

УДК: 577.352.38:615.235:616.36-008.811.6]-092.9

**Л. С. Кизюкевич, И. Э. Гуляй, И. Л. Кизюкевич, О. А. Дрициц,
Ю. Г. Амбрушкевич, О. И. Левэ, В. П. Андреев, А. А. Дешук,
И. И. Коляда, А. В. Гурин**

*Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

**СОСТОЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ
И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В ПЕЧЕНИ КРЫС С 72-ЧАСОВЫМ
ПОДПЕЧЕНОЧНЫМ ОБТУРАЦИОННЫМ ХОЛЕСТАЗОМ НА ФОНЕ
ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛЦИСТЕИНА**

Введение

В последние годы в области экспериментальной и клинической медицины проводятся многочисленные исследования, посвященные изучению структурно-функциональных изменений во внутренних органах при развитии холестаза, ряд из них касается изменений и со стороны печеночной паренхимы [1–4]. В настоящее время перспективными являются исследования для поиска и разработки новых эффективных антиоксидантов, способных оказывать не только прямое антиоксидантное действие, но и воздействовать на генетически детерминированные механизмы регуляции редокс-гомеостаза. В данном случае представляет несомненный интерес выяснение патофизиологического влияния ацетилцистеина (АЦЦ), обладающего выраженными антиоксидантными, антимикробными, противовоспалительными, детоксикационными, цитопротекторными и иммуномодулирующими свойствами [5–6], на состояние свободнорадикальных процессов в тканях внутренних органов, в частности печени [7] в динамике экспериментальной внепеченочной механической желтухи, что придает данной проблеме особую актуальность.

Цель

Изучить влияние АЦЦ на активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты в печени крыс спустя 72 часа от начала моделирования подпеченочного обтурационного холестаза.

Материалы и методы исследования

Эксперимент выполнен в соответствии с Хельсинской Декларацией о гуманном отношении к животным. В работе использован материал от 16 беспородных белых крыс самцов массой 230 ± 30 г. У опытных животных ($n = 8$) под эфирным наркозом обтурационный подпеченочный холестаз, продолжительностью 72 часа, моделировали путем перевязки общего желчного протока (ОЖП) в его проксимальной части, области впадения в последний долевых печеночных протоков, с последующим его пересечением между двумя шелковыми лигатурами. У крыс контрольной группы ($n = 8$) производилась ложная операция (ОЖП оставался интактным). Опытные животные ежедневно в течение 7 дней до моделирования холестаза ежедневно получали инъекции АЦЦ (внутрибрюшинно, 40 мг/кг; 20 % раствор по 5 мл в ампулах; производитель – РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь). Контрольным крысам вводилось адекватное количество плацебо. Все оперированные животные содержались в индивиду-

альных клетках со свободным доступом к воде и пище. В конце опытного срока после предварительного эфирного наркоза животных декапитировали. В гомогенатах печени активность свободнорадикальных процессов оценивали путем определения содержания диеновых конъюгатов (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК) при помощи спектрофлуометра СМ2203 «СОЛАР» (Беларусь) [И. А. Волчегорский и др. 1989 (8)]. Уровень малонового диальдегида (МДА) определяли при помощи спектрофотометра РV1251С «СОЛАР» (Беларусь) [В. С. Камышников, 2002 (9)]. Состояние компонентов антиоксидантной защиты оценивали на спектрофлуометре СМ2203 «СОЛАР» (Беларусь) по содержанию α -токоферола и ретинола по методу S. L. Taylor [10]. Концентрацию восстановленного глутатиона определяли по методу J. Sedlak [11]. Для определения активности каталазы использовали метод М. А. Королук [12].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного обеспечения Prism v.8.0 (GraphPad, США). Нормальность распределения выборки оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Для выявления статистической значимости отличий между экспериментальными группами использовали двухвыборочный непарный t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных и равенства дисперсий выборок, либо тест Манна-Уитни в обратном случае. Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что в гомогенатах ткани печени опытных животных лишь незначительно ($p < 0,5$) возрастает содержание ДК, почти в 2 раза ($p < 0,0001$) увеличивается концентрация ТК (рис. 1, рис. 2). Параллельно с этим почти в 1,3 раза ($p < 0,0001$) снижается содержание МДА – конечного продукта ПОЛ, важнейшего показателя активности процессов пероксидации и маркера степени эндогенной интоксикации (рис. 3).

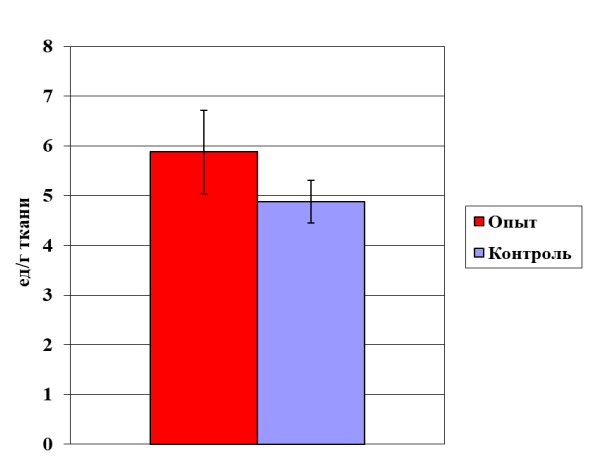


Рисунок 1 – влияние ацетилцистеина на концентрацию ДК в печени крыс с 72-часовым экспериментальным подпеченочным холестазом

Секция «Медико-биологические науки»

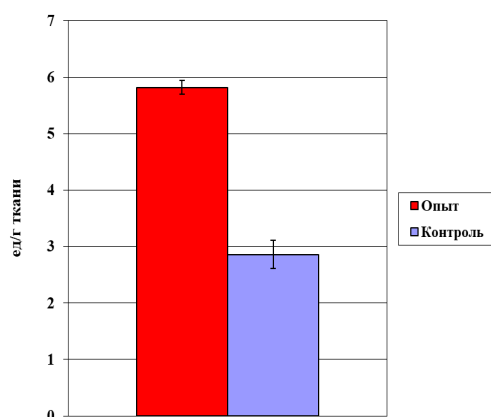


Рисунок 2 – влияние ацетилцистеина на концентрацию ТК в печени крыс с 72-часовым экспериментальным подпеченочным холестазом

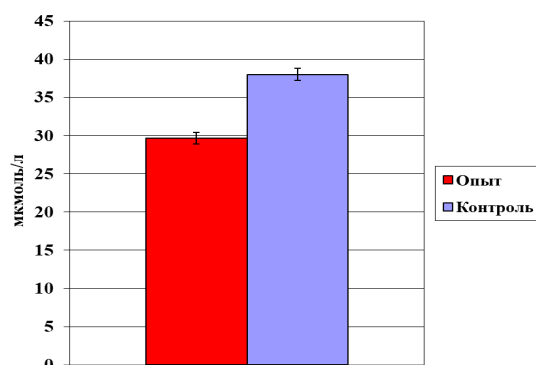


Рисунок 3 – снижение концентрации МДА в печени крыс с 72-часовым экспериментальным подпеченочным холестазом на фоне применения ацетилцистеина

Все это на фоне применения АЦЦ сопровождается угнетением антиоксидантной защиты в изучаемом органе: в 2,6 раза уменьшается содержание ретинола, в 1,5 раза – концентрация основного внутриклеточного антиоксиданта (восстановленного глутатиона), в 1,25 раза активности каталазы, при этом в 1,4 раза возрастает содержание α -токоферола (Таблица).

Таблица – показатели антиоксидантной защиты в печени крыс через 72 часа от начала моделирования обтурационного холестаза на фоне применения АЦЦ ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Опыт
Восстановленный глутатион (ммоль/г ткани)	324,09 \pm 1,78	218,14 \pm 1,86***
Каталаза (ммоль H ₂ O ₂ /мин/г ткани)	141,39 \pm 0,72	112,91 \pm 2,68***
α -токоферол (мкмоль/л)	101,29 \pm 3,39	146,73 \pm 2,94***
Ретинол (мкмоль/л)	22,979 \pm 0,76	8,91 \pm 0,53***

Примечание: ***показатель достоверности $p < 0,0001$;

Выводы

Таким образом, анализ результатов исследования показателей ПОЛ и антиоксидантной защиты в печени крыс с 72-часовым холестазом, получавших АЦЦ, позволил установить, что на данной стадии развития холестаза применение данного препарата позволяет несколько стабилизировать процессы – на фоне значительного снижения содержания МДА (конечного продукта ПОЛ, важнейшего показателя активности процессов перекисидации и маркера степени эндогенной интоксикации свободнорадикального окисления), значительно возрастает лишь содержание ТК, что сопровождается истощением запасов мощных антиоксидантов и цитопротекторов (восстановленного глутатиона, ретинола и активности каталазы), играющих ключевую роль в снижении активности свободно-радикального окисления липидов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дричиц, Ю. Г. Характер изменений маркера цитолитического синдрома печеночной паренхимы при моделировании 10-суточного разноуровневого обтурационного холестаза / Ю. Г. Дричиц, Л. С. Кизюкевич // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой научно-практической конференции. г. Гродно, 26 янв. 2023 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. И. Г. Жук. – Гродно : ГрГМУ, 2023. – Электрон. текст. дан. (объем 5,9 Мб). – С. 128–129.
2. Кизюкевич, Л. С. Характер изменений коэффициента де Ритиса в условиях хронического обтурационного подпеченочного холестаза // Л. С. Кизюкевич, Ю. Г. Дричиц // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой научно-практической конференции г. Гродно, 26 янв. 2023 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. И. Г. Жук. – Гродно : ГрГМУ, 2023. – Электрон. текст. дан. (объем 5,9 Мб). – С. 173–174.
3. Кизюкевич, Л. С. Токсическая энзимопатия в остром периоде обтурационного подпеченочного холестаза // Л. С. Кизюкевич, Ю. Г. Дричиц // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой научно-практической конференции, 26 января 2023 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. И. Г. Жук. – Гродно : ГрГМУ, 2023. – Электрон. текст. дан. (объем 5,9 Мб). – С. 172–173.
4. Дричиц, Ю. Г. Цитолитический синдром печеночной паренхимы спустя 72 часа от начала моделирования разноуровневого обтурационного холестаза / Ю. Г. Дричиц, Л. С. Кизюкевич // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой научно-практической конференции, 26 янв. 2023 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. И. Г. Жук. – Гродно : ГрГМУ, 2023. – Электрон. текст. дан. (объем 5,9 Мб). – С. 130–131.
5. Schwalfenberg, G. K. N-Acetylcysteine: A Review of Clinical Usefulness (an Old Drug with New Tricks) / G. K. Schwalfenberg // J. Nutr. Metab. – 2021. – Vol. 2021. – Art. 9949453.
6. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches / I. E. Dhouib [et al.] // Life Sci. – 2016. – Vol. 151. – P. 359-363.
7. Влияние ацетилцистеина на характер изменений процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты в печени крыс при 24-часовом подпеченочном обтурационном холестазе / Л. С. Кизюкевич [и др.] // Актуальные проблемы медицины : сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, г. Гомель, 13 ноября 2024 года / И. О. Стома [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2024. – Вып. 25. – Т. 2. – С. 130–133.
8. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан – изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127–131.
9. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 2-е изд. – Мн. : Беларусь, 2002. – Т. 1. – 465 с.
10. Taylor, S. L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis / S. L. Taylor, M. P. Lamden, A. L. Tappel // Lipids. – 1976. – Vol. 11, № 7. – P. 530–538.
11. Sedlak, J. Estimation of total, protein-bound, and protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent / J. Sedlak, R.N. Lindsay // Anal. Biochem. – 1968. – Vol. 25. – № 1. – P. 192–205.
12. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19. ивности каталазы / М. А. Королюк [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.