

Получена: 09 Февраля 2024 / Принята: 12 Июня 2024 / Опубликовано online: 30 Июня 2024

DOI 10.34689/SH.2024.26.3.009

УДК 612.42:616.37-02

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ КРЫС ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Лаура У. Койбасова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9898-3580>

Георгий А. Демченко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9906-2700>

Серик Н. Абдрешов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8527-921X>

Меруерт Х. Парманбекова², <https://orcid.org/0000-0002-5972-0403>

Гульнур С. Жунусова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8642-9577>

Балжан А. Джусипбекова³, <https://orcid.org/0009-0006-8446-2465>

Лейла М. Байболатова³, <https://orcid.org/0000-0003-4951-585X>

¹ Институт генетики и физиологии КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан;

² Казахский Национальный Женский педагогический университет, г. Алматы, Республика Казахстан;

³ Казахский Национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Проблема панкреатита является одной из важнейших проблем современной медицины. Лимфатическая система, являясь неотъемлемой составной частью сердечно-сосудистой системы, вовлекается в патологический процесс. В основе клинической симптоматики острого панкреатита лежит целый ряд патофизиологических изменений, среди которых важную роль играет повреждение сосудистого эндотелия, что приводит к эндотелиальной дисфункции. В литературе недостаточно сведений о влиянии острого панкреатита на функции лимфатической системы, в частности на функциональное состояние лимфатических сосудов, также не изучены с этих позиций и методы коррекции с применением сорбентов растительного происхождения, что делает данное исследование актуальным.

Цель. Изучить сократительную активность лимфатических сосудов у крыс при экспериментальном остром панкреатите и коррекция функций эндотелия с помощью растительного сорбента на основе лигнина.

Методы исследования. Эксперименты были выполнены на крысах линии Вистар с использованием: установки для регистрации сократительной активности изолированных сосудов, состоящей из термостатической камеры, механотрона и регистрирующего прибора (механотрон 6Мх1Б, 6Мх2Б), биохимического анализатора GOBOSINTEGRA 400 и реографа «РЕО-Мицар».

Результаты. При остром панкреатите подавлялась сократительная активность изолированных лимфатических сосудов, вследствие угнетения адренорецепторов, находящихся в эндотелиальном слое. Применение сорбента лигнина восстанавливало сократительную функцию лимфатических сосудов посредством восстановления эндотелия, предположительно предотвращая инактивацию оксида азота. Действие сорбента нормализовало частотно-амплитудную характеристику сократительных ответов лимфатических сосудов у крыс, вследствие чего может улучшаться лимфообращение.

Выводы. При остром панкреатите и вследствие возникающей эндотелиальной дисфункции использование сорбента на основе лигнина эффективно и рентабельно. Сорбент целесообразно применять в комплексе с терапевтическими методами для лечения патологических состояний организма, в частности острого панкреатита.

Ключевые слова: экспериментальный острый панкреатит, лимфатические сосуды, эндотелий, сорбенты.

Abstract

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION OF LYMPHATIC VESSELS IN RATS WITH ACUTE PANCREATITIS AND ITS CORRECTION

Laura U. Koibasova¹, <https://orcid.org/0000-0002-9898-3580>

Georgy A. Demchenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-9906-2700>

Serik N. Abdreshov¹, <https://orcid.org/0000-0002-8527-921X>

Meruert H. Parmanbekova², <https://orcid.org/0000-0002-5972-0403>

Gulnur S. Zhunusova¹, <https://orcid.org/0000-0001-8642-9577>

Balzhan A. Dzhusipbekova³, <https://orcid.org/0009-0006-8446-2465>

Leila M. Baibolatova³, <https://orcid.org/0000-0003-4951-585X>

¹ Institute of Genetics and Physiology of the SC MSHE RK, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Kazakh National Women's Pedagogical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

³ Kazakh National Medical University named after S. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction. The problem of pancreatitis is one of the most important problems of modern medicine. The lymphatic system, being an integral part of the cardiovascular system, is involved in the pathological process. The clinical symptoms of acute pancreatitis are based on a number of pathophysiological changes, among which damage to the vascular endothelium plays an important role, which leads to endothelial dysfunction. There is insufficient information in the literature about the effect of acute pancreatitis on the functions of the lymphatic system, in particular on the functional state of the lymphatic vessels, and correction methods using sorbents of plant origin have not been studied from this point of view, which makes this study relevant.

Aim. To study the contractile activity of lymphatic vessels in rats with acute pancreatitis and the correction of endothelial functions using a lignin-based plant sorbent.

Research methods. The experiments were carried out on Wistar rats using: an installation for recording the contractile activity of isolated vessels, consisting of a thermostatic chamber, a mechanotron and a recording device (mechanotron 6Mx1B, 6Mx2B), a GOBOS INTEGRA 400 biochemical analyzer and a REO-Mizar rheography.

Results. In acute pancreatitis, the contractile activity of isolated lymphatic vessels was suppressed due to inhibition of endothelial adrenergic receptors located in the endothelial layer. Application of lignin sorbent restored the contractile function of lymphatic vessels through endothelial restoration, presumably preventing nitric oxide inactivation. The action of the sorbent normalized the frequency-amplitude characteristics of contractile responses of lymphatic vessels in rats, as a result of which lymph circulation may improve.

Conclusions. In acute pancreatitis and as a result of emerging endothelial dysfunction, the use of lignin-based sorbent is effective and cost-effective. It is advisable to use the sorbent in combination with therapeutic methods for the treatment of pathological conditions of the body, in particular acute pancreatitis.

Keywords: *experimental acute pancreatitis, lymphatic vessels, endothelium, sorbents.*

Түйіндеме

ЖЕДЕЛ ПАНКРЕАТИТ КЕЗІНДЕ ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДЫҢ ЛИМФА ТАМЫРЛАРЫНЫҢ ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСЫ ЖӘНЕ ОНЫ ТҮЗЕТУ

Лаура У. Койбасова¹, <https://orcid.org/0000-0002-9898-3580>

Георгий А. Демченко¹, <https://orcid.org/0000-0001-9906-2700>

Серик Н. Абдрешов¹, <https://orcid.org/0000-0002-8527-921X>

Меруерт Х. Парманбекова², <https://orcid.org/0000-0002-5972-0403>

Гульнур С. Жунусова¹, <https://orcid.org/0000-0001-8642-9577>

Балжан А. Джусипбекова³, <https://orcid.org/0009-0006-8446-2465>

Лейла М. Байболатова³, <https://orcid.org/0000-0003-4951-585X>

¹ ҚР ҒЖБМ ҒК Генетика және физиология институты, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² Қазақ Ұлттық Қыздар педагогикалық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³ С. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Панкреатит проблемасы қазіргі заманғы медицинаның маңызды мәселелерінің бірі болып табылады. Лимфа жүйесі жүрек-қан тамыр жүйесінің құрамдас бөлігі бола отырып, патологиялық процеске қатысады. Жедел панкреатиттің клиникалық симптомдары бір қатар патофизиологиялық өзгерістерге негізделген, олардың арасында эндотелий дисфункциясына әкелетін тамырлы эндотелийдің зақымдалуы маңызды рөл атқарады. Жедел панкреатиттің лимфа жүйесінің функцияларына, атап айтқанда лимфа тамырларының функционалдық жағдайына әсері туралы әдебиеттер де жеткіліксіз ақпарат бар және өсімдіктен сорбенттерді қолдану арқылы түзету әдістері осы тұрғыдан зерттелмеген, бұл зерттеуді өзекті етеді.

Мақсаты. Жедел панкреатит пен ауыратын егеуқұйрықтардағы лимфа тамырларының жиырылу белсенділігін зерттеу және лигнин негізіндегі өсімдік сорбенті арқылы эндотелий функцияларын түзету.

Зерттеу әдістері. Эксперименттер Вистар егеуқұйрықтарында жүргізілді. Зерттеу барысында оқшауланған тамырлардың жиырылу белсенділігін тіркеуге арналған қондырғы, биохимиялық анализатор GOBOS INTEGRA 400 және «РЕО-Мицар» реографы пайдаланды.

Нәтижелер. Жедел панкреатитте оқшауланған лимфа тамырларының жиырылу белсенділігі эндотелий қабатында орналасқан эндотелиальды адренергиялық рецепторлардың тежелуіне байланысты басылды. Лигнин сорбентін қолдану эндотелийді қалпына келтіру арқылы лимфа тамырларының жиырылу функциясын қалпына келтірді, нәтижесінде азот оксидінің инактивациясын болдырмауына әкелуі мүмкін. Сорбенттің әрекеті егеуқұйрықтардағы лимфа тамырларының жиырылу реакцияларының жиілік-амплитудалық сипаттамаларын қалыпқа келтірді, нәтижесінде лимфа айналымы жақсаруы мүмкін.

Қорытындылар. Жедел панкреатитте және пайда болған эндотелий дисфункциясының нәтижесінде лигнин негізіндегі сорбентті қолдану тиімді және үнемді. Сорбентті дененің патологиялық жағдайларын, атап айтқанда, жедел панкреатитті емдеу үшін терапевті кәдістер мен бірге қолданған жөн.

Түйіндісөздер: *эксперименталды жедел панкреатит, лимфа тамырлары, эндотелий, сорбенттер.*

Для цитирования / For citation / Дәйек сөз үшін:

Койбасова Л.У., Демченко Г.А., Абдрешов С.Н., Парманбекова М.Х., Жунусова Г.С., Джусипбекова Б.А., Байболатова Л.М. Эндотелиальная дисфункция лимфатических сосудов крыс при остром панкреатите и его коррекция // Наука и Здравоохранение. 2024. Т.26 (3). С. 82-90. doi 10.34689/SH.2024.26.3.009

Koibasova L.U., Demchenko G.A., Abdreshov S.N., Parmanbekova M.H., Zhunusova G.S., Dzhusipbekova B.A., Baibolatova L.M. Endothelial dysfunction of lymphatic vessels in rats with acute pancreatitis and its correction // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2024. Vol.26(3), pp. 82-90. doi 10.34689/SH.2024.26.3.009

Койбасова Л.У., Демченко Г.А., Абдрешов С.Н., Парманбекова М.Х., Жунусова Г.С., Джусипбекова Б.А., Байболатова Л.М. Жедел панкреатит кезінде егеу құйрықтардың лимфа тамырларының эндотелий дисфункциясы және оны түзету // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2024. Т.26 (3). Б. 82-90. doi 10.34689/SH.2024.26.3.009

Введение

Одной из актуальных проблем современной медицины является панкреатит. Основопологающим фактором, определяющим тяжесть заболевания и основной причиной ранней смерти является органная недостаточность. Панкреонекроз, являющийся первым этапом развития патологического процесса, способствует быстрому распространению токсинов в организме и их воздействию на органы-мишени (кишечник, легкие, печень и другие), превращая их в дополнительные источники интоксикации [4].

В настоящее время известно, что огромную роль в развитии острого панкреатита играет перекисное окисление липидов, которое приводит к развитию деструктивных изменений в мембранах различных клеток, нарушению их метаболизма и функции [21]. Одним из последствий острого панкреатита является развитие отека поджелудочной железы (отечный панкреатит) или первично асептического панкреонекроза (деструктивный панкреатит) с последующей воспалительной реакцией [12]. Известно также, что выброс медиаторов воспаления и активированных лейкоцитов при остром панкреатите способствует повреждению тканей и недостаточности многих органов, однако патофизиологические явления острого панкреатита до конца не изучены. Некоторые вазоактивные вещества связаны с нарушением микроциркуляции при остром панкреатите, включая оксид азота, брадикинин, эндотелины и фактор активации тромбоцитов [18,28,29]. Динамические изменения эндотелия выражаются в нарушении тонуса сосудов, синтезе или ингибировании факторов повреждения, пролиферации, фибринолиза и агрегации тромбоцитов. Также происходит выработка факторов, которые способствуют профилактике и лечению воспалительных заболеваний [10]. В развитии острого панкреатита роль оксида азота как медиатора воспаления до сих пор остается спорной и широко обсуждалась в других источниках [21, 27].

На сегодняшний день актуальны проблемы, связанные с поиском методов и путей, которые направлены на поддержание баланса между антиоксидантной и оксидативной системами. Уровень эндогенных антиоксидантов в эндотелиальном слое повышается при помощи приема антиоксидантных препаратов, статинов и регулярных физических упражнений. Все эти меры направлены на поддержание эндотелиальной функции. Некоторые исследования предполагают, что дисфункцию эндотелия можно предотвратить и даже обратить вспять с помощью

медикаментозного лечения, альтернативных методов лечения и изменения образа жизни [17,31]. Исследования с использованием структурных и функциональных модификаций лигнина показали его эффективность как антиоксиданта и противодиабетического средства [21].

Лимфатическая система является важной частью кровеносной и иммунной систем и играет важную роль в гомеостазе, контролируя объем внеклеточной жидкости и борясь с инфекцией. Очевидно, что потребуются дополнительная работа в сочетании с экспериментальной проверкой, чтобы прогрессировать и обновлять знания о функции лимфатической системы. По мере того, как наши знания и понимание функции данной системы расширяются, неизбежно появятся новые и более эффективные методы понимания механизмов возникновения патологических состояний. Как видно из обзора вышеизложенной литературы недостаточно сведений о влиянии острого панкреатита на функции лимфатической системы, в частности на функциональное состояние лимфатических сосудов, также не изучены с этих позиций и методы коррекции с применением сорбентов растительного происхождения, что делает данное исследование актуальным.

Цель нашего исследования - изучить сократительную активность лимфатических сосудов у крыс при остром экспериментальном панкреатите и коррекция функций эндотелия с помощью растительного сорбента на основе лигнина.

Материал и методика исследований.

Дизайн исследования: фундаментальный. Исследование было проведено в лаборатории физиологии лимфатической системы Института генетики и физиологии КН МНВО РК. Эксперименты выполнены на 40 половозрелых крысах линии Вистар массой 200 - 250 г. Все эксперименты с животными проводились в соответствии с Директивой 2010/63/ ЕС Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года об использовании лабораторных животных в научных целях. Данное исследование было одобрено локальной этической комиссией Института генетики и физиологии КН МНВО РК (протокол №4 от 18.12.2021г). Крыс разделили на 3 группы. Первую группу (10) составили контрольные крысы, которые находились на стандартном пищевом и водном режиме. Вторую группу (15) составили крысы с острым панкреатитом.

Модель острого панкреатита была разработана на мелких животных (крысах). Острый панкреатит моделировали введением в желудок крысам 4,0 мл

смеси 96% спирта в дозе 9 г/кг и 1,0 мл 10% камфорного масла. Крысы на исследование брали на 4–6 сутки от начала введения данной смеси [3,9,22]. В течение суток до эксперимента животные содержались на голодной диете. Третью группу (15) составили крысы, которым для коррекции выявленных нарушений при остром панкреатите использовали сорбент на основе лигнина, полученный из отходов хлопчатника, который вводился животным из расчета 0,6 гр. на 200 гр. массы тела один раз в сутки с пищей (Патент № 29745 от 15.04.2015).

Сорбент на основе лигнина. Сорбенты на основе лигнина – сложные полимерные соединения, содержащиеся в клетках сосудистых растений и некоторых водорослей. Эти соединения не являются самостоятельными веществами, а представляют собой смесь ароматических полимеров, характеризующихся родственными структурами. Обладают следующими фармакологическими эффектами: антиоксидантными, адсорбирующими, антидиарейными и т. д. Связывают различные микроорганизмы, продукты их биологической деятельности, экзогенные и эндогенные токсины, аллергены, тяжелые металлы, радиоизотопы и способствуют их выведению из организма.

Крыс наркотизировали 2%-ным раствором кетамина (80мг/кг) внутривенно, для извлечения изолированных препаратов лимфатических сосудов. Для подтверждения получения острого панкреатита в пробах лимфы определяли уровень α -амилазы, глюкозы, инсулина, общего белка с помощью автоматического биохимического анализатора GOBOSINTEGRA 400. После наркотизации крыс препарировали и извлекали изолированные участки грудного лимфатического протока в верхней трети грудной клетки крыс (на уровне диафрагмы и выше уровня диафрагмы на 2 см). Для оценки функционального состояния эндотелия сосудов применяли реографический метод [8] с использованием реографа «РЕО-Мицар» (Россия). С помощью программного обеспечения определяли артериальное давление (АД), общее периферическое сопротивление (ОПС) [13], ударный объем крови (УО).

Сократительную активность изолированных лимфатических сосудов проводили на многоканальном миографе М-610 (Россия), состоящем из термостатической камеры, механотронов (Mechanotron 6Mx1B, 6Mx2B), регистрирующих устройств и компьютера с автоматической системой записи результатов [7,14] в соответствии с методикой [6,11]. В эксперименте использовали питательный раствор

Кребса для поддержания жизнедеятельности изолированных препаратов, имеющий следующий состав: NaCl-133,0; NaHCO₃-16,3; NaH₂PO₄-1,38; KCl-5; CaCl₂-2,5; MgCl₂-0,1; глюкоза-7,8 мМ/литр, pH-7,4, температура +37° С. Данный раствор насыщали кислородом с помощью смеси 95% O₂ и 5% CO₂ и медленно пропускали через термостатическую камеру под давлением 80–90 мм рт.ст. Для индукции сократительного ответа использовали адреналин-гидрохлорид (1x10⁻⁷М-1x10⁻⁶М). В эксперименте соблюдался режим поддержания жизнеспособности выделенных препаратов, интервалы между введениями препаратов и последовательность промывания.

Результаты эксперимента обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень значимости был установлен на уровне $p \leq 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследований.

Параметры (амплитуда и частота) спонтанных пред- и постфазных сокращений исследовали в контрольной группе крыс. Были зарегистрированы спонтанные ритмичные сокращения грудного лимфатического протока крыс на уровне диафрагмы и выше уровня диафрагмы на 2см. При этом частота спонтанных сократительных ответов лимфатических сосудов на уровне диафрагмы составляла в среднем 5,4±0,36 сокр./мин и амплитуда 7,5±0,69 мг, тогда как частота спонтанных сокращений грудного лимфатического сосуда выше уровня диафрагмы составила 3,6±0,32 сокр./мин и амплитуда 5,8±0,47 мг. При действии адреналина (1x10⁻⁷М) на лимфатические сосуды, извлеченного на уровне диафрагмы наблюдалось усиление частоты сокращений на 12,3±0,4 сокр./мин и амплитуды на 13,9 ±0,4мг соответственно. Тогда как изолированные грудные лимфатические сосуды, извлеченные из участка, выше диафрагмы также на действие адреналина в дозе (1x10⁻⁷М) отвечали усилением частоты сокращений на 10,7±0,36 сокр./мин и амплитуды на 12,0±0,4мг. В ответ на действие более высоких доз адреналина (1x10⁻⁶) наблюдалось дозозависимое повышение сократительной активности грудного лимфатического протока.

Параметры гемодинамики: артериального давления (АД), общего периферического сопротивления (ОПС), ударного объема крови (УО) были в пределах нормы, что перекликается с литературными данными [13] (табл.1).

Таблица 1.

Изменение гемодинамических показателей у крыс после эндотелиальной дисфункции, *p<0,05.

(Table1. Changes in hemodynamic parameters in rats after endothelial dysfunction, *p<0,05).

Показатели	Контроль	Опыт (острый панкреатит)	Коррекция
АД (сист), мм.рт.ст	114,2±11,9	120,6±11,7*	115,8±11,3
АД (дист), мм.рт.ст	64,5±7	75,6±9,3*	66±6,8
АД (сред), мм.рт.ст	88±10,2	100±18*	90±11,2
ОПС, Па/мл	984±65,3	1185±390*	996±62,8
УО, мл/м ²	103±25,3	123±27,4	107±21,4

На фоне острого панкреатита показатели артериального давления (АД), общего периферического сопротивления (ОПС), ударного объема крови (УО) были выше по сравнению с контролем. Так, АД

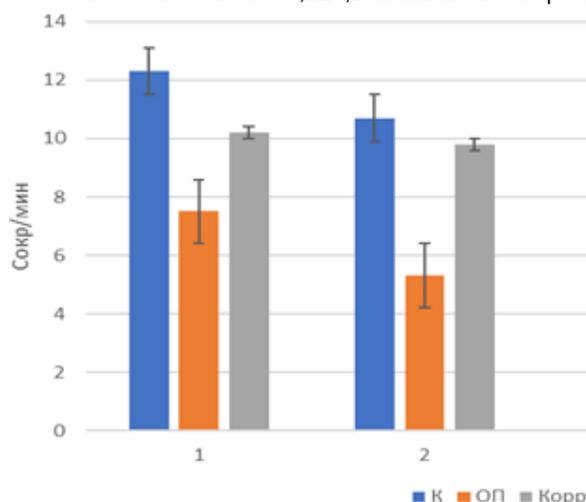
(систолическое) повышалась на 5,2%, АД (диастолическое) на 17,2% по сравнению с контролем. Величина общего периферического сопротивления (ОПС) повышалась на 20%, ударного объема крови (УО)

на 19% по сравнению с контролем (табл.1). Таким образом, эндотелиальная дисфункция является неотъемлемым фактором прогрессирования острого панкреатита, что подтверждает факт недостаточного высвобождения вазоактивных веществ и подавление функции автоматизма сосудистым эндотелием. Изменения параметров гемодинамики при эндотелиальной дисфункции свидетельствует о том, что сердечно – сосудистая система перегружается, и эффективность работы сердечно-сосудистой системы несколько снижается, что показывают и работы других авторов [8].

Наблюдались изменения биохимических показателей крови и лимфы, свидетельствующие о развитии острого панкреатита. Активность α -амилазы повышалась до 1180 ± 68 единиц в лимфе и 1600 ± 80 единиц в крови по сравнению с контролем (400 ± 30 единиц и 650 ± 43 единиц), уровень глюкозы увеличивался до 23,9% в лимфе и до 30% в крови по сравнению с контролем. Уровень инсулина в лимфе и в крови был снижен до 2,5 и 3 раза от нормальных значений соответственно $8,2 \pm 1,2$ мкМЕ/мл в лимфе и

$20,2 \pm 1,7$ мкМЕ/мл в крови. Наблюдалось снижение уровня общего белка в лимфе и крови на 25% по сравнению с контролем.

Спонтанная сократительная активность изученных лимфатических сосудов после острого панкреатита подавлялась. Единичные спонтанные сократительные ответы наблюдались в 30% опытов. В изолированных препаратах грудных лимфатических протоков спонтанные ритмические сокращения были замедленными, а фазные сокращения характеризовались уменьшением частоты на 43,6% ($p \leq 0,001$) и амплитуды на 14,1% по сравнению с контрольными животными ($p \leq 0,05$). На действие адреналина ($1 \times 10^{-6} M$) в изолированных лимфатических сосудах, расположенные на уровне диафрагмы наблюдались сократительные ответы с частотой $7,5 \pm 0,2$ сокр./мин и амплитудой $8,3 \pm 0,4$ мг. В изолированных препаратах грудных лимфатических сосудов, расположенных выше уровня диафрагмы также, можно было наблюдать сократительные ответы частотой $5,3 \pm 0,2$ сокр./мин и амплитудой $6,9 \pm 0,3$ мг (рис.1,2).



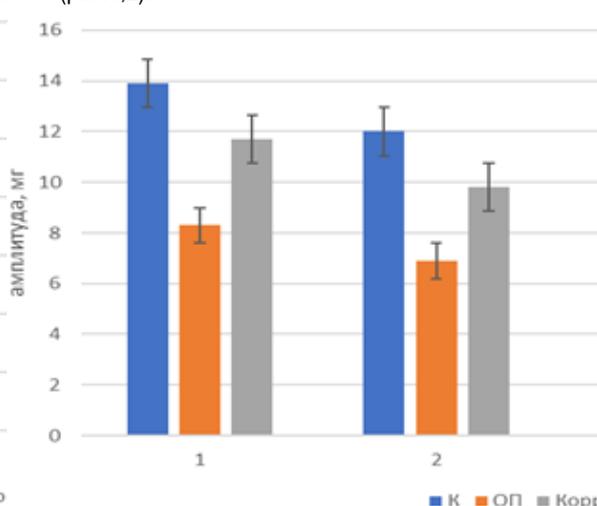
К-контроль, ОП-острый панкреатит, Корр.-коррекция

Рисунок 1. Изменение частоты сократительной активности изолированных грудных лимфатических сосудов, расположенных на уровне диафрагмы (1) и выше уровня диафрагмы (2) при действии адреналина (1×10^{-7}) М.

Figure 1. Change in the frequency of contractile activity of isolated thoracic lymphatic vessels located at the level of the diaphragm (1) and above the level of the diaphragm (2) under the influence of adrenaline (1×10^{-7}) M.

Как видно из экспериментальных данных, амплитуда сократительных ответов снижалась. Повышался порог действующего вазоактивного вещества для вызова сократительных ответов до $1 \times 10^{-6} M$, тогда как в контрольных группах порог вазоактивного вещества – адреналин вызывает реакцию сокращения при концентрации $1 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-8} M$, что видимо, связано со снижением чувствительности рецепторов к ним. Это показывает, что происходит снижение транспортной способности лимфатического протока, и как следствие снижение лимфотока.

В экспериментах в третьей группе животных применение сорбента значительно улучшало



К-контроль, ОП-острый панкреатит, Корр.-коррекция

Рисунок 2. Изменение амплитуды сократительной активности изолированных грудных лимфатических сосудов, расположенных на уровне диафрагмы (1) и выше уровня диафрагмы (2) при действии адреналина (1×10^{-7}) М.

Figure 2. Change in the amplitude of contractile activity of isolated thoracic lymphatic vessels located at the level of the diaphragm (1) and above the level of the diaphragm (2) under the influence of adrenaline (1×10^{-7}) M.

параметры гемодинамики. Также можно было наблюдать улучшение показателей лимфы, они были в пределах референтных значений, что значительно улучшало функции сосудистого эндотелия, что подтверждается результатами исследования. В изученных изолированных лимфатических сосудах фиксировали фазные ритмические сокращения, которые были подавлены при остром панкреатите. Так, в грудных лимфатических сосудах, изолированных на уровне диафрагмы сократительный ответ на адреналин ($1 \times 10^{-7} M$), наблюдался с частотой $10,2 \pm 0,4$ сокр./мин и амплитудой $11,7 \pm 0,3$ мг. В изолированных препаратах грудного лимфатического

сосуда, выделенных выше уровня диафрагмы можно было наблюдать сократительные ответы частотой $9,8 \pm 0,2$ сокр./мин и амплитудой $10,1 \pm 0,3$ мг в ответ на действие адреналина (1×10^{-7} М).

Применение растительного сорбента восстанавливает сократительную активность изолированных лимфатических сосудов в 55% опытов. Использование сорбента лигнина нормализовало частотно-амплитудную характеристику сократительных функций лимфатических сосудов у крыс. Следует отметить, что после коррекции наблюдались выраженные спонтанные сократительные ответы изученных лимфатических сосудов, которые были угнетены при остром панкреатите, что показывает положительную динамику.

Обсуждение.

Несмотря на большое количество фундаментальных исследований, механизмы эндотелиальной дисфункции при остром экспериментальном панкреатите до конца не изучены [2,3,26]. Во время моделирования острого панкреатита у лабораторных животных активность α -амилазы в лимфатической жидкости и крови увеличивалась, а уровень глюкозы повышался через 48 часов. Показатели общего белка и инсулина в лимфе и крови стали ниже. Известно, что общий белок в сыворотке крови — это сумма всех циркулирующих белковых фракций в плазме. Его показатели помогают оценить уровень белкового обмена и выявить его нарушения в организме, так как это совокупность циркулирующих белковых фракций в плазме [24]. Результаты исследования показали, что нормальный лимфоток в организме осуществляется за счет ритмической активности миоцитов лимфатических сосудов и самого крупного лимфатического сосуда – грудного протока по всей его длине. Сократительная активность лимфатических сосудов инициируется одиночными потенциалами действия, т.е источниками данных сокращений являются сами миоциты, обладающие особыми свойствами мембраны [7,10,14,15].

Из экспериментальных данных видно, что у исследованных животных при остром панкреатите наблюдалось снижение частоты и амплитуды вызванных сократительных ответов грудного лимфатического сосуда на 40% по сравнению с контролем, тогда как спонтанная сократительная активность у них подавлялась полностью. Концентрации адреналина (1×10^{-7} М) вызывали у крыс незначительное дозозависимые усиления сократительной активности исследуемых лимфатических сосудов, что связано с угнетением функций адренорецепторов. На выработку релаксирующего фактора, его концентрацию в свою очередь влияет повышение объема жидкости, взаимодействующей с эндотелием, что показано и в работах других авторов [18,28]. Однако процесс образования эндотелиального релаксирующего фактора не так прост и требует дальнейших исследований.

Одной из причин эндотелиальной дисфункции являются гемодинамические факторы [5]. При изучении нами изменений центральной гемодинамики у крыс с эндотелиальной недостаточностью можно сделать

вывод о более напряженной работе сердечно-сосудистой системы и о меньшей её эффективности. Изменение гемодинамических показателей является проявлением дисфункции эндотелия сосудов, которая с одной стороны может выступать как причина изменений гемодинамики, а с другой стороны – как фактор риска развития артериальной гипертензии в последующем.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что полученный массивный воспалительный процесс сопровождается нарушением дисбаланса между продукцией вазодилататорных и вазоконстрикторных факторов. Учитывая, что основными функциями эндотелия являются поддержание сосудистого тонуса, клеточная адгезия, воспалительный процесс вызывает нарушение этих функций [11,23]. Состояние острого панкреатита характеризуется воспалением поджелудочной железы, что в свою очередь сопровождается снижением сократительной функции лимфатических сосудов. Повреждение эндотелия сосудов и их функциональные изменения могут быть основным механизмом нарушения крово и лимфообращения при остром панкреатите. Причины повреждения эндотелия сложны и могут быть связаны с рядом факторов, один из которых окислительный стресс. Активные клетки эндотелия высвобождают большое количество активных форм кислорода, которые приводит к окислительному повреждению и дисфункции эндотелия [26]. Эндотелий, в свою очередь высвобождает цитокинины, которые повышают артериальное давление оказывая повреждающее действие на эндотелий сосудов [2,3]. Так, поджелудочная железа, выделяя множество ферментов при остром панкреатите, ускоряющие ее некроз и отек, приводит к снижению лимфодренажа и дальнейшему повреждению эндотелия сосудов. [25].

В литературе показано, что применение при эндотелиальной дисфункции полиненасыщенных жирных кислот уменьшает сосудистый окислительный стресс и воспаление [30], снижает негативный эффект действия повреждающих факторов на сосудистый эндотелий [6]. Использованный в наших исследованиях сорбент, адсорбируя на своей поверхности токсические вещества и ферменты, образующиеся при экспериментальном остром панкреатите, участвует в сохранении сократительной функции лимфатических сосудов. Растительный сорбент лигнин снижал концентрацию токсических веществ в лимфе и тем самым урегулировал изменения в рецепторном аппарате миоцитов лимфатических сосудов. Наиболее благоприятный эффект от применения сорбента можно наблюдать со стороны пищеварительных ферментов – α -амилаза снизилась на 52%, надо также отметить положительную тенденцию увеличения общего белка на 42%. Известно положительное действие лигнина на течение метаболического синдрома и сахарного диабета [1].

Таким образом, при остром экспериментальном панкреатите применение сорбента лигнина приводило к нормализации изученных параметров лимфы и крови, а также восстанавливало сократительную функцию лимфатических сосудов и, как следствие лимфоток, посредством восстановления эндотелия,

предположительно предотвращая окислительный стресс.

Заключение.

Исследование показало, что лимфатическая система при экспериментальном остром панкреатите уже на ранних сроках развития вовлекается в патологический процесс. Результаты нашего исследования показывают, что одним из механизмов возникновения острого панкреатита является эндотелиальная дисфункция лимфатических сосудов, которая связана с угнетением сократительной активности лимфатических сосудов.

Таким образом, разработанный способ коррекции острого экспериментального панкреатита с применением сорбента на основе лигнина, оказывает положительное влияние на сдвиги в функциональных системах организма и, в частности в лимфатической системе при экспериментальном остром панкреатите. Примененная коррекция способствует снижению негативных процессов, как в лимфатической системе, так и во всем организме. Так, при остром панкреатите и вследствие возникающей эндотелиальной дисфункции использование сорбента на основе лигнина эффективно и рентабельно. Сорбент целесообразно применять в комплексе с терапевтическими методами для лечения патологических состояний организма, в частности острого панкреатита.

Конфликт интересов: Не заявлен.

Вклад авторов: Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Финансирование. Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Сведения о публикации: Данный материал не был опубликован в других изданиях и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Айтынова А.Е., Чопабаева Н.Н., Ибрагимова Н.А., Лю Н.Б., Шалахметова Т.М. Исследование влияния сорбента на основе лигнина на течение метаболического синдрома и сахарного диабета. Известия Академии Наук РК. Сер. биол. и мед. 2021. 2021. 4(346). С.14-30. <https://doi.org/10.32014/2021.2519-1625.85>
2. Вашетко Р.В., Толстой А.Д. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. Изд-во "Питер". Россия. 2000. С. 319–320.
3. Гайворонский И.В., Петров С. В., Тихонова Л. П., Ефимов А.Л. Гемоциркуляторное русло поджелудочной железы и радужной оболочки глаза при моделировании острого панкреатита в организме. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2004. Т.3. С.100-101.
4. Григорьева Т.И., Барри А., Маджид А., Федосеева Т.А., Бардина И.В., Рубцов А.А. Липидные дестабилизации при панкреонекрозе. Сб. науч. трудов «Здоровье и образование в 21 веке». 2006. Т.8. №5. С.204-205
5. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной

патологии. Клинико-лабораторный консилиум. 2007. № 17. С. 15–21

6. Койбасова Л.У., Хантурин М.Р. Влияние сорбента СУМС-1 на эндотелий-зависимые реакции кровеносных и лимфатических сосудов крысы при интоксикации хлоридом кадмия. Материалы между. симпозиума «Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии». Новосибирск. 2000. С.146-148.

7. Лучинин Ю.С., Айнагулова К.Б. О фазных и тонических сокращениях лимфатических сосудов. Труды Института Физиологии АН Каз ССР. Сб. науч. трудов. Алматы. 1979. Т.24. С.54-55.

8. Максимович Е.Н., Сидорович Т.С., Молчанова А.В., Петух А.Г. Показатели гемодинамики и пробы Мартине-Кушелевского в условиях дисфункции эндотелия. Матер. между. конф. Кардиологические чтения. 2016. С.105-108.

9. Назаренко П.М., Конопля А.И., Микаелян П.К., Локтионов А.Л., Назаренко Д.П., Тарасов О.Н., Самгина Т.А., Лойко Е.А., Бушмина О.Н. Экспериментальная модель острого панкреатита различной степени тяжести. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2019. Т. 12. №4. С. 240–247. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-240–247

10. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксиновая агрессия. М. 2012. 326 с.

11. Струкова С.М. Основы физиологии гемостаза. М.: МГУ; 2013.

12. Топчиев М.А., Кчибеков Э.А., Паршин Д.С. Острый панкреатит: комплексная диагностика, прогнозирование осложнений и лечение. Астрахань. 2017. 120 с.

13. Тхакушкина М.Ю. Комплексное применение средств адаптации физической культуры при коррекции ранних форм артериальной гипертензии: дис. канд. пед. наук. 2001. 34с.

14. Хантурин М.Р. Сапарбаев М.К., Бейсенова Р.Р., Айкешев Б.М., Масалимов Ж.К. Изменение сократительной активности лимфатических сосудов под влиянием нитрозодиметиламина. Вестник КазНУ. Серия биол. 2009. Т.25. № 2. С.88-85.

15. Aird W.C. Endothelium in health and disease. J.Pharmacol.Rep.2008.P.139-143.

16. Bhatia M. Novel therapeutic targets for acute pancreatitis and associated multiple organ dysfunction syndrome. Current Drug Targets Inflamm Allergy. 2002. DOI: 343–51. 10.2174/1568010023344517.

17. Demchenko G.A., Nurmakhanova B.A., Abdreshov S.N., Koibasova L.U., Zhunussova G.S., Imankulova S.K. Phytocorrection of Age-Related changes in the composition of blood plasma, lymph and interstitial fluid. Bull. Exp. Biol. Med. 2023. 175(6). P.785-790. Doi:10.1007/s10517-023-05947-3

18. Gause T.M., Kling R.E., Sivak W.N. et al. Particlesize in fat graft retention: A review on the impact of harvesting technique in lipofilling surgical outcomes. Adipocyte. 2014. №3. P.273–279

19. Gray S.G., Cao Y., Wang T., Xu S., Wattoo F.H., Barras M., Cohen N., Kamato D., Little P.J. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin. Pharmacol. Ther. 2018. 192. P.150–162.

20. Hasegawa Y., Kadota Y., Hasegawa C., Kawiminami S. Lignosulfonic acid-induced inhibition of intestinal glucose absorption. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2015. 61. P. 449-454
21. Hegyi P., Rakonczay Z. The role of nitric oxide in the physiology and pathophysiology of the exocrine pancreas. *Antioxid. Redox Signal.* 2011. P. 2723-2741.
22. Lerch M.M., Gorelick F.S. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013 Jun. 144(6):1180-93. doi: 10.1053/j.gastro.2012.12.043. PMID: 23622127
23. Li H., Lin Y., Zhang L., Zhao J., Li P. Ferroptosis and its emerging roles in acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl).* 2022 Sep 5.135(17):2026-2034. doi: 10.1097/CM9.0000000000002096.
24. Loise E.Duvall., Alexa R.Shipman., Kate E.Shipman. Investigative algorithms for disorders affecting plasma proteins with a focus on albumin and the calculated globulin fraction: a narrative review. *Journal of laboratory and precision medicine.* 2023. V.8.P.1-27. <https://dx.doi.org/10.21037/jlpm-23-15>
25. O'Morchoe C.C. Lymphatic system of the pancreas. *Microsc Res Tech.* 1997 Jun 1-15. 37(5-6):456-77. doi: 10.1002/(SICI)1097-0029(19970601)37:5/6<456::AID-JEMT9>3.0.CO;2-B. PMID: 9220424
26. Roberts S.E., Akbari A., Thorne K., Atkinson M., Evans P.A. The incidence of acute pancreatitis: Impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2013, 38, 539-548.
27. Sekimoto M., Takada.T., Kawarada Y., Hirata K. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006. P.125-128.
28. Silva I.V.G., de Figueiredo R.C., Rios D.R. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. 20. P.34-35.
29. Yadav D., Agarwal N., Pitchumoni C.S. Critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2002, 97 DOI: 1309-1318. 10.1111/j.1572-0241.2002.05766. x.
30. Yamashita N., Hoshida S., Otsu K., Asahi M., Kuzuya T., Hori M. Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation. *J Exp Med.* 1999. P.1699-1706.
31. Zanetti M., Gortan Cappellari G., Barbetta D. et al. Omega 3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial dysfunction in chronic renal failure: role of eNOS activation and of oxidative stress. *Nutrients* 2017; 9(8): E895. <https://doi.org/10.3390/nu9080895>
- References [1-14]**
1. Aitynova A.E., Chopabaeva N.N., Ibragimova N.A., Lju N.B., Shalahmetova T.M. Issledovanie vliyaniya asorbenta na osnove lignina na techeni emetabolicheskogo sindroma i sakharnogo diabeta. [Study of the effect of lignin-based sorbent on the course of metabolic syndrome and diabetes mellitus]. *Izvestiya Akademii Nauk RK. Ser. biol. imed.* [News of the Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Ser. biol. and honey.]. 2021. 4(346). pp.14-30. <https://doi.org/10.32014/2021.2519-1625.85>. [in Russian]
2. Vashetko R.V., Tolstoj A.D. Ostryi pankreatit i travmy podzheludochnoi zhelezy [Acute pancreatitis and pancreatic injuries]. *Izd-vo "Piter". Rossiya.*[Publishing house "Peter". Russia].2000. pp. 319-320. [in Russian]
3. Gajvoronskij I.V., Petrov S.V., Tihonova L.P., Efimov A.L. Gemotsirkulyatornoe ruslo podzheludochnoi zhelezy i raduzhnoi obolochki glaza pri modelirovani ostrogo pankreatita v organizme [Hemocirculatory bed of the pancreas and iris during modeling of acute pancreatitis in the body]. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrotsirkulyatsiya.*[Regional blood circulation and microcirculation]. 2004. T.3. pp.100-101.[in Russian]
4. Grigor'eva T.I., Barri A., Madzhizh A., Fedoseeva T.A., Bardina I.V., Rubcov A.A. Lipidnye destabilizatsii pri pankreonekroze [Lipid destabilization in pancreatic necrosis]. *Sb. nauch.trudov «Zdorov'e i obrazovanie v 21 veke»* [Sb. scientific works "Health and education in the 21st century"]. 2006. T.8. №5. pp.204-205. [in Russian]
5. Karabaeva A.Zh., Esajan A.M., Kajukov I.G. Disfunktsiya endotelija v patogeneze kardiorenal'noi patologii. [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiorenal pathology]. *Kliniko-laboratornyi konsilium* [Clinical and laboratory consultation]. 2007. № 17. pp. 15-21 [in Russian]
6. Kojbasova L.U., Hanturin M.R. Vliyanie sorbenta SUMS-1 na endotelii-zavisimye reaktsii krovenosnykh i limfaticeskikh sosudov krsy pri intoksikatsii khloridom kadmiya [The influence of the SUMS-1 sorbent on the endothelium-dependent reactions of the blood and lymphatic vessels of rats during intoxication with cadmium chloride]. *Materiyal mezhd.simpoziuma «Problemy eksperimental'noi, klinicheskoi i profilakticheskoi limfologii».*[Materials of the international.Symposium "Problems of experimental, clinical and preventive lymphology". Novosibirsk]. 2000. pp.146-148. [in Russian]
7. Luchinin Ju.S., Ajnagulova K.B. O faznykh i tonicheskikh sokrashheniyakh limfaticeskikh sosudov [On phasic and tonic contractions of lymphatic vessels]. *Trudy Instituta Fiziologii AN KazSSR: sbornik nauchnykh trudov*[Proceedings of the Institute of Physiology of the Academy of Sciences of the Kazakh SSR: collection of scientific papers]. Almaty. 1979. T.24. pp.54 - 55. [in Russian]
8. Maksimovich E.N., Sidorovich T.S., Molchanova A.V., Petuh A.G. Pokazateli gemodinamiki i proby Martine-Kushelevskogo v usloviyakh disfunktsii endotelija [Hemodynamic parameters and the Martinet-Kushelevsky test in conditions of endothelial dysfunction]. *Mater.mezhd.konf. Kardiologicheskie chteniya* [Mater. intl. conf. Cardiac readings]. 2016. pp.105-108. [in Russian]
9. Nazarenko P.M., Konoplja A.I., Mikaeljan P.K., Loktionov A.L., Nazarenko D.P., Tarasov O.N., Samgina T.A., Lojko E.A., Bushmina O.N. Eksperimental'naya model' ostrogo pankreatita razlichnoi stepeni tyazhesti [Experimental model of acute pancreatitis of varying severity]. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii* [Bulletin of Experimental and Clinical Surgery]. 2019. T.12. №4. pp. 240-247. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-240-247 [in Russian]

10. Savel'ev V.S., Petuhov V.A. *Peritonit i endotoksinovaya agressiya* [Peritonitis and endotoxin aggression]. M. 2012. 326 p. [in Russian]

11. Strukova S.M. *Osnovy fiziologii gemostaza* [Fundamentals of the physiology of hemostasis]. M.: MGU; 2013. [in Russian]

12. Topchiev M.A., Kchibekov Je.A., Parshin D.S. *Ostryi pankreatit: kompleksnaya diagnostika, prognozirovaniye oslozhnenii i lechenie* [Acute pancreatitis: comprehensive diagnosis, prediction of complications and treatment]. Astrahan'. 2017. 120 p. [in Russian]

13. Thakushkina M.Ju. *Kompleksnoe primeneniye sredstv adaptatsii fizicheskoi kul'tury pri korrektsii rannikh*

form arterial'noi gipertenzii: [Complex use of means of adaptation of physical culture in the correction of early forms of arterial hypertension]. dis. kand.ped. nauk. 2001. 34 p. [in Russian]

14. Hanturin M.R. Saparbaev M.K., Bejsenova R.R., Ajkeshev B.M., Masalimov Zh.K. *Izmeneniye sokratitel'noi aktivnosti limfaticheskikh sosudov pod vliyaniem nitrozodimetilamina* [Changes in the contractile activity of lymphatic vessels under the influence of nitrosodimethylamine]. *Vestnik Kaz NU. Seriya biol.* [Bulletin of KazNU. Series biol.]. 2009. T.25. №2. pp.88-85. [in Russian]

Сведения об авторах:

Койбасова Лаура Улановна – к.б.н., ведущий научный сотрудник РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Аль-Фараби, 93. E-mail: laura.koibasova74@mail.ru, Телефон: +77071121974

Демченко Георгий Анатольевич – д.б.н., зав.лабораторией РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Аль-Фараби, 93. E-mail: georgiidemchenko@mail.ru, Телефон: +77772436041

Абдрешов Серик Наурызбаевич – к.б.н. ведущий научный сотрудник РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Аль-Фараби, 93. E-mail: snabdrashov@mail.ru, Телефон: +77777412357

Парманбекова Меруерт Хамитбековна – к.б.н., старший преподаватель, Казахский Национальный женский педагогический университет, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Гоголя, 114. E-mail: mparmanbekova@gmail.com, Телефон: +77019521774

Жунусова Гульнур Сагиндыковна – PhD доктор философии по специальности «Биотехнология», РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» КН МНВО РК, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Аль-Фараби, 93. E-mail: gulnur_j@mail.ru, Телефон: +77471035214

Джусипбекова Балжан Абдрамбековна – к.б.н., доцент кафедры нормальной физиологии, Казахский Национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толе би, 94. E-mail: dzhusipbekova.b@gmail.ru, Телефон: +77770330672

Байболатова Лейла Мухатовна – лектор кафедры нормальной физиологии, Казахский Национальный медицинский университет им. С. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан. Почтовый адрес: Республика Казахстан, 050000, г. Алматы, ул. Толе би, 94. E-mail: laila_mukat@mail.ru, Телефон: +77017134431

Контактная информация:

Койбасова Лаура Улановна – ведущий научный сотрудник Института генетики и физиологии, г. Алматы, Республика Казахстан;

Почтовый индекс: 050060, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, 93.

Email: laura.koibasova74@mail.ru

Телефон: 87071121974