

*На правах рукописи*

**РОМАШЕНКО Артем Викторович**

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ И  
СПОСОБЫ ИХ ВОЗМОЖНОЙ КОРРЕКЦИИ**

1.5.4. Биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Краснодар – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** доктор биологических наук, профессор  
**Микашинович Зоя Ивановна.**

**Официальные оппоненты:**

**Терехина Наталья Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра биологической химии, заведующая кафедрой;

**Эльбекьян Карине Сергеевна**, доктор биологических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей и биологической химии, заведующая кафедрой.

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 14 февраля 2024 года в 13.00 час. на заседании диссертационного совета 21.2.014.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) (350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4, тел. (861)2625018).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и официальном сайте (<http://www.kσμα.ru>) ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 202\_ г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета 21.2.014.02  
доктор медицинских наук,  
профессор



Лапина Наталья Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Известно, что поджелудочная железа является уникальным органом, выполняющим ряд важных функций. Нарушение ее работы приводит к сбою функционирования важных органов и систем, а именно к нарушению работы желудочно-кишечного тракта, развитию панкреатита, сахарного диабета и ряда сопутствующих заболеваний (Żorniak M., Sirtl S., Mayerle J. [et al.], 2020).

Актуальность проблемы панкреатита алкогольной этиологии, как одной из самых распространенных форм, обусловлена не только ростом заболеваемости и высокой летальностью, но и трудностями диагностики, нежеланием пациентов признавать пристрастие к алкоголю, нечеткими представлениями о механизмах возникновения и развития данной патологии (Косюра С.Д., Ильченко Л.Ю., Сторожаков Г.И. [и др.], 2012; Белякова С.В., 2019; Rasineni K., Srinivasan M.P., Balamurugan A.N. [et al.], 2020). По данным статистики на тысячу населения Земли один человек страдает патологией поджелудочной железы различного генеза (Lévy P., Domínguez-Muñoz E., Imrie C. [et al.], 2014; Шевченко Е.А., Потемина Т.Е., Успенская О.А. [и др.], 2015; Белякова С.В., 2019).

На сегодняшний день имеется представление о том, что регулярное употребление алкоголя приводит к формированию токсического панкреатита, сопровождающегося внутриорганной патологией. Но природа повреждающего фактора и взаимосвязь органных нарушений в патогенезе формирования токсического панкреатита окончательно не выяснены (Окулова И.И., Шимов К.И., Исмаилов А.М. [и др.], 2017; Красовский В.С., Масютина С.М., 2018).

В этой связи экспериментальное моделирование повреждений поджелудочной железы представляется перспективным для решения многих насущных вопросов, хотя разработка таких экспериментальных моделей является сложной задачей.

В современной литературе авторами представлены различные методики. Наиболее популярные модели с применением химических веществ не являются естественными для человека (Дорошкевич С.В., Дорошкевич Е.Ю., 2009; Летуновский А.В., Микашинович З.И., Панькина Н.С., 2010; Ошмянская Н.Ю., Галинский А.А., Гайдар Ю.А., 2014).

Другой подход связан с использованием рационов, содержащих экзогенный холестерол, искусственно повышающий его содержание в крови экспериментальных животных (Можейко Л.А., 2019). Наиболее перспективным является воспроизведение токсического панкреатита на фоне провокации высокоэнергетической диетой, вызывающей эндогенную гиперхолестеринемию, позволяющую получить адекватную картину патобиохимических сдвигов. В свою очередь это необходимо для разработки схем метаболической коррекции с учетом степени выраженности структурно-функциональных нарушений и атеросклеротического компонента, которые сопровождают процесс воспаления.

**Степень разработанности темы.** Ряд авторов указывает на взаимосвязь нарушений функционального состояния печени и параметров, характеризующих антиоксидантную систему при хронической алкоголизации (Летуновский А.В., Микашинович З.И., 2012; Latchoumycandane C., Nagy L.E., McIntyre T.M., 2014; Arias C.F., Arias C.F., 2015; Turpin C., Catan A., Meilhac O. [et al.], 2021).

В то же время не установлена конкретная патогенетическая связь между особенностями обменных сдвигов в печени и характером течения воспалительного процесса в поджелудочной железе. Печень, мышечные ткани, как и поджелудочная

железа наиболее чувствительна к действию алкоголя (Thomes P.G., Rasineni K., Yang L. [et al.], 2019). Несмотря на множество биохимических процессов, протекающих в печени, выявленные изменения не всегда достаточно информативны для установления их патогенетической значимости.

Принято считать, что наибольшую диагностическую ценность представляют секреторные и индикаторные ферменты, позволяющие определить роль органоспецифических метаболических сдвигов в патогенезе токсического панкреатита.

В последнее время показано, что ключевым фактором полиорганной недостаточности при панкреатите является нарушение сердечно-сосудистой системы, в том числе миокардиальная депрессия (Ершов А.В., Андреев В.С., Манасова З.Ш., 2020). Несмотря на длительный период исследований, точки приложения «факторов депрессии миокарда» остаются на стадии анализа и дискуссий.

В литературе имеются данные о том, что экспериментальная гиперхолестеринемия усиливает окислительный стресс и приводит к повреждению артерий, способствует развитию атеросклеротической бляшки в поврежденных участках сосудов и до настоящего времени остаются неизвестными точные механизмы влияния гиперхолестеринемии на ткани поджелудочной железы и сердечной мышцы (Csonka C., Sárközy M., Pipicz M. [et al.], 2016; Csonka C., Baranyai T., Tiszlavicz L. [et al.], 2017). Тем не менее, существует мнение о благоприятном действии алкоголя на развитие атеросклероза, так называемый «французский парадокс» (Haseeb S., Alexander B., Baranchuk A., 2017).

Все вышесказанное обосновывает интерес к анализу механизмов формирования токсического панкреатита и поиску действенных способов системного корригирующего воздействия на воспалительный процесс.

Известно, что в условиях окислительного стресса активируются окислительно-восстановительные циклы, маркером которых является восстановленный глутатион и ферментативная система, регулирующая его уровень. Существующая в организме физиологическая антиоксидантная система может в определенной степени снизить повреждающее воздействие свободных радикалов. Интенсивность воспалительной реакции связана с повреждением клеток кислородными метаболитами, что позволяет отнести панкреатит к свободно радикальной патологии. Исходя из этого, важным компонентом метаболической коррекции могут быть препараты антиоксидантной направленности.

В настоящее время возрос интерес к физико-химическим, пищевым, физиологическим свойствам масла семян плодов семейства Cucurbitaceae (Salehi B., Capanoglu E., Adrar N. [et al.], 2019; Men X., Choi S.I., Han X. [и др.], 2020; Özbek Z.A., Ergönül P.G., 2020; Rolnik A., Olas B., 2020; Mokhtar M., Bouamar S. [et al.], 2021; Salehi B., Quispe C., Sharifi-Rad J. [et al.], 2021). Известно, что в составе масла семян тыквы присутствуют триглицериды, эфирные масла, фосфолипиды, токоферолы, каротиноиды, пектины, стеринны, витамины А, Е и F, селен. Масло богато белком, полиненасыщенными жирными кислотами и цинком. Высокое содержание этих веществ предполагает выраженное антиоксидантное действие, защищающее клеточные мембраны от действия токсических продуктов. Повышение адаптивных ресурсов органов за счет включения механизмов передачи редокс-сигналов в клетке могут быть полезны при тех патологических состояниях, когда окислительный стресс играет важную роль.

Исследование взаимосвязи при токсическом панкреатите между выраженностью гипоксии, состоянием обменных процессов, антиоксидантной системой и возможностями метаболической коррекции комплексом биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, позволит определить место препарата в выборе методов антигипоксической и антиоксидантной защиты.

**Цель исследования** – изучить особенности изменения метаболических процессов, протекающих в крови и тканях поджелудочной железы, печени и сердца, а также определить возможность их коррекции комплексным препаратом, содержащим биологически активные вещества, получаемые из семян тыквы, при экспериментальном токсическом панкреатите.

**Задачи исследования:**

1. Изучить метаболические изменения в плазме крови при экспериментальном токсическом панкреатите до и после коррекции комплексом биологически активных веществ, полученных из семян тыквы.

2. Выявить метаболические изменения в ткани поджелудочной железы при экспериментальном токсическом панкреатите до и после коррекции комплексом биологически активных веществ, полученных из семян тыквы.

3. Установить метаболические изменения в ткани печени при экспериментальном токсическом панкреатите до и после коррекции комплексом биологически активных веществ, полученных из семян тыквы.

4. Охарактеризовать метаболические изменения в ткани сердечной мышцы при экспериментальном токсическом панкреатите до и после коррекции комплексом биологически активных веществ, полученных из семян тыквы.

5. Определить метаболические изменения в эритроцитах при экспериментальном токсическом панкреатите до и после коррекции комплексом биологически активных веществ, полученных из семян тыквы.

**Научная новизна.** При выполнении диссертационной работы впервые:

1. Воспроизведена модель экспериментального токсического панкреатита (без использования химических веществ и хирургических манипуляций), которая характеризуется вовлечением в патологический процесс ведущих органов и систем организма – системы крови, поджелудочной железы, печени и сердечной мышцы.

2. Проведена комплексная оценка метаболических изменений при моделировании экспериментального токсического панкреатита, включающая развернутый биохимический анализ плазмы крови, подтверждающий адекватность модели, а анализ интегральных показателей состояния углеводно-энергетического обмена и системы глутатиона позволил оценить органоспецифические особенности метаболических нарушений в исследуемых органах;

3. Произведена оценка возможности коррекции комплексом биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, метаболических процессов при экспериментальном токсическом панкреатите, позволившая установить, что эффективность применения фитопрепарата наиболее четко определяется со стороны метаболического ответа панкреоцитов и гепатоцитов, имеет антигипоксическую и антирадикальную направленность.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Теоретическая значимость работы заключается в анализе метаболических изменений, происходящих в крови и тканях поджелудочной железы, печени, сердца, а также выявлении патогенетически значимых звеньев органоспецифических процессов при экспериментальном токсическом панкреатите.

Полученные результаты исследования позволили оценить эффективность применения комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, при экспериментальном токсическом панкреатите.

Практическая значимость исследования состоит в предложении использовать «Способ моделирования эссенциальной гиперхолестеринемии» (№ 2733693 от 06.10.2020 г.) для воспроизведения экспериментального токсического панкреатита, наиболее адекватного естественному течению процесса, с целью разработки способов оптимизации схем коррекции метаболических процессов при токсическом панкреатите.

**Методология и методы исследования.** В соответствии с поставленной целью и задачами диссертационной работы разработана модель исследования, включающая в себя четыре группы крыс-самцов (n=135), у которых по окончании сроков эксперимента осуществляли забор биоматериала. В гомогенатах тканей органов (поджелудочной железы, печени, сердца) и в плазме и гемолизате эритроцитов крови проводили анализ как интегральных показателей углеводного, энергетического обмена и системы антиоксидантной защиты, так и биохимический анализ плазмы крови, для выявления органоспецифических метаболических нарушений и подтверждения адекватности модели. Все полученные результаты были статистически обработаны, что позволило судить о достоверности полученных данных и сделать обоснованные выводы.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Экспериментальный токсический панкреатит, воспроизводимый на фоне гиперхолестеринемии и алкогольной интоксикации, характеризуется вовлечением в патологический процесс ведущих органов и систем организма – системы крови, поджелудочной железы, печени и сердечной мышцы, что документируется тканевой гипоксией, характерными симптомами панкреатита, гиперферментемией, изменением ключевых показателей белкового, углеводного, липидного, пигментного обмена и глутатионового звена антиоксидантной защиты.

2. После введения комплексного препарата, содержащего биологически активные вещества, получаемые из семян тыквы, выявлены неоднозначные метаболические изменения в исследуемых органах. В печени, поджелудочной железе и эритроцитах регистрируется снижение уровня лактоацидоза, что указывает на уменьшение тканевой гипоксии, тогда как в сердечной мышце сохраняется анаэробная направленность обмена, а в плазме крови сохраняется гиперферментемия (амилаза, щелочная фосфатаза и аспаратаминотрансфераза). В сердечной мышце и эритроцитах определяется высокий уровень восстановленного глутатиона, отражающий напряженность работы глутатионового звена антиоксидантной защиты, тогда как этот показатель в поджелудочной железе значительно снижается, а в печени нормализуется.

3. Эффективность коррекции комплексным препаратом, содержащим биологически активные вещества, получаемые из семян тыквы, наиболее четко определяется со стороны метаболического ответа панкреоцитов и гепатоцитов: снижается выраженность тканевой гипоксии, синхронизируется реакция ферментов глутатионового звена антиоксидантной защиты, восстанавливается пигментный обмен, улучшаются показатели индекса атерогенности, уменьшается гипергликемия и уровень триглицеридов, повышенные до лечения, и отмечается тенденция к восстановлению синтеза мочевины до исходных данных.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Проведенное фундаментальное исследование выполнено на группах животных с достаточными объемами выборок. Определение исследуемых лабораторных показателей в биоматериалах проведено на современном оборудовании с использованием актуальных наборов реактивов и применением апробированных биохимических методов, соответствующих цели и задачам диссертационной работы. Применение программы STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel Worksheet для подготовки и интерпретации результатов, позволило наглядно отобразить полученные данные в таблицах и проиллюстрировать рисунками работу.

Основные положения и выводы диссертационного исследования доложены и обсуждены на: XV Российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении. Дни молекулярной медицины на Дону» (Ростов-на-Дону, 2016); XX международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке»: «Отечественная медицина как основа развития современного здравоохранения» (в аспектах модернизаций технологии, информации, науки и системы образования) (Москва, 2018); 7-ой итоговой научной сессии, посвященной 90-летию Ростовского государственного медицинского университета (Ростов-на-Дону, 2020); XIX Российской научно-практической конференции с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении – дни клинической лабораторной диагностики на Дону» (Ростов-на-Дону, 2020); XX Российской научно-практической конференции «Обмен веществ при адаптации и повреждении – дни клинической лабораторной диагностики на Дону» (Ростов-на-Дону, 2021); 8-ой итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2021); XLVII Международная выставка-презентация научных, технических, учебно-методических и литературно-художественных изданий (Москва, 2021).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры общей и клинической биохимии № 1 (протокол № 21 от 18.04.2023 г.) и проблемной комиссии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 22 от 02.05.2023 г.).

**Внедрение результатов исследования.** Основные результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры патологической физиологии (акт внедрения от 12.12.2022 г.), кафедры фармакологии и клинической фармакологии (акт внедрения от 15.12.2022 г.) и кафедры общей и клинической биохимии №1 (акт внедрения от 16.12.2022 г.) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Публикации результатов исследования.** По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 6 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе получено 3 патента на изобретение.

**Личный вклад автора в исследование.** Лично диссертантом проведен научно-информационный поиск данных для обзора литературы, его анализ и обобщение (93 %), сформулированы цель и задачи, а также разработан дизайн

исследования (95 %). Автором самостоятельно осуществлена экспериментальная часть работы, заключающаяся в сборе биоматериала и его анализе с применением актуальных биохимических и статистических методов (85%). А также соискатель принимал активное участие в: формулировании выводов и положений, выносимых на защиту (80 %); разработке практических рекомендаций и внедрении полученных результатов (85 %); написании текста диссертации (90%), тезисов, статей и патентов на изобретения (75 %); в подготовке иллюстрированного материала (96 %).

**Структура и объем диссертационной работы.** Диссертационная работа изложена на 160 страницах, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы собственных исследований, заключение и выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 23 рисунками. Библиография представлена ссылками на 198 литературных источников (88 отечественных и 110 зарубежных авторов).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования проведены на 135 беспородных крысах-самцах в возрасте 12 месяцев с массой  $375 \pm 25$  грамм. Все животные, участвующие в экспериментальном исследовании, находились в условиях, соответствующих санитарным правилам от 29.08.2014 г. СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Для выполнения поставленной цели и задач диссертационного исследования у крыс-самцов моделировали экспериментальный токсический панкреатит. Первоначально для этого у животных путем содержания на высокожировом рационе развивали гиперхолестеринемию в течение трех месяцев (Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Семенец И.А. [и др.], 2020), а после достижения целевого уровня холестерина равного  $3,83 \pm 0,31$  ммоль/л (контроль  $2,2 \pm 0,2$  ммоль/л) каждые 24 часа принудительно внутрижелудочным методом вводили 15 %-ный спиртовой раствор в расчете 3 мл/кг через пищевой зонд в течение двух месяцев (Бушмина О.Н., Долгарева С.А., Быстрова Н.А. [и др.], 2017). В качестве корректора нами использовался комплекс биологически активных веществ (КБАВ), полученный из семян тыквы.



**Рисунок 1 – Дизайн исследования**



В соответствии с разработанным дизайном исследования испытуемых разделили на четыре группы (рисунок 1): *первая группа (n=30)* – интактные животные, которые находились на общем рационе вивария (контрольная группа); *вторая группа (n=35)* – животные, у которых индуцировали гиперхолестеринемию; *третья группа (n=35)* – животные, у которых моделировали экспериментальный токсический панкреатит (группа сравнения); *четвертая группа (n=35)* – животные с экспериментальным токсическим панкреатитом (как у третьей группы), в рацион которых вводили комплекс биологически активных веществ, полученных из семян тыквы – комплексный препарат «Тыквеол®» (производитель компания – НПО ЕВРОПА-БИОФАРМ, ЗАО (Россия)) по 0,06 мл/100 г массы три раза в сутки через пищеводный зонд (экспериментальная группа).

Для чистоты эксперимента животным группы контроля вводили 1 мл дистиллированной воды через пищеводный зонд три раза в сутки.

По окончании сроков эксперимента выполняли ряд манипуляций в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов над животными», утверждённым I Национальным конгрессом по биоэтике и «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой от 18.03.1986 г. в Страсбурге, подтвержденной от 15.06.2006 г., а также проведение экспериментального исследования с использованием животных было согласовано и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол от 25.03.2021 г. № 6/21): под эфирным наркозом животных декапитировали.

Биохимические изменения в тканях органов (поджелудочной железы, печени, сердца) и эритроцитах у крыс-самцов, участвующих в эксперименте, оценивали по комплексу показателей, включающих анализ интегральных показателей состояния углеводно-энергетического обмена и системы обмена глутатиона. Кроме этого, проводили развернутый биохимический анализ плазмы крови, позволивший оценить органоспецифические метаболические нарушения, функциональное состояние различных систем органов и адекватности модели.

В гомогенатах ткани поджелудочной железы, печени, сердечной мышцы и гемолизатах эритроцитов определяли концентрацию *белка* (мг/мл) и концентрацию *гемоглобина* (Hb) (г/мл) спектрофотометрическим методом. Для определения направленности энергетического обмена и выраженности тканевой гипоксии в исследуемых органах и системе определяли концентрацию *пировиноградной кислоты* (ПВК) и концентрацию *лактата*, полученные результаты выражали в мкмоль/мл пл. осадка эритроцитов или мг белка. О работе антиоксидантной защиты судили по ключевым ферментам обмена глутатиона, для этого определяли концентрацию *восстановленного глутатиона* (GSH), активность *глутатионпероксидазы* (ГПО) и активность *глутатионредуктазы* (ГР), полученные результаты выражали в мкмоль/г Hb или мг белка в минуту.

В плазме крови животных унифицированными методами определяли концентрацию *общего белка* (г/л), концентрацию *глюкозы* (ммоль/л), активность ферментов: *амилазы*, *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) и *щелочной фосфатазы* (ЩФ) (набор реагентов фирмы «Vital Diagnostics SPb», Россия), полученные результаты выражали в Е/л. Также определяли активность *креатинина* и концентрацию *мочевины*, полученные результаты выражали в ммоль/л. Определяли концентрацию желчных пигментов:

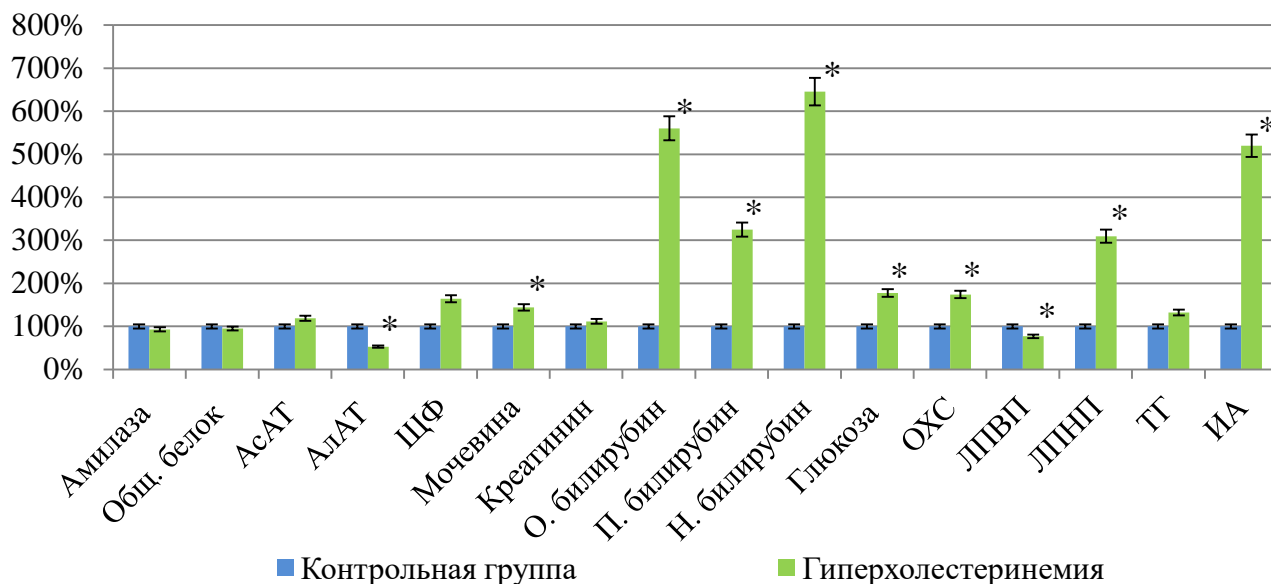
общего, прямого и непрямого билирубина, результаты выражали в мкмоль/л плазмы крови. Кроме этого, используя наборы реагентов («Холестерин», «ЛВП-Холестерин-Ново-А», «Триглицериды», АО «Вектор-Бест») проводили определения концентрации показателей липидного обмена: *общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)*, полученные результаты выражали в ммоль/л, а также рассчитывали *индекс атерогенности (ИА)*.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили согласно общепринятым методам с определением средней арифметической, ошибки средней с использованием пакета прикладной программы STATISTICA версия 10.0 и Microsoft Office Excel Worksheet. Оценку статистической значимости различий между средними оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (в случае нормального распределения признака) или с помощью U-критерия Манна-Уитни (при отличии распределения от нормального) (Герасимов А.Н., 2007). Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Метаболические изменения в крови и тканях органов у животных с гиперхолестеринемией*

В группе с гиперхолестеринемией в плазме крови крыс (рисунок 2) выявлены статистически значимые изменения ряда биохимических показателей по сравнению с их уровнем в контрольной группе. Увеличение в крови содержания мочевины в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) у животных, получавших рацион с высоким содержанием животных жиров, может свидетельствовать, прежде всего, об адаптационной реакции, направленной на усиление синтетической функции печени, с одной стороны, и с другой о нарушении функционирования почечной системы фильтрации.



**Рисунок 2** – Динамика биохимических показателей плазмы крови животных с гиперхолестеринемией относительно группы контроля

*Примечание:* \* - достоверно относительно контрольной группы (в процентах)

Помимо этого, на ухудшение функционирования почечного фильтра может указывать и повышенный уровень прямого билирубина в 3,25 раз ( $p < 0,001$ ), так как

данная фракция является водорастворимой и также может проходить через почечный фильтр в мочу, что согласуется с мнением ряда авторов (Levitt D.G., Levitt M.D., 2014).

Значимый рост уровня глюкозы в 1,7 раз ( $p < 0,001$ ) в крови у крыс с гиперхолестеринемией может свидетельствовать о взаимосвязи регуляторных влияний на линию поджелудочная железа–печень, так как патология поджелудочной железы очень часто возникает на фоне патологии печени, желчевыводящих путей (Nakanuma Y., 2010; Ахмедов В.А., Гаус О.В., 2017).

Изучение биохимических показателей крови у животных, находящихся под влиянием патогенного рациона, показало формирование алиментарной дислипидемии и гиперхолестеринемии, что проявлялось увеличением уровня общего холестерина в 1,7 раз ( $p < 0,001$ ), ЛПНП в 3 раза ( $p < 0,001$ ), снижением уровня ЛПВП ( $p < 0,05$ ), в результате этого резко увеличился ИА более чем в 5 раз ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными контроля.

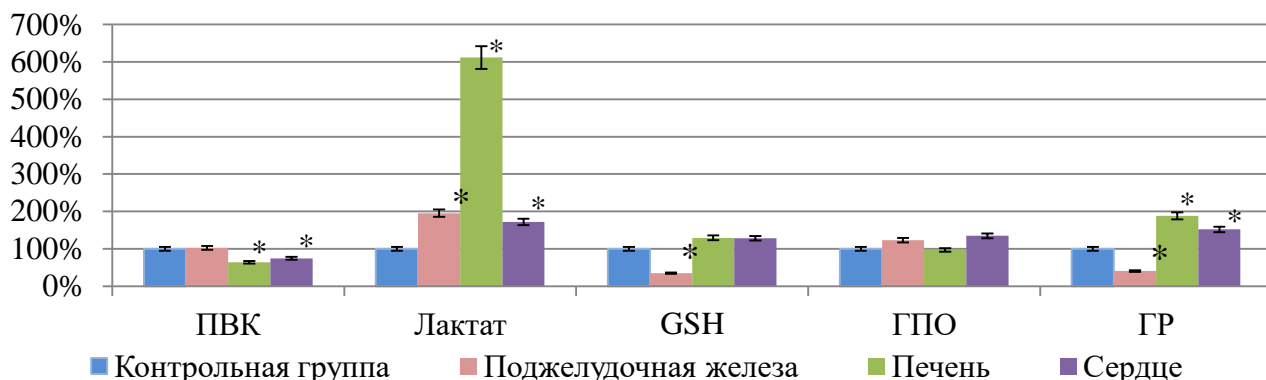
Таким образом, можно сделать заключение о том, что у крыс, длительно находящихся на патогенной высококалорийной диете (обогащенной легко усваиваемыми углеводами и животными жирами), происходит нарушение липидного обмена (с формированием состояния гиперхолестеринемии и дислипидемии), а также пигментного обмена (в виде гипербилирубинемии), что может указывать на нарушения секреторной функции печени. При этом признаков цитолиза гепатоцитов в виде роста активности внутриклеточных ферментов (АлАТ, АсАТ) не наблюдается, а изменение ряда биохимических показателей крови позволяет также предположить сохранность синтетической функции печени. Однако увеличение уровня холестерина и ослабление механизмов его выведения может привести к накоплению свободного холестерина в печени. Токсичность значительного клеточного уровня холестерина в гепатоцитах является одним из основных факторов воспаления и фиброза, ведущих к повреждению печени.

Высокое содержание холестерина в диете, способствуя развитию окислительного стресса, опосредует различные клеточные реакции, в частности апоптоз. Апоптоз гепатоцитов является основой многих заболеваний печени и может запускать процессы воспаления, регенерации, фиброза, приводя к гепатитам, циррозу, гепатоцеллюлярной карциноме (Otunola G.A., Oloyede O.B., Oladiji A.T. [et al.], 2010; AlSharari S.D., Al-Rejaie S.S., Abuohashish H.M. [et al.], 2016; Han Q., Yeung S.C. [et al.], 2018).

О направленности энергетического обмена и выраженности тканевой гипоксии у животных с гиперхолестеринемией судили по уровню лактата и пирувата в исследуемых органах относительно группы контроля. Как видно из графика (рисунок 3), что во всех исследуемых тканях достоверно увеличивается уровень лактата ( $p < 0,001$ ), это может указывать на нарушение углеводно-энергетических процессов и формирование тканевой гипоксии, наиболее ярко это выражено в печени.

В проведенном нами исследовании показателей глутатионового звена антиоксидантной системы в ткани поджелудочной железы у «гиперхолестеринемичных» животных выявлено снижения уровня GSH и активности ГР, соответственно ( $p < 0,001$ ), на фоне недостоверного изменения активности ГПО ( $p > 0,05$ ). Тогда как в тканях печени и сердечной мышцы на фоне незначительных изменений уровня GSH и активности ГПО, соответственно ( $p > 0,05$ ), выявлен рост

активности ГР ( $p < 0,001$ ), направленной на восстановление уровня восстановленного глутатиона.



**Рисунок 3** – Динамика биохимических показателей в гомогенатах ткани поджелудочной железы, печени и сердца у животных с гиперхолестеринемией относительно группы контроля

*Примечание:* \*\* – достоверно относительно группы контроля (в процентах)

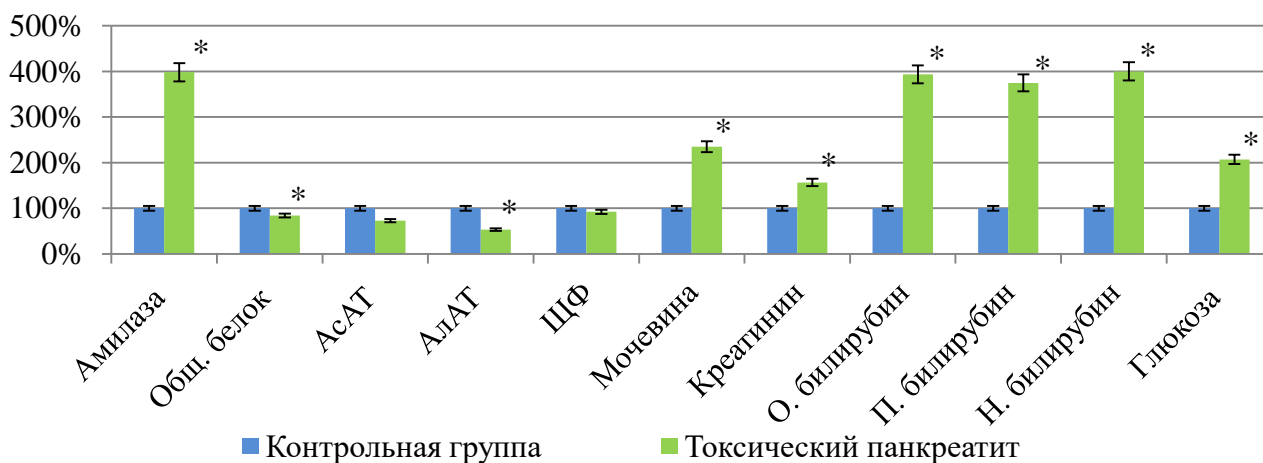
Таким образом, индуцированная высокоэнергетическим рационом гиперхолестеринемия во всех исследуемых органах характеризуется общей закономерностью – формированием тканевой гипоксии. До настоящего времени не сформировалось единое представление о влиянии гиперхолестеринемии на поджелудочную железу (Csonka C., Varanyai T., Tiszlavicz L. [et al.], 2017). Нами выявлены органоспецифические особенности метаболической реакции поджелудочной железы, которая характеризуется истощением запасов восстановленного глутатиона, тогда как в печени и сердечной мышце гиперхолестеринемия не вызывает существенных изменений содержания субстрата, а повышение активности глутатионредуктазы указывает на активацию компенсаторных процессов, направленных на повышение уровня глутатиона.

### ***Метаболические изменения в крови и тканях органов у животных с экспериментальным токсическим панкреатитом***

Проведенный анализ доступной нам отечественной и зарубежной литературы показал, что разработка новых методов моделирования панкреатита, в том числе алкогольной этиологии, и поиски путей их коррекции является в настоящее время актуальной.

При моделировании у животных экспериментального токсического панкреатита нами выявлено (рисунок 4) увеличение уровня общего билирубина, прямого и непрямого примерно в 3 раза, соответственно ( $p < 0,001$ ), снижение активности АлАТ ( $p < 0,001$ ) от контрольной группы. Концентрация общего белка ( $p > 0,05$ ) статистически достоверно не изменялась от уровня группы контроля.

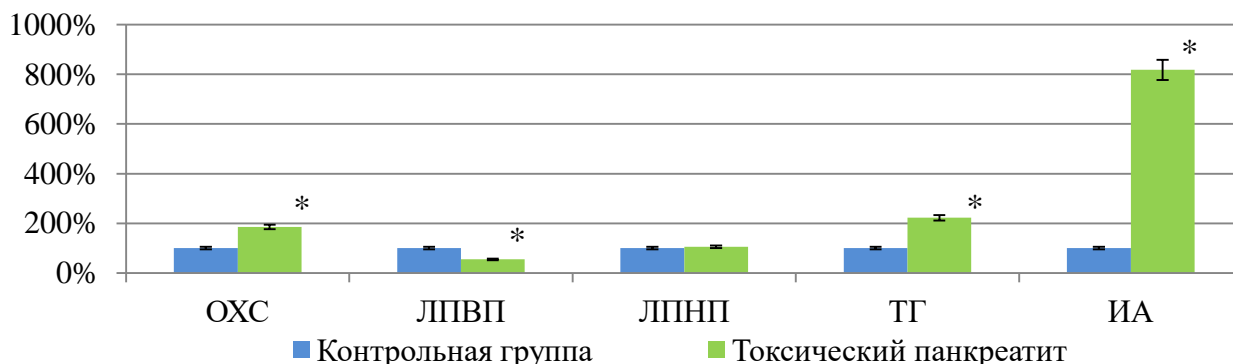
Кроме этого, в группе с токсическим панкреатитом установлено увеличение содержания креатинина ( $p < 0,05$ ) и мочевины в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ), при этом активность амилазы в крови выросла в 3 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями группы контроля. Следует также отметить статистически значимое увеличение содержания глюкозы в крови ( $p < 0,001$ ) по сравнению с уровнем показателя у контрольных животных.



**Рисунок 4** – Динамика биохимических показателей плазмы крови животных с токсическим панкреатитом относительно группы контроля

*Примечание:* \* – достоверно относительно контрольной группы (в процентах)

По сравнению с контрольной группой у животных с токсическим панкреатитом (рисунок 5) отмечено повышение уровня общего холестерина ( $p < 0,05$ ) на фоне снижения уровня ЛПВП ( $p < 0,001$ ), а также зафиксирован рост уровня ТГ в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) и ИА более чем в 8 раз ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 5** – Динамика показателей липидограммы животных с токсическим панкреатитом относительно группы контроля

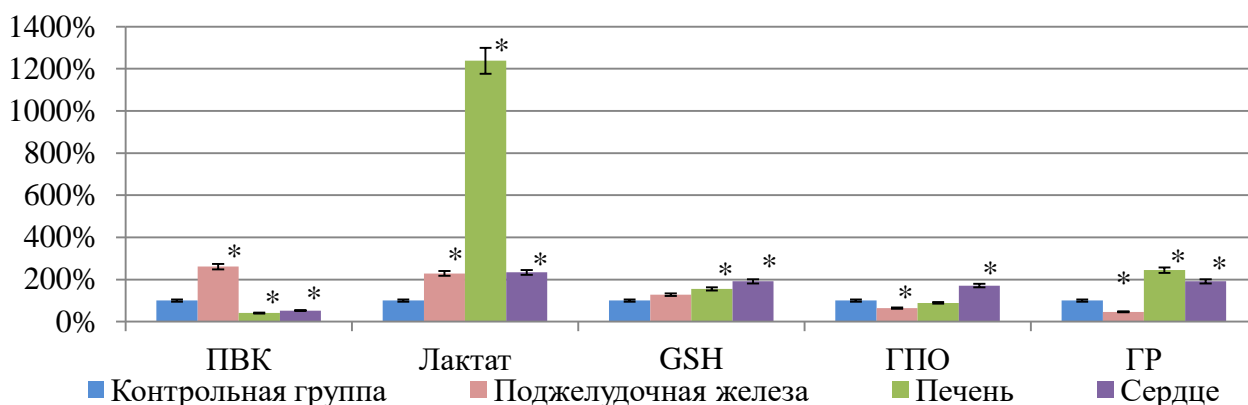
*Примечание:* \* – достоверно относительно контрольной группы (в процентах)

Таким образом, обнаруженное в нашем исследовании увеличение общего холестерина и триглицеридов в крови, являющееся признаком гиперлипидемии, свидетельствует о том, что двойное патологическое воздействие (патогенная диета и алкоголизация) у экспериментальных животных усугубляет поражение печени, что подтверждает мнение ряда авторов (Ronis M.J., Hennings L., Stewart B. [et al.], 2011; Clugston R.D., Yuen J.J., Hu Y. [et al.], 2014; You M., Arteel G.E., 2019).

Выявленное более чем 4-кратное увеличение активности амилазы в сыворотке крови крыс из группы, длительно получавших этанол на фоне гиперхолестеринемии, подтверждает формирование у них токсического панкреатита, а дальнейший рост содержания глюкозы в крови животных позволяет предположить наличие эндокринной дисфункции поджелудочной железы.

Необходимо отметить, что у животных с экспериментальным токсическим панкреатитом появляются признаки существенного нарушения функционирования почек: нарастание содержания в крови не только мочевины, но и креатинина

свидетельствует о снижении скорости клубочковой фильтрации в результате нарушения функционирования нефрона, что является основой для развития почечной недостаточности. Причем увеличение содержания креатинина характерно для поражения значительного количества нефронов и является признаком ренальной патологии. Это подтверждается данными литературы о токсическом влиянии хронического употребления этанола на функционирование выделительной системы (Ozbek E., 2012; Adewale A., Ifudu O., 2014; Bulle S., Reddy V.D., Hebbani A.V. [et al.], 2016; Fan Z., Yun J., Yu S. [et al.], 2019; Bandiera S., Pulcinelli R.R., Huf F. [et al.], 2020).



**Рисунок 6** – Динамика биохимических показателей в гомогенатах тканей поджелудочной железы, печени и сердца животных с экспериментальным токсическим панкреатитом, относительно группы контроля

*Примечание:* \* – достоверно относительно контрольной группы (в процентах)

В гомогенате поджелудочной железы, у животных с экспериментальным токсическим панкреатитом относительно группы контроля (рисунок 6) зафиксировано увеличение уровня и лактата, и ПВК примерно в 1,5 раза, соответственно ( $p < 0,001$ ), что может указывать на нарушение углеводно-энергетических процессов и формирования тканевой гипоксии. При анализе показателей глутатионового звена этих же групп выявлено снижение активности ГПО и активности ГР, соответственно ( $p < 0,001$ ), на фоне недостоверного увеличения концентрации GSH ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о снижении антиоксидантной защиты.

Полученные данные проведенного анализа показали, что моделирование у животных токсического панкреатита приводит к нарушению в ткани поджелудочной железы ключевых звеньев метаболических процессов.

В печени группы с экспериментальным токсическим панкреатитом обнаружено снижение уровня ПВК ( $p < 0,001$ ) на фоне значительного увеличения уровня лактата, более чем в 12 раз ( $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы, свидетельствующее о резкой активации анаэробного гликолиза и накоплении недоокисленных продуктов, что доказывает наличие гипоксических процессов.

Изменения активности ферментов глутатионового звена могут отражать нарушение баланса GSSG/GSH, что приводит к накоплению глутатиона из-за недостаточного его использования в защитных реакциях.

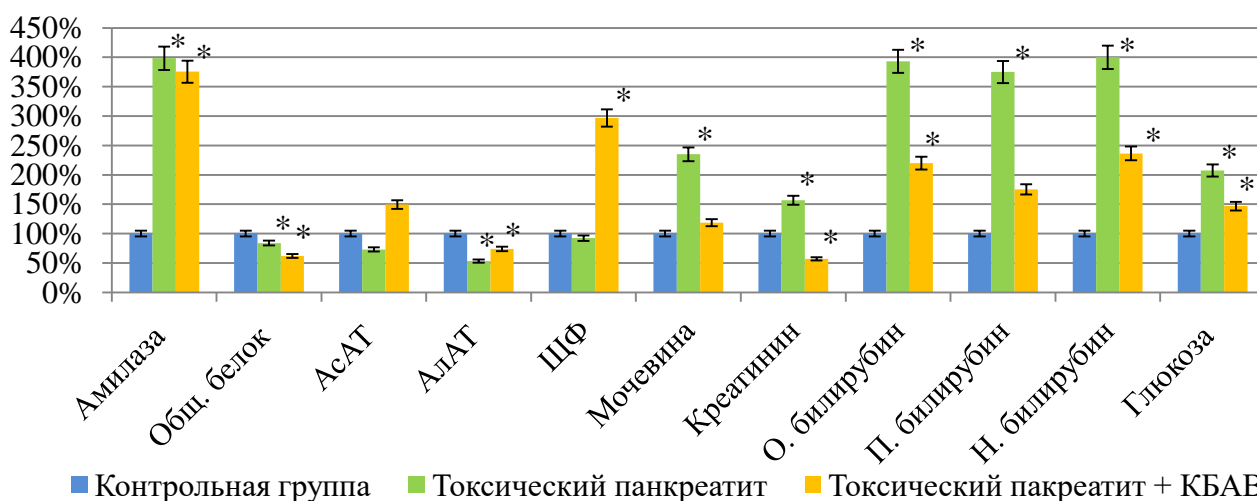
В сердечной мышце у животных с токсическим панкреатитом относительно группы контроля регистрируется усиление анаэробных процессов, выраженное практически так же, как и в панкреоцитах, но в меньшей степени.

Органоспецифической особенностью метаболического ответа сердечной мышцы является активация всех показателей глутатионового обмена. Накопление уровня GSH является показателем напряжения окислительно-восстановительного гомеостаза кардиомиоцитов, необходимого для обеспечения сердечной деятельности.

Таким образом, выявленная метаболическая картина у животных при моделировании экспериментального токсического панкреатита обосновывает антигипоксическое и антиоксидантное направление коррекционных воздействий с использованием комплекса биологически активных веществ, выделенных из семян тыквы.

**Метаболические изменения в плазме крови у животных с экспериментальным токсическим панкреатитом после введения комплекса биологически активных веществ, выделенных из семян тыквы**

Введение комплекса биологически активных веществ, выделенных из семян тыквы, значительно сказывалось на показателях пигментного обмена: установлено статистически значимое снижение содержания общего билирубина в 1,8 раза ( $p_1 < 0,001$ ) преимущественно за счет соответствующего уменьшения уровня фракции непрямого билирубина в 1,7 раз ( $p_1 < 0,05$ ) (рисунок 7).



**Рисунок 7** – Динамика биохимических показателей в плазме крови животных с токсическим панкреатитом до и после введения комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, относительно группы контроля

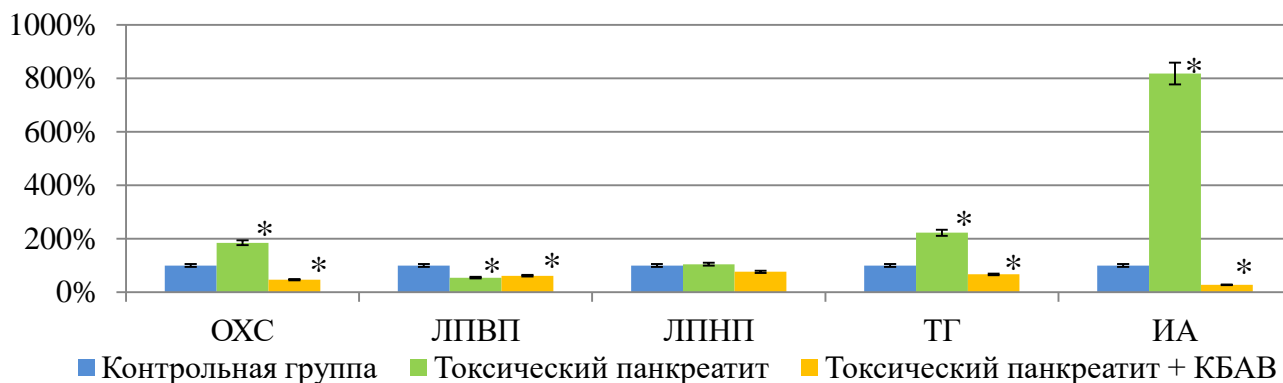
*Примечание:* \* – достоверно относительно контрольной группы (в процентах)

При этом по сравнению с уровнем у контрольных животных показатели общего и непрямого билирубина оставались в среднем 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) выше. Помимо этого в крови снижалось содержание общего белка в 1,4 раза ( $p_1 < 0,001$ ) и достигало уровня в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у контрольных животных. В экспериментальной группе выявлено статистически значимое увеличение активности ферментов АлАТ, АсАТ и ЩФ в 1,4, в 2,0 и в 3,2 раза, соответственно ( $p_1 < 0,001$ ). При этом показатель АсАТ достоверно не отличался от показателя в контрольной группе ( $p > 0,05$ ), а уровень АлАТ оставался в 1,4 раза ниже ( $p < 0,05$ ). Тогда как активность ЩФ превышала показатель в контрольной группе в 3 раза ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, у животных после введения комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, наблюдали статистически значимое снижение содержания глюкозы в 1,4 раза ( $p_1 < 0,05$ ) по сравнению с уровнем в группе с



экспериментальным токсическим панкреатитом, однако ее уровень все еще был выше показателя в контрольной группе в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Активность амилазы в крови экспериментальной группы статистически значимо не отличалась ( $p_1 > 0,05$ ) от показателя в группы сравнения и сохранялась на таком же высоком уровне – в 3,8 раза ( $p < 0,001$ ) выше, чем контроль. При этом введение комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, приводило к статистически значимому снижению в крови содержания мочевины и креатинина в 2 и в 2,7 раза, соответственно ( $p_1 < 0,05$  и  $p_1 < 0,001$ ). В результате этого уровень мочевины достигал значений контрольной группы ( $p > 0,05$ ), а уровень креатинина стал ниже значений в контроле в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 8** – Динамика показателей липидограммы с токсическим панкреатитом до и после введения в рацион комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, относительно группы контроля

Примечание: \* – достоверно относительно контрольной группы (в процентах)

При анализе плазмы крови в группе с экспериментальным токсическим панкреатитом после коррекции (рисунок 8) выявлено статистически значимое снижение общего холестерина в 4 раза ( $p_1 < 0,001$ ), ЛПНП в 1,4 раза ( $p_1 < 0,05$ ), ТГ в 3,3 раза ( $p_1 < 0,001$ ) и ИА более чем в 29 раз ( $p_1 < 0,001$ ) по сравнению с показателями у животных без введения коррекционного препарата, что согласуется с ранее полученными данными авторов (Kris-Etherton P.M., Pearson T.A., Wan Y. [et al.], 1999; Makni M., Fetoui H., Gargouri N.K. [et al.], 2008; Gossell-Williams M., Hyde C., Hunter T. [et al.], 2011; Ras R., Geleijnse J., Trautwein E., 2014; Majid A.K., Ahmed Z., Khan R., 2020). При этом у экспериментальной группы после лечения относительно данных контроля снизилась концентрация общего холестерина более чем в 2 раза ( $p < 0,001$ ), ЛПВП в 1,6 раз ( $p < 0,001$ ), ТГ в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) и ИА в 3,6 раз ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, проведенные исследования в крови показали, что применение комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, при экспериментальном токсическом панкреатите оказывает положительный эффект на функционирование органов гепатобилиарной системы, поджелудочной железы. Это выразалось, прежде всего, в нормализации содержания в плазме мочевины, креатинина, уровня водорастворимой фракции прямого билирубина и триглицеридов.

Следует отметить, что нормализацию уровня глюкозы у животных после лечения, можно расценивать как признак восстановления эндокринной функции поджелудочной железы.

Обращает на себя внимание и изменение некоторых показателей функционирования печени – уровня общего холестерина и ЛПНП, а также



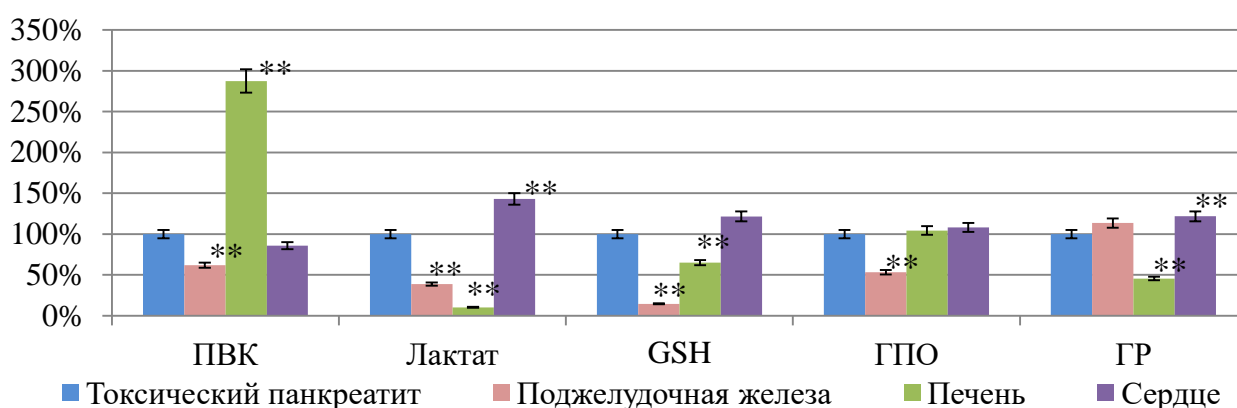
триглицеридов и фракции прямого билирубина. Нормализация их содержания позволяет предположить ослабление токсического повреждения печени и поджелудочной железы, уменьшение цитолиза и улучшение функционирования этих органов. Однако пониженное содержание ЛПВП не позволяет говорить о полном восстановлении метаболизма холестерина и синтетической функции гепатоцитов.

К позитивному эффекту комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, можно отнести снижение уровня общего билирубина и фракции непрямого билирубина, однако полной нормализации данных показателей не происходило – они оставались все еще выше значений в контрольной группе. Это может свидетельствовать о повышенном уровне гемолиза и распада гемоглобина, а также сохранении дисфункции гепатоцитов на данном отрезке наблюдения.

Несмотря на множество позитивных изменений крови под влиянием комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, необходимо отметить ряд моментов, связанных с высокой активностью в крови ферментов амилазы и щелочной фосфатазы. Нарастание гиперферменталии под влиянием препарата могут отражать особенности аварийной адаптационной перестройки на молекулярно-генетическом уровне.

Высокоэнергетическая диета вместе с комплексом биологически активных веществ, несомненно, вызывают изменения ферментных констелляций, связанных с появлением новых копий ферментов. Известно, что максимальное число копий фермента  $\alpha$ -амилаза коррелирует с избыточным углеводным питанием (Покровский В.С., 2022). Щелочная фосфатаза – гетерогенный фермент, в состав которого входят ионы  $Mg^{2+}$  и  $Zn^{2+}$ , представлен изоферментами с разной локализацией и молекулярной массой. Фермент присутствует в каждом органе и высокую активность в крови после коррекции, возможно, связана с усилением синтеза изоферментов (Меньшиков В.В., 2019).

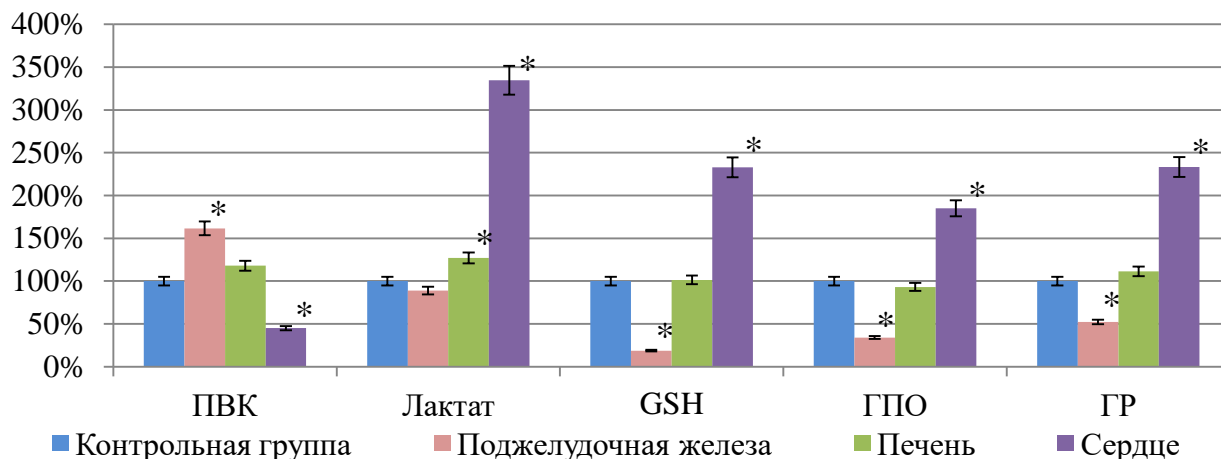
***Метаболические изменения в тканях органов и в крови у животных с экспериментальным токсическим панкреатитом после введения комплекса биологически активных веществ, выделенных из семян тыквы***



**Рисунок 9** – Динамика биохимических показателей в гомогенатах тканей поджелудочной железы, печени и сердца животных с экспериментальным токсическим панкреатитом, в рацион которых был включен комплекс биологически активных веществ, выделенных из семян тыквы, относительно группы, не получавшей лекарственную терапию

*Примечание:* \*\* – достоверно относительно группы экспериментальным токсическим панкреатитом (в процентах)

После проведения коррекции у животных в гомогенате поджелудочной железы выявлено снижение показателей углеводного обмена: уровня лактата в 2,5 раза ( $p_1 < 0,001$ ) и уровня ПВК в 1,5 раза ( $p_1 < 0,001$ ) не получавшей терапию (группа сравнения) (рисунок 9). При сравнении показателей экспериментальной группы с данными контроля выявлен повышенный уровень ПВК более чем в 1,5 раза ( $p < 0,001$ ), а что касается изменений содержания лактата, то его также уровень оставался повышенным, хотя можно отметить тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ) (рисунок 10).



**Рисунок 10** – Динамика биохимических показателей в гомогенатах ткани поджелудочной железы, печени и сердца у животных экспериментальным токсическим панкреатитом, в рацион которых был включен комплекс биологически активных веществ, выделенных из семян тыквы, относительно контрольной группы

*Примечание:* \* – достоверно относительно данных контрольной группы (в процентах)

При анализе активности глутатионзависимых ферментов в ткани поджелудочной железы у экспериментальной группы отмечено уменьшение концентрации GSH примерно в 7 раз ( $p_1 < 0,001$ ) и активности ГПО в 2 раза ( $p_1 < 0,001$ ) на фоне незначительного увеличения активности ГР ( $p_1 > 0,05$ ) по сравнению с животными не получавшими комплекс биологически активных веществ. Относительно группы контроля сохранялась тенденция к снижению ключевых показателей антиоксидантной защиты: концентрации GSH более чем в 5 раз ( $p < 0,001$ ), активности ГПО в 3 раза ( $p < 0,001$ ) и ГР в 2 раза ( $p < 0,001$ ). Полученные результаты можно расценивать, как угнетение работы антиоксидантной защиты.

Показатели энергетического обмена в ткани печени животных с токсическим панкреатитом, получавших комплекс биологически активных веществ относительно группы сравнения указывали на увеличение уровня ПВК примерно в 3 раза ( $p_1 < 0,001$ ) и снижение уровня лактата в 10 раз ( $p_1 < 0,001$ ), что свидетельствует об активации аэробного пути в гепатоцитах и существенном уменьшении степени лактоацидоза.

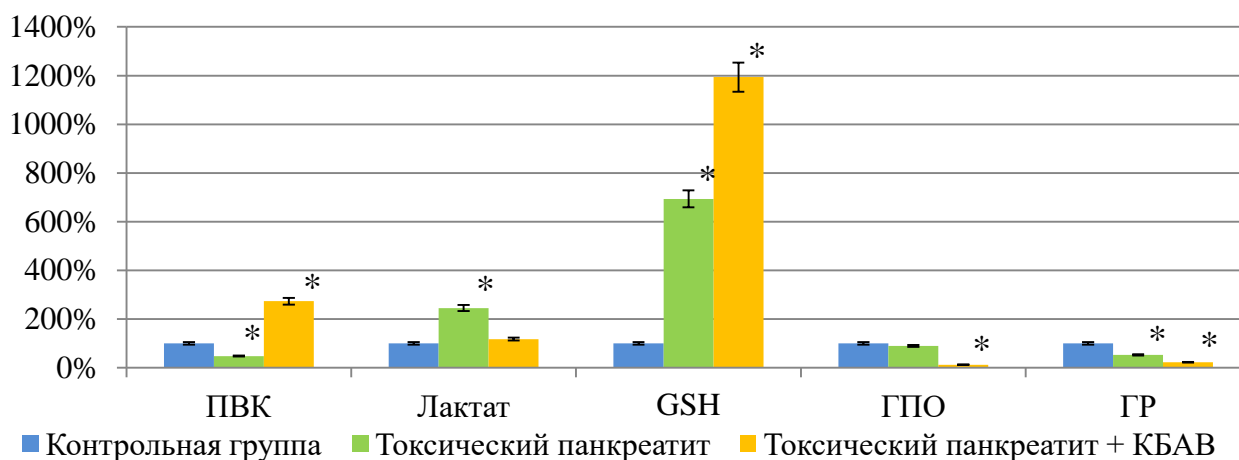
В ткани печени наряду с этим нами отмечено снижение уровня GSH в 1,5 раза ( $p_1 < 0,05$ ) и активности ГР примерно в 2 раза ( $p_1 < 0,05$ ), тогда как активность ГПО достоверно не изменилась ( $p_1 > 0,05$ ). Такая динамика показателей может быть связана с тенденцией, направленной на восстановление *redox*-потенциала гепатоцитов. Необходимо отметить, что при сравнении относительно данных контроля статистически значимых изменений не обнаружено ( $p > 0,05$ ), что указывает на высокий компенсаторный потенциал этого звена клеточной защиты после применения комплекса биологически активных веществ, выделенных из семян тыквы.

При изучении результатов ключевых метаболитов энергетического обмена в миокарде животных, получавших комплекс биологически активных веществ, выделенных из семян тыквы (экспериментальная группа) относительно группы сравнения выявлено повышение уровня лактата в 1,4 раза ( $p_1 < 0,05$ ), выраженное в меньшей степени, чем до лечения, и недостоверное уменьшение уровня ПВК ( $p_1 > 0,05$ ).

При анализе антиоксидантной защиты у экспериментальных животных относительно группы сравнения в миокарде наблюдали тенденцию к повышению активности ферментов: ГР ( $p_1 < 0,05$ ), ГПО ( $p_1 > 0,05$ ) и уровня GSH ( $p_1 > 0,05$ ), тогда как относительно контрольных данных выявлено значимое увеличение активности ГР в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ), ГПО практически в 2 раза ( $p < 0,001$ ) и уровня GSH в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ), что указывает на активацию этого звена антиоксидантной защиты.

Кроме этого, в эритроцитах у экспериментальной группы выявлено, что введение комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, значительно влияло на все показатели: статистически значимо увеличивался уровень ПВК — в 5,7 раза ( $p_1 < 0,001$ ) и снижалась концентрация лактата в 2 раза ( $p_1 < 0,001$ ), по сравнению с их уровнем у животных с токсическим панкреатитом. При сравнении с данными контроля установлено, что в эритроцитах уровень ПВК был выше в 2,8 раза ( $p < 0,001$ ), чем в контрольной группе, а уровень лактата достоверно не отличался ( $p > 0,05$ ).

Анализ показателей ферментов глутатионового звена в эритроцитах (рисунок 11) у животных с экспериментальным токсическим панкреатитом после коррекции комплексом биологически активных веществ демонстрировал увеличение концентрации GSH – в 1,7 раза ( $p_1 < 0,001$ ), в то время как уровень ГПО и ГР были ниже в 7,2 и в 2,4 раза ( $p_1 < 0,001$ ), соответственно, чем у крыс группы сравнения. Необходимо отметить, что в экспериментальной группе изменения показателей антиоксидантной защиты были максимально выражены по сравнению с их уровнем в контрольной группе: концентрация GSH была выше в 11,9 раз, а активность ГПО и ГР ниже в 8,1 и 4,4 раза, соответственно ( $p < 0,001$ ), на фоне снижения уровня лактата рост содержания GSH свидетельствует о повышении потенциала защитных реакций эритроцитов.



**Рисунок 11** – Динамика показателей в гемолизате эритроцитов крови животных с токсическим панкреатитом до и после введения в рацион комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, относительно контрольной группы  
Примечание: \* – достоверно относительно контрольной группы (в процентах)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные показали, что включение в терапию комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, животным с экспериментальным токсическим панкреатитом в ткани поджелудочной железы оказывает позитивное воздействие, как на энергетический обмен, так и на все ключевые показатели глутатионового звена относительно групп сравнения. Данная динамика может быть связана с уменьшением воспалительного процесса ткани поджелудочной железы.

В ткани печени после введения комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, снижается тяжесть лактоацидоза, уменьшается активность ферментов обмена глутатиона и происходит нормализация его уровня. Несмотря на сохранение жировой дистрофии, у экспериментальных животных, складывающаяся метаболическая картина свидетельствует о наличии позитивных сдвигов, как в глутатионовом звене, так и углеводно-энергетическом обмене, указывающем на улучшения кислородного обеспечения гепатоцитов.

Исследование сердечной ткани в группе с экспериментальным токсическим панкреатитом, после включения в терапию комплекса биологически активных веществ, показало, что в клетках происходит перестройка метаболических процессов характерных для тканевой гипоксии, формирующейся на фоне лактоацидоза и резкого снижения уровня ПВК, что может свидетельствовать в пользу «кардиодипрессии» (Ершов А.В., Андреев В.С., Манасова З.Ш., 2020). Наряду с этим, необходимо отметить, что синхронная активация компонентов антиоксидантной защиты, отражает позитивную тенденцию в организации приспособительных реакций, индуцируемых корригирующим воздействием при токсическом повреждении. Полученные факты подчеркивают неразрывную связь между производством энергии, про- и антиоксидантными процессами в миокарде. Защитная роль глутатиона в поддержании антиоксидантной мощности, выражающаяся в активации ферментов его обмена, направлена на поддержание динамического равновесия между наработкой активных форм кислорода и сохранением митохондриальных энергетических резервов. В связи с этим можно полагать, что именно нарушение кислородзависимых реакций является существенным фактором в патогенезе митохондриальной дисфункции и «кардиодепрессии».

## ВЫВОДЫ

1. Воспроизведение экспериментального токсического панкреатита в условиях высокоэнергетической диеты и алкогольной интоксикации характеризуется вовлечением в патологический процесс гепатобилиарной системы, гипергликемией, накоплением триглицеридов, увеличением индекса атерогенности на фоне резкого роста активности амилазы и угнетения белкового обмена. Действие комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, сопровождается тенденцией к снижению гипергликемии, статистически значимым уменьшением уровня общего билирубина, при этом уровень прямого билирубина, уровень мочевины и активность аланинаминотрансферазы не отличались от исходных величин.

2. После введения комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, в ткани поджелудочной железы регистрируется достоверное снижение содержания лактата, что свидетельствует об уменьшении лактоацидоза, тогда как

уровень пирувата остается высоким, но в 2 раза достоверно ниже, чем до лечения. Уменьшение содержания восстановленного глутатиона, активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы может отражать спад напряжения адаптивных реакций.

3. Биохимические изменения в ткани печени после коррекции комплексом биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, также как и в ткани поджелудочной железы, отражают снижение выраженности тканевой гипоксии, что документируется нормализацией содержания уровня лактата и пирувата, при этом показатели, характеризующие антиоксидантную защиту, достоверно не отличаются от значений контроля, что свидетельствует об оптимизации функционального состояния гепатоцитов.

4. Метаболическая картина в ткани сердечной мышцы имеет свои органоспецифические отличия. Включение в рацион комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, практически не влияет на сдвиги обменных процессов, отмеченных до лечения: сохраняется лактоацидоз, на фоне уменьшения содержания уровня пирувата, накапливается восстановленный глутатион, стимулируется активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы.

5. В эритроцитах действие комплекса биологически активных веществ, полученных из семян тыквы, направлено на нормализацию уровня лактата, при этом отмечается рост содержания пирувата ( $p < 0,001$ ), что может быть связано с изменением популяционного состава эритроцитов и их омоложением. Показатели, характеризующие обмен глутатиона, свидетельствуют об угнетении активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы (как и в поджелудочной железе), при резком накоплении восстановленного глутатиона, что отражает сохраняющиеся нарушения баланса глутатионового звена антиоксидантной защиты.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Предложенный метод моделирования токсического панкреатита на фоне провокации высокоэнергетической диетой у крыс может использоваться в экспериментальной гастроэнтерологии для проведения углубленных исследований, направленных на выявление особенностей метаболических изменений при развитии данной патологии. А также возможно его применение для составления сбалансированного рациона питания и схем коррекции, направленных на снижение патобиохимических изменений, происходящих в желудочно-кишечном тракте при токсическом панкреатите.

2. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы для разработки стандартов доклинических испытаний схем метаболической коррекции и профилактики патологических процессов, вызванных токсическим панкреатитом.

3. Способ диагностики хронического панкреатита алкогольной этиологии (патент № 2618401 от 03.05.2017 г.) рекомендуется использовать в клинико-лабораторной диагностике и гастроэнтерологии в качестве дополнительного высокоэффективного неинвазивного метода, позволяющего подтвердить данный диагноз в наиболее короткие сроки (в течение двух часов).

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

1. Требуется углубленное изучение патогенеза токсического панкреатита алкогольной этиологии для выявления раннего атеросклеротического компонента.

2. Поиск наиболее эффективных схем метаболической коррекции с учетом степени выраженности структурно-функциональных нарушений атеросклеротического компонента, которые сопровождают процесс воспаления при токсическом панкреатите алкогольной этиологии.

3. Перспективы разработки темы исследования могут быть связаны с поиском комплексных корректоров, которые способны обеспечить длительную адаптацию органоспецифических метаболических нарушений функционального состояния ведущих органов и систем организма при развитии токсического панкреатита, а также отработкой сроков и длительностью их применения.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Перспективы биохимического исследования слюны в клинической практике / З.И. Микашинович, А.В. Летуновский, **А.В. Ромашенко**, Э.Г. Криволапова // XV рос. науч.-практ. конф. с международ. участ. «Обмен веществ при адаптации и повреждении. Дни молекулярной медицины на Дону» – Ростов н/Д, 13 мая 2016 г. – С. 182-186.

**\*2. Пат. 2618401 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/50 (2006.01). Способ диагностики хронического панкреатита алкогольной этиологии / Микашинович З.И. (RU); Летуновский А.В. (RU); Ромашенко А.В. (RU); ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; № 2016107284; заявл. 29.02.2016; опубл.: 03.05.2017; Бюл. № 13. – 8 с.**

3. Микашинович, З.И. Новые возможности лабораторной диагностики хронического панкреатита алкогольной этиологии / З.И. Микашинович, А.В. Летуновский, **А.В. Ромашенко** // Вестник Биомедицина и социология. – 2018. – Т. 3. – № 2. – С. 45-48.

**\*4. Пат. 2695073 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01) Способ ранней диагностики нарушения углеводного обмена / Телесманич Н.Р. (RU); Коновальчик М.А. (RU); Микашинович З.И. (RU); Криволапова Э.Г. (RU); Ромашенко А.В. (RU); Телесманич Н.Р., Коновальчик М.А., Микашинович З.И., Криволапова Э.Г., Ромашенко А.В.; № 2018121386; заявл. 08.06.2018; опубл.: 19.07.2019; Бюл. № 20. – 11 с.**

**\*5. Микашинович, З.И. Влияние хронической алкоголизации на функционально-метаболические взаимоотношения печени и мышц, модель их коррекции / З.И. Микашинович, А.В. Ромашенко, Е.В. Успенская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23. – № 2. – С. 42-50.**

6. **Ромашенко, А.В.** Развитие хронической алкоголизации у крыс в эксперименте возможность ее коррекции лекарственным препаратом «Тыквеол» / **А.В. Ромашенко**, З.И. Микашинович // 7 итоговая сессия молодых ученых РостГМУ – Ростов н/Д, 9 сентября 2020 г. – 2020. – С. 26-27.

**\*7. Пат. 2733693 Российская Федерация, МПК G 09B 23/28 Способ моделирования эссенциальной гиперхолестеринемии / Микашинович З.И. (RU); Белоусова Е.С. (RU); Семенец И.А. (RU); Ромашенко А.В. (RU); Кантария А.В. (RU); Семенец Инна Александровна.; № 2020111021; заявл. 16.03.2020; опубл.: 06.10.2020; Бюл. №28. – 10 с.**

8. Микашинович, З.И. Влияние фито-препарата «Тыквеол» на биохимические показатели эритроцитов крови у крыс с хронической алкоголизацией и гиперхолестериновым питанием / З.И. Микашинович, **А.В. Ромашенко**,

А.А. Енгибарян // XIX. науч.-практ. конф. с международ. участ. «Обмен веществ при адаптации и повреждении - дни клинической лабораторной диагностики на Дону» – Ростов н/Д, 20 ноября 2020 г. – С. 43-46.

**\*9. Микашинович, З.И. Анализ метаболических изменений в митохондриях печени и эритроцитах при эссенциальной гиперхолестеринемии у крыс / З.И. Микашинович, И.А. Семенец, А.В. Ромашенко // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23. - №12. – С. 46-51.**

10. Микашинович, З.И. Метаболические изменения в миоцитах животных с хронической алкоголизацией и гиперхолестеринемным питанием до и после коррекции фитопрепаратом «Тыквеол» / З.И. Микашинович, А.В. Ромашенко // XX. науч.-практ. конф. с международ. участ. «Обмен веществ при адаптации и повреждении - дни клинической лабораторной диагностики на Дону» – Ростов н/Д, 8 июня 2021 г. – С. 22-26.

11. Ромашенко, А.В. Роль метаболических сдвигов в функциональном обеспечении отдельных жизненно важных органов на фоне гиперхолестеринемии, вызванной алиментарным фактором / А.В. Ромашенко, И.А. Семенец, З.И. Микашинович // 8 итоговая сессия молодых ученых РостГМУ – Ростов н/Д, 29 сентября 2021 г. – С. 23-25.

**\*12. Микашинович, З.И. Влияние алиментарной гиперхолестеринемии на метаболические процессы в сердце, печени и поджелудочной железе у крыс / З.И. Микашинович, А.В. Ромашенко, И.А. Семенец // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102. – № 5. - С. 663-668.**

13. Ромашенко, А.В. Моделирование токсического панкреатита в эксперименте / А.В. Ромашенко, И.А. Семенец // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2023. – № 11. – С. 32-35.

**\* - работа опубликована в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним.**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GSH – восстановленный глутатион

Hb - гемоглобин

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспаратаминотрансфераза

ГПО – глутатионпероксидаза

ГР – глутатионредуктаза

ИА – индекс атерогенности

КБАВ – комплекс биологически активных веществ

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОХС – общий холестерин

ПВК – пировиноградная кислота

ТГ – триглицериды

ЩФ – щелочная фосфатаза