



inLibrary.uz

inConference.uz



inScience
through time and space



**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

*Республиканская научно-практическая конференция
с международным участием*

**«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ НАУК И ВОПРОСЫ
ИХ ПРЕПОДАВАНИЯ»**

15 ноября 2023 г.

ТАШКЕНТ - 2023



Республиканская научно-практическая конференция
с международным участием
«Современные аспекты развития фундаментальных наук и вопросы их преподавания»



ВЛИЯНИЕ ЦИТОХРОМА С НА ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Сабирова Р.А.

Ташкентская медицинская академия,
Ташкент, Республика Узбекистан

Шукуров И.Б.

Бухарский государственный медицинский институт имени
Абу Али ибн Сино,
Бухара, Республика Узбекистан

Аннотация. В современных исследованиях этиопатогенеза острого панкреатита определяющую роль приписывают системе цитокинов и их влиянию на формирование синдрома системного воспалительного ответа. При наличии инфекции это может привести к панкреатогенному сепсису, а также к развитию полиорганной недостаточности и фатальным исходам заболевания. Однако, несмотря на значительные успехи в изучении острого панкреатита, его патогенез до сих пор не изучен полностью. Доказана важная роль иммунных механизмов в развитии этого заболевания, но вопрос о том, что играет ведущую роль - чрезмерная иммунная агрессия или иммуносупрессия, адаптивный или врожденный механизм иммунного ответа, - остается открытым.

Ключевые слова: острый панкреатит, цитокины, цитохром с.

Высокая смертность при инфицированном панкреонекрозе непосредственно связана с полиорганной недостаточностью, которая следует за нарушениями гемодинамики [1,2]. Острый панкреатит - полиэтиологическое заболевание.

При моделировании острого панкреатита (ОП) доказано, что в ацинарных клетках происходит активация генов ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора активации тромбоцитов, и содержание соответствующих белков в течение нескольких часов в ткани поджелудочной железы резко увеличивается. Вследствие этого происходит миграция нейтрофилов в очаг поражения через стенку посткапиллярных венул. При этом степень лейкоцитарной инфильтрации поджелудочной железы коррелирует с выраженностью и тяжестью панкреатита [3-7].

Выброс ИЛ-1 β , ФНО- α и ФАТ может активировать лейкоциты в системной циркуляции и эндотелии микроциркуляторного русла печени, легких, селезенки и других органов. Здесь также могут произойти задержка, краевое стояние, миграция и активация лейкоцитов, возникнуть воспалительные инфильтраты и, как следствие, - очаги повреждений



тканей, что клинически проявляется нарушением функции органов вплоть до полиорганной недостаточности [8-14].

Именно в результате эффектов кининов, цитокинов, хемокинов, фактора активирующего тромбоциты, молекул адгезии и других сигнальных молекул при остром панкреатите в течение 2-3-х суток развивается синдром системного воспалительного ответа, который при наличии инфекции проявляется как сепсис [15, 16].

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на 70 половозрелых беспородных крысах-самцах с исходной массой тела 120-140 г., содержащихся на стандартном режиме питания. При проведении экспериментов руководствовались «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985). Острый экспериментальный панкреатит вызывали у крыс по методу П.С. Симоваряна [17]: локальным замораживанием поверхности поджелудочной железы хлористым этилом. Контрольным животным производили только лапаротомию, без замораживания поджелудочной железы. Продолжительность операции составляла в среднем 10-12 минут. Во второй серии экспериментов (20 крыс) изучали корректирующее действие цитохрома с на содержание цитокинов при развитии экспериментального острого панкреатита. Для этого животным контрольной и опытной групп ежедневно в течение 10 дней вводили цитохром с в дозе 0,15 мг в сутки на кг массы тела. Препарат вводили внутримышечно, курс лечения составил 10 дней.

В третьей серии экспериментов, включающей 20 крыс, животным вводили сандостатин в дозировке 0,007 мг на кг массы тела для изучения содержания цитокинов при развитии экспериментального острого панкреатита.

В четвертой серии экспериментов, также с участием 20 крыс, животным одновременно вводили цитохром с и сандостатин для изучения содержания цитокинов в условиях экспериментального острого панкреатита. Животным контрольной и опытной группам ежедневно в течение 10 дней вводили цитохром с в дозе 0,15 мг в сутки на кг массы тела и ингибитор протеаз сандостатин в дозе 0,007 мг на кг массы тела. Эти эксперименты были направлены на оценку влияния этих веществ на развитие и течение острого панкреатита и связанное с ним изменение уровня цитокинов.

Цитохром с является важным малым гем-содержащим белком, который играет ключевую роль в митохондриальном электронно-транспортном цепи. Он отвечает за передачу электронов от цитохром С-редуктазы к цитохром С-оксидазе. Этот процесс происходит между внутренней и внешней мембранами митохондрий, где цитохром С выполняет свою основную функцию в дыхательной цепи, способствуя

производству энергии в клетках. Мешательство, направленные на защиту от активных форм кислорода, могут способствовать кардиопротективному действию при реперфузионном повреждении [19].

Содержание интерлейкинов в сыворотке крови изучали с помощью



производству энергии в клетках [18]. Вмешательства, направленные на защиту от активных форм кислорода, могут способствовать кардиопротективному действию при реперфузионном повреждении [19].

Содержание интерлейкинов в сыворотке крови изучали с помощью иммуноферментного анализа. Уровень (пг/мл) интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) определяли на иммуноферментном анализаторе фирмы «HumaReader HS» (ГЕРМАНИЯ) с использованием набора тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург).

Результаты исследования

В таблице 1 приведены результаты исследования влияния цитохрома с на цитокиновый статус в динамике развития острого панкреатита.

Таблица 1.

Изменение содержания цитокинов в сыворотке крови после лечения животных острым панкреатитом цитохромом с

Показатели	Интактная группа	ОП 7 дней		ОП 10 дней	
		До лечения	После лечения цитохромом с	До лечения	После лечения цитохромом с
Интерлейкин 1 (n=8)	7,0 \pm 0,16	15,1 \pm 1,7	12,2 \pm 0,04	17,3 \pm 0,22	9,9 \pm 0,625
Интерлейкин 2 (n=6)	7,0 \pm 0,44	3,8 \pm 0,07	4,7 \pm 0,06	2,4 \pm 0,05	4,9 \pm 0,17
Интерлейкин 6 (n=6)	7,1 \pm 0,33	16,0 \pm 0,53	10,06 \pm 0,65	18,7 \pm 0,2	11,75 \pm 1,05
TNF-альфа (n=8)	4,5 \pm 0,9	14,6 \pm 0,65	9,75 \pm 0,27	19,1 \pm 0,7	13,6 \pm 0,13

Примечание: во всех случаях $P < 0,05$ по отношению к нелеченой группе.

В исследовании группы с 7-дневным острым панкреатитом было установлено, что лечение цитохромом с приводит к значительному снижению уровней цитокинов интерлейкина-1, интерлейкина-6 и TNF-альфа на 19,2%, 18,38% и 33,22% соответственно по сравнению с группой без лечения. В то же время, уровень интерлейкина-2 в этой группе достоверно повышается на 23,7% по сравнению с нелеченой группой.

В группе с 10-дневным панкреатитом лечение цитохромом с также значительно снизило содержание интерлейкина-1, интерлейкина-6 и TNF-альфа на 42,8%, 37,17% и 28,8% соответственно по сравнению с группой без лечения. Кроме того, в этой группе содержание интерлейкина-2 увеличилось в 2,04 раза по сравнению с нелеченой группой.

Таким образом, лечение цитохромом с экспериментальных животных



с острым панкреатитом способствует нормализации дисбаланса цитокинов, особенно у животных с 10 дневным острым панкреатитом.

Результаты определения содержания цитокинов у животных с острым панкреатитом после введения цитохрома с в достаточном количестве приведены в таблице 2.

Таблица 2

Изменение содержания цитокинов в сыворотке крови...

Республиканская научно-практическая конференция
с международным участием
«Современные аспекты развития фундаментальных
наук и вопросы их преподавания»



с острым панкреатитом способствует нормализации дисбаланса цитокинов, особенно у животных с 10 дневным острым панкреатитом.

Результаты определения содержания цитокинов у животных с острым панкреатитом после введения сандостатина приведены в таблице 2.

Таблица 2

Изменение содержания цитокинов в сыворотке крови после лечения сандостатином животных с острым панкреатитом

Показатели	Интактная группа	ОП 7 дней		ОП 10 дней	
		До лечения	После лечения сандостатином	До лечения	После лечения сандостатином
Интерлейкин 1 (n=8)	7,0±0,16	15,1±0,7	13,6±0,3*	17,3±0,22	10,71±1,2
Интерлейкин 2 (n=6)	7,0±0,44	3,8±0,07	4,4±0,17	2,4±0,05	3,7±0,06
Интерлейкин 6 (n=6)	7,1±0,33	16,0±0,53	12,75±0,52	18,7±0,2	10,2±0,9
TNF-альфа (n=8)	4,5±0,9	14,6±0,65	11,7±1,35	19,1±0,7	14,6±1,47

Примечание: * -P>0,05, в остальных случаях P<0,05 по отношению к нелеченной группе.

Из данных таблицы 2 видно, что лечение сандостатином у животных с 7- и 10-дневным острым панкреатитом приводит к значительному снижению уровней интерлейкина-1, интерлейкина-6 и TNF-альфа. В частности, у животных с 7-дневным острым панкреатитом наблюдалось снижение этих интерлейкинов на 9,9%, 20,32% и 19,87% соответственно по сравнению с нелеченной группой. Кроме того, сандостатин вызвал повышение уровня интерлейкина-2 у этой группы животных на 15,8% по сравнению с нелеченной группой.

У животных с 10 дневным острым панкреатитом после лечения сандостатином понижение интерлейкина-1,-6 и TNF-альфа составило 38,1, 45,46 и 23,56% соответственно, а повышение интерлейкина-2 было равно 54,2%.

Таким образом, сандостатин оказывает положительно нормализующее влияние на содержание цитокинов при остром экспериментальном панкреатите.

Результаты сочетанного влияния цитохрома с и сандостатина на цитокиновый статус в динамике развития острого панкреатита приведено в таблице 3.



Республиканская научно-практическая конференция
с международным участием
«Современные аспекты развития фундаментальных
наук и вопросы их преподавания»

Таблица 3

Изменение содержания цитокинов в сыворотке крови после лечения животных с острым панкреатитом цитохромом с и сандостатином





Таблица 3

**Изменение содержания цитокинов в сыворотке крови после
лечения животных с острым панкреатитом цитохромом с и
сандостатином**

Показатели	Интактная группа	ОП 7 дней		ОП 10 дней	
		До лечения	После лечения цитохромом с и сандостатином	До лечения	После лечения цитохромом с и сандостатином
Интерлейкин 1 (n=8)	7,0±0,16	15,1±0,7	10,15±0,76	17,3±0,22	8,7±1,275
Интерлейкин 2 (n=6)	7,0±0,44	3,8±0,07	6,4±0,9	2,4±0,05	5,1±0,37
Интерлейкин 6 (n=6)	7,1±0,33	16,0±0,53	9,5±1,43	18,7±0,2	8,1±1,13
TNF-альфа (n=8)	4,5±0,9	14,6±0,65	7,36±1,64	19,1±0,7	8,12±0,11

Примечание: во всех случаях $P < 0,05$ по отношению к нелеченой группе.

Из данных таблицы 3 следует, что сочетанное введение цитохрома С и сандостатина животным с 7- и 10-дневным острым панкреатитом приводит к значительному повышению уровня интерлейкина-2: в 1,68 раза для 7-дневного панкреатита и в 2,12 раза для 10-дневного, по сравнению с нелеченной группой. Кроме того, содержание интерлейкина-1, интерлейкина-6 и TNF-альфа достоверно снижается на 32,8%, 40,6% и 49,6% у животных с 7-дневным острым панкреатитом и на 49,7%, 56,7% и 57,5% у животных с 10-дневным острым панкреатитом соответственно.

Заключение

Таким образом, результаты этих исследований указывают на то, что сочетанное введение цитохрома С и сандостатина оказывает более благоприятное корригирующее влияние на цитокиновый статус у животных с острым панкреатитом, чем отдельное введение этих препаратов. Это может представлять интерес для разработки более эффективных методов лечения острого панкреатита.

Библиографические ссылки:

1. Острый панкреатит: Пособие для врачей; Под ред. В.С. Савельева. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2000. – 60 с.

2. Савельев В.С. Острый панкреатит как проблема ургентной хирургии и интенсивной терапии / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Consilium Medicum. – 2000. – Т.9, №2. – С. 16.

3. Hac S. Influence of molecule CD 11b blockade on the course of acute ceruleine pancreatitis in rats / S. Hac, M. Dobosz, J. Kaczor et al. // Exp. Mol. Pathol.

Республиканская научно-практическая конференция
с международным участием
«Современные аспекты развития фундаментальных
наук и вопросы их преподавания»



2. Савельев В.С. Острый панкреатит как проблема ургентной хирургии и интенсивной терапии / В.С.Савельев, М.И.Филимонов, Б.Р. Гельфанд и др. // Consilium Medicum. – 2000. – Т.9, №2. – С. 16.

3. Hac S. Influence of molecule CD 11b blockade on the course of acute ceruleine pancreatitis in rats / S. Hac, M. Dobosz, J. Kaczor et al. // Exp. Mol. Pathol. – 2004. – Vol. 77, №1. – P. 57-65.

4. Rahman, S.H., Menon Kr.V. Macrophage Migration Inhibitory Factor is an Early Marker of Pancreatic Necrosis in Acute Pancreatitis // Offic. J. Int.Hepat.Pancreat. Biliar. Assoc.– 2006.– Vol. 8 (Suppl. 2). – P. 164.

5. Rau, B. Biochemical Severity Stratification of Acute Pancreatitis: Pathophysiological Aspects and Clinical Implication / B. Rau, H. G. Beger, M. K. Schilling. // Intensive care medicine: annual update 2004 / ed. J.-L. Vincent. – Berlin; Heidelberg, 2004. – P. 499-518.

6. Иванов С.В. Лечение острого панкреатита и его осложнений / С.В. Иванов, О.И. Охотников, Г.А. Бондарев и др. – Курск: КГМУ, 2005. – 181 с.

7. Bhatnagar A., Wig J.D., Majumdar S. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis // ANZ J. Surg. – 2003. – Vol. 73, №1-2. – P. 59-64.

8. Paterniti I. Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ agonist GW0742 ameliorates cerulein- and taurocholate-induced acute pancreatitis in mice / I. Paterniti, E. Mazzon, L. Riccardi et al. // Surgery. – 2012. – Vol.152, №1. – P.90-106.

9. Rau.B. Biochemical Severity Stratification of Acute Pancreatitis: Pathophysiological Aspects and Clinical Implication / B. Rau, H. G. Beger, M. K. Schilling. // Intensive care medicine: annual update 2004 / ed. J.-L. Vincent. – Berlin; Heidelberg, 2004. – P. 499-518.

10. Bhatnagar A., Wig J.D., Majumdar S. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis // ANZ J. Surg. – 2003. – Vol. 73, №1-2. – P. 59-64.

11. Варганов М.В., Ситников В.А., Стяжкина С.Н. Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении тяжелоогострого панкреатита // Анналы хир.гепатол. J. – 2008. – Vol. 13, №3. – P. 216.

12. Горский В.А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита / В.А. Горский В.А. Индароков М.А. Агапов и др. // Анналы хир.гепатол. – 2009. – Vol. 14, №3. – P. 85-91.

13. Шабанов В.В. Роль цитокинов и других сигнальных молекул в патогенезе острого панкреатита // Вестн. РАМН. – 2003. – №9. – С. 44-47.

14. Cheng S., He S., Zhang J.S. The role of alveolar macrophage activation in rats with lung injury associated with acute necrotizing pancreatitis // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. – 2002. – Vol. 40, №8. – P. 609-612.

15. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. – М.: МИА, 2008. – 264 с.



Республиканская научно-практическая конференция
с международным участием
«Современные аспекты развития фундаментальных
наук и вопросы их преподавания»

16. Иванов С.В. Лечение острого панкреатита и его осложнений / С.В. Иванов, О.И. Охотников, Г.А. Бондарев и др. – Курск: КГМУ, 2005. – 181 с.;
Затевахин И.И. Панкреонекроз: диагностика, прогнозирование и лечение / И.И. Затевахин, М.Ш. Цициашвили, М.Д. Будурова и др. – М., 2007. – 223 с.



Республиканская научно-практическая конференция
с международным участием
«Современные аспекты развития фундаментальных
наук и вопросы их преподавания»

16. Иванов С.В. Лечение острого панкреатита и его осложнений / С.В. Иванов, О.И. Охотников, Г.А. Бондарев и др. – Курск: КГМУ, 2005. – 181 с.;
Затевахин И.И. Панкреонекроз: диагностика, прогнозирование и лечение /
И.И. Затевахин, М.Ш. Цициашвили, М.Д. Будурова и др. – М., 2007. – 223 с.

17. Симоварян П.С., Тименина Р.С. Показатели жиру-углеводного обмена при экспериментальном панкреатите // Патол. Физиол. Иэксп. Тер.-М.: Медицина.-1973.-№2.-С.59-62).

18. Pharmacological cholinergic stimulation as a therapeutic tool in experimental necrotizing pancreatitis / L. Schneider, B. Jabrailova, H. Soliman et al. // Pan-creas. – 2014. – Vol.43, №1. – P.41-46.

19. Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ agonist GW0742 ameliorates cerulein- and taurocholate-induced acute pancreatitis in mice / I. Paterniti, E. Mazzon, L. Riccardi et al. // Surgery. – 2012. – Vol.152, №1. – P.90-106.

Республиканская научно-практическая конференция
с международным участием
«Современные аспекты развития фундаментальных
наук и вопросы их преподавания»



СОДЕРЖАНИЕ

M.I. Abdullayeva, F.X. Inoyatova, U. Jbayev, O. Matchanov. Eksperimental jigar yog'li gepatozida shikastlanish sindromlarini korreksiyalash	3
Z D Allaniyazova N M Yuldashov T T Adilbekov P R Usmanov	