

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ ЗАГАЛЬНОГО ПРОТЕОЛІЗУ ТА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

©І. Я. Дзюбановський, І. М. Галабіцька, І. В. Семенова, М. В. Звонар, Л. С. Ониськів

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. У розвитку та прогресуванні хронічного панкреатиту (ХП) доведена роль порушень антиоксидантної системи захисту (АОСЗ), активації процесів пероксидації, а також калікреїн-кінінової системи. Наявність і глибина порушень у АОСЗ та системному протеолізі взаємопов'язані та значною мірою визначають тяжкість клінічного перебігу ХП.

Мета – дослідити взаємозв'язки між показниками оксидативного стресу, АОСЗ та системного протеолізу в пацієнтів із ХП.

Матеріал і методи. Обстежено 117 пацієнтів з ХП. Стан ПОЛ оцінювали за рівнем малонового альдегіду (МА), стан АОСЗ ферментного складу оцінювали за рівнями супероксиддисмутази (СОД) та каталази, неферментний склад АОСЗ визначали за рівнями SH-груп та церулоплазміну. Оцінку показників загального протеолізу проводили за рівнями α_1 -інгібітора протеїнази (α_1 -ІП); α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ); калікреїну (КК); активності кінінази II прекалікреїну (ПКК); протеолітичної активності плазми (ПРА).

Результати. Виявлена наявність статистично значимих помірних кореляційних зв'язків за більшістю показників, а за рівнем α_2 -МГ та каталази, рівнем КК та СОД – значного кореляційного зв'язку, що доводить взаємозв'язок у дисбалансі між цими двома системами при ХП. Виявлено статистично значимий значний за силою прямий кореляційний зв'язок між даними показниками, що свідчить про статистично значимий взаємозв'язок між явищами оксидативного стресу та активацією загального протеолізу.

Висновок. Установлено статистично значимі взаємозв'язки між активацією процесів загального протеолізу, поглибленням явищ оксидативного стресу та ослабленням ферментних і неферментних АОСЗ, що свідчить про взаємообтяжливий вплив досліджуваних патогенетичних ланок ХП на прогресування захворювання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний панкреатит; загальний протеоліз; оксидативний стрес; антиоксидантна система захисту.

Вступ. Значне поширення хронічного панкреатиту (ХП) серед працездатного населення та постійно прогресуючий перебіг із неухильним наростанням функціональної недостатності підшлункової залози (ПЗ) та розвитком трофологічної недостатності (ТН), больовим синдромом, що складно піддається лікуванню, необхідність постійного дотримання дієти, тривалий, часто довічний прийом ферментних препаратів стало важливою соціально-економічною проблемою сучасної медицини [1–3].

У різних країнах захворюваність на ХП становить 5–7 нових випадків на 100 тис. населення за рік. У розвинених країнах ця патологія помітно «помолодшала» – середній вік з моменту встановлення діагнозу знизився з 50 до 39 років, причому серед тих, хто захворів, на 30,0 % збільшилася частка жінок [4–6].

Первинна інвалідизація таких пацієнтів сягає 15 %. Летальність після первинного встановлення діагнозу становить до 20 % протягом перших 10 років і більше 50 % – через 20 років [7, 8].

У розвитку та прогресуванні ХП доведена роль порушень антиоксидантної системи захисту (АОСЗ), активації процесів пероксидації, а також системного порушення калікреїн-кінінової системи. Наявність і глибина порушень у АОСЗ та сис-

темного протеолізу взаємопов'язані і значною мірою визначають тяжкість перебігу ХП [5–8].

Мета – дослідити взаємозв'язки між показниками оксидативного стресу, АОСЗ та системного протеолізу в пацієнтів із ХП.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 117 пацієнтів з ХП. Середній вік хворих склав ($56,34 \pm 7,03$) років (від 27 до 74 років); жінок було 61 (52,1 %), а чоловіків – 56 (47,9 %). Контрольну групу складали 30 здорових людей. Критеріями виключення були онкологічні захворювання, гострі та загострення хронічних патологій життєво важливих органів, тяжкий цукровий діабет (ЦД), ЦД 1-го типу, активні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, вірусні гепатити та цирози печінки, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, муковісцидоз.

Матеріали клінічного дослідження розглянуто на засіданні комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Робота проведена відповідно до Кодексу етики Гельсінської декларації. Усі пацієнти підписали інформаційну згоду про участь у дослідженні.

Верифікацію діагнозу ХП проводили відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (за за-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення гальноприйнятою в Україні класифікацією, запропонованою Науково-дослідним Інститутом НАМН України, яка відповідає Марсельсько-Кембриджській класифікації, згідно із «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на хронічний панкреатит», затвердженим Наказом МОЗ України від 10.09.2014 № 638.

Стан ПОЛ оцінювали за рівнем малонового альдегіду (МА) (реакція з тіобарбітуровою кислотою), стан АОСЗ ферментного складу оцінювали за рівнями супероксиддисмутази (СОД) (у реакції здатності її конкурувати з нітротетразолієм синім) та каталази (визначали за рівнем блокування утворення кінцевих продуктів перекису молібдату), неферментний склад АОСЗ визначали за рівнями SH-груп (за реакцією з n-меркурбензоатом натрію) та церулоплазмину (за здатністю окислювати n-фенілєндіаміндігідрохлорид).

Таблиця 1. Кореляційні зв'язки між показниками загального та специфічного протеолізу хворих на ХП і показниками АОСЗ

Пара в кореляційному зв'язку	СОД, ум. од. (n=117)	Каталаза, % (n=117)	SH-групи, ммоль/л (n=117)	Церулоплазмін, мг/л (n=117)
ПРА, ммоль аргініну/ (год.л)	-0,336 p<0,05	-0,327 p<0,05	-0,376 p<0,05	0,342 p<0,05
КК, мкмоль/(хв.л)	-0,443 p<0,05	-0,353 p<0,05	-0,431 p<0,05	0,332 p<0,05
ПКК, мкмоль/(хв.л)	0,547 p<0,05	0,429 p<0,05	0,343 p<0,05	-0,351 p<0,05
α_1 -ІП, г/л	-0,367 p<0,05	-0,328 p<0,05	-0,253	0,338 n=117 p<0,05
α_2 -МГ, г/л	0,436 n=117 p<0,05	0,628 n=117 p<0,05	0,429 n=117 p<0,05	-0,325 p<0,05
Активність кінінази-II, мкмоль ГК/(хв.л)	0,542 p<0,05	0,548 p<0,05	0,352 p<0,05	-0,475 p<0,05

Примітки: 1. n – кількість пар у кореляційному аналізі; 2. p – ступінь статистичної значимості кореляційної залежності.

Виявлено наявність статистично значимих помірних кореляційних зв'язків за більшістю показників, а за рівнем α_2 -МГ та каталази, рівнем КК та СОД – і значного кореляційного зв'язку, що доводить взаємозв'язок у дисбалансі між цих двома системами при ХП.

Досліджено взаємозв'язок між рівнем ПРА та рівнем МА (рис. 1).

Виявлено статистично значимий значний за силою прямий кореляційний зв'язок між даними показниками, що свідчить про статистично значимий взаємозв'язок між явищами оксидативного стресу та активації загального протеолізу.

Проведено аналіз взаємозв'язку між рівнем КК та рівнем МА (рис. 2).

Оцінку показників загального і специфічного протеолізу (α_1 -інгібітор протеїнази (α_1 -ІП); α_2 -макроглобулін (α_2 -МГ); калікреїн (КК); активність кінінази II; прекалікреїн (ПКК); протеолітична активність плазми (ПРА) проводили за методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELISA.

Аналіз взаємозв'язку двох ознак при наявності нормального розподілу оцінювали за результатами кореляційного аналізу за Пірсоном (r), при розподілі, відмінному від нормального, застосовували непараметричний метод рангової кореляції Спірмена (R). Оцінку вірогідності коефіцієнтів кореляції проводили порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними (виходячи з властивостей коефіцієнтів кореляції та ступенів свободи).

Результати й обговорення. Проведено кореляційний і регресійний аналіз між показниками загального та специфічного протеолізу та ферментної і неферментної АОСЗ (табл. 1).

Установлено значний за силою статистично значимий прямий кореляційний зв'язок між даними показниками, що доводить значний взаємозв'язок між процесами пероксидації та активацією специфічного протеолізу.

Висновок. Установлено статистично значимий взаємозв'язок між активацією процесів загального та специфічного протеолізу, поглибленням явищ оксидативного стресу та ослабленням ферментних і неферментних АОСЗ, що свідчить про взаємообтяжливий вплив досліджуваних патогенетичних ланок ХП на прогресування захворювання.

У перспективі подальших досліджень плануємо запропонувати та науково обґрунтувати

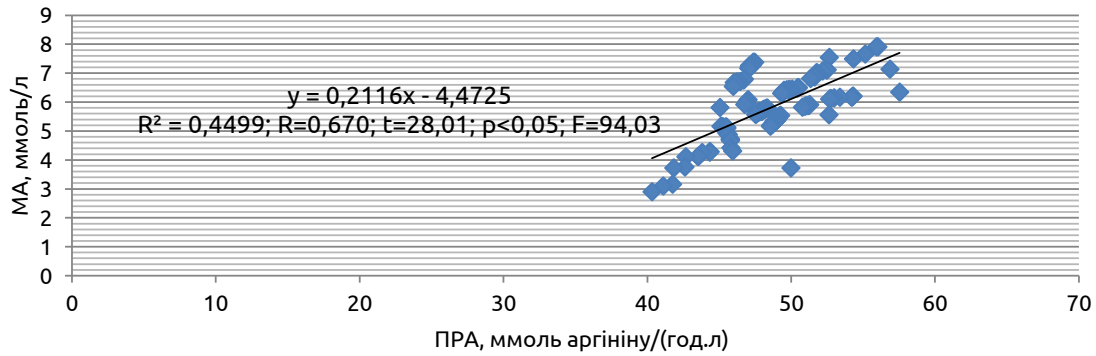


Рис. 1. Взаємозв'язок рівнів ПРА та МА.

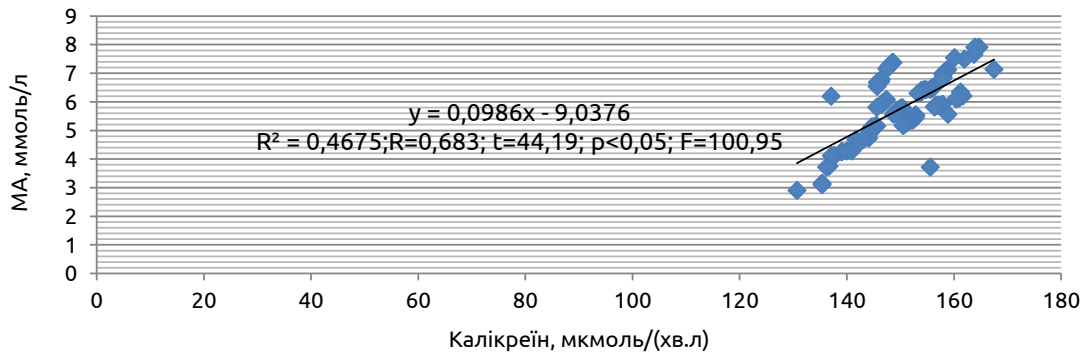


Рис. 2. Взаємозв'язок рівнів КК та МА.

програми лікувальної корекції порушень калікреїн-кінінової системи та дисбалансу про- та антиок-

сидантного статусу пацієнтів із хронічним панкреатитом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Fuchizaki U. An atypical complication of chronic pancreatitis / U. Fuchizaki, K. Nagai, T. Seike // *Gastroenterology*. – 2023. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.09.039.
2. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline – updated august 2018 / J. Dumonceau, M. Delhaye, A. Tringali [et al.] // *Endoscopy*. – 2019. – Vol. 51 (2). – P. 179–193. DOI: 10.1055/a-0822-0832.
3. For the Working group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis / A. M. Drewes, S. A. W. Bouwense, C. M. Campbell [et al.] // *Pancreatology*. – 2017. – Vol. 17 (5). – P. 720–731. DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.006.
4. HaPanEU/UEG Working Group. United european gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Löhr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2017. – Vol. 5 (2). – P. 153–199. DOI: 10.1177/2050640616684695.
5. Shevchenko, N. Age-dependent immune status changes in chronic pancreatitis patients / N. Shevchenko, L. Babinets, I. Halabitska // *Georgian Medical News*. – 2022. – Vol. 330. – P. 54–58.
6. Effectiveness of hepatoprotector in the complex correction of clinical manifestations of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus comorbidity / L. S. Babinets, I. M. Halabitska, I. O. Borovyk, O. V. Redkva // *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. – 2022. – Vol. 75 (4). – P. 970–973. DOI: 10.36740/WLek202204209.
7. Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis / O. V. Redkva, L. S. Babinets, I. M. Halabitska // *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. – 2021. – Vol. 74 (10, cz. 2). – P. 2557– 2559. DOI: 10.36740/wlek202110204.
8. Digital single-operator pancreatoscopy for the treatment of symptomatic pancreatic duct stones: A prospective multicenter cohort trial / C. Gerges, D. Albers, L. Schmitz [et al.] // *Endoscopy*. – 2023. – Vol. 55 (2). – P. 150–157. DOI: 10.1055/a-1870-3403.

REFERENCES

1. Fuchizaki, U., Nagai, K., & Seike, T. (2023). An atypical complication of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, DOI: 10.1053/j.gastro.2022.09.039.
2. Dumonceau, J., Delhaye, M., Tringali, A., Arvanitakis, M., Sanchez-Yague, A., Vaysse, T., & Van Hooft, J.E. (2019). Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline - updated august 2018. *Endoscopy*, 51(2), 179-193. DOI: 10.1055/a-0822-0832.
3. Drewes, A.M., Bouwense, S.A.W., Campbell, C.M., Ceyhan, G.O., Delhaye, M., & Demir, I.E. (2017). For the Working group for the International (IAP - APA - JPS - EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 17(5), 720-731. DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.006.
4. Löhr, J.M., Dominguez-Munoz, E., Rosendahl, J., Besselink, M., Mayerle, J., & Lerch, M.M. HaPanEU/UEG Working Group. (2017). United european gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*, 5(2), 153-199. DOI: 10.1177/2050640616684695.
5. Shevchenko, N., Babinets, L., & Halabitska, I. (2022). Age-dependent immune status changes in chronic pancreatitis patients. *Georgian Medical News*, (330), 54-58.
6. Babinets, L.S., Halabitska, I.M., Borovyk, I.O., & Redkva, O.V. (2022). Effectiveness of hepatoprotector in the complex correction of clinical manifestations of chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus comorbidity. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 75(4), 970-973. DOI:10.36740/WLek202204209.
7. Redkva, O.V., Babinets, L.S., & Halabitska, I.M. (2021). Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 74(10, 2), 2557-2559. DOI:10.36740/wlek202110204
8. Gerges, C., Albers, D., Schmitz, L., Goni, E., Cappello, A., Schirra, J., Beyna, T. (2023). Digital single-operator pancreatoscopy for the treatment of symptomatic pancreatic duct stones: A prospective multicenter cohort trial. *Endoscopy*, 55(2), 150-157. DOI: 10.1055/a-1870-3403.

PATHOGENETIC PARALLELS OF GENERAL PROTEOLYSIS AND OXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS AT CHRONIC PANCREATITIS

©I. Ya. Dzyubanovsky, I. M. Halabitska, I. V. Semenova, M. V. Zvonar, L. S. Onyskiw

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. In the development and progression of CP, the role of violations in the antioxidant defense system (ADS), activation of peroxidation processes, and systemic kallikrein-kinin system has been proven. The presence and depth of disorders in ADS and systemic proteolysis largely determine the severity of the course of CP.

The aim – to investigate the relationships between indicators of oxidative stress, ADS, and systemic proteolysis in patients with CP.

Material and Methods. 117 patients with CP were examined. The state of lipids was assessed by the level of malonaldehyde (MA), the state of ADS enzyme composition was estimated by the levels of superoxide dismutase (SOD) and catalase, the non-enzymatic composition of ADS was determined by the levels of SH-groups and ceruloplasmin. Evaluation of indicators of general and specific proteolysis (α 1-inhibitor of proteinases (α 1-IP); α 2-macroglobulin (α 2-MG); kallikrein (KK); kininase II activity; prekallikrein (PKK); proteolytic activity of plasma (PAP).

Results. The presence of statistically significant moderate correlations was revealed for most indicators, and for the level of α 2-MG and catalase, the level of KK and SOD – a significant correlation, which proves the relationship in the imbalance between these two systems in CP. A statistically significant direct correlation between these indicators was revealed, which indicates a statistically significant relationship between the phenomena of oxidative stress and the activation of general proteolysis.

Conclusion. A statistically significant relationship was established between the activation of general proteolysis processes, the deepening of oxidative stress phenomena, and the weakening of enzymatic and non-enzymatic ADS, which indicates the mutually aggravating influence of the studied pathogenetic links of CP on the progression of the disease.

KEY WORDS: chronic pancreatitis; general proteolysis; oxidative stress; antioxidant defense system.

Отримано 11.07.2023

Електронна адреса для листування: irynkagal@gmail.com