

Метаболізм глутатіону та його корекція при гострому некротичному панкреатиті

О. В. Ротар¹, І. В. Хомяк², Б. В. Петрюк¹

¹Кафедра загальної хірургії, Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова, Київ, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, оксидативний стрес, глутатіон, N-ацетилцистеїн, підшлункова залоза.

Вступ

Системі глутатіону належить ключова роль в антиоксидантному захисті тканин внутрішніх органів при гострій хірургічній патології органів черевної порожнини [5, 6, 10, 11]. За надмірної активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у хворих із гострим некротичним панкреатитом (ГНП) швидко виснажується запас антиоксидантів, у тому числі й глутатіону, що призводить до пошкодження клітинних мембран внутрішніх органів та розвитку органної недостатності [6, 12]. Одним з небагатьох лікарських засобів, здатних збільшувати ендogenous вміст відновленого глутатіону, є N-ацетилцистеїн [7, 9, 10].

Мета роботи

Метою дослідження є вивчення зміни метаболізму глутатіону, інших складових антиоксидантного захисту та оцінка впливу N-ацетилцистеїну на вміст відновленого глутатіону, стан антиоксидантної системи при ГНП.

Матеріал та методи дослідження

ГНП у 60 білих щурів моделювали шляхом ретроградної інфузії таурохолевої кислоти в біліопанкреатичну протоку [4]. Тварин виводили з експерименту через 6, 12, 24, 48 год шляхом передозування тіопенталу натрію. Експерименти проводили відповідно до положень Конвенції ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС від 24.11.1986 р., № 609 та наказу МОЗ України від 13.02.2006 р. № 66. Проводили макроскопічне й гістологічне дослідження тканин підшлункової залози (ПЗ) і тонкої кишки, печінки.

Оцінювали ступінь набряку, інфільтрацію клітин, некротичні зміни. Визначали вміст відновленого глутатіону та малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів, каталази [8]. Усі отримані цифрові дані опрацьовані статистично з використанням критерію (t) Стьюдента за нормального розподілу величин, що аналізуються, та критерію Вілкоксона у разі відхилення від нормального розподілу. Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

В інтактних тварин (I група) вміст відновленого глутатіону в печінці був значно вищим ніж у тканинах ПЗ і тонкої кишки (табл. 1) та становив у середньому $7,11 \pm 0,17$ мкмоль/г, що відповідає літературним даним [2, 5], згідно з якими майже 90% відновленого глутатіону, що циркулює, синтезується в печінці, після чого 50–60% його вмісту надходить із жовчю в тонку кишку, де утилізується слизовою оболонкою для детоксикації. Концентрація відновленого глутатіону в тканинах тонкої кишки становила $2,62 \pm 0,12$ мкмоль/г. Після лапаротомії у тварин II групи вміст відновленого глутатіону зменшувався у тканинах ПЗ на 14,6% ($p > 0,05$), а в тонкій кишці — на 16,25% ($p < 0,05$). Поряд із цим синтез відновленого глутатіону в печінці та його системна циркуляція практично не порушувалися (табл. 1).

Після індукції ГНП (III група) вміст відновленого глутатіону зменшувався у печінці на 26,6% ($p < 0,05$), що зумовлено в першу чергу підвищенням його використання в інших органах, у тому числі тканинами ПЗ та тонкої кишки. При цьому концентрація

Таблиця 1. Метаболізм відновленого глутатіону у тварин з ГНП ($M \pm m$)

Групи тварин	Печінка, мкмоль/г	ПЗ, мкмоль/г	Тонка кишка, мкмоль/г	Сироватка крові, мкмоль/л
I (контроль)	$7,11 \pm 0,11$	$5,24 \pm 0,22$	$2,62 \pm 0,12$	$92,6 \pm 5,2$
II (тварини після лапаротомії)	$6,92 \pm 0,28$	$4,11 \pm 0,26^*$	$1,78 \pm 0,18^*$	$89,6 \pm 7,3$
III (тварини з ГНП)	$5,22 \pm 0,22^*$	$2,86 \pm 0,31^*$	$1,43 \pm 0,17^*$	$62,6 \pm 6,5^*$
IV (тварини з ГНП, яким вводили N-ацетилцистеїн)	$6,08 \pm 0,15^*$	$3,42 \pm 0,25^*$	$2,37 \pm 0,07^*$	$78,4 \pm 8,4$

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з показниками контрольної групи тварин; * $p < 0,05$ порівняно з III групою.

Таблиця 2. Динаміка показників прооксидантної та антиоксидантної систем крові у тварин з ГНП ($M \pm m$)

Показник	Малоновий діальдегід, нмоль/г білка		Дієнові кон'югати, нмоль/г білка		Каталаза, мкмоль/хв/мг білка		Відновлений глутатіон, мкмоль/г	
	III група	IV група	III група	IV група	III група	IV група	III група	IV група
I група (контроль)	5,61±0,41		8,13±0,91		542±11,4		2,62±0,12	
Групи								
Час забо-ру крові								
Через 6 год	7,61±0,42*	5,88±0,29	9,54±0,31	7,43±1,11	305±31,4*	455±21,4 [‡]	1,93±0,11*	1,76±0,17*
Через 12 год	7,22±0,72	6,08±0,44	8,95±0,44	7,49±0,79	302±28,8*	402±17,9	1,86±0,14*	2,12±0,12
Через 24 год	8,32±0,62*	5,76±0,31 [‡]	9,62±0,36	6,26±0,91 [‡]	263±14,7*	356±22,3 [‡]	1,43±0,12*	2,19±0,11 [‡]
Через 48 год	9,63±0,16*	5,46±0,98 [‡]	9,44±0,48	6,82±0,56 [‡]	220±32,4*	460±41,7 [‡]	1,36±0,09*	2,37±0,07 [‡]

Примітки: III група – тварини з ГНП; IV – тварини з ГНП, яким вводили N-ацетилцистеїн; *р <0,05 порівняно з контролем; [‡]р <0,05 порівняно з III групою.

Таблиця 3. Вплив N-ацетилцистеїну на макроскопічні та мікроскопічні зміни ПЗ, тонкої кишки у тварин з ГНП ($M \pm m$)

Показник	I група (n=7)	II група (n=7)	III група (n=7)	IV група (n=7)
<i>Тканини ПЗ, макроскопічні ознаки</i>				
Набряк, бали	0	1,7±0,1	2,6±0,3	2,1±0,1
Жировий некроз, бали	0	0	1,7±0,2	0,7±0,3*
Геморагії, бали	0	0	1,7±0,3	0,7±0,2*
<i>Тканини ПЗ, мікроскопічні ознаки</i>				
Набряк, бали	0	1,2±0,1	2,5±0,3	2,3±0,2
Судинні зміни, бали	0	0	1,3±0,2	0,5±0,1*
Ознаки запалення, бали	0	0,2±0,1	0,7±0,1	0,5±0,2
Ацинарний некроз, бали	0	0,5±0,2	1,6±0,1	1,3±0,3
<i>Тканини тонкої кишки, макро- та мікроскопічні зміни</i>				
Набряк, бали	0	1,2±0,1	2,8±0,3	2,2±0,2
Геморагії, бали	0	0	1,3±0,2	0,5±0,1*
Виразкування, бали	0	0	0,7±0,1	0,5±0,2
Асцит, мл	0	1,5±0,6	6,6±0,4	4,3±0,3*

Примітка: *р <0,05 у порівнянні з показниками тварин III групи.

відновленого глутатіону в сироватці крові знизилася на 32,4% (р <0,05), у тканинах ПЗ – на 45,42% (р <0,02), а також майже у два рази – у тонкому кишечнику (р <0,01). ГНП супроводжується екстравазацією рідини в «третій простір», гіповолемією та циркуляторним шоком [3]. Розвивається ішемія ПЗ та інших органів черевної порожнини, у першу чергу тонкої кишки, що зумовлено особливістю її кровопостачання [1, 3].

За наступної реперфузії у перші 48 год ГНП утворюються і накопичуються активні форми кисню і ліпоперокси. Так, вміст малонового діальдегіду в тонкому кишечнику уже через 6 год підвищився на 35,6% (р <0,05), через 24 год – на 48,3% (р <0,02) і залишався стабільно високим (9,63±0,16 нмоль/г) порівняно з контролем (5,61±0,41 нмоль/г; р <0,01) на 48-й годині експерименту (табл. 2). Подібні зміни відбуваються з проміжними продуктами ПОЛ: дієновими кон'югатами. Інактивація продуктів ПОЛ у тканинах здійснювалася глутатіон-залежним відновленням ліпопероксидів і пероксиду водню,

що каталізується глутатіонпероксидазою, з утворенням окисненої форми глутатіону (glutathione disulfide – GSSG), спиртів і води [2], а також каталазою. При цьому запаси антиоксидантів у тканинах ПЗ, печінки, тонкої кишки прогресивно зменшуються і на 48-му годину експерименту вміст відновленого глутатіону становив тільки 43,13% (р <0,02), каталази – 40,5% (р <0,01) показників тварин контрольної групи (табл. 2).

Одним із факторів, що обмежує нормалізацію вмісту відновленого глутатіону в печінці та інших органах, є зниження швидкості його біосинтезу за рахунок дефіциту амінокислот-попередників. N-ацетилцистеїн легко проникає в клітини та після деацетилювання перетворюється на цистеїн, що є попередником відновленого глутатіону [9]. Введення піддослідним тваринам IV групи N-ацетилцистеїну у дозі 70 мг/кг/добу підвищувало синтез і відновлювало, хоча й не повністю, вміст відновленого глутатіону (табл. 1). Через 48 год після індукції ГНП вміст відновленого глутатіону в печінці підвищився

порівняно з III групою на 16,47% ($p < 0,05$), у сироватці крові — на 25,93% ($p < 0,02$), але залишався нижчим порівняно з показниками контрольної групи.

Поряд із цим введення N-ацетилцистеїну сприяло значному відновленню запасів антиоксидантів у тонкій кишці (табл. 2), у першу чергу за рахунок відновленого глутатіону. Вміст цього трипептиду протягом експерименту прогресивно збільшувався та вірогідно ($p < 0,05$) перевищував показники тварин III групи і наприкінці експерименту становив $2,37 \pm 0,07$ мкмоль/г, що практично не відрізняється від контролю. Активність каталази у 2,46 рази ($p < 0,01$) перевищувала аналогічний показник у тварин III групи. Відновлення фонду антиоксидантів сприяло більш ефективній нейтралізації продуктів ПОЛ (табл. 2), що попереджувало їх токсичну дію на тканини ПЗ та інші внутрішні органи. Концентрація малонового діальдегіду в тонкій кишці знижувалася вже через 6 год після введення

N-ацетилцистеїну та протягом усього експерименту статистично не відрізнялася від його концентрації у тварин контрольної групи. У ПЗ зменшувалася частота виникнення та площа жирових некрозів, крововиливів, клітинна інфільтрація. Спостерігали набряк стінки та виразкування слизової оболонки тонкої кишки (табл. 3).

Висновки

У перші 48 год після індукції ГНП розвивається дефіцит відновленого глутатіону в організмі експериментальних тварин, що супроводжується токсичною дією продуктів ПОЛ на тканини внутрішніх органів, спричиняє запальний процес у ПЗ. Введення N-ацетилцистеїну у дозі 70 мг/кг/добу сприяє статистично значущому ($p < 0,05$) підвищенню вмісту відновленого глутатіону в ПЗ, а також у просвіті та слизовій оболонці тонкої кишки, що зменшує ступінь їх пошкодження вільними радикалами кисню та покращує перебіг запального процесу в ПЗ.

Список використаної літератури

1. Ротар О. В. Хірургічна тактика, прогнозування ускладнень та корекція порушень бар'єрної функції кишечнику в лікуванні гострого некротичного панкреатиту: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Київ; 2019. 23 с.
2. Aldini G., Altomare A., Baron G. et al. N-acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res.* 2018; 52(7): 751–762. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1468564>.
3. Beij A., Verdonk R. C., van Santvoort H. C. et al. Acute pancreatitis: an update of evidence-based management and recent trends in treatment strategies. *United European Gastroenterol J.* 2025; 13(1): 97–106. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12743>.
4. Estrin D. A., Alvarez B., Mastrogianni M. et al. Acidity and nucleophilic reactivity of glutathione persulfide. *J Biol Chem.* 2020; 295(46): 15466–15481. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.014729>.
5. Fang C., Chen S., Mo F. et al. JMJD3 is required for acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury. *J Immunol.* 2023; 210(2): 180–190. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200484>.
6. Kedziora J., Robaczewska J., Kornatowska K. et al. Glutathione-related antioxidant defense systems in hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2016; 67(3): 331–337.
7. Mastrogianni M., Grassano J. S., Ferrer-Sueta G. et al. Acidity and nucleophilic reactivity of glutathione disulfide. *J Biol Chem.* 2020; 295(46): 15. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.014728>.
8. Monostori P., Wittmann G., Karg E. et al. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples: an in-depth review. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2009; 877(28): 3331–3346. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.06.016>.
9. Robaczewska J., Kedziora J., Kornatowska K. et al. Expected and unexpected effects of pharmacological antioxidants. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(11): 9303. <https://doi.org/10.3390/ijms24119303>.
10. Song Y., Lee S. H., Kim H. et al. Recent treatment strategies for acute pancreatitis. *J Clin Med.* 2024; 13(4): 978. <https://doi.org/10.3390/jcm13040978>.
11. Troppmair J., Primavesi F., Tautenhahn H. et al. Associations of oxidative stress and postoperative outcome in liver surgery with an outlook to future potential therapeutic options. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 3950818. <https://doi.org/10.1155/2019/3950818>.
12. Zerem E., Kurtcehajic A., Kunosić S. et al. Current trends in acute pancreatitis: diagnostic and therapeutic challenges. *World J Gastroenterol.* 2023; 29(18): 2747–2763. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i18.2747>.

УДК 616.36-002-085.24

doi: 10.33149/vkr.2026.01.06

UA **Метаболізм глутатіону та його корекція при гострому некротичному панкреатиті**

О. В. Ротар¹, І. В. Хомяк², Б. В. Петрюк¹

¹Кафедра загальної хірургії, Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова, Київ, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, оксидативний стрес, глутатіон, N-ацетилцистеїн, підшлункова залоза.

Актуальність. Численні дослідження засвідчили провідне значення оксидативного стресу в патогенезі некротичних змін підшлункової залози (ПЗ) та розвитку органної недостатності при гострому панкреатиті. Відновлений глутатіон виступає ключовим компонентом антиоксидантного захисту тканин; N-ацетилцистеїн сприяє синтезу відновленого глутатіону. Його застосування потенційно здатне зменшити пошкодження тканин та усунути прояви органної недостатності при гострому панкреатиті.

Мета дослідження: виявити зміни метаболізму глутатіону, активність оксидативного стресу, стан антиоксидантного захисту та можливість його корекції за допомогою інфузії N-ацетилцистеїну.

Матеріали та методи. В експерименті на 60 білих щурах лінії Wistar моделювали гострий некротичний панкреатит ретроградною інфузією таурохолевої кислоти в біліопанкреатичну протоку. Тварин виводили з експерименту через 6–48 год після індукції гострого панкреатиту.

Результати дослідження. Розвиток гострого панкреатиту в усі періоди дослідження призводив до дефіциту відновленого глутатіону в ПЗ, слизовій оболонці тонкої кишки, печінці та крові, що зумовлено нейтралізацією ліпопероксидів та активних форм кисню. Введення N-ацетилцистеїну 70 мг/кг/добу достовірно ($p < 0,05$) збільшувало вміст відновленого глутатіону в тканинах внутрішніх органів та плазмі венозної крові, що покращувало перебіг запального процесу в ПЗ та зменшувало морфологічні зміни у внутрішніх органах.

Висновки. Розвиток гострого панкреатиту супроводжується дефіцитом глутатіону, який споживається для нейтралізації компонентів оксидативного стресу. Інфузія N-ацетилцистеїну в дозі 70 мг/кг/добу ефективно відновлює вміст глутатіону та зменшує морфологічні ознаки пошкодження тканин внутрішніх органів, викликаних дією оксидативного стресу.

EN Glutathione metabolism and its correction in acute necrotizing pancreatitis

O. V. Rotar¹, I. V. Khomiak², B. V. Petriuk¹

¹Department of General Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi;

²National Scientific Centre for Surgery and Transplantology named O. Shalimov, Kyiv

Key words: acute pancreatitis, oxidative stress, glutathione, N-acetylcysteine, pancreas.

Background. Numerous studies have demonstrated the leading role of oxidative stress in the pathogenesis of necrotic changes in the pancreas and the development of organ failure in acute pancreatitis. Reduced glutathione is a key component of antioxidant protection in tissues; N-acetylcysteine promotes the synthesis of reduced glutathione. Its use has the potential to reduce tissue damage and eliminate the manifestations of organ failure in acute pancreatitis.

The **study aimed** to identify changes in glutathione metabolism, oxidative stress activity, the state of antioxidant protection, and the potential for correction by N-acetylcysteine infusion.

Materials and methods. In an experiment on 60 white Wistar rats, acute necrotic pancreatitis was modelled by retrograde infusion of taurocholic acid into the biliopancreatic duct. The animals were removed from the experiment 6–48 hours after the induction of acute pancreatitis.

Results. The development of acute pancreatitis in all periods of the study resulted in a deficiency of reduced glutathione in the pancreas, small intestine mucosa, liver, and blood, which is attributed to the neutralization of lipoperoxides and active forms of oxygen. The administration of N-acetylcysteine mg/kg/day significantly ($p < 0,05$) increased the content of reduced glutathione in the tissues of internal organs and venous blood plasma, which improved the course of the inflammatory process in the pancreas and reduced morphological changes in internal organs.

Conclusions. The development of acute pancreatitis is accompanied by a deficiency of glutathione, which is consumed to neutralize the components of oxidative stress. Infusion of N-acetylcysteine at a dose of 70 mg/kg/day effectively restores glutathione content and reduces morphological signs of damage to internal organ tissues caused by oxidative stress.