Сіренко Віктор Анатольйович

Павлова Олена Олексіївна.

Павлова Е., Сиренко В. Вміст регуляторних цитокінів та біогенних елементів у сироватці крові і підшлунковій залозі щурів-самиць та їх потомства після тривалого хронічного стресу в період вагітності/ О.О. Павлова, В.А. Сиренко

//Scientific environment of modern human. – 2022. – №. Sua21-02. – С. 55-65.

Section - *Medicine and healthcare*

**Сіренко В.А.**

**Павлова О.О.**

**ВМІСТ РЕГУЛЯТОРНИХ ЦИТОКІНІВ ТА БІОГЕННИХ ЕЛЕМЕНТІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ І ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ-САМИЦЬ ТА ЇХ НАЩАДКІВ ПІСЛЯ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ**

*Харківський національний медичний університет*

**Вступ**

Відомо, що обов'язковим компонентом системної відповіді організму на вплив практично будь-якого «надзвичайного подразника» яким може бути нейрогормональна стрес-реакція, яка обумовлена активацією «системи гіпофіз-наднирники» та симпатичною нервовою системою і системна гуморальна відповідь, основу якої складає активація експресії та підвищення вмісту у крові різних біологічно активних речовин [3, 10, 12, 21]. Включення імунної системи у запальну відповідь будь-якого ступеня виразності завжди реалізується через універсальні запальні механізми [5, 24] які забезпечують контроль над перебігом запалення [8, 10, 21, 25]. Загальновідомо, що наявність імунної недостатності може привести до неадекватної імунної відповіді на дію будь – якого пошкоджуючого агента, тому уявлення про стан основних ланок імунної системи є важливим для розуміння ролі імунологічних зрушень у механізмах пошкодження підшлункової залози [21, 25, 31].

Відомо, що функціональна активність основних еффекторів імунної системи - Т- і В-клітин, суттєво змінюється при різних патологічних процесах і станах [11, 19, 28, 29, 31, 32]. При дефіциті Т-лімфоцитів число В-клітин може залишатися нормальним і навіть підвищуватися. Якщо в наявності дефіцит Т-лімфоцитів пов'язаний з дефектом Т-хелперів (CD4+), це може привести з одного боку до неповноцінної продукції імуноглобулінів; а з другого до неефективної активації клітинної відповіді пов’язаної з дефектністю Т- цитотоксичних лимфоцитів (CD8+), проте може супроводжуватися і підвищенням продукції імуноглобулінів [31]. Клітинно-опосередкована ланка специфічної імунної відповіді, що забезпечує знищення різних клітин цитотоксичними CD8+- лімфоцитами і посилюється під впливом цитокінів- основних складових клітинної комунікації і стимуляторів функціональної активності багатьох клітин, що потенціюють розвиток запального процесу [14, 16]. Цитокіни виробляються в результаті складної взаємодії Т-клітин і макрофагів [16]. Взаємодіючи з макрофагами, CD4+-лімфоцити-хелпери шляхом секреції лімфокінів значно посилюють міграцію макрофагів в осередок запалення і тим самим потенціюють розвиток запального процесу

Цитокіни – це локально діючі, високоактивні речовини, які відіграють важливу роль у патогенезі багатьох захворювань, вони є медіаторами міжклітинних комунікацій при імунній відповіді, запаленні, а також міжсистемних взаємодіях, в тому числі й ендотеліально-лімфоцитарних, тому на наш погляд є важливим вивчення ролі цитокінів у механізмах пошкодження підшлункової залози, що виникає на тлі впливу хронічного імобілізаційного стресу [4, 31]. Особливістю дії цитокінів є їх специфічність, широкий спектр та плейотропність біологічної дії. Специфічність їх впливу і біологічної дії залежить від типів клітин-мішеней [7]. Більшість цитокінів не синтезується клітинами поза фокусом запальної реакції та імунної відповіді і їх синтез є індукованим процесом. При розвитку системної запальної реакції практично всі органи та системи організму знаходяться під впливом різних за ефектом і концентрацією про- та протизапальних цитокінів. В останні роки з'явилися дані про збільшення діагностичної цінності сироваткової концентрації як TNF-α, так й ІЛ-6 в прогнозі розвитку захворювань підшлункової залози, що перебігають в гострий період з важкою екзокринною недостатністю [3, 15, 27], а також провідна роль ІЛ-2 в регуляції імунної відповіді завдяки широкому спектру біологічних ефектів (активацію, ріст і диференціювання Т- і В-лімфоцитів, антигенпрезентуючу і мікробіоцидну функцію макрофагів, сприяє активації і проліферації природних кілерних клітин [3, 15, 16]

З урахуванням того, що вплив іммобілізаційного стресу на організм щурів-самиць до і в період вагітності надає шкідливу дію на екзо- та ендокринний апарат не тільки їх власної підшлункової залози, а й їх потомства, мають достатньо стійкий характер морфологічних змін, що було показано нами у попередніх дослідженнях, видається важливим у з'ясування участі імунних механізмів у пошкодженні функції підшлункової залози.

1. **Вплив тривалого іммобілізаційного стресу в період вагітності на вміст цитокінів у сироватці крові щурів-самиць і їх нащадків**

В сироватці крові було досліджено рівень інтерлейкінів ми обрали саме ІЛ-12 та ІЛ-4 тому, що саме вони визначають напрямок диференціювання Т-лімфоцитів з CD4+-Т-клітин з утворенням Т-хелперів 1-го (Th1) та 2-го (Th2) типів [26], тобто є маркерними цитокінами Th1- і Th2-лімфоцитів. Їх рівень дозволяє судити про шляхи реалізації імунної відповіді на ушкодження тканини, оскільки відомо, що Th1-клітини опосередковують реакції клітинного імунітету, засновані на взаємодії антиген-T-лімфоцит, а Th2-клітини – реакції гуморальної імунної відповіді, яка пов'язана зі стимуляцією B-лімфоцитів і виробленням антитіл [18, 22]. З’ясовано, що підвищення вмісту ІЛ-12 мало місце у всіх тварин після іммобілізаційного стресу і навпаки у переважної кількості цих же щурів відзначалося зниження вмісту ІЛ-4. Середній рівень ІЛ-12 у порівнянні з контролем, був підвищеним більш ніж у 3 рази (табл. 1).

Таблиця 1- **Вміст цитокінів (М±m) у сироватці крові щурів-самиць, що перебували в умовах тривалого іммобілізаційного стресу**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Щури-матері |
| Група-К (n=10) | Група 3 (n=10) |
| ІЛ-12 (пкг/мл)  | 9,57±0,42 | 28,04±0,73\*\*\* |
| ІЛ-4 (пкг/мл)  | 1,98±0,19 | 1,51±0,12 \* |
| ІЛ-12/ІЛ-4 (од.)  | 5,3±0,59 | 19,43±1,26\*\*\* |

Примітки: 1. \* - р<0,05, \*\*\* - p<0,001 (порівняння з групою контролю).

Для з’ясування ступеня пропорційності зміни рівня ІЛ-12 і ІЛ-4 ми визначили показник співвідношення ІЛ-12 / ІЛ-4. Встановлено, що його рівень у щурів досліджуваної групи був суттєво підвищеним у 3,7 разів відповідно. Це свідчить про те, що у щурів - самиць які протягом вагітності перенесли хронічний іммобілізаційний стрес є ознаки вираженного цитокінового дисбалансу. Різноспрямований характер змін рівня ІЛ-12 (підвищення) та ІЛ-4 (зниження) дає підстави зазначити, що у щурів-самиць імунна відповідь на ушкодження підшлункової залози реалізується в напрямку активації реакцій клітинного імунітету на тлі зниження активності реакцій гуморальної відповіді. Така ситуація може обумовити збільшення ступеня пошкодження функції органу і спричинити персистенцію запальних (хронізацію) змін, результатом чого з часом може бути розвиток у тварин хронічного панкреатиту. Порівняння частоти виникнення змін рівня цитокінів у крові щурят, що народились від щурів – самиць після довготривалого іммобілізаційного стресу показало їх ідентичність, які полягають у сполученні збільшення вмісту ІЛ-12 і зниженні вмісту ІЛ-4 (табл. 2). Показники середнього вмісту регуляторних цитокінів цілком узгоджуються з частотою і характером змін їх рівня у одно- і двомісячних щурів (зменшення показника ІЛ-4 та істотне збільшення показника ІЛ-12) (табл. 2).

Таблиця 2. **Вміст інтерлейкінів 12 і 4 в сироватці крові (М±m) нащадків щурів-самиць, що перебували в умовах хронічного гестаційного стресу**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Вік щурят |
| 1 місяць | 2 місяці |
| Гр. К1(n=10) | Гр. 31 (n=10) | Гр. К2(n=10) | Гр. 32 (n=10) |
| ІЛ-12 (пкг/мл)  | 22,24±0,65 | 29,96\*\*\*±1,81 | 15,68±0,91 | 31,04\*\*\*±0,34  |
| ІЛ-4 (пкг/мл)  | 3,56±0,19 | 1,65\*\*\*±0,09 | 3,83±0,1 | 3,17\*\*\*±0,08 |
| ІЛ-12 / ІЛ-4 (од.)  | 6,37±0,28 | 18,84\*\*\*±1,33 | 4,12±0,26 | 9,84\*\*\*±0,18 |

Примітки: 1. \*\*\* p < 0,001 – порівняння з групою контролю.

Зіставлення середнього рівня цитокінів в сироватці кровіу одно- і двомісячних щурів показало, що в останніх відбувається достовірне збільшення вмісту ІЛ-12 в порівнянні з таким у одномісячних - на 63,4% (р<0,001) відповідно. Коливання рівня ІЛ-12 у одно- і двомісячних щурів можна пояснити тим, що прозапальні цитокіни мають низьку молекулярну масу, що дозволяє їм фільтруватися через базальну мембрану ниркових клубочків і виводитися з організму. Протизапальні цитокіни мають високу молекулярну масу, завдяки чому їх концентрація в плазмі крові більш стала [17]. У двомісячного потомства щурів - самиць досліджуваної групи спостерігається збільшення рівня ІЛ-4 (на 36,4%), що обумовлює достовірну відміну показника від нормативного значення, (табл. 2). Представлені дані свідчать про те, що найбільш виражений цитокіновий дисбаланс має місце у одно- і двомісячних щурів, найменш виразний - у щурів-матерів.

 Отримані результати дослідження, в цілому, маніфестують наявність у щурів-самиць та їх потомства системної гуморальної відповіді у вигляді дисбалансу специфічних активаторів проліферації і диференцировки Тh1- і Тh2-хелперів – цитокінів ІЛ-12 та ІЛ-4 з переважанням маркерного цитокіну Th1-лімфоцитів (ІЛ-12), що свідчить про переважне залучення в патогенез ушкодження підшлункової залози клітинної ланки імунітету. Це, безумовно, негативно позначається на внутрішньоклітинному метаболізмі панкреацитів, їх екзо- та ендокринної секреторної активності, що може ще більше посилити ушкодження підшлункової залози як у експериментальних тварин з морфологічними ознаками запалення, так і у щурів без ознак запалення (оскільки імунопатологічні реакції, які тривало зберігаються, а саме специфічна реакція уповільненого типу) з часом можуть сприяти розвитку ХП і панкреатичної недостатності [14,17,23].

1. **Вплив тривалого іммобілізаційного стресу в період вагітності на показники активності біогенних елементів у гомогенаті підшлункової залози і сироватки крові щурів–самиць і їх нащадків.**

Відомо, що біогенні елементи є найважливішими каталізаторами різноманітних біохімічних процесів, що приймають участь в усіх видах обміну речовин і відіграють значну роль в адаптації організму в нормі і, особливо, в патології [1, 2, 6]. До життєво необхідних біогенних елементів (БЕ) які надходять в організм з їжею і питною водою наряду з іншими сьогодні відносять мікроелемент цинк (Zn), макроелементи Ca, Mg, Na, які відіграють важливу роль підтримуючи кислотно-лужну рівновагу, осмотичний тиск цитоплазми, згортання крові [9]. Дефіцит ряду мікроелементів (Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn) здатний порушити баланс практично всіх обмінних процесів в організмі [30]. Макро- і мікроелементи виступають як організатори третинної і четвертинної структур білків і активних центрів ферментів [15]. Мінеральні елементи (Zn, Mg, Se та ін.) здатні безпосередньо блокувати вільні радикали, тим самим регулюючи окислювальні процеси [30]. Мікроелемент Zn надає багатоплановий вплив на всі ланки імунітету, регулюючи процеси проліферації і диференціації клітин імунної системи, знижуючи активність перекисного окислення ліпідів (активність СОД) [13, 20]. Дослідження деяких авторів вказують, що порушення в імунній системі, викликані дефіцитом макро- або мікроелементів, достатні для збільшення ризику ускладненого перебігу запальних захворювань.

Тож порушення їх балансу може бути одним із механізмів патогенезу ушкодження підшлункової залози у щурів-самиць та їхнього одно- та двохмісячного потомства в пре-, та в постнатальному періоді, яке може бути основою розвитку різної патології підшлункової залози в подальшому.

 У щурів-самиць, що у період вагітності знаходились під впливом хронічного імобілізаційного стресу у гомогенаті тканині підшлункової залози встановлене зниження вмісту досліджуваних біогенних елементів, а саме: Са, Mg, Zn (на 41,5%, 40,0%, 25,6% (р<0,01) відповідно) (табл.3). Показник співвідношення Са/Mg мійже не відрізняється від середньостатистичного значення тварин групи контролю (К гр.), що свідчить про врівноваженість ефектів цих біогенних макроелементів.

У сироватці крові щурів-самиць виявлені менш виражені зміни балансу БЕ, ніж у гомогенаті підшлункової залози (табл.3) – відзначається нормальний вміст Са (рівень показника вищий на 38,7% за показник в гомогенаті); вміст Mg і Zn зменшений на 32,5% і 18,8% (р<0,01) у порівнянні із нормативом і більший, ніж у гомогенаті підшлункової залози, на 7,5% і 6,8% (р<0,01) відповідно.

Таблиця 3 - **Показники активності біогенних елементів (М±m) у гомогенаті підшлункової залози і сироватці крові щурів-самиць, що перенесли іммобілізаційний стрес протягом вагітності**

|  |  |
| --- | --- |
| Показники | Щури-самиці |
| Гомогенат pancreas(n=7) | Сироватка крові(n=7) |
| Са (мг/100 г тк. – ПЗ)(мМ/л – сиров. крові) | Досл. гр. | 3,44±0,36\*\* | 2,4±0,05 ***(рПЗ<0,05)*** |
| *К гр.* | 5,88±0,15 | 2,47±0,04 ***(рПЗ<0,01)*** |
| Са пз/с(од.) | Досл. гр. | 1,44±0,14\*\* |
| *К гр.* | 2,35±0,05 |
| Mg (мг/100 г тк. – ПЗ)(мМ/л – сиров. крові) | Досл. гр. | 1,04±0,06\*\* | 0,76±0,03\*\* ***(рПЗ<0,01)*** |
| *К гр.* | 1,95±0,04 | 1,12±0,02 ***(рПЗ<0,01)*** |
| Mgпз/с(од.) | Досл. гр. | 1,38±0,08\*\* |
| *К гр.* | 1,72±0,04 |
| Са/Mg (од.) | Досл. гр. | 3,33±0,32 | 3,23±0,09\*\* |
| *К гр.* | 3,02±0,07 | 2,21±0,02 ***(рПЗ<0,01)*** |
| Zn (мг/100 г тк. – ПЗ)(мкМ/л – сиров. крові) | Досл. гр. | 4,3±0,17\*\* | 14,76±0,2\*\* ***(рПЗ<0,01)*** |
| *К гр.* | 5,78±0,13 | 18,17±0,29 ***(рПЗ<0,01)*** |
| Znпз/с(од.) | Досл. гр. | 0,29±0,01 |
| *К гр.* | 0,32±0,01 |

Примітки: \*\*- р<0,01; \* - р<0,05 – порівняння з групою контролю (К гр.).

 рпз – порівняння із показниками у ПЗ.

Наочно про характер відмінності вмісту біогенних елементів в гомогенаті підшлункової залози і сироватці крові вказують значення показників Сапз/с, Mgпз/с, Znпз/с (зниження в порівнянні із нормативом на 38,6% і 19,7% (р<0,01) відповідно Сапз/с і Mgпз/с, на 8,9% (р>0,05) – Znпз/с (табл. 3).

У 1-місячних щурят у гомогенаті підшлункової залози зміни вмісту мікроелементів полягали у зниженні вмісту Zn (на 34,5% (р<0,01)) відповідно. Рівень макроелементів Са і Mg був нижче контрольного рівня, де вміст Са відрізнявся від контрольного значення, а вміст Mg був достовірно (на 22,1%) менше такого в контрольній групі. Тому показник співвідношення (Са/Mg) був вищим ніж в групі контролю на 21,6% (р<0,01).

Таблиця 4 - **Вміст біогенних елементів у гомогенаті підшлункової залози і сироватці крові щурят, які перенесли хронічний гестаційний стрес**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Одномісячні (М±m) | Двохмісячні (М±m) |
| Гомогенат pancreas(n=13) | Сироватка крові (n=15) | Гомогенат pancreas (n=12) | Сироватка крові (n=12) |
| Са (мг/100 г тк. – ПЗ)(мМ/л – сиров. крові) |  Досл.гр | 3,24±0,05 | 2,56±0,03\*\****рПЗ<0,01*** | 3,1±0,06\*\*## | 2,85±0,02\*\*##***рПЗ<0,01*** |
| *К гр.* | 3,39±0,07*рм<0,01* | 2,97±0,2 ***рПЗ<0,05*** | 4,18±0,08## | 2,34±0,02***рПЗ<0,01*** |
| Са пз/с(од.) | Досл.гр | 1,26±0,03  | 1,12±0,02\*\* *(рм<0,05; р1<0,01)* |
| *К гр.* | 1,19±0,11 *(рм<0,01)* | 1,78±0,04 *(рм,1<0,01)* |
| Mg (мг/100 г тк. – ПЗ)(мМ/л – сиров. крові) | Досл.гр | 1,62±0,03\*\**рм<0,01* | 0,52±0,02\*\**рм<0,01* ***рПЗ<0,01*** | 1,06±0,04 *р1<0,01* | 0,61±0,02\*\*##***рПЗ<0,05*** |
| *К гр.* | 2,08±0,04 | 0,96±0,03*рм<0,01****рПЗ<0,01*** | 1,14±0,03## | 0,91±0,01##***рПЗ<0,01*** |
| Mgпз/с(од.) | Досл.гр | 3,3±0,16\*\* *(рм<0,01)* | 1,79±0,14\*\* *(рм<0,05; р1<0,01)* |
| *К гр.* | 2,16±0,06 *(рм<0,01)* | 1,25±0,03 *(рм,1<0,01)* |
| Са/Mg (од.) | Досл.гр | 2,0±0,05\*\**рм,1<0,01* | 5,02±0,13\*\**рм<0,01****рПЗ<0,01*** | 2,93±0,09\*\* *р1<0,01* | 4,66±0,11\*\**рм,<0,01; р1<0,05****рПЗ<0,01*** |
| *К гр.* | 1,65±0,03*рм<0,01* | 3,08±0,16*рм<0,01* ***рПЗ<0,01*** | 3,7±0,09*рм,1<0,01* | 2,59±0,04*рм<0,01; р1<0,05* ***рПЗ<0,01*** |
| Zn (мг/100 г тк. – ПЗ)(мкМ/л – сиров. крові) | Досл.гр | 4,09±0,06\*\* | 10,3±0,18\*\**рм<0,01****рПЗ<0,01*** | 7,59±0,12\*\**рм1<0,01* | 11,15±0,13\*\**рм,1<0,01* ***рПЗ<0,01*** |
| *К гр.* | 6,24±0,11*рм<0,01* | 16,09±0,21*рм<0,01* ***рПЗ<0,01*** | 8,06±0,07*рм,1<0,01* | 18,08±0,52*р1<0,01****рПЗ<0,01*** |
| Znпз/с(од.) | Досл.гр | 0,4±0,01 *(рм<0,01)* | 0,68±0,02\*\* *(рм,1<0,01)* |
| *К гр.* | 0,39±0,01 *(рм<0,01)* | 0,44±0,004 *(рм,1<0,01)* |

Примітки: \*\*- р<0,01; \* - р<0,05 – порівняння з групою контролю. рм – порівняння з показниками матерів. ##-р1 <0,01; – порівняння з 1-но міс.. рпз – порівняння з показниками у підшлунковій залозі.

У сироватці крові 1-місячних щурят спрямованість відхилень вмісту біогенних елементів від контрольних була ідентична з такою у гомогенаті підшлункової залози: рівень Са, Mg і Zn був зниженим (на 13,8%, 45,6% і 36,0% (р<0,01) відповідно, проте ці значення незначно відрізнялися від контролю (табл.4). Аналіз показників співвідношення досліджуваних біогенних елементів в підшлункової залози і сироватці крові виявив наявність достовірності відмін лише щодо вмісту Mg: показник Mgпж/с бувзбільшений на 52,8% (р<0,01). збільшений на 52,8% (р<0,01), а Cuпж/с зменшений на 8,1% (р<0,01).

У 2-місячних щурят у гомогенаті підшлункової залози був зниженим вміст практично всіх досліджуваних біогенних елементів, за винятком рівня вмісту Mg, відхилення від їх нормативних значень виявилися достовірними (табл.4). Також було виявлено наявні достовірні відміни між показників всіх біогенних елементів у 2-місячних щурят з показниками 1-но місячних тварин., хоча чіткої закономірності щодо спрямованості відхилень показників від нормативів не було. У порівнянні із 1-місячними щурятами був більшим вміст Mg і Zn (відповідно на 15% і 28,7%) та меншим вміст Са, (на 20,0%) відповідно. Показник співвідношення Са/Mg також на 42,4% (р<0,01) був менший, ніж в групі 1-місячних щурят.

У сироватці крові 2-місячних щурят виявлене підвищення рівня Са (на 21,7% (р<0,01) та зниження вмісту Mg, Zn (на 32,5%, 38,3% (р<0,01)) відповідно, тому співвідношення Са/Mg було значно підвищеним (на 80%) (табл.4). Слід відзначити, що рівень всіх біогенних елементів достовірно (р<0,01) відрізнявся від такого у гомогенаті підшлункової залози: вміст Ca, на 47,6%, вміст Mg і Zn менший на 24,4% і 32,5% відповідно. Такі відміни рівня показників біогенних елементів у гомогенаті підшлункової залози і сироватці крові обумовлюють і особливості зміни їх співвідношення в порівнянні із нормативами, а саме: підвищення співвідношення Mgпж/с і Znпж/с (на 43,9% і 54,0% (р<0,01) відповідно та зниження Сапж/с, на 37,2%, (р<0,01). Вище наведені дані свідчать про те, що відміни вмісту БЕ в тканині підшлункової залози і сироватці крові 2-місячних щурят більш виражені, ніж у 1-місячних. При цьому в підшлункової залози і сироватці крові 2-місячних щурят відзначається ідентичність спрямованості змін вмісту 40% біогенних елементів, в той час як у 1-місячних щурят – 80% біогенних елементів. Це може свідчити про зростання органоспецифічності щодо вмісту біогенних елементів при збільшенні віку щурят. У цілому порівняння показників вмісту біогенних елементів в тканині підшлункової залози дозволяє констатувати, що в усіх вікових групах щурят, які зазнали пренатального стресу, спостерігається стабільно низький рівень Са, Zn рівень Mg хоч і має тенденцію до зниження, но не є таким стабільним, оскільки в окремих вікових групах відзначається його відхилення в бік помірного збільшення.

 Вплив хронічного стресу на щурів-самиць і їхнє потомство характеризується порушенням балансу біогенних елементів в гомогенаті підшлункової залози і сироватці крові, які полягають переважно у зменшенні їх вмісту в означених біологічних середовищах. Вміст окремих біогенних елементів в гомогенаті тканини підшлункової залози і сироватці крові у щурів-самиць, одно- і двохмісячних щурят має достовірні відміни, але в цілому кількість біогенних елементів, рівень яких виходить за межі нормальних коливань, в гомогенаті підшлункової залози практично не відрізняється, а в сироватці крові спостерігається дещо більша у двомісячних щурят, ніж у щурів-самиць і одномісячних щурят (зміни рівня 60% і 80% біогенних елементів відповідно). Характерною зміною балансу біогенних елементів внаслідок хронічного стресу у щурів-самиць і пренатального стресу у щурят є низький рівень вмісту Са, Zn, який має місце майже у всіх тварин. Ці зміни не є абсолютно ідентичними, що свідчить про наявність органоспецифічності, щодо балансу макро- і мікроелементів сироватки крові, і тому є відносно інформативним показником для визначення стану обмінних процесів в окремих органах, зокрема в підшлунковій залозі.

Зважаючи на значущість ролі біогенних елементів в активації функцій мітохондрій, реплікації ДНК і РНК, процесу розподілення втому числі і імунних клітин, запального процесу, регуляції вуглеводного (секреції глюкагону та інсуліну), ліпідного і білкового обмінів, вивільненні гормонів і нейротрансмітерів, секреції залоз, регуляції захисної функції АОС, участі як в екзокринній, так і ендокринній функції підшлункової залози (в тому числі в процесах активації травних ферментів) [5, 9], можна зазначити, що стрес-індуковані порушення електролітного балансу можуть стати складовою однієї з ланок патогенезу ушкодження підшлункової залози у самих вагітних щурів та у пренатальному періоді розвитку у їх нащадків. Останнє може сприяти виникненню різноманітної патології органа в подальшому.

**Висновки**

1. У щурів-самиць які в період вагітності були під впливом іммобілізаційного стресу та у їх потомства відзначається підвищення у сироватці крові рівня маркерних цитокінів Th1-лімфоцитів (ІЛ-12) і зниження Th2-лімфоцитів (ІЛ-4), що є свідченням імунної відповіді на ушкодження підшлункової залози, що розгортається в напрямку активації клітинної ланки імунітету на тлі зниження гуморальної.
2. Попри неоднорідність змін рівня БЕ, простежується закономірність у спрямованості відхилень показників від контрольних значень, у вигляді зниження вмісту Са і Zn. у гомогенаті підшлункової залози, що не є ідентичними з такими в сироватці крові і відображає органоспецифічність, щодо балансу БЕ в різних органах, зокрема, у підшлункової залози.
3. Активація реакцій клітинного імунітету на тлі зниження активності реакцій гуморальної відповіді, порушення балансу БЕ з дефіцитом Са, Mg, Zn, які відбуваються під час реалізації нейрогуморальної відповіді організму на стрес в наслідок іммобілізація тварин, є важливими ланками механізму ушкодження підшлункової залози.

Список літератури

1. Андрусишина ИН. Информативная значимость определения микроэлементов в биологических средах пациентов с эндокринной патологией. Science Rice. 2015;7(4):5-10.
2. Архій Е. Й. Розлади системи мікроелементів у пацієнтів на хронічний панкреатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Е. Й. Архій, Л. Б. Прилипко, Б. М. Галай // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. ‒ 2019. ‒ №1. ‒ С. 28-33. DOI 10.11603/1811-2471.2019.v0.i1.10044
3. Гаджиев, Новруз Джаббар Оглы. Прогностическое значение интерлейкина-6 в различных биологических средах при распространённом перитоните. Вестник хирургии имени ИИ Грекова, 2013, 172.1: 025-029.
4. Губергриц НБ. Возможности лабораторной диагностики заболеваний поджелудочной железы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;(7):93-8.
5. Драннік ГН. Клінічна імунологія та алергологія. Київ; 2005. 479 с.
6. Канжигалина ЗК, Касенова РК, Орадова АШ. Биологическая роль и значение микроэлементов в жизнедеятельности человека. Вестник КазНМУ. 2013;5(2):88-90.
7. Кнорринг ГЮ. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии. Цитокины и воспаление. 2005;4(4):45-9.
8. Мингазова СК. Профиль иммуноферментов воспаления у больных хроническим панкреатитом. Фундаментальные исследования. 2014;(4-2):310-3.
9. Нагорная НВ, Дубовая AB, Алферов ВВ. Роль микро- и макроэлементов в жизнедеятельности организма. Medicus Amicus. 2004;(4):18-23.
10. Ушаков АА, Овчинников ВИ, Бабушкин ДА. Современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации острого панкреатита Современные проблемы науки и образования. 2016;(2):16.
11. Beger HG, Warshaw AL, Büchler MW, editors. The Pancreas: An integrated text-book of basic science, medicine, and surgery. 2nd ed. Massachusetts, USA: Black-well Publ; 2013. 1006 p.
12. Biczo, G., Vegh, E. T., Shalbueva, N., Mareninova, O. A., Elperin, J., Lotshaw, E., & Gukovskaya, A. S.  Mitochondrial dysfunction, through impaired autophagy, leads to endoplasmic reticulum stress, deregulated lipid metabolism, and pancreatitis in animal models. Gastroenterology, 2018, 154.3: 689-703. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017. 10.012
13. Bopanna S, Nayak B, Prakash S, Shalimar, Mahapatra SJ, Garg PK. Increased oxidative stress and deficient antioxidant levels may be involved in the pathogenesis of idiopathic recurrent acute pancreatitis. Pancreatology. 2017 Jul - Aug;17(4):529-533. doi: 10.1016/j.pan.2017.06.009. PubMed PMID: 28687456.
14. Caglayan K, Güngör B, Cinar H, Avci B, Gur S, Arslan N. Effects of oleuropein on serum inflammatory cytokines and histopathological changes in rats with pancreatitis. Adv Clin Exp Med. 2015 Mar-Apr;24(2):213-8. doi: 10.17219/acem/40453. PubMed PMID: 25931351.
15. Cai K, Qi D, Wang O, Chen J, Liu X, Deng B, Qian L, Liu X, Le Y. TNF-α acutely upregulates amylin expression in murine pancreatic beta cells. Diabetologia. 2011 Mar;54(3):617-26. doi: 10.1007/s00125-010-1972-9. PubMed PMID: 21116608.
16. Cen Y, Liu C, Li X, Yan Z, Kuang M, Su Y, Pan X, Qin R, Liu X, Zheng J, Zhou H. Artesunate ameliorates severe acute pancreatitis (SAP) in rats by inhibiting expression of pro-inflammatory cytokines and Toll-like receptor 4. Int Immunopharmacol. 2016 Sep;38:252-60. doi: 10.1016/j.intimp.2016.06.007. PubMed PMID: 27318790.
17. Di, Y., Xia, S. H., & Tong, C. Q. Effect of ginkgolide B on plasma levels of interleukin-12 and PAF in severe acute pancreatitis in rats. Zhongguo Ying Yong Sheng li xue za zhi= Zhongguo Yingyong Shenglixue Zazhi= Chinese Journal of Applied Physiology, 2008 24(2), 152-155.
18. Doklestić, K., Ivančević, N., Lončar, Z., Micić, D., Ristić, M., Jovanović, B., & Gregorić, P. (2021).The role of Th2 Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-5 in assessing severity and prognosis of acute pancreatitis. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, (00), 82-82. (2021 Volume 149, Issue 9-10, Pages: 598-603)
<https://doi.org/10.2298/SARH210103082D>
19. Deng WH, Chen C, Wang WX, Yu J, Li JY, Liu L. Effects of ORP150 on appearance and function of pancreatic beta cells following acute necrotizing pancrea-titis. Pathol Res Pract. 2011 Jun 15;207(6):370-6. doi: 10.1016/j.prp.2011.03.006.PubMed PMID: 21536389.
20. Girish BN, Rajesh G, Vaidyanathan K, Balakrishnan V. Zinc/copper ratio: a predictor of pancreatic function in chronic pancreatitis? Trop Gastroenterol. 2016 Jan-Mar;37(1):19-26. PubMed PMID: 29668173.
21. Gukovskaya AS, Gukovsky I, Algül H, Habtezion A. Autophagy, Inflammation, and Immune Dysfunction in the Pathogenesis of Pancreatitis. Gastroenterology. 2017 Nov;153(5):1212-1226. doi:10.1053/j.gastro.2017.08.071. PubMed PMID: 28918190.
22. Gregorić, P., Doklestić, K., Stanković, S., Sijacki, A., Karamarković, A., Radenković, D., ... & Bajec, D. (2014). Interleukin-12 as a predictor of outcome in patients with severe acute pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*, *61*(129), 208-211.
23. Habtezion, A., Gukovskaya, A. S., & Pandol, S. J. (2019). Acute pancreatitis: a multifaceted set of organelle and cellular interactions. *Gastroenterology*, *156*(7), 1941-1950.DOI:https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.082
24. 229. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2015 Sep;31(5):395-9. doi:10.1097/MOG.0000000000000195. PubMed PMID: 26107390; PubMed Central PMCID: PMC4618697.
25. 256. MinkovGA, HalachevaKS, Yovtchev YP, Gulubova MV. Pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis define inflammatory markers of clinical pro-gnosis. Pancreas. 2015 Jul;44(5):713-7. doi: 10.1097/MPA.0000000000000329. PubMed PMID: 26061557.
26. O'Garra A. Commitment factors for T helper cells. Curr Biol. 2000 Jun 29;10(13):R492-4. PubMed PMID: 10898966***.***
27. Sah RP, Dawra RK, SalujaAK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2013 Sep;29(5):523-30. doi:10.1097/MOG.0b013e 328363e399. PubMed PMID: 23892538; PubMed Central PMCID: PMC3934497.
28. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMAIntern Med. 2013 Apr 8;173(7):534-9. doi: 10.1001 /jamainternmed. 2013.2720.PubMed PMID: 23440284.26.
29. Testoni PA, Mariani A, Arcidiacono PG. Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches. Turin: Minerva medica; 2013. 193 p.
30. Vaona B, Stanzial AM, Talamini G, Bovo P, Corrocher R, Cavallini G. Serum selenium concentrations in chronic pancreatitis and controls. Dig Liver Dis. 2005 Jul;37(7):522-5. PubMed PMID: 15975540.
31. Watanabe T, Kudo M, Strober W. Immunopathogenesis of pancreatitis. Mucosal Immunol. 2017 Mar;10(2):283-298. doi: 10.1038/mi.2016.101. Review. PubMed PMID: 27848953.
32. Yang CJ, Chen J, Phillips AR, Windsor JA, Petrov MS. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. Dig Liver Dis. 2014 May;46(5): 446-51. doi: 10.1016/j.dld.2014.01.158. PubMed PMID: 24646880. Hoque, R., & Mehal, W. Z. (2015).

ВМІСТ РЕГУЛЯТОРНИХ ЦИТОКІНІВ ТА БІОГЕННИХ ЕЛЕМЕНТІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ І ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ-САМИЦЬ ТА ЇХ НАЩАДКІВ ПІСЛЯ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ В ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ

THE CONTENT OF REGULATORY CYTOKINES AND BIOGENIC ELEMENTS IN THE BLOOD SERUM AND PANCREAS OF FEMALE RATS AND THEIR OFFSPRING AFTER IMMOBILIZATION STRESS DURING PREGNANCY

ЗМІСТ

Вступ.

1. Вплив тривалого іммобілізаційного стресу в період вагітності на вміст цитокінів у сироватці крові щурів-самиць і їх нащадків.
2. Вплив тривалого іммобілізаційного стресу в період вагітності на показники активності біогенних елементів у гомогенаті підшлункової залози і сироватки крові щурів–самиць і їх нащадків.

Висновки.

CONTENT

Introduction.

1. Effect of prolonged immobilization stress during pregnancy on the content of cytokines in the blood serum of female rats and their offspring.

2. Influence of prolonged immobilization stress during pregnancy on the indicators of the activity of biogenic elements in the homogenate of the pancreas and blood serum of female rats and their offspring.

Сonclusions.