довжині хвилі 254 нм), що вказує на розвиток ендогенної інтоксикації, котра найбільш виражена на 24 год досліджу.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, ендогенна інтоксикація, молекули середньої маси, щури.

**Вступ.** Гострий панкреатит (ГП) залишається одним з найважчих критичних станів, про що свідчить рівень смертності, який сягає 60% [1] і не має тенденції до зниження. Однією із головних причин високої летальності є те, що це захворювання з великою мінливістю тяжкості перебігу [2]. Важка форма ГП характеризується панкреонекрозом, який супроводжується запальними реакціями, ферментемією, активацією цитокінів та синдромом загальної інтоксикації. Всі ці патогенетичні ланки можуть призводити до поліорганної недостатності, яка часто розвивається в перші 12-72 години від початку дії ушкоджуючого фактора [3].

**Обґрунтованість дослідження.** При патологічних процесах, які супроводжуються ендогенною інтоксикацією (ЕІ), у біологічних рідинах організму накопичується значна кількість продуктів метаболізму, більшість з яких входить до молекул середньої маси (МСМ), тобто речовин середньої молекулярної маси від 300 до 5000 Дальтон. Даний показник використовується як маркер ендотоксемії різного

генезу для визначення ступеня тяжкості патологічного процесу та можливих ускладнень [4]. Відповідно до вище зазначеного, уніфікованими маркерами інтоксикаційного синдрому можна запропонувати МСМ.

**Метою роботи** було встановити закономірності розвитку ендогенної інтоксикації в динаміці при гострому L-аргінін індукованому панкреатиті.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводилися на 65 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, що утримувались на стандартному раціоні з вільним доступом до води. Тварини були розділені на 4 групи: I – інтактна група тварин (n = 10); II – контрольна (n = 15), внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин, з розрахунку 1 мл на 100 г маси щура; III – з моделлю гострого панкреатиту (n = 40) [5]. Всі дослідження проводили під загальним знечуженням, з використанням кетаміну (40 мг/кг). Утримання тварин та маніпуляції проводилися у відповідності до положень Закону України «Про захист тварин від жорстокого відношення» (N 1759-VI від 15.12.2009). Після закінчення експерименту всі тварини піддавалися евтаназії.

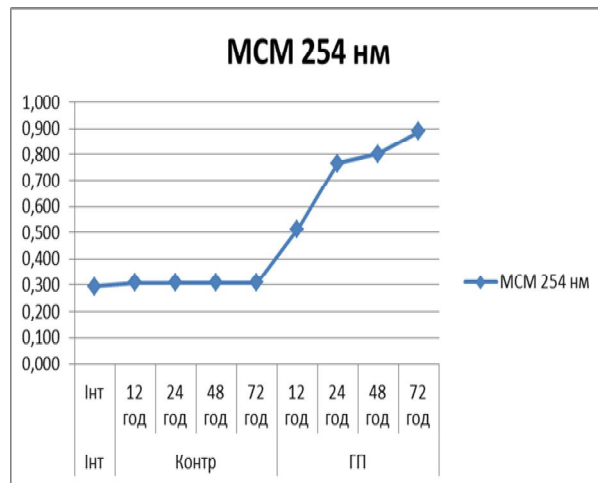
Експериментальний панкреатит відтворювали двома внутрішньоочеревинними ін'єкціями 20% розчину L-аргініну в сумарній дозі 5 г/кг з одногодинним інтервалом [5]. Забір крові для біохімічного дослідження проводили через 12, 24 та 48 годин від початку експерименту.

Оцінку стану ендогенної інтоксикації проводили за визначенням вмісту МСМ у крові щурів за модифікованим методом Н.І. Габрієлян і співавторів (1981 р.) [6]. Метод базується на осадженні високомолекулярних пептидів і білків біологічних рідин з використанням трихлороцтової кислоти і кількісним визначенням в отриманому центрифугуванням супернатанті середньомолекулярних пептидів

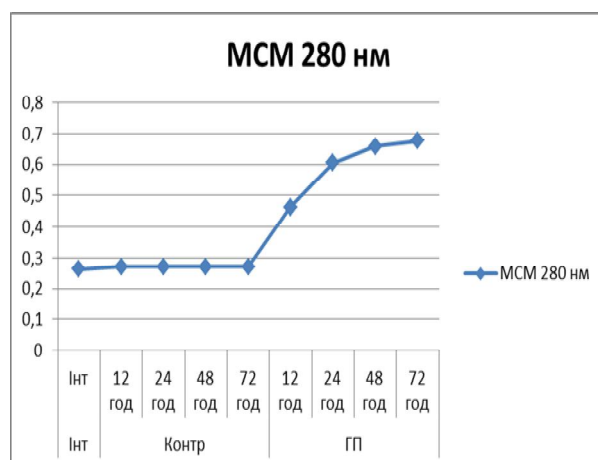
за поглинанням в монохромному потоці світла при довжині хвилі 254 нм та 280 нм. Відповідно, МСМ<sub>1</sub> (254 нм – ідентифікується нуклеопротеїновий компонент) та МСМ<sub>2</sub> (280 нм – продукти протеолізу білків).

Отримані дані обробляли із застосуванням непараметричних критеріїв на персональному комп'ютері за допомогою програми «Statistica 7» («Statsoft, Inc.» – США). Достовірність оцінювали за критерієм Вілкоксона. Відмінності вважались достовірними, якщо величина Р складала 95% і більше ( $p < 0,05$ ).

**Результати дослідження.** Проведені біохімічні дослідження свідчать про інтенсифікацію процесів ЕІ вже протягом перших 12-ти годин, на що вказують збільшення рівня МСМ (рис.1 та рис.2) в сироватці крові ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контролем в обох дослідних групах. Так, у III групі тварин МСМ<sub>1</sub> та МСМ<sub>2</sub> достовірно зростають у 1,7 рази.



**Рис. 1.** Графічний аналіз рівня середньомолекулярних пептидів (МСМ<sub>1</sub>) у шурів при експериментальному гострому панкреатиті



**Рис. 2.** Графічний аналіз рівня середньомолекулярних пептидів (МСМ<sub>2</sub>) у шурів при експериментальному гострому панкреатиті

Найбільш виражені зміни щодо вмісту обох фракцій середньомолекулярних пептидів спостерігаються через 24 год від початку дослідження у тварин з експериментальним ГП. Встановлено достовірний їх приріст, при цьому МСМ<sub>1</sub> – у 2,4 рази, а МСМ<sub>2</sub> – у 2,2 рази. Оскільки МСМ – маркери ендотоксикозу, то різке зростання їх вмісту вказує на пік розвитку та генералізації синдрому ЕІ. Інтоксикаційний синдром спричинений вивільненням панкреатичних ферментів, стимулює підвищений розпад тканин, посилення катаболічних процесів, внаслідок накопичення надлишкової кількості біологічно активних речовин, деформованих білкових метаболітів та інших токсичних речовин ендogenous походження [7].

Наступний етап експерименту супроводжується зниженням інтенсивності розвитку ендотоксемії, про що свідчать наступні значення МСМ на 48 год: у III групі МСМ<sub>1</sub> зростали всього на 7,5% ( $p > 0,05$ ), а МСМ<sub>2</sub> – на 8,6% ( $p > 0,05$ ) порівняно з даними на 24 год.

Дослідження крові тварин на останньому етапі експерименту показують незначне збільшення показників МСМ у порівнянні з 24 та 48 год у III групі. На 72 год експерименту активність МСМ<sub>1</sub> зростають всього на 10,4% ( $p > 0,05$ ), а МСМ<sub>2</sub> – на 5,1% ( $p > 0,05$ ) порівняно з даними на 48 год.

**Обговорення результатів.** Варто зазначити, що розпад білкових молекул, внаслідок якого утворюються МСМ, відбувається при дії протеїназ. У результаті проведених досліджень відмічено їх превалювання при довжині хвилі 254 нм, які свідчать про деструктивно-некротичні зміни за рахунок елевації нуклеопротеїнового компоненту, що також відповідає літературним даним [8]. Тоді як показники МСМ<sub>2</sub>, при довжині хвилі 280 нм, що відображають продукти протеолізу білків, зростають з менш вираженою інтенсивністю, що переключається з даними ряду науковців [9].

Оскільки рівень МСМ залежить, з одного боку, від інтенсивності розпаду біополімерів, а з іншого – від зменшення швидкості їх виведення через органи дезінтоксикації, такі як нирки та печінка, можна припустити порушення обох складових цього процесу. Таким чином, отримані дані підтверджують залежність ступеня ЕІ від тривалості та активності патологічного процесу і співпадають з типовою динамікою відносно інших патологічних станів [10, 11].

Відомо, що при ГП значно виражена ферментемія, масове виділення трипсину призводить до руйнування протеїнового компоненту мембран клітин різних органів, внаслідок цього відбувається вивільнення нуклеопротеїнового компоненту та супроводжує розвиток резорбційно-некротичних змін у підшлунковій залозі та в паренхіматозних органах таких як легені, печінка, нирки [10].

#### Висновки.

Отримані результати дослідження показали, що гострий L-аргінін індукований панкреатит супроводжується інтенсивною ендogenous інтоксикацією, котра спостерігається вже на 12 год досліджу та наростає до 72 год із найстрімкішим приростом на 24 год.

#### Література:

1. Greg McLatchie Oxford handbook of clinical surgery. / Greg McLatchie, Neil Borley, Joanna Chikwe //— Oxford university press, United Kingdom, 2013. — 837p.
2. Орел В.В. Прогнозування розвитку ускладнень гострого панкреатиту в ранній післяопераційний період / В.В. Орел // Український медичний часопис. — 2003. — №6 (38). — С. 120–122.
3. Down-regulation of tumor necrosis factor-associated factor 6 is associated with progression of acute pancreatitis complicating lung injury in mice / Xiangyu Zhou, Yuan Li, Junli Ding [at al.] // Exp. Med. — 2009. — №217. — P. 279–285.
4. Андрейчин М.А. Методи дослідження ендogenous інтоксикації організму. Методичні рекомендації МОЗ України. / М.А. Андрейчин, М.Д. Бех, В.В. Дем'яненко, А.З. Ничик, Н.А. Ничик // — Київ, 1998. — С. 1—31
5. Granger J. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators / J. Granger, D. Remick // Shock. — 2005. — № 24. — P.45-51.
6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 896с.
7. Кузьмак І.П. Динаміка показників ендogenous інтоксикації у щурів різного віку за умов гострого отруєння токсинами блідої поганки. / І.П. Кузьмак, І.М. Кліщ, О.З. Яремчук // Науковий вісник Ужгородського університету. — 2012. — № 33. — С. 154–157.
8. Попадинець О.Г. Взаємозв'язок структурних змін у стінці сечового міхура під впливом різноманітних факторів із біохімічними процесами. / О.Г. Попадинець, А.М. Ерстенюк // Архів клінічної медицини. — 2012. — № 1 (18). — С. 72–77.

9. Вміст молекул середньої маси та олігопептидів у крові та тканинах щурів за умов розвитку кислотного опіку стравоходу. / Т.В. Коваль, Т.В. Іщук, Я.Б. Раєцька [ та ін. ] // Біологічні системи. — 2015. — Т. 7., № 2. — С. 143–148.

10. Харченко О. Вміст трипсиноподібних ферментів і молекул середньої маси плазми крові як потенційні маркери хронічної алкогольної інтоксикації. / Харченко О. // Біологія. — 2014. — № 3 (68). — С. 61–64.

11. Gerasymchuk M.R., Klishch I.P., Varnava N.Ya. Place of endogenous intoxication at an early stage of development of the critical states of various etiologies. Inter-Medical; 2015, 3(9). — P. 21 – 24.

УДК 616-092+616.24+616.37-002+616-08

## РОЛЬ ЕНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Черкасова В.В.

*ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», кафедра патофизиологии, г. Ивано-Франковск, Украина, e-mail: kaliostrovik85@gmail.com*

**Резюме.** В статье представлены результаты исследования, проведенного на 65 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-220 г, которым был смоделирован острый панкреатит. В крови животных через 12, 24, 48 и 72 часов определяли содержание молекул средней массы для оценки состояния эндогенной интоксикации.

Установлено, что при остром экспериментальном панкреатите наблюдается элевация уровня МСМ2 при длине волны 280 нм (протеиновый компонент), также происходит высвобождение нуклеопротеинового компонента (МСМ1 при длине волны 254 нм), что указывает на развитие эндогенной интоксикации, которая наиболее выраженная на 24 час эксперимента.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, эндогенная интоксикация, молекулы средней массы, крысы.

UDC 616-092+616.24+616.37-002+616-08

## ROLE OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN ACUTE EXPERIMENTAL PANCREATITIS

V.V. Cherkasova

*Ivano-Frankivsk National Medical University*  
*e-mail: kaliostrovik85@gmail.com*

**Abstract.** The purpose of the work was to determine the patterns of development of endogenous intoxication in the dynamics with acute L-arginine induced pancreatitis.

**Methods.** The article reveals the research results on 65 white male rats of Wistar line weight 180-220 g, on which was modelled acute pancreatitis (AP). Animal blood samples were taken at 12, 24, 48 and 72 hours of AP to determine the content of middle mass molecules (MMM) for the assessment of endogenous intoxication (EI).

**Results of experiment.** It has been found out that in acute experimental pancreatitis there is elevation of MMM2 level at a wavelength of 280 nm (protein component), additionally a massive release of the nucleoprotein component (MMM1 at 254 nm) is observed as well. It indicates the development of endogenous intoxication, which is the most intensive at 24 h of experiment.

**Conclusion.** The results of the study have showed that acute L-arginine-induced pancreatitis is accompanied by intense endogenous intoxication, which has been observed at 12 hours after the experiment and is increasing to 72 hours with the most rapid increase at 24 hours.

**Key words:** acute pancreatitis, endogenous intoxication, middle mass molecules, rats.

### References:

1. Greg McLatchie, Neil Borley, Joanna Chikwe Oxford handbook of clinical surgery. Oxford university press. UK. 2013; 837. (in English)
2. Orel V.V. Prediction of complications of acute pancreatitis in the early postoperative period. Ukrainian Medical Journal. 2003; 6(38): 120–122. (in Ukrainian)
3. Xiangyu Zhou, Yuan Li, Junli Ding, Wang L, Wang R, Zhou B [et al.] Down-regulation of tumor necrosis factor-associated factor 6 is associated with progression of acute pancreatitis complicating lung injury in mice. *Exp. Med.* 2009; 217: 279–285. (in English)
4. Andreychyn M.A., Beh M.D., Demyanenko V.V., Nychyk A.Z., Nychyk N.A. Methods of endogenous intoxication. Guidelines Ministry of Health of Ukraine. Kiev. 1998: 1–31. (in Ukrainian)
5. Granger J., Remick D. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock.* 2005; 24: 45-51.
6. Kamyshnikov V.S. Handbook of clinical and biochemical research and laboratory diagnostics. 3-rd edition. MED press-inform. 2009: 896. (in Russian)
7. Kuzmak I.P., Klishch I.M., Yaremchuk O.Z. The dynamics of endogenous intoxication in rats of different ages under conditions of acute poisoning by toadstool. *Scientific bulletin of the Uzhgorod university.* 2012; 33: 154–157. (in Ukrainian)
8. Popadynets O.G., Ersteniuk A.M. The relationship of structural changes in the bladder wall under the influence of various factors of biochemical processes. *Archives of clinical medicine.* 2012; 1(18): 72–77. (in Ukrainian)
9. Koval T.V., Ishchuk T.V., Rayetska Y.B. The content of the middle mass molecules and oligopeptides in blood and tissues of rats under conditions of acid burn of the esophagus. *Biological systems.* 2015; 7(2): 143–148. (in Ukrainian)
10. Harchenko O. Content of trypsin-like enzymes and middle mass molecules in plasma as potential markers for chronic alcohol intoxication. *Biology.* 2014; 3(68): 61–64. (in Ukrainian)
11. Gerasymchuk M.R., Klishch I.P., Varnava N.Y. Place of endogenous intoxication at an early stage of development of the critical states of various etiologies. *Inter-Medical.* 2015; 3 (9): 21–24. (in Ukrainian)

Стаття надійшла до редакції 25.02.2018 р.