



І. А. Криворучко,
Н. М. Гончарова,
М. М. Тесленко,
В. М. Чеверда

Харківський національний
медичний університет

© Колектив авторів

СТАН ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ І РАКОМ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. Проаналізовано результати дослідження вільно радикальних процесів, перекисного окислення ліпідів і стану антирадикального захисту у хворих з хронічним панкреатитом та раком підшлункової залози з жовтяницею та без неї. Динамічні зміни показників в умовах формування раку підшлункової залози суттєво відрізнялись від аналогічних, що спостерігались при запальних процесах. Аналіз отриманих даних свідчили про активацію вільнорадикальних процесів і системи антирадикального захисту в умовах розвитку хронічного панкреатиту, що перебігали на тлі значного напруження адаптаційних і захисно-приспосувальних механізмів, спрямованих на забезпечення гомеостатичної функції організму. Результати динаміки кооперативної взаємодії оксидантно-антиоксидантних процесів у хворих на рак підшлункової залози вказували на активацію вільнорадикальних процесів, перекисного окислення ліпідів і пригнічення антиоксидантної системи, які формували розвиток мембранної патології. Динамічна оцінка показників оксидантно-антиоксидантних процесів у хворих з хронічним панкреатитом та з раком підшлункової залози має важливе діагностичне значення в диференціації цих патологічних станів.

Ключові слова: *хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, гомеостаз, оксидантно-антиоксидантні процеси.*

Вступ

Сучасні погляди на етіологію та патогенез хронічного панкреатиту (ХП) і раку підшлункової залози (ПЗ) базуються на багатофакторній природі цих захворювань. Проте основними теоріями їх розвитку залишаються: хімічна, інфекційна, дисметаболічна, нейрогуморальна. Серед чинників, що сприяють розвитку та клінічній маніфестації і перебігу цих захворювань значне місце відводиться імунологічним розладам, порушенням клітинного метаболізму системи травлення, які можуть призводити до формування неконтрольованого диференціювання і проліферації, в основі яких лежать хронічні запальні процеси, що супроводжуються завжди активацією вільнорадикальних процесів і перекисного окислення ліпідів [1, 2, 9]. Багаточисельні дослідження довели, що процеси вільнорадикального окислення одночасно проявляються визначеною послідовністю метаболічних змін на рівні перекисного окислення ліпідів, окисної модифікації білків, нуклеїнових кислот з характерними порушеннями біоенергетичних процесів на рівні аеробного та анаеробного механізмів генерації макроергічних субстратів у вигляді АТФ [2, 4, 7, 9]. Доведено тісний взаємозв'язок цих процесів з давністю, тяжкістю та пошире-

ністю хронічного запального процесу в ПЗ та в умовах розвитку канцерогенезу. Поєднання хронічних, запальних процесів з розвитком раку ПЗ виступає підґрунтям для вивчення кооперативної взаємодії оксидантно-антиоксидантних процесів і обґрунтування критеріально-значимих показників дисметаболічних порушень, що є характерними для запальних станів та розвитку пухлин.

Матеріали та методи досліджень

Клінічними, лабораторно-інструментальними і гісто-морфологічними методами були діагностовані ХП та рак ПЗ. Всі хворі пацієнти були розподілені на 4 групи: до першої групи увійшли хворі на ХП без жовтяниці (22 особи); до другої – були включені 16 осіб з ХП, ускладненим жовтяницею; до третьої групи увійшли хворі на рак ПЗ (24 особи) без жовтяниці та до четвертої групи були включені пацієнти хворі на рак ПЗ, ускладнений жовтяницею (18 пацієнтів). Групу порівняння склали пацієнти аналогічного віку та статі (17 осіб). Програма дослідження передбачала вивчення стану оксидантної та прооксидантної системи за показниками вмісту в крові відновленого глутатіону (Г-SH), вільних сульфгідрильних груп (SH-груп), дієнових кон'югатів,

малонового діальдегіду (МДА) та активністю ферментів каталази [3], супероксиддисмутази, церулоплазміну. Вміст молекулярного продукту ПОЛ-малонового діальдегіду в сироватці крові визначали флуорометричним методом за реакцією з тіобарбетуровою кислотою [10]. Дієнові кон'югати досліджували спектрофотометричним методом [5]. Активність каталази визначали електрофотометричним методом за швидкістю утилізації H_2O_2 із інкубаційного середовища в кольоровій реакції з молібдатом амонію [10]. Активність супероксиддисмутази (СОД) крові вивчалась спектрофотометричним методом за ступенем інгібування відновленого нітросинього тетразолію [2]. Оксидазна активність церулоплазміну визначалась за методом Равіна [8], сутність якого полягає в тому, що безбарвна форма хромогену-парафенілендіаміну окислюється в забарвлену синьо-фіолетову форму ($\lambda_{\max}=530$ нм). Вміст в крові відновленого глутатіону і сульфгідрильних груп визначався спектрофотометричним методом з реактивом Еллмана [7]. Сутність даного методу полягає у використанні специфічного тіолового реагенту – 5,5 дитіобіс-нітробензойної кислоти (Реактив Еллмана), яка в реакції тіолдисульфідного обміну легко відновлюється SH-субстратом, утворюючи забарвлений в жовтий колір продукт тіонітробензоат, $\lambda_{\max}=412$ нм [10].

Результати досліджень та їх обговорення

Результати дослідження вільно радикальних процесів, перекисного окислення ліпідів і стану антирадикального захисту у хворих ХП і раком ПЗ виявили дисметаболическі порушення кооперативної взаємодії оксидантно-антиоксидантного гомеостазу (табл.).

В умовах клінічного перебігу хронічного панкреатиту вміст у сироватці крові дієнових кон'югатів підвищувався на 65,4 і 102,1 %; малоновий діальдегід на 131 % і 170 %; глутатіон на 37,2 % і 51,6 %; сульфгідрильні групи на 20 % і 48,1 %, відповідно без жовтяниці і при наяв-

ності жовтяниці. У групі пацієнтів без жовтяниці підвищення SH-груп при ХП було невіргодним, тоді як із жовтяницею цей показник зростав в 1,48 рази. Активність ферментів каталази, супероксиддисмутази, церулоплазміну також підвищувалась на 75 і 112,5 %; СОД на 82,9 і 110,6 %; церулоплазмін на 39,28 і 60,7 % відповідно при ХП без та з жовтяницею. Поряд з тим, слід зазначити про відсутність вірогідних відмінностей у показниках активності ферментів між підгрупами без та з жовтяницею при ХП. Проте суттєве зростання дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду при жовтяниці в умовах розвитку ХП, вказує на підвищення ступеня тяжкості перебігу хвороби та ендогенної інтоксикації, які супроводжуються активацією вільнорадикальних процесів та перекисного окислення ліпідів. Такі зміни в динаміці прооксидантного стану можуть бути прогностично значимими в механізмах формування ускладнень ХП, тобто жовтяниці. Оцінка стану про- і антиоксидантів у хворих з ХП вказує на активацію вільнорадикальних процесів і перекисного окислення ліпідів, які поєднані з підвищенням системи антирадикального і антиперекисного захисту. Такі зміни в динаміці системно-анти-системної взаємодії віддзеркалюють стан значної напруги захисно-приспосувальних механізмів, що спрямовані на попередження розвитку молекулярної мембранної патології при хронічних запальних процесах ПЗ.

Динамічні зміни показників в умовах формування раку ПЗ суттєво відрізнялись від аналогічних, що спостерігались при запальних процесах. Показники перекисного окислення ліпідів – дієнові кон'югати і малоновий діальдегід підвищувались в сироватці крові майже в три рази, як при жовтяниці, так і без такої (табл.) у порівнянні з групою умовно-здорових пацієнтів. Так, дієнові кон'югати підвищувались на 170,5 і 203,8 %; малоновий діальдегід на 227,2 і 254,5 % відповідно без жовтяниці і при наявності такої в умовах розвитку раку ПЗ.

Таблиця

Стан про- і антиоксидантів у хворих з хронічним панкреатитом і раком підшлункової залози

Показники	Група спостереження, Mtm				
	Умовно здорові (n=17)	Хронічний панкреатит		Рак підшлункової залози	
		без жовтяниці (n=22)	з жовтяницею (n=16)	без жовтяниці (n=24)	без жовтяниці (n=18)
ДК (кмоль/л)	48,6±5,3	80,4±7,2 *	98,3±9,4 *	131,5±11,6*	7,3±9,4 *
МДА (кмоль/л)	13,2±1,4	30,5±4,6 *	35,7±3,8 *	43,2±4,3 *	46,8±5,2 *
Каталаза (мкат/гНв)	4,8±0,6	8,4±0,9 *	10,2±0,8 *	3,1±0,20 *	2,4±0,18 *
СОД (мкат/мгНв)	0,47±0,05	0,86±0,07 *	0,99±0,10 *	1,23±0,14 *	1,42±0,25 *
Церуло-плазмін (кмоль/л)	2,8±0,3	3,9±0,24 *	4,5±0,38 *	5,2±0,46 *	6,7±0,54 *
Глутатіон (моль/л)	2,15±0,22	2,95±0,27 *	3,26±0,24 *	1,22±0,15 *	0,83±0,09 *
SH-групи (ммоль/л)	10,6±0,9	12,8±1,42 *	15,7±1,20 *	26,4±1,8 *	29,5±2,3 *

Примітка. * різниця вірогідна $p<0,05$.



Відновлений глутатіон (Г-SH) в крові значно знижувався – на 43,3 % і 61,4 % відповідно у підгрупах хворих без- та за наявності жовтяниці. Вільні сульфгідрильні групи в крові підвищувались на 149,05 і 178,3 % у порівнянні з групою умовно здорових пацієнтів, як без жовтяниці так і за наявності такої. Дослідження виявили пригнічення активності каталази на 35,5 і 50 % та зростання активності СОД на 161,7 і 202,1 % та церулоплазміну на 85,7 і 139,2 % відповідно при відсутності та наявності жовтяниці у хворих на рак ПЗ. Дослідження показують, що на відміну від ХП при раку ПЗ спостерігається значне зниження показників активності каталази і вмісту відновленого глутатіону ($p < 0,05$) на тлі суттєвого зростання вільних сульфгідрильних груп у крові. Така динаміка антиоксидантів каталази і відновленого глутатіону свідчить про порушення окислювально-відновлювальних процесів у хворих на рак ПЗ, які перебігають на тлі накопичення активних форм кисню-перекисів, гідроперекисів та продуктів ПОЛ-малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів. Значне зростання вільнорадикальних процесів і ПОЛ формують в організмі онкохворих розвиток мембранної патології, яка супроводжується дистрофічними і деструктивними змінами в клітинах та

внутріклітинних структурно-функціональних одиницях (ендоплазматична мережа, мітохондрії, лізосоми, пероксисоми та ін.). Наслідком формування структурно-метаболических порушень плазматичних мембран є надходження вільних сульфгідрильних груп у кров і зниження відновлювального потенціалу клітин та її синтетичних процесів. Ці результати можуть бути прогностично значущими в диференціальній діагностиці ХП та раку ПЗ.

Висновки

Аналіз отриманих даних свідчить про активацію вільнорадикальних процесів і системи антирадикального захисту в умовах розвитку ХП, що перебігають на тлі значного напруження адаптаційних і захисно-приспосувальних механізмів, що спрямовані на забезпечення гомеостатичної функції організму. Результати динаміки кооперативної взаємодії окисдантно-антиоксидантних процесів у хворих на рак ПЗ вказують на активацію вільнорадикальних процесів, ПОЛ і пригнічення антиоксидантної системи, які формують розвиток мембранної патології. Динамічна оцінка показників оксидантно-антиоксидантних процесів у хворих ХП і при раку ПЗ має важливе діагностичне значення в диференціації цих патологічних станів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран / Ю. А. Владимиров, Г. Е. Добрецов. — М. : Наука, 1980. — 320 с.
2. Гуревич В. С. Сравнительный анализ двух методов определения СОД / В. С. Гуревич, К. Н. Конторшиков, Л. В. Шатилина // Лаб. дело. — 1990. — № 4. — С. 44 — 47.
3. Дубинина Е. Е. Методы определения активности каталазы / Е. Е. Дубинина, Л. Ф. Ефимов, Л. Н. Сафронова // Лаб. дело. — 1988. — № 8. — С. 16—19.
4. Зайцева О. В. Состояние свободнорадикальных процессов, перекисного окисления липидов и белков при псориазе / О. В. Зайцева, В. И. Жуков, Е. А. Броше // Эксперим. і клін. Медицина. — 2002. — № 4. — С. 86—89.
5. Зайцева О. В. Структурно-функциональное состояние цитоплазматических мембран при субхроническом токсическом воздействии на организм теплокровных животных оксигенированного ксилита Л-655-2-100 / О. В. Зайцева, В. А. Телегин, В. И. Жуков [и др.] // Теоретична і експериментальна медицина. — 2007. — №3. — С. 65 — 68.
6. Косухин А.Б. Экстракция липидов смесью гептан-изопртанол для определения диеновых конъюгатов / А. Б. Косухин, Б. С. Ахметова // Лаб. дело. — 1987. — № 5. — С. 335 — 337.
7. Ломинский А. В. Определение активности ферментов фибринолитической системы с использованием фибриногена, конъюгированного с пероксидазой / А. В. Ломинский, Г. А. Афанасенко, Е. В. Гудкова // Лаб. дело. — 1991. — № 11. — С. 27—31.
8. Меин В. М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В. М. Меин // Лаб. дело. — 1986. — № 12. — С. 724 — 727.
9. Мошков К. А. Определение ферментативной активности и иммунореактивности церулоплазмينا в сыворотке крови человека / К.А. Мошков // Лаб. дело. — 1985. — № 7. — С. 390—395.
10. Федорова Т. К. Реакция с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида в крови методом флюориметрии / Т. К. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Т. Ларская // Лаб. дело. — 1983. — №3. — С. 25—28.

СОСТОЯНИЕ ОКСИДАТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*И. А. Криворучко,
Н. Н. Гончарова,
Н. Н. Тесленко, В. М. Чеведа*

Резюме. Проанализированы результаты исследования свободно радикальных процессов, перекисного окисления липидов и состояния антирадикальной защиты у больных с хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы с механической желтухой и без нее. Динамические изменения показателей в условиях формирования рака поджелудочной железы существенно отличались от аналогичных, которые наблюдались при воспалительных процессах. Анализ полученных данных свидетельствовал об активации свободно-радикальных процессов и системы антирадикальной защиты в условиях развития хронического панкреатита, которые протекали на фоне значительного напряжения адаптационных и защитно-приспособительных механизмов, направленных на обеспечение гомеостатической функции организма. Результаты динамики кооперативного взаимодействия оксидантно-антиоксидантных процессов у больных с раком поджелудочной железы указывали на активацию свободно-радикальных процессов, перекисного окисления липидов и угнетения антиоксидантной системы, которые формировали развитие мембранной патологии. Динамическая оценка показателей оксидантно-антиоксидантных процессов у больных с хроническим панкреатитом и с раком поджелудочной железы имеет важное диагностическое значение в дифференциации этих патологических состояний.

Ключевые слова: *хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, гомеостаз, оксидантно-антиоксидантные процессы.*

THE STATE OF OXIDANT-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS AND PANCREATIC CANCER

*I. A. Krivoruchko,
N. M. Goncharova,
M. M. Teslenko,
V. M. Tcheverda*

Summary. The results of the study free radical processes, lipid peroxidation and antiradical protection status in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer with obstructive jaundice and without it are studied. Dynamic changes of parameters in the formation of pancreatic cancer were significantly different from those that have been observed in inflammatory processes. Analysis of the data showed the activation of free radical processes and systems antiradical protection in the development of chronic pancreatitis, which runs on the background of significant stress adaptation and protective-adaptive mechanisms to ensure homeostatic functions. The results of the dynamics of cooperative interaction of oxidant-antioxidant processes in patients with pancreatic cancer indicates the activation of free radical processes, lipid peroxidation and antioxidant system of oppression that have shaped the development of membrane pathology. Dynamic assessment indicators oxidant-antioxidant processes in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer has important diagnostic value in differentiating these pathological conditions.

Key words: *chronic pancreatitis, pancreatic cancer, homeostasis, oxidant-antioxidant processes.*