

-
-
4. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16 – 19.
 5. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / Під ред. проф. Кайдашева І. П. – Полтава : Полімет, 2003. – 319 с.
 6. Пашков А. Н. Влияние мелатонина на окислительный статус, содержание цитрата и активность аконитатгидратазы в печени крыс при токсическом гепатите / А. Н. Пашков, С. С. Попов, А. В. Семенихина // Проблемы эндокринологии : научно-практический журнал. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 41 – 43.
 7. Продолжительность световой фазы дня как фактор, модулирующий канцерогенез толстой кишки в эксперименте / Н. Н. Петрищев, И. М. Кветной, А. В. Панченко, В. Н. Анисимов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований» / Санкт-Петербург, 2008. – С. 30-32.
 8. Сирота Т. В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использования его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопросы медицинской химии. – 1999. – Т. 45, Вып. № 3 – С. 263 – 272.

УДК 616.36 – 002: 615.322

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ 10-ТИ ДНЕВНОМ НЕДОСТАТКЕ МЕЛАТОНИНА

Антонова Е. И., Цебржинский О. И.

Резюме. В работе изучено влияние недостатка мелатонина при моделировании условий окислительного стресса прооксидантным гепатотропным токсическим веществом на состояние печени. При моделировании условий окислительного стресса интоксикацией пероксиборатом натрия на фоне недостатка мелатонина, усиливается перекисацация в печени, то есть, пероксоболат проявляет свой прооксидантный эффект. Это негативно отображается на метаболіческих процессах печени, что проявляется увеличением концентрации общего билирубина.

Ключевые слова: печень, мелатонин, прооксидантно-антиоксидантный баланс, метаболіческая функция, окислительный стресс.

УДК 616.36 – 002: 615.322

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ОКИСНЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ ПРИ 10-ТИ ДЕННИЙ НЕСТАЧІ МЕЛАТОНІНУ

Антонова О. І., Цебржинський О. І.

Резюме. У роботі досліджувався вплив нестачі мелатоніну при моделюванні умов окиснювального стресу прооксидантною гепатотропною отрутою на стан печінки. Експериментально доказано, що при нестачі мелатоніну на тлі інтоксикації пероксиборатом виявилось порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у бік посилення вільнорадикального окиснення, що проявлялось підвищенням вмісту первинних та вторинних продуктів перекисації, та у бік послаблення активності антиоксидантних ферментів. Це негативно відображається на метаболічних процесах печінки, що доводиться збільшенням концентрації загального білірубіна.

Ключові слова: печінка, мелатонін, прооксидантно-антиоксидантний баланс, метаболічна функція, окиснювальний стрес.

UDC 616.36 – 002: 615.322

Liver Functional State under Conditions of Oxidative Stress in 10-day Melatonin Deficiency

Antonova E. I., Tsebrzhinsky O. I.

Summary. The work is devoted to studying the effect of melatonin deficiency in modeling conditions of oxidative stress with prooxidant hepatotropic poison on liver state. The study of complex 10-day action of melatonin deficiency and increased peroxidation showed that biochemical parameters increased or decreased by almost half compared with normal control values, i. e., the effect of intoxication increased with melatonin deficiency and caused intensification of cells oxidative stress. It was found that liver content of diene conjugates in the complex action of melatonin deficiency and intoxication with peroxoborate increased by 130 % compared with normal ($p < 0.01$), compared with control values for hipomelatoninemiya by 51 % ($p < 0.001$), compared with control values for toxicity with peroxidation there were not found any changes. The concentration of MDA in complex action of melatonin deficiency and intoxication with peroxoborate increased by 70 % compared with the norm, but this increase is not significant, compared with control values for hipomelatoninemiya by 143 % ($p < 0.01$), compared with control values for toxicity with peroxidation there were not found any changes. The activity of SOD decreased by 2.7-fold ($p < 0.05$) compared with normal values, compared with control values for hipomelatoninemiya and intoxication with

peroxidation it remained unchanged. The activity of catalase decreased by 2.5-fold compared with normal values ($p < 0.001$), 2.5-fold against control for hipomelatoninemiya ($p < 0.01$) and remained at control values for toxicity with peroxidation. Glutathione peroxidase activity decreased by 34 % compared to normal ($p < 0.001$) relative to control values for hipomelatoninemiya decreased by 27 % ($p < 0.02$) retained values to control intoxication. Total proteolytic activity remained at the level of normal indicators, hipomelatoninemiya and intoxication with peroxidation. The concentration of bilirubin in the blood serum increased by 82 % compared with normal ($p < 0.001$) by 2. 4 times compared with control values for hipomelatoninemiya and retained value typical for intoxication with peroxidation.

Thereby peroxoborate showed marked prooxidant effect in the liver and led to intensification of cells oxidative stress through inhibiting of antioxidant enzymes activity. It has negative impact on liver metabolic processes that is proved by increase concentration of total bilirubin and may be associated with intrahepatic transport of unconjugated, water-insoluble, indirect bilirubin by inhibition of enzyme glutathione transferase similar to glutathione peroxidase. In some hereditary diseases (Dubin-Johnson syndrome) indirect bilirubin excretion is broke through genetic defect of glutathione transferase.

Due to the complex action of melatonin deficiency and intoxication with peroxidation, toxic effects of peroxidation is crucial, which in most cases increases due to melatonin deficiency. Perhaps glutathione metabolism enzymes were blocked (glutathione transferase, which is needed to glutathione peroxidase and UDP glucuronide transferase) that broke conversion of bilirubin to exit in the bile and it accumulates in the blood, i. e., its concentration was increased compared with control values.

Thus, melatonin deficiency on the background of peroxoborate intoxication it was found violation of prooxidant-antioxidant balance toward increment of free radical oxidation that manifested through increased content of primary and secondary peroxidation products, and toward the weakening of antioxidant enzymes. This coincides with literature data, by which oxidant stress and melatonin deficiency increase free radical oxidation.

Key words: liver, melatonin, prooxidant-antioxidant balance, metabolic function, oxidative stress.

Рецензент – проф. Непорада К. С.

Стаття надійшла 22.07.2013 р.

КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Бухарский государственный медицинский институт (г. Бухара, Узбекистан)

* - Пешкунское районное медицинское объединение

(Пешкунский район, Бухарская область, Узбекистан)

Работа выполнена в соответствии с планом НИР БухГосМИ по теме «Разработка клинико-иммунологических методов диагностики и лечения заболеваний органов пищеварительной системы» (Грант № П-14.3.29; ГНТП-14 Центра по науке и технологиям при КСНТР КМ РУз.).

Вступление. Изменения внешней среды, технологий пищевой индустрии, стиля жизни и распространение «западного питания» являются причиной роста патологий поджелудочной железы (ПЖ). За последние 30 лет отмечена глобальная тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом (ХП) более чем в 2 раза [2, 4, 5, 9].

ХП по распространенности, росту заболеваемости, временной нетрудоспособности и причине инвалидизации является важной социальной и экономической проблемой современной медицины. В структуре заболеваемости органов желудочно-кишечного тракта указанная патология составляет от 5,1 до 9%, а в общей клинической практике – от 0,2 до 0,6% [1, 2, 9, 11].

Воспалительные процессы в ПЖ могут развиваться вследствие нарушения функционирования иммунной системы, в основе которых лежат аллергическая реакция, а также ответ на бактериальный фактор [2, 4-7].

Однако до настоящего времени иммунные нарушения и их коррекция у больных ХП остаются мало изученными.

Цель работы – изучение параметров иммунной системы и проведение иммунокорректирующего лечения у больных ХП.

Объект и методы исследования. Обследовано 36 больных (33-65 лет) с диагнозом ХП. Постановку диагноза осуществляли на основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного и лабораторного обследования, инструментальных данных: УЗИ, ФГДС, обзорной рентгенографии органов брюшной полости. Контрольная группа доноров состояла из 32 практически здоровых лиц (25-55 лет). Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (СИ) классов А, М и G определяли радиальной иммунодиффузией по Mancini [10]. Параметры клеточного иммунитета (Т-лимфоциты и его субпопуляции, В-лимфоциты) идентифицировали с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент-Сервис», Россия) [8]. Количественная оценка уровней TNFα,

IL-6, IL-4 в сыворотке крови проводилась с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Имунокорректирующая терапия была проведена у 15 больных. В качестве иммуномодулятора использовали тимоптин (Узбекистан) 0,8 – 1,0 мг на курс лечения (доза 100 мкг/в день в течение 8 – 10 дней). Показатели иммунитета изучали двукратно: до – и спустя 1 мес. после лечения).

Результаты исследований и их обсуждение.

У больных ХП выявили иммунодефицит клеточного звена: 0,7-кратную супрессию общего пула лимфоцитов – T(CD3) – $35,3 \pm 2,6\%$ в сравнении с контрольной группой – $52,4 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$); 0,8-кратное уменьшение абсолютного числа T(CD3)-клеток ($p < 0,05$). Также выявили заметное угнетение субпопуляций Т-лимфоцитов, обладающих хелперно-супрессорной функцией, – Tх (CD4) – $29,5 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$) и $341,8 \pm 32,1$ клеток/1мкл крови ($p < 0,001$) (в контроле $36,5 \pm 0,7\%$ и $616,4 \pm 44,3$ клеток/1 мкл крови соответственно), содержание

Tс(CD8) – $13,8 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) и $127,3 \pm 9,8$ клеток/1мкл крови ($p < 0,01$).

Со стороны В(CD19)-клеточного звена, напротив, наблюдали тенденцию в возрастании как относительного параметра – $20,6 \pm 2,3\%$ ($p < 0,05$), что было в 1,4 раза выше таковых значений контрольной группы, так и абсолютного – 1,7-кратное возрастание – $385,8 \pm 33,4$ клеток/1 мкл крови (в контроле – $230,1 \pm 26,7$ клеток/1 мкл крови). Заметная активация В-клеточного звена иммунитета на фоне супрессии Т-клеток при ХП отражалась на спектре СИ. Так, например, обращает на себя внимание увеличение продукции IgA до $3,97 \pm 0,41$ г/л ($p < 0,05$), что, вероятно, является отражением иммунологической перестройки организма больных ХП в ответ на ферментативную интоксикацию организма. Было обнаружено достоверно высокое содержание IgG – $22,42 \pm 0,75$ г/л ($p < 0,001$) (в контроле $15,9 \pm 0,94$ г/л). Концентрация IgM была в пределах нормы $1,7 \pm 0,2$ г/л ($p > 0,05$). Под влиянием консервативного лечения не происходило восстановления T(CD3)-клеток и его субпопуляционного профиля. Вместе с тем, наблюдалась тенденция в снижении СИ классов Ig A и Ig G.

Анализ спектра цитокинов показал, что у больных ХП в период обострения заметно повышались значения провоспалительных цитокинов: $\text{TNF}\alpha$ до $202,6 \pm 22,3$ пкг/мл (в норме – $24,5 \pm 5,1$ пкг/мл; $p < 0,001$), а IL-6 был увеличен в 6 раз ($317,4 \pm 53,5$ пкг/мл и $47,8 \pm 11,2$ пкг/мл соответственно при $p < 0,001$). Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 увеличился в 4,3 раза по сравнению с нормой, что статистически подтверждалось ($157,5 \pm 36,7$ пкг/мл и $32,6 \pm 14,3$ пкг/мл соответственно; $p < 0,001$).

У больных ХП обнаружили вторичный иммунодефицит, для устранения которого мы использовали тимоптин, примененный в сочетании с базисной терапией (антиферментные средства, спазмолитики, антибактериальные препараты и др.).

Иммунокорригирующая терапия приводила к увеличению как относительных – $54,7 \pm 3,2\%$, – так и в абсолютных значениях T(CD3)-лимфоцитов – $992,3 \pm 64,8$ клеток/1 мкл. Параллельно наблюдали повышение и стабилизацию Tх(CD4) и Tс(CD8). При этом иммунорегуляторный индекс составил 2,2. Концентрация IgA умеренно понижалась в процессе лечения. Наблюдали тенденцию к увеличению IgM до $2,23 \pm 0,2$ г/л и IgG до $23,7 \pm 1,62$ г/л через 1 месяц после лечения, однако, следует отметить, что и в период ремиссии уровень IgG был высоким, что, вероятно, было обусловлено тяжестью и продолжительностью патологического процесса, а также снижением репаративных процессов в ПЖ.

При проведении традиционного лечения у больных ХП отмечалось умеренное снижение уровней $\text{TNF}\alpha$, IL-6 ($p > 0,05$; по сравнению с данными до лечения) и слабое возрастание IL-4 до $172,3 \pm 41,1$ пкг/мл.

Под влиянием иммунокорригирующей терапии, проведенной на фоне традиционного лечения, у больных ХП было выявлено заметное уменьшение

провоспалительных цитокинов: $\text{TNF}\alpha$ до $118,4 \pm 29,1$ пкг/мл, IL-6 до $133,6 \pm 51,8$ пкг/мл. Кроме этого, наблюдали уменьшение продукции противовоспалительного цитокина IL-4 $95,2 \pm 27,4$ пкг/мл.

Наши данные перекликаются с работами других авторов [3, 7].

Положительная картина изменений в иммунной системе в большинстве случаев сочеталась с улучшением клинического течения ХП, что выражалось в уменьшении интоксикации, снижении интенсивности болей и улучшении состояния больных.

Выводы. У больных ХП наблюдали существенные сдвиги в функционировании большинства параметров системы иммунитета, а именно глубокую супрессию T(CD3)-лимфоцитов и его субпопуляций, напряжение гуморального иммунитета. У больных ХП был выявлен тенденцию в возрастании показателей про- и противовоспалительных цитокинов, что в определенной степени характеризует патологический процесс, протекающий в ПЖ. Сочетание традиционного лечения и тимоптина обладало эффективностью у больных ХП, так оно способствовало восстановлению и стабилизации большинства параметров иммунной системы.

Перспективы дальнейших исследований. Намечается использование у больных ХП иммунопрепаратов не только отечественного, но и зарубежного производства. Разработка и внедрение новых, инновационных методов лечения больных ХП, определение у них иммунного статуса, изучение иммунопатологии позволит в дальнейшем внести ясность как в иммунопатогенез этого заболевания, так и повысить эффективность лечения. Обоснование и введение эффективных иммунокорректоров в схему лечения больных с ХП будет следующим этапом запланированной работы.

Литература

1. Гребенев А. Л. Хронические панкреатиты / А. Л. Гребенев / Под ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенев // Рук-во по гастроэнтерол. – 1996. – Т. 3. – С. 81-112.
2. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христин. – Донецк : ООО «Лебедь». – 2000. – 416 с.
3. Лазарчук Т. Б. Динаміка показників Т- і В-ланок імунітету у хворих на хронічний панкреатит у процесі лікування / Т. Б. Лазарчук // Вісн. наук. досл. – 1999. – №2. – С. 76-79.
4. Лопаткина Т. Н. Хронический панкреатит: факторы риска, прогноз и лечение / Т. Н. Лопаткина // Клини. фармакол. и тер. – 2005. – № 1. – С. 21-23.
5. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев / Под ред. И. В. Маева, А. Н. Казюлина, Ю. А. Кучерявого. – М., 2005. – 504 с.
6. Минушкин О. Н. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский // Consilium medicum. – 2005. – №6. – Р. 448-451.
7. Назаренко Д. П. Иммунокорригирующие эффекты полиоксидония и иммунофана при остром панкреатите / Д. П. Назаренко, А. И. Конопля, С. В. Иванов [и др.] // Курский науч. -практ. вестн. «Чел. и его здор.». – 2005. – №4. – С. 45-51.
8. Филатов А. В. Панель моноклональных антител против антигенов лимфоцитов человека / А. В. Филатов, П. С. Бачурин, Н. А. Маркова [и др.] // Эксп. онк. – 1989. – Т. 11, №2. – С. 28-36.
9. Banks P. A. Pancreatic disease in the elderly / P. A. Banks // Seminars Gastrointest. Dis. – 1994. – Vol. 5. – P. 189-196.
10. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Carbonara, J. F. Heremans // Immunochimistry. – 1965. – Vol. 2 (3). – P. 235-254.
11. Nair R. J. Chronic Pancreatitis / R. J. Nair, L. Lawler, M. R. Miller // Am. Fam. Physician. – 2007. – Vol. 76, № 11. – P. 1679-1688.