

DOI: 10.21802/artm.2025.4.36.17

УДК 616-092+616.24+616-018.2+616.37-002+616-08+616-092.9

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Л.М. Заяць, О.В. Пасічник

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патофізіології,**м. Івано-Франківськ, Україна*

ORCID ID: 0000-0003-3265-1273, Scopus ID: 6603246563, e-mail: patfisiology@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0005-0272-2378, e-mail: opasichnyk@ifnmu.edu.ua

Резюме. На сьогодні гострий панкреатит (ГП) залишається актуальною проблемою сучасної медицини і має виражену тенденцію до зростання. Метою нашого дослідження було вивчення динаміки маркерів ендогенної інтоксикації у сироватці крові щурів при експериментальному ГП.

Модель ГП відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення 20 % розчину L-аргініну “Sigma” Chemical Co (USA) у сумарній дозі 5 г/кг з одноденним інтервалом. Тварини контрольної групи отримували внутрішньоочеревинно еквівалентну дозу ізотонічного розчину натрію хлориду. У сироватці крові визначали вміст молекул середньої маси (МСМ) на довжині хвиль 254 нм і 280 нм через 1, 6, 12, 24 год після ін’єкції розчину L-аргініну. Детекція фракцій МСМ проводилася на спектрофотометрі «СФ-46». Для оцінки достовірності змін показників у динаміці (1, 6, 12 та 24 год) в межах кожної групи використовували непараметричний метод для трьох і більше вибірок – дисперсійний аналіз Фрідмана та коефіцієнт конкордантності Кендала (Friedman ANOVA and Kendall Coefficient of Concordance).

За результатами біохімічних досліджень сироватки крові у тварин з експериментальним ГП спостерігається підвищення вмісту обох фракцій МСМ відносно показників контрольних груп тварин на всіх етапах експерименту. Зокрема, вміст МСМ₂₅₄ зріс через 1 год на 19,3 %, через 6 год – на 38,3 %, через 12 год – на 78,2 %, через 24 год – на 151,3 %. Водночас відмічається збільшення у сироватці крові МСМ₂₈₀. Так, через 1 год концентрація МСМ₂₈₀ у сироватці крові була підвищена на 11,5 %, через 6 год – на 29,4 %, через 12 год – на 64,2 % і через 24 год – на 73,1 % порівняно з показниками контрольної групи тварин.

Експериментальний гострий панкреатит супроводжується підвищенням рівня ендогенної інтоксикації, про що свідчить збільшення у сироватці крові вмісту обох фракцій молекул середньої маси. Ступінь вираженості ендогенної інтоксикації залежить від тривалості дії ендогенного чинника.

Ключові слова: експериментальний гострий панкреатит, молекули середньої маси.

Вступ. На сьогодні гострий панкреатит (ГП) залишається актуальною проблемою сучасної медицини і має виражену тенденцію до зростання [2, 6-8]. Відповідно до літературних джерел патогенез багатьох захворювань супроводжується розвитком синдрому ендогенної інтоксикації [3, 9, 14], яка значною мірою визначає тяжкість патологічного процесу.

За літературними даними молекулярним маркером ендогенної інтоксикації є молекули середньої маси (МСМ), які становлять клас сполук із молекулярною масою від 300-500 до 5000 дальтон [5, 11, 12]. Основну частину МСМ складають продукти катаболізму пептидів, білків, що містять ланцюгові та ароматичні амінокислоти [1, 5, 11, 15].

Численними клінічними й експериментальними дослідженнями [1, 5] встановлено, що МСМ пригнічують процеси біосинтезу білка, тканинне дихання та окисне фосфорилування, змінюють проникність мембран і мембранний транспорт, зменшують функціональну активність імунокomпетентних клітин.

Мета дослідження – вивчити динаміку маркерів ендогенної інтоксикації у сироватці крові лабораторних щурів при індукованому гострому панкреатиті.

Об’єкт і методи дослідження. Дослідження виконано на 88 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г. Тварин поділили на три групи: інтактну (n=10), контрольну (n=40) та дослідну з відтвореною моделлю гострого панкреатиту (n=38). Патологію

індукували внутрішньоочеревинним введенням 20 % розчину L-аргініну (“Sigma” Chemical Co., USA) у загальній дозі 5 г/кг з інтервалом в 1 годину [16]. Тваринам контрольної групи вводили еквівалентний об’єм ізотонічного розчину натрію хлориду.

Утримання лабораторних тварин і виконання експериментів здійснювали згідно з вимогами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в наукових цілях» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2013). Усі процедури проводили під загальною анестезією тіопенталом натрію в дозі 60 мг/кг маси тіла. Для біохімічних досліджень забір крові здійснювали через 1, 6, 12 і 24 год після ін’єкції L-аргініну.

Вміст МСМ визначали за модифікованим методом [13]. Метод заснований на осадженні білків сироватки крові 10 % розчином трихлороцтової кислоти та кількісному визначенні середньомолекулярних пептидів у супернатанті, отриманому центрифугуванням. Визначення фракцій МСМ здійснювали за допомогою спектрофотометра «СФ-46» із довжинами хвиль 254 нм (для ідентифікації ланцюгових амінокислот) та 280 нм (для ароматичних амінокислот). Отримані результати виражали у відносних (умовних) одиницях оптичної щільності.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням програми STATISTICA

10. На першому етапі кількісні показники перевіряли на відповідність типу розподілу за критерієм Шапіро–Уїлка. Оскільки більшість даних підпадала під нормальний розподіл, для характеристики центральної тенденції використовували середнє арифметичне зі стандартною похибкою ($M \pm m$). Для оцінки значущості відмінностей між контрольною та експериментальною групами і перевірки нульової гіпотези застосовували параметричний t-тест (критерій Стьюдента). Для аналізу змін показників у динаміці (1, 6, 12 і 24 год) всередині кожної групи використовували непараметричні методи – дисперсійний аналіз Фрідмана та коефіцієнт конкордантності Кендалла.

Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз отриманих результатів біохімічного дослідження показав, що вже через 1 год після моделювання ГП фіксується достовірне ($p < 0,001$) збільшення концентрації обох фракцій МСМ254 (табл.1, рис.1) і МСМ280 (табл.1, рис.1) у сироватці крові відносно контрольної групи тварин.

Встановлено, що на цей період дослідження вміст середньомолекулярних пептидів у сироватці крові, який визначали при довжині хвилі $\lambda = 254$ нм, зростає на 19,3 % у порівнянні з показниками контрольної групи тварин. Також з'ясувалося збільшення рівня фракції середньомолекулярних пептидів на 11,5 %, яку визначали при довжині хвилі $\lambda = 280$.

Таблиця 1

Вміст МСМ254 у сироватці крові щурів при експериментальному гострому панкреатиті

Група	1 год.		6 год.		12 год.		24 год.		p ₂
	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m	
Дослідна	0,371*	0,002	0,430*	0,003	0,556*	0,008	0,794*	0,006	<0,001
Контрольна	0,311	0,004	0,311	0,002	0,312	0,002	0,316	0,001	>0,05
p ₁	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		x
Інтактні	0,318±0,003								

Примітка: 1. p₁ – статистична значущість відмінностей між показниками дослідної та контрольної груп.

2. p₂ – статистична значущість змін показників у межах однієї групи в динаміці.

3. * – статистично значуща різниця порівняно з інтактною групою.

Через 6 год дослідження після моделювання ГП рівень МСМ254 у сироватці крові зростав на 38,3 % ($p < 0,001$) відносно показників контрольної групи тварин. У цей період експерименту спостерігалося також підвищення пулу МСМ280 у сироватці крові на 29,4 % ($p < 0,001$) відносно контролю.

Зі збільшенням терміну дослідження (12 год) у сироватці крові фракції МСМ254 дослідних тварин збільшився на 78,2 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками контрольної групи тварин. Зміни аналогічного характеру відмічалися при дослідженні фракції МСМ280. При цьому рівень МСМ280 у сироватці крові зростав на 64,2 % відносно контрольної групи тварин. Максимальне збільшення у сироватці крові показників обох фракцій середньомолекулярних пептидів виявляється через 24 год після моделювання ГП. Вміст у сироватці крові МСМ254 зростав на 151,3 % ($p < 0,001$) у порівнянні з показниками контрольної групи тварин, і на 73,1 % ($p < 0,001$) був більшим у порівнянні з показниками попереднього терміну експерименту (12 год).

Аналогічні зміни виявлялися у сироватці крові при дослідженні фракції МСМ280 (табл. 2, рис. 2). Концентрація даних середньомолекулярних пептидів істотно перевищувала контрольний рівень на

121,3 % ($p < 0,001$) і на 57,1 % ($p < 0,001$) була більшою порівняно з 12 год експерименту.

Отримані нами результати свідчать про порушення метаболічних процесів за умов експериментального ГП, що проявляються в різному ступені ендогенної інтоксикації. Встановлено, що на всіх досліджуваних етапах експерименту у сироватці крові визначаються достовірні зміни показників середньомолекулярних пептидів у порівнянні з даними контрольної групи тварин. Динаміка концентрації обох фракцій МСМ вказує на однонаправлені зміни середньомолекулярних пептидів. Найбільший ступінь вираження ендогенної інтоксикації визначається на 24-у год. Зміни аналогічного характеру у сироватці крові відмічає низка інших авторів при різних патологічних станах [4, 5, 10, 11].

Висновки. Гострий експериментальний панкреатит супроводжується підвищенням рівня ендогенної інтоксикації, про що свідчить збільшення у сироватці крові вмісту обох фракцій молекул середньої маси. Ступінь вираженості ендогенної інтоксикації залежить від тривалості дії ендогенного чинника.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Таблиця 2

Вміст МСМ280 у сироватці крові щурів під час експериментального гострого панкреатиту

Група	1 год.		6 год.		12 год.		24 год.		p ₂
	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m	
Дослідна	0,291*	0,002	0,339*	0,002	0,427*	0,002	0,571*	0,003	<0,001
Контрольна	0,261	0,002	0,262	0,002	0,260	0,001	0,258	0,001	>0,05
p ₁	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001		x
Інтактні	0,256±0,003								

Примітка: 1. p₁ – статистична значущість відмінностей між показниками дослідної та контрольної груп.

2. p₂ – статистична значущість змін показників у межах однієї групи в динаміці.

3. * – статистично значуща різниця порівняно з інтактною групою.

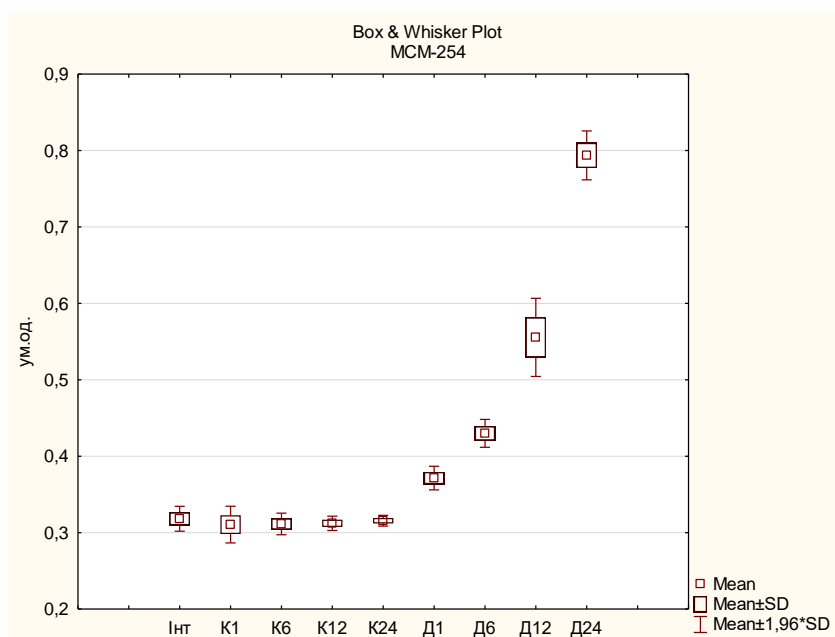


Рис. 1 Динаміка вмісту MCM254 у сироватці крові щурів під час експериментального гострого панкреатиту

Примітка: групи тварин: Інт – інтактна; К – контрольна; Д – дослідна. 1, 6, 12, 24 – години дослідження.

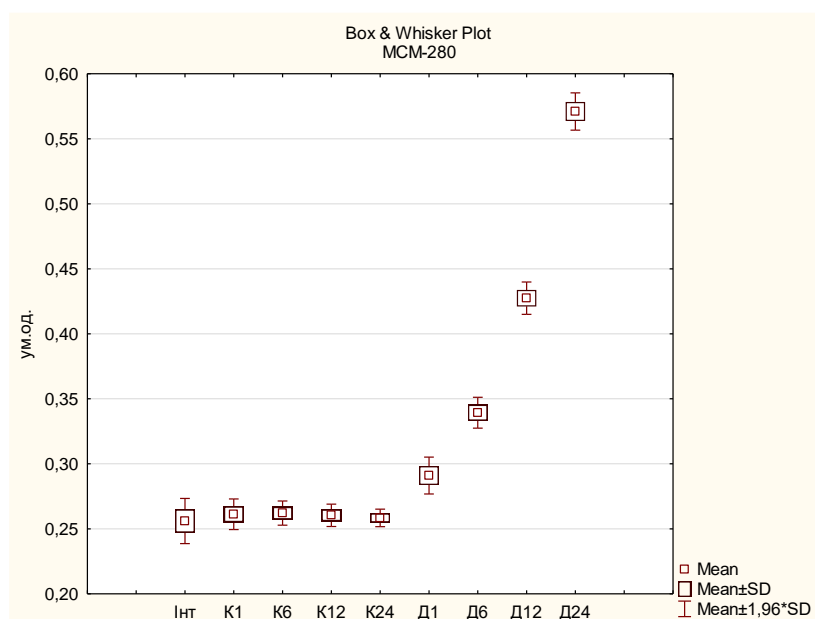


Рис. 2 Динаміка вмісту MCM280 у сироватці крові щурів під час експериментального гострого панкреатиту

Примітка: групи тварин: Інт – інтактна; К – контрольна; Д – дослідна. 1, 6, 12, 24 – години дослідження.

References:

- Babinets LS, Sabat ZI, Shayhen OR, Zemlyak OS. Syndrom endohennoyi intoksykatsiyi pry khronichnomu pankreatyti ta komorbidnykh stanakh. *Liky Ukrainy plyus*. 2017; 3(32):27-29. [in Ukrainian]
- Gao L, Dong X, Gong W, Huang W, Xue J, Zhu Q, et al. Acinar cell NLRP3 inflammasome and gasdermin D (GSDMD) activation mediates pyroptosis and systemic inflammation in acute pancreatitis. *British journal of pharmacology*. 2021; 178(17):3533-3552. Available from: <https://doi.org/10.1111/bph.15499>
- Kostyuk OA, Denefil OV. Znachennia molekuly serednoi masy v prohnostychnii otsyntsi etanolovoho uskodzhennia pechinky V shchuriv iz riznoiu emotsiinistiu. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen*. 2021. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11671> [in Ukrainian]
- Kozak DV. Dynamika syndromu endohennoi intoksykatsii v umovakh politravmy ta yoho korektsiia karbatsetamom. *Zdobutky klinichnoi i*

- eksperymentalnoi medytsyny. 2015; 23(2-3). Rezhym dostupu: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2015.v23.i2-3.5238>. [in Ukrainian]
5. Kramar SB, Nebesna ZM, Stravska MIa, Soroka YuV, Stravskiy TIa. Dynamika zmin biolohichnykh markeriv endotoksemii v umovakh eksperymentalnoi termichnoi travmy ta yii korektsii. *Vistnyk problem biolohii i medytsyny*. 2019; 4:2(154):116-120. Rezhym dostupu: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-116-120>. [in Ukrainian]
 6. Liu Z, Qi M, Tian S, Yang Q, Liu J, Wang S, et al. Ubiquitin-Specific Protease 25 Aggravates Acute Pancreatitis and Acute Pancreatitis-Related Multiple Organ Injury by Destroying Tight Junctions Through Activation of The STAT3 Pathway. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; (9). <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.806850>
 7. Peng G, Yalan L, Chukwuemeka SO, Haiyang C, Liu J, Guixin Z, et al. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy Biomed Pharmacother.* 2020; 132:110770. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110770>
 8. Petrushenko VV, Stolyarchuk OV. Oksydatyvnyi stres u khvorykh na hostryi pankreatyt: asosiatsiia iz syndromom systemnoi zapalnoi vidpovidi ta orhannoi dysfunktsiieiu. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2016; 5(76). <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.76.2016.76446> [in Ukrainian]
 9. Pramod KG, Vijay PS, Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019; 156(7). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.041>.
 10. Reheda MS, Olekshiy PV, Hayduchok IH. Otsinka vplyvu tiotsetamu na riven endohennoi intoksykatsii za umov formuvannia eksperymentalnoho paradontytu ta immobilizatsiinoho stresu. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny*. 2023; 4(74). Rezhym dostupu: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo10418158> [in Ukrainian]
 11. Servatovych AM, Hudyma AA. Dynamika pokaznykiv endohennoi intoksykatsii v period piznykh proiaviv travmatychnoi khvoroby pislia kranioskeletalnoi travmy ta efektyvnist yikh korektsii fitozborom. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymentalnoyi medytsyny*. 2016; (1):58-63. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2016.v25.i1.6020>. [in Ukrainian]
 12. Shepanskiy BF. Stan endohennoi intoksykatsii za umov rozvytku eksperymentalnoi bronkhialnoi astmy. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*. 2018; 17(1):113-116. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XVII.1.63.2018.21> [in Ukrainian]
 13. Shkrobot LV. Dynamika pokaznykiv endohennoi intoksykatsiiv pry modelyuvanni hostroyi tonkokyshkovoyi neprokhidnosti u shchuriv ta pry zastosuvanni riznykh metodiv yiyi khirurhichnoyi korektsiiv. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymentalnoyi medytsyny*. 2012; (2):225. [in Ukrainian]
 14. Verba RI. Syndrom endohennoi intoksykatsii v shchuriv iz hostryim poshyrenym perytonitom na tli merkazolilindukovanoho hipotyreozy. *Medychna ta klinichna khimiya*. 2017; 19(2):12-18. [in Ukrainian]
 15. Zaiats LM, Fedorchenko YuV. Vmist molekul serednoi masy u krovi shchuriv za umov rozvytku streptozototsyn-indukovanoho diabetu. *Aktualni problemy transportnoi medytsyny*. 2022; 4(70). Rezhym dostupu: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7495318>. [in Ukrainian]
 16. Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *The Journal of nutrition*. 1984; 114(3):467-471. <https://doi.org/10.1093/jn/114.3.467>.

UDC 616-092+616.24+616-018.2+616.37-002+616-08+616-092.9

DYNAMICS OF ENDOGENOUS INTOXICATION MARKERS DURING THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL ACUTE PANCREATITIS

L.M. Zaiats, O.V. Pasichnyk

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Pathophysiology,
Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0000-0003-3265-1273,
Scopus-Author ID: 6603246563,
e-mail: patfisiology@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0009-0005-0272-2378,
e-mail: opasichnyk@ifnmu.edu.ua*

Abstract. Today, acute pancreatitis (AP) remains a pressing problem of modern medicine and has a pronounced tendency to increase. The aim of our study was to study the dynamics of markers of endogenous intoxication in the blood serum of rats with experimental AP.

AP was induced by intraperitoneal administration of a 20 % L-arginine solution (“Sigma” Chemical Co., USA) at a cumulative dose of 5 g/kg, delivered in two injections one hour apart. Control animals received an equivalent volume of isotonic sodium chloride solution intraperitoneally. The content of medium-mass molecules (MMM) at the wavelengths of 254 nm and 280 nm was determined at 1, 6, 12, and 24 hours after the injection of the L-arginine solution. Detection of MMM fractions was carried out on a spectrophotometer “SF-46”. To assess the reliability of data changes in dynamics (1, 6, 12, and 24 h) within each of the comparison groups, a non-parametric method was used for three or more comparison groups — Friedman analysis of variance and Kendall’s coefficient of concordance (Friedman ANOVA and Kendall Coefficient of Concordance).

The biochemical studies of blood serum showed that in animals with experimental AP, an increase in both fractions of MMM was observed compared to the values of the control groups of animals at all stages of the experiment. It was established that already 1 hour after the simulation of AP, an increase in medium-mass peptides in blood serum was observed, which were determined at a wavelength of 254 nm by 19.3 % compared to the values of the control group of animals. There was also an increase in the level of the fraction of MMM by 11.5 %, which was determined at the wavelength of 280 nm. After 6 hours of research, the level of MMM₂₅₄ in blood serum increased by 38.3 % (p<0.001), and MMM₂₈₀ increased by 29.4 % (p<0.001) relative to the control.

With an increase in the study period (12 hours) in the blood serum of experimental animals, the MMM254 fraction increased by 78.2 % ($p < 0.001$), and the MMM280 fraction by 64.2 % ($p < 0.001$), relative to the control group of animals. The maximum increase in the blood serum of both fractions of MMM was detected 24 hours after AP modeling. In particular, the content of MMM254 in the blood serum increased by 151.3 % ($p < 0.001$) compared to the values of the control group of animals and by 73.1 % ($p < 0.001$) higher compared to the indicators of the previous period of the experiment (12 hours). Similar changes were detected in the blood serum when studying the MMM280 fraction. The concentration of these MMM significantly exceeded the control level by 121.3 % ($p < 0.001$) and was by 57.1 % ($p < 0.001$) higher compared to 12 hours of the experiment.

Our results indicate disturbances in metabolic processes under conditions of experimental acute pancreatitis, manifested in varying degrees of endogenous intoxication. The dynamics of the concentration of both medium-mass molecule fractions indicate unidirectional changes in medium-molecular peptides. Consequently, acute pancreatitis in experimental settings is associated with elevated levels of endogenous intoxication, as indicated by an increase in the concentrations of both fractions in the blood serum. The degree of severity of endogenous intoxication depends on the duration of the endogenous factor.

Keywords: experimental acute pancreatitis, medium-mass molecules.

Conflict of interest: absent.

Стаття надійшла в редакцію 22.09.2025 р.
Стаття прийнята до друку 17.11.2025 р.