ISSN (print) 2708-7530
Наукові перспективи № 8(26) 2022

СЕРІЯ «Медицина»

УДК 612.015.11/.44+612.015.348]-02:617-001.3/6-053-092.9

https://doi.org/10.52058/2708-7530-2022-8(26)-434-444

Боєчко Федір Федорович доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАПН України, викладач кафедри природничих дисциплін, Черкаська медична академія, вул. Хрещатик, 52, м. Черкаси, 18000, (047 2) 54-33-68, https://orcid.org/0000-0003-0518-9175

Степанова Галина Миколаївна кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри фундаментальних дисциплін, Черкаська медична академія, вул. Хрещатик, 52, м. Черкаси, 18000, (047 2) 37-38-25, https://orcid.org/0000-0002-2863-3155

ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНИЙ СТАТУС І ЙОГО ВЗАЄМОЗАЛЕЖНІСТЬ ЗІ СТАНОМ КАЛІКРЕЇН-КІНІНОВОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ В УМОВАХ ПОЛІТРАВМИ

Анотація. Однією із патогенетичних ланок травматичної хвороби є порушення прооксидантно-антиоксидантової та калікреїн-кінінової систем. Дані про зміни показників системи ПОЛ-АОС-ККС у осіб різного віку та в різні періоди травматичної хвороби розрізнені та суперечливі. Мета дослідження – встановити взаємозалежність між показниками про- та антиоксидантної системи та загального та специфічного протеолізу в щурів різного віку на ранніх та пізніх проявах політравми.

Проаналізувавши взаємозв’язок між показниками про- та антиоксидантної системи та показниками загального і специфічного протеолізу на ранніх термінах травматичної хвороби у тварин 3-місячного віку, ми встановили наявність статистично значимої оберненої кореляції між рівнем КК і активністю СОД ($r= -0,69$; $p<0,05$) на першу годину після моделювання політравми. Активацію неспецифічного протеолізу засвідчувала наявність прямих статистично значимих кореляційних зв’язків між рівнем ПРА і МДА ($r= 0,65$; $p<0,05$) на першу годину та між ПРА і ГП на третю годину травматичної хвороби ($r= 0,67$; $p<0,05$). Зменшення захисних механізмів АОС підтверджувала значима обернена кореляція між ПРА і каталазою крові на ранніх термінах політравми ($r= -0,67$; $p<0,05$) у тварин 3-місячного віку. У

ISSN (print) 2708-7530
Наукові перспективи № 8(26) 2022

статево зрілих 6-місячних щурів на першу годину після моделювання політравми зафіксовані обернені статистично значимі кореляційні зв'язки між рівнем КК, каталази крові і ЦП сироватки крові (r= 0,89 і r= 0,72 відповідно; p<0,05). На третю годину експерименту було встановлено наявність обернених кореляційних зв'язків між рівнем ПКК і активністю каталази печінки (r= -0,80; p<0,05), що доводить зменшення захисних ресурсів АОЗ на тлі активації ККС.

Знайдені залежності підтверджують те, що підвищення інтенсифікації процесів ПОЛ, активація загального та специфічного протеолізу ККС та зменшення адаптаційних ресурсів АОС веде до поглиблення ліпідного дисбалансу у тварин різних вікових груп з політравмою, і навпаки, поглиблення порушень в ліпідному статусі веде до підвищення дисбалансу в системі ПОЛ-АОЗ та ККС.

Ключові слова: політравма, щурі, вік, перекисне окиснення ліпідів, антиоксиданти, калікреїн-кінінова система.

Boyechko Fedir Fedorovych Doctor of Biological Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Lecturer of the Department of Natural Sciences of Cherkasy Medical Academy, Khreshchatyk St., 52, Cherkasy, 18000, (0472) 54-33-68, https://orcid.org/0000-0003-0518-9175

Stepanova Halyna Mykolaivna Candidate of Biological Sciences, Senior Lecturer of the Department of Fundamental Disciplines of Cherkasy Medical Academy, Khreshchatyk St., 52, Cherkasy, 18000, (0472) 37-38-25, https://orcid.org/0000-0002-2863-3155

PRO- AND ANTIOXIDANT STATUS AND ITS INTERDEPENDENCE WITH THE STATUS OF THE KALKREIN-KININ SYSTEM IN RATS OF DIFFERENT AGES IN CONDITIONS OF POLYTRAUMA

Abstract. One of the pathogenetic links of traumatic disease is a violation of prooxidant-antioxidant and kallikrein-kinin systems. Data on changes in the indicators of the system of Lipid Peroxidation - Antioxidant System- Kallikrein-Kinin System are disparate and contradictory in people of all ages and at different periods of traumatic disease. Goal of research is to establish interdependence between pro- and antioxidant system and general and specific proteolysis parameters in rats of different ages in early and late display of polytrauma.

Having analyzed the interdependency between the pro- and antioxidant system and the indicators of the general and specific proteolysis in the early stages of traumatic disease in animals 3 months of age, we established the presence of a statistically significant inverse correlation between the level of KK and the activity of SOD (r = -0,69; p<0,05) for 1 h after the polytraumatic simulation. The activation of nonspecific proteolysis was confirmed by the presence of direct statistically significant correlation bonds between the level of PRA and MDA (r = 0,65; p <0,05) for 1 h and between PRA and GR for 3 h of traumatic disease (r = 0,67; p <0,05). The decrease in the protective mechanisms of the AOS confirmed a significant inverse correlation between PRA and the catalase of blood in the early stages of polytrauma (r = -0,67;p <0.05) in animals 3 months of age. In the reproductive rats 6 months of age for 1 h after polytraumatic simulation, fixed inverse statistically significant correlation relations between the level of KK, blood catalase and CP blood serum (r = 0,89 and r = 0,72, respectively; p<0,05). For 3 h of the experiment, the existence of inverse correlation relationships between the level of NK and the activity of the liver catalase (r = -0,80; p <0,05) was established, which proves the decrease of protective resources of AOD with the activation of KKS.

Detected dependencies confirm that increase of the intensification of Lipid Peroxidation processes, the activation of general and specific KKS proteolysis, and the reduction of adaptive resources of AOS leads to an increase in lipid disequilibrium in animals of different age groups with polytrauma and vice versa, the increase of lipid status disorders leads to an increase in disequilibrium in the system of Lipid Peroxidation – AOD and KKS.

Keywords: polytrauma, rats, lipid peroxidation, antioxidants, kallikrein-kinin system.

Постановка проблеми. Останні десятиріччя відзначаються зростанням уваги дослідників та громадськості до проблеми травматизму, який має різноманітні причини, як в мирний, так і у воєнний час. Навіть до початку повномасштабної війни в Україні, як майже й у всьому світі, відмічалося значне підвищення рівня та тяжкості травматичних ушкоджень [1]. Важливими патогенетичними механізмами травматичної хвороби є зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу та наявність порушень калікреїн-кінінової системи (ККС).

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Більшість авторів вважають, що тим інтимним механізмом, який відіграє ключову роль у дезорганізації ультраструктури мембран, є активація реакцій вільнорадикального окислення. Протидіє переокисленню ліпідів біомембран успішне функціонування системи антиоксидантового захисту [2].

Дані літератури про зміни антиоксидантової системи за умов тяжкої травми розрізнені і суперечливі. Калікреїн-кінінова система (ККС) є регуляторною ланкою, яка направлена на здійснення адаптації організму до умов внутрішнього і зовнішнього середовища, які постійно змінюються. Наразі ККС зараховують до числа найбільш інтенсивно досліджуваних протеолітичних систем організму. Стан показників ККС відображає активність запальної реакції в організмі, стан мікроциркуляції, тяжкість перебігу захворювання. ККС є однією з центральних систем, що регулює гомеостаз та здійснює адаптивно-захисні реакції [2, 3]. Однак є небагато публікацій, в яких би відображалася взаємозв'язалежність про- та антиоксидантного статусу і калікреїн-кінінової системи в особин різного віку за умов політравми, в ранні та пізні періоди.

Мета статті – встановити взаємозалежність між показниками про- та антиоксидантної системи та загального та специфічного протеолізу в щурів різного віку на ранніх та пізніх проявах політравми

Виклад основного матеріалу. В експерименті використано 120 нелінійних білих щурів віком 3, 6 та 24 місяці. В першій дослідній групі в асептичних умовах під легким ефірним наркозом моделювали тяжку травму [4]. Контрольну групу склали інтактні тварини, які утримувалися у стандартних умовах віварію. На 1, 3, 24 годину та 14 добу після травмування в умовах тіопентало-натрієвого знеболювання у щурів забирали кров для біохімічних досліджень, дотримуючись принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986). У сироватці крові визначали вміст ПКК, КК та ПРА [5]. Про активність процесів ліпопероксидації судили за вмістом ТБК-активних продуктів [6]. Активність супероксиддисмутази в сироватці крові визначали за методикою Чеварі [7].

Активність каталази в гомогенаті печінки та плазмі крові визначали за методикою М. А. Королюка і співавторів [8]. Вміст церулоплазміну у сироватці крові визначали за методикою В. Г. Колба, В. С. Камишнікова [9]. Статистичну обробку матеріалу проводили параметричними методами. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні статистичної значущості (p) менше 0,05. Наявність і вірогідність розходжень між вибірковими середніми величинами незалежних вибірок оцінювали за допомогою параметричного критерію Стьюдента.

Аналіз взаємозв'язку двох ознак при наявності нормального розподілу оцінювали за результатами кореляційного аналізу по Пірсону (r). Оцінку вірогідності коефіцієнтів кореляції проводили порівнюючи розраховані коефіцієнти з критичними (виходячи з властивостей коефіцієнтів кореляції та ступенів свободи).

Нами встановлено взаємозв'язок між показниками ліпідної пероксидації та показниками АОС у 3-місячних щурів у ранні терміни після моделювання політравми. На 1 годину після моделювання політравми зростали показники

ISSN (print) 2708-7530
Наукові перспективи № 8(26) 2022

перекисного окиснення ліпідів та активувалися ферменти АОС. На це вказують прямі статистично значимі зв'язки між рівнем ТБК-АП та активністю СОД (r=0,80, p<0,05) (рис. 1), а також прямі кореляційні зв'язки між вмістом ТБК-АП та ЦП у плазмі крові (r=0,43, p<0,05) на 3 годину після моделювання політравми.

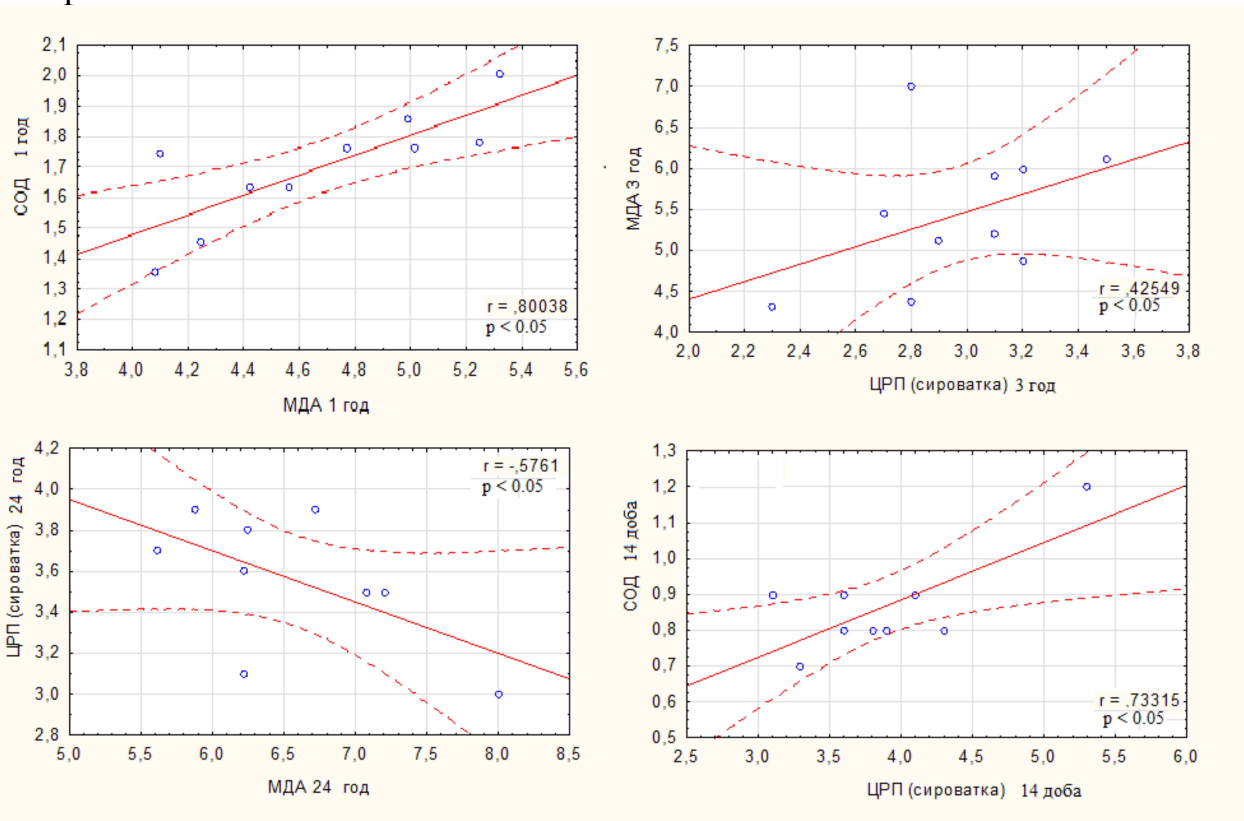

Рис. 1. *Кореляційні зв'язки між показниками ПОЛ-АОС у 3-місячних щурів на ранніх та пізніх термінах після моделювання політравми.*

На 24 годину експерименту у тварин молодого віку спостерігалося зниження потенціалу АОЗ на тлі активації ПОЛ, що підтверджено наявністю обернених кореляційних зв'язків між рівнем ТБК-АП і ЦП в плазмі крові (r= - 0,58, p<0,05).

У пізні терміни після моделювання політравми (14 доба) у тварин 3-місячного віку виснажувалася АОС захисту, про що свідчать встановлені прямі сильні кореляційні зв'язки між активністю СОД печінки та рівнем ЦП крові (r=0,73, p<0,05).

У статевозрілих 6-місячних щурів на 1 годину після моделювання політравми зафіксовані обернені статистично значимі кореляційні зв'язки між рівнем ТБК-АП та активністю СОД (r= -0,44, p<0,05) (рис. 5.2). Між активністю СОД і каталази печінки на 3 годину експерименту було встановлено наявність прямих статистично значимих кореляційних зв'язків (r=0,49 відповідно, p<0,05). Знайдені взаємозалежності вказують, що найбільш ранні терміни моделювання політравми (1 та 3 години) є найбільш критичними для статево зрілих особин, позаяк відмічається зростання показників ПОЛ на тлі ще не активованої системи АОЗ (за рівнем СОД, ЦП сироватки крові та каталази печінки).

На 24 годину після моделювання політравми відмічалася активація ферментативної та не ферментативної ланок АОЗ за умов подальшої інтенсифікації ПОЛ. Це підтверджено наявністю прямих статистично значимих кореляційних зв'язків між рівнем ТБК-АП і активністю СОД (r=0,65, p<0,05).

У пізні терміни політравми статево зрілих тварин 6-місячного віку відзначалося виснаження потенціалів АОЗ та висока активність процесів ліпопероксидації за виявленими оберненими значими кореляційними зв'язками між рівнем ТБК-АП і активністю СОД (r= - 0,58, p<0,05). Отримані дані, очевидно, вказують на виснаження ферментів АОЗ як у печінці, так і у сироватці крові статевозрілих щурів 6-місячного віку в пізні терміни політравми.

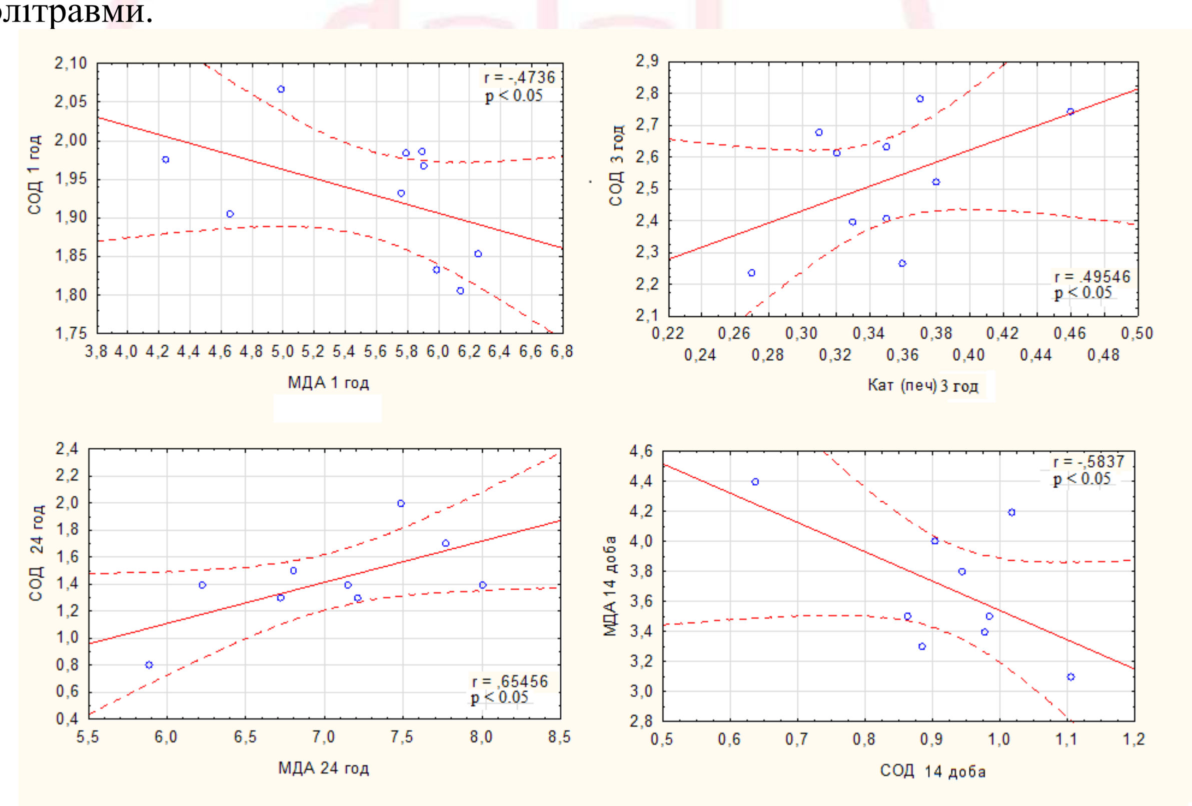

Рис. 2. *Кореляційні зв'язки між показниками ПОЛ-АОС у 6-місячних щурів на ранніх та пізніх термінах після моделювання політравми.*

У старих 24-місячних щурів відзначалися обернені статистично значимі кореляційні зв'язки між рівнем ТБК-АП і активністю каталази крові (r= - 0,39,

ISSN (print) 2708-7530
Наукові перспективи № 8(26) 2022

р<0,05) (рис. 3) на 1 годину після моделювання політравми та між активністю СОД і рівнем ТБК-АП (r= - 0,36, р<0,05) на 3 годину експерименту. Дані взаємозв'язки вказують, що в найбільш ранні терміни політравми не відзначається активація АОС на тлі значної інтенсифікації ліпопероксидації. Лише на 24 годину після моделювання політравми у тварин старого віку спостерігається активація неферментативної ланки АОЗ (за наявністю прямих статистично значимих кореляційних зв'язків між рівнем ТБК-АП та ЦП сироватки крові (r= 0,52, р<0,05) за умов подальшої активації ПОЛ.

У пізні терміни моделювання політравми в тварин 24-місячного віку було наявне виснаження ферментативної ланки АОС на фоні високого вмісту ТБК-АП. Підтвердженням активації ферментативної ланки АОЗ на 14 добу після моделювання політравми є наявність значних прямих кореляційних зв'язків між активністю СОД і каталазою печінки (r= 0,73, р<0,05). Це було підтверджено наявністю обернених статистично значимих кореляційних зв'язків між рівнем ТБК-АП і ЦП сироватки крові (r= - 0,60, р<0,05).

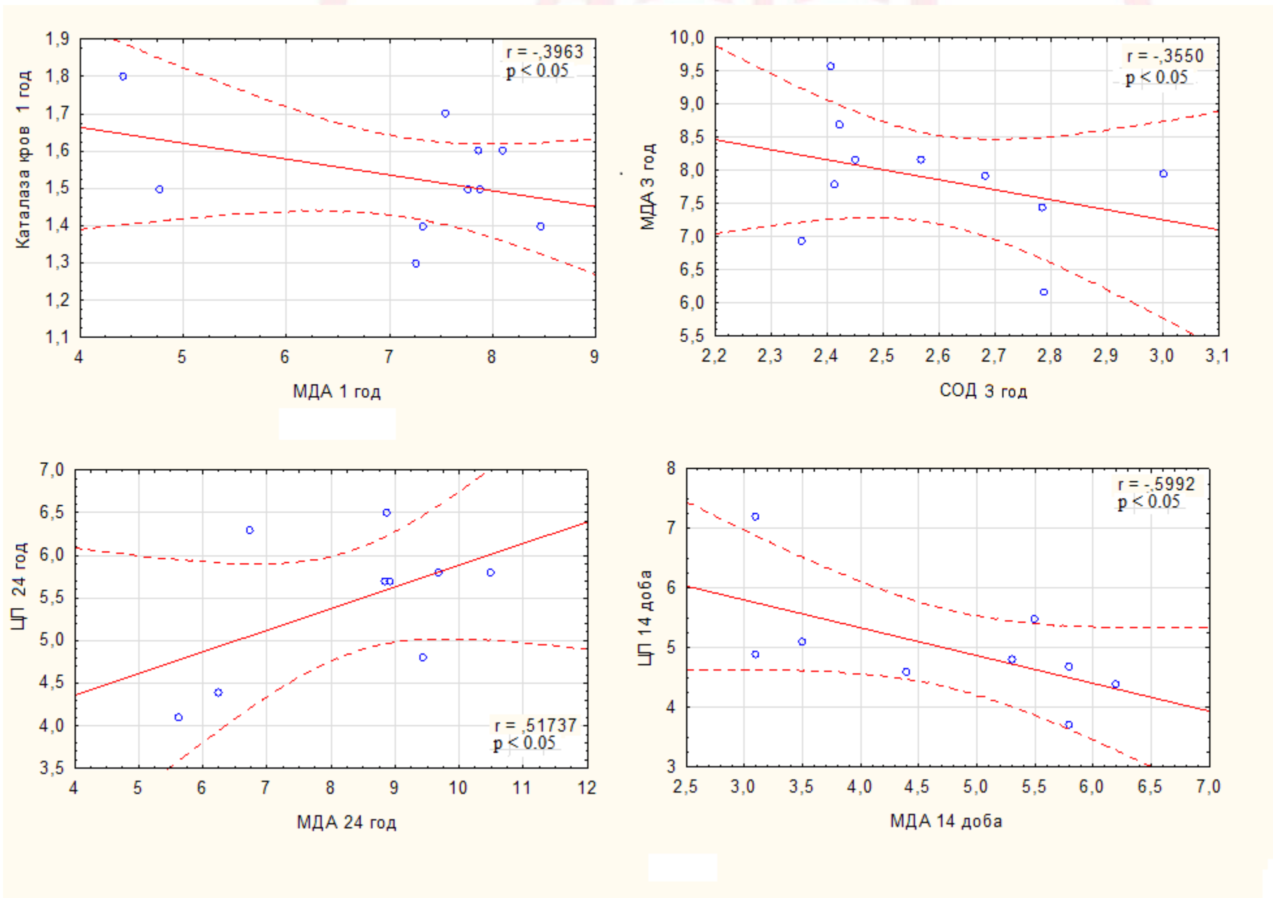

Рис. 3. *Кореляційні зв'язки між показниками ПОЛ-АОС у 24-місячних щурів на ранніх та пізніх термінах після моделювання політравми.*

ISSN (print) 2708-7530
Наукові перспективи № 8(26) 2022

Проаналізувавши взаємовз'язок між показниками про- та антиоксидантної системи та показниками загального і специфічного протеолізу на ранніх термінах травматичної хвороби у тварин 3-місячного віку, ми встановили наявність статистично значимої оберненої кореляції між рівнем КК і ЦП сироватки крові (r= -0,64; p<0,05) на 3 годину та між рівнем КК і активністю СОД (r= -0,69; p<0,05) на 1 годину після моделювання політравми (рис. 4). Це підтверджує активацію специфічного протеолізу на тлі інтенсифікації процесів ліпопероксидації у ранні терміни травматичного ураження. Активацію неспецифічного протеолізу засвідчувала наявність прямих статистично значимих кореляційних зв'язків між рівнем ПРА і ТБК-АП (r= 0,65; p<0,05) на 1 годину та між ПРА і ГП на 3 год травматичної хвороби (r= 0,67; p<0,05). Зменшення захисних механізмів АОС підтверджувала значима обернена кореляція між ПРА і каталазою крові на ранніх термінах політравми (r= -0,67; p<0,05) у тварин 3-місячного віку.

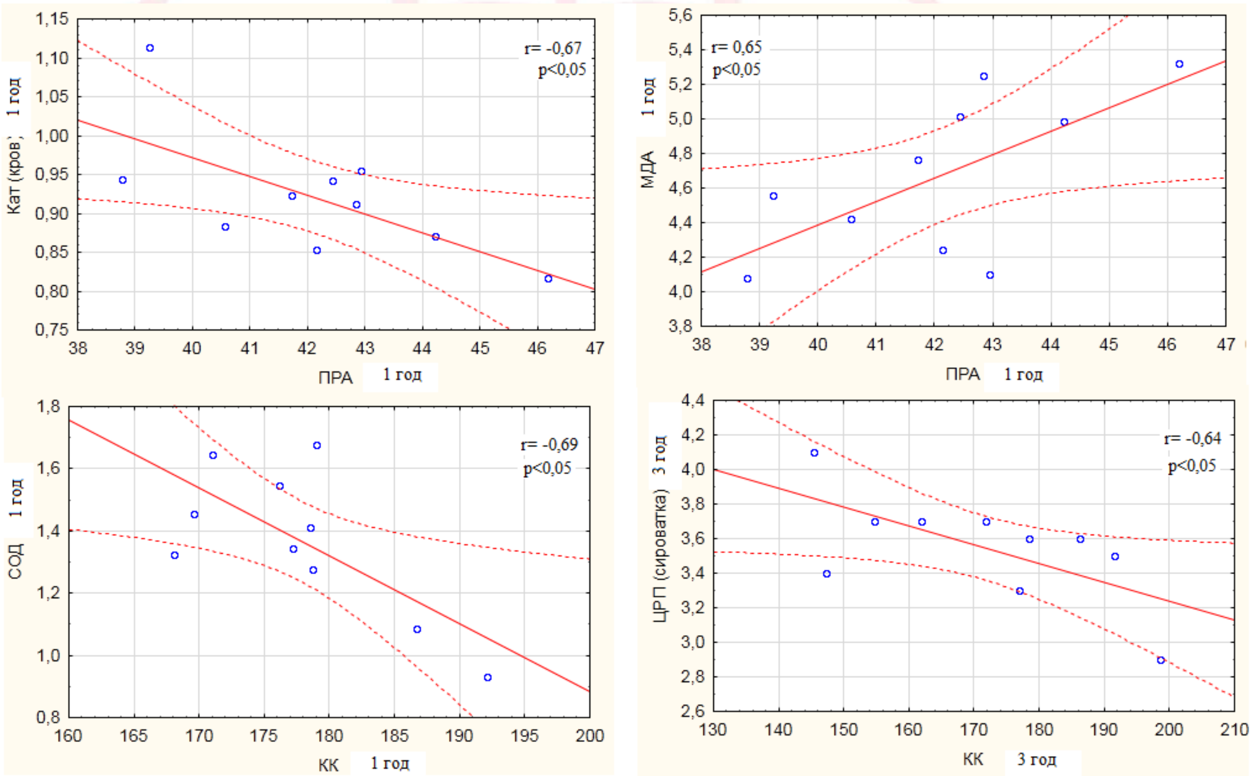

Рис. 4. *Кореляційні зв'язки між показниками ПОЛ-АОС у 3-місячних щурів на ранніх термінах після моделювання політравми.*

На пізніх термінах політравматичного ураження також прослідковувалася активація специфічної і неспецифічної ланок ККС на тлі ослаблення потенціалів АОС, що було підтверджено встановленням прямих кореляційних

ISSN (print) 2708-7530
Наукові перспективи № 8(26) 2022

зв'язків між ПРА і активністю каталази печінки (r= 0,73; p<0,05) та між КК і активністю каталази крові (r= 0,69; p<0,05) у 3-місячних тварин.

У статевозрілих 6-місячних щурів на 1 годину після моделювання політравми зафіксовані обернені статистично значимі кореляційні зв'язки між рівнем ПКК і ОМП$_{430}$ у печінці (r= 0,82; p<0,05) (рис. 5) та між рівнем КК, каталази крові і ЦП сироватки крові (r= 0,89 і r= 0,72 відповідно; p<0,05). На 3 годину експерименту було встановлено наявність обернених кореляційних зв'язків між рівнем ПКК і активністю каталази печінки (r= -0,80; p<0,05), що доводить зменшення захисних ресурсів АОЗ на тлі активації ККС.

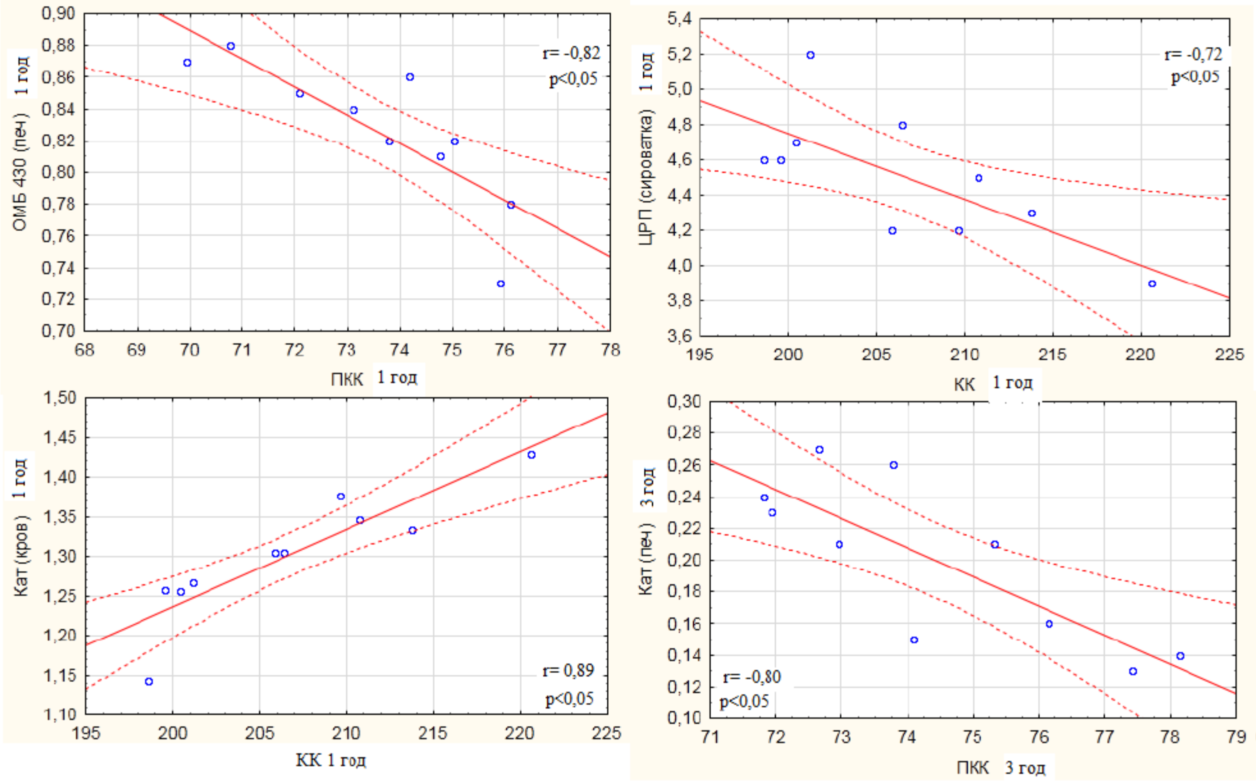

Рис. 5*. Кореляційні зв'язки між показниками ПОЛ-АОС у 6-місячних щурів на ранніх термінах після моделювання політравми.*

На 24 годину після моделювання політравми у статевозрілих тварин були зафіксовані прямі статистично значимі кореляційні зв'язки між ПРА і ОМП$_{370}$ в крові (r= 0,67; p<0,05) та між рівнем ПКК, ОМП$_{370}$ в печінці і активністю СОД (r= 0,71 і r= 0,76 відповідно; p<0,05).

За наявністю обернених статистично значимих кореляційних зв'язків між ПРА і ГП в крові (r= -0,77; p<0,05) та між ПКК і ОМП$_{430}$ в печінці (r= -0,71; p<0,05) у 6-місячних тварин на пізніх термінах політравми (14 доба) засвідчує предикторність інтенсифікації ПОЛ в активації загального та специфічного протеолізу. Послаблення АОС на пізніх термінах ураження у статевозрілих

ISSN (print) 2708-7530
Наукові перспективи № 8(26) 2022

щурів підтверджувалось прямою статистично значимою кореляцією між рівнем ПРА і ЦП сироватки (r= 0,71; p<0,05).

У тварин 24-місячного віку не відмічалось взаємозалежностей між показниками про- та антиоксидантного статусу і показниками ККС на 1 і 3 годинах після моделювання політравми. Лише на 24 годину експерименту було встановлено прямі статистично значимі кореляційні зв'язки між рівнем ПРА і активністю каталази печінки (r= 0,66; p<0,05), тобто було знайдено пряму залежність між активністю неспецифічного протеолізу та ослабленням АОЗ у 24-місячних тварин на ранніх термінах політравми. На пізніх термінах після моделювання політравми (14 доба) статистично значимих кореляційних зв'язків між показниками загального і специфічного протеолізу та системою ПОЛ-АОЗ не відмічалось.

Висновки. Знайдені залежності підтверджують те, що підвищення інтенсифікації процесів ПОЛ та зменшення адаптаційних ресурсів АОС веде до поглиблення ліпідного дисбалансу у тварин різних вікових груп з політравмою і навпаки, поглиблення порушень в ліпідному статусі веде до підвищення дисбалансу в системі ПОЛ-АОЗ.

Таким чином, порушення ліпідного обміну при політравмі можна вважати предикторними щодо прогресування дисбалансу в системі ПОЛ-АОЗ у травмованих тварин в різні терміни політравми.

Було виявлено взаємозалежність між оксидативним стресом та параметрами АОС. Виявлено наявність обернених статистично значимих кореляційних зв'язків між показником ТБК-АП та активністю СОД, каталази. Також було доведено наявність статистично значимих кореляційних зв'язків між показниками АОС (СОД, каталази та вмісту ЦП) у ранні терміни після моделювання політравми.

Отже, дисбаланс у системі ПОЛ-АОЗ можна вважати предиктором у формуванні та поглибленні проявів тяжкої травми.

Література:

1. Левченко Т. В., Кравцов С. А., Корнев С. А., Шаталин А. В., Дзубан Г. Г. Анализ госпитальной летальности и качества клинической диагностики у пострадавших с политравмой. *Политравма*. 2014. №3. С. 24–40.

2. Третьякевич З. Н., Левчин А. М., Анцупова В. В., Федота А. М. Калликреин-кининовая система как адаптационно-защитное звено организма. *«Современная медицина: актуальные вопросы»: материалы XXII международной заочной научно-практической конференции (26 августа 2013 г.)* Новосибирск: СибАК, 2013. С. 49–58.

3. Ek O., Muhr M., Hulting A. L., Jansson K. A. Traumatic brainin jury and fracture. *Lancet*. 2013. Vol. 381 (9869). – P. 874.

4. Секела Т. Я., Гудима А. А. Патент на корисну модель 30028 Україна МІЖ 2006 G 09 B 23/00. Спосіб моделювання політравми. Заявник і патентовласник Тернопільський медичний університет. № U 2007 10471; заявл. 21.09.2007; опубл. 11.2.08, Бюл. № 3. 4 с.

5. Веремеенко К. Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике. *Врачебное дело*. 1994. № 31. С. 8–13.

6. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*. 1983. № 3. С. 33–35.

7. Чевари С., Чаба И., Сокей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985. № 11. С. 678–681.

8. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.

9. Колб В. Г. Камышников В. С. Справочник по клинической химии. Минск: Беларусь, 1982. 311 с.

References:

1. Levchenko, T.V., Kravcov, S.A., Kornev, A.N., Shatalin, A.V., Dzuban, G.G. (2014). *Analiz gospital'noj letal'nosti i kachestva klinicheskoj diagnostiki u postradavshih s politravmoj* [Analysis of hospital mortality and quality of clinical diagnosis in victims with polytrauma]. *Politravma – Polytrauma*, (3), 24-40.

2. Tret'jakevich, Z.N., Levchin, A.M., Ancupova, V.V., Fedota A.M. (2013). *Kallikrein-kininovaja sistema kak adaptacionno-zashhitnoe zveno organizma* [Kallikrein-kinin system as an adaptation-protective link in the body]. *“Sovremennaja medicina: aktual'nye voprosy”: Materialy XXII mezhdunarodnoj zaochnoj nauchno-prakticheskoj konferencii* [Modern medicine: topical issues: materials of the XXII international correspondence scientific-practical conference], Novosibirsk, 26 August (pp. 49-58). Novosibirsk: SibAK [in Russian].

3. Ek, O., Muhr, M., Hulting, A.L., Jansson, K.A. (2013). *Traumatic brainin jury and fracture*. *Lancet*, 381 (9869), P. 874.

4. Sekela, T.Ja., Gudyma, A.A. (2008). *Ukrainian Patent U 2007 10471*. Bul., (3).

5. Veremeenko, K.N. (1994). *Proteoliticheskie fermenty i ih ingibitory. Novye oblasti primenenija v klinike* [Proteolytic enzymes and their inhibitors. New applications in the clinic]. *Vrachebnoe delo – Medical work*, (31), 8-13 [in Russian].

6. Gavrilov, V.B., Mishkorudnaja, M.I. (1983). *Spektrofotometricheskoe opredelenie gidroperekisej lipidov v plazme krovi* [Spectrophotometric finding of lipids hydroperoxides in blood plasma]. *Laboratornoe delo – Laboratory work*, (3), 33-35 [in Russian].

7. Chevari, S., Chaba, I., Sokej, J. (1985). *Rol' superoksiddismutazy v okislitel'nyh processah kletki i metod opredelenija ee v biologicheskih materialah* [The role of superoxide dismutase in the oxidative processes of the cell and the method of its finding in biological materials]. *Laboratornoe delo – Laboratory work*, (11), 678-681 [in Russian].

8. Koroljuk, M.A., Ivanova, L.I., Majorova, I.G., & Tokarev, V.E. (1988). *Metod opredelenija aktivnosti katalazy* [Method for finding of catalase activity]. *Laboratornoe delo – Laboratory work*, (1), 16-19.

9. Kolb, V.G., Kamyshnikov, V.S. (1982). *Spravochnik po klinicheskoj himii* [Handbook of Clinical Chemistry]. Minsk: Belarus' [in Russian].