

ГЛАВА 3.³**ВМІСТ РЕГУЛЯТОРНИХ ЦИТОКІНІВ ТА БІОГЕННИХ ЕЛЕМЕНТІВ У СІРОВАТЦІ КРОВІ І ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРІВ-САМИЦЬ ТА ЇХ ПОТОМСТВА ПІСЛЯ ТРИВАЛОГО ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ В ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ**

THE CONTENT OF REGULATORY CYTOKINES AND BIOGENIC ELEMENTS IN THE BLOOD SERUM AND PANCREAS OF FEMALE RATS AND THEIR OFFSPRING AFTER PROLONGED CHRONIC STRESS DURING PREGNANCY

DOI: 10.30888/2663-5569.2022-21-02-003

Вступ

Відомо, що обов'язковим компонентом системної відповіді організму на вплив практично будь-якого «надзвичайного подразника» яким може бути нейрогормональна стрес-реакція, яка обумовлена активацією «системи гіпофіз-наднирники» та симпатичною нервовою системою і системна гуморальна відповідь, основу якої складає активація експресії та підвищення вмісту у крові різних біологічно активних речовин [3, 10, 12, 21]. Включення імунної системи у запальну відповідь будь-якого ступеня виразності завжди реалізується через універсальні запальні механізми [5, 24] які забезпечують контроль над перебігом запалення [8, 10, 21, 25]. Загальновідомо, що наявність імунної недостатності може привести до неадекватної імунної відповіді на дію будь – якого пошкоджуючого агента, тому уявлення про стан основних ланок імунної системи є важливим для розуміння ролі імунологічних зрушень у механізмах пошкодження підшлункової залози [21, 25, 31].

Відомо, що функціональна активність основних ефektorів імунної системи - Т- і В-клітин, суттєво змінюється при різних патологічних процесах і станах [11, 19, 28, 29, 31, 32]. При дефіциті Т-лімфоцитів число В-клітин може залишатися нормальним і навіть підвищуватися. Якщо в наявності дефіцит Т-лімфоцитів пов'язаний з дефектом Т-хелперів (CD4+), це може привести з одного боку до неповноцінної продукції імуноглобулінів; а з другого до неефективної активації клітинної відповіді пов'язаної з дефектністю Т-

³Автори: Павлова Елена Алексеевна, Сиренко Виктор Анатольевич



цитотоксичних лимфоцитів (CD8+), проте може супроводжуватися і підвищенням продукції імуноглобулінів [31]. Клітинно-опосередкована ланка специфічної імунної відповіді, що забезпечує знищення різних клітин цитотоксичними CD8+-лімфоцитами і посилюється під впливом цитокінів-основних складових клітинної комунікації і стимуляторів функціональної активності багатьох клітин, що потенціюють розвиток запального процесу [14, 16]. Цитокіни виробляються в результаті складної взаємодії Т-клітин і макрофагів [16]. Взаємодіючи з макрофагами, CD4+-лімфоцити-хелпери шляхом секреції лімфокінів значно посилюють міграцію макрофагів в осередок запалення і тим самим потенціюють розвиток запального процесу

Цитокіни – це локально діючі, високоактивні речовини, які відіграють важливу роль у патогенезі багатьох захворювань, вони є медіаторами міжклітинних комунікацій при імунній відповіді, запаленні, а також міжсистемних взаємодіях, в тому числі й ендотеліально-лімфоцитарних, тому на наш погляд є важливим вивчення ролі цитокінів у механізмах пошкодження підшлункової залози, що виникає на тлі впливу хронічного іммобілізаційного стресу [4, 31]. Особливістю дії цитокінів є їх специфічність, широкий спектр та плейотропність біологічної дії. Специфічність їх впливу і біологічної дії залежить від типів клітин-мішеней [7]. Більшість цитокінів не синтезується клітинами поза фокусом запальної реакції та імунної відповіді і їх синтез є індукованим процесом. При розвитку системної запальної реакції практично всі органи та системи організму знаходяться під впливом різних за ефектом і концентрацією про- та протизапальних цитокінів. В останні роки з'явилися дані про збільшення діагностичної цінності сироваткової концентрації як TNF- α , так й ІЛ-6 в прогнозі розвитку захворювань підшлункової залози, що перебігають в гострий період з важкою екзокринною недостатністю [3, 15, 27], а також провідна роль ІЛ-2 в регуляції імунної відповіді завдяки широкому спектру біологічних ефектів (активацію, ріст і диференціювання Т- і В-лімфоцитів, антигенпрезентуючу і мікробіоцидну функцію макрофагів, сприяє активації і проліферації природних кілерних клітин [3, 15, 16]



З урахуванням того, що вплив іммобілізаційного стресу на організм щурів-самиць до і в період вагітності надає шкідливу дію на екзо- та ендокринний апарат не тільки їх власної підшлункової залози, а й їх потомства, мають достатньо стійкий характер морфологічних змін, що було показано нами у попередніх дослідженнях, видається важливим у з'ясування участі імунних механізмів у пошкодженні функції підшлункової залози.

3.1. Вплив тривалого іммобілізаційного стресу в період вагітності на вміст цитокінів у сироватці крові щурів-самиць і їх нащадків

В сироватці крові було досліджено рівень інтерлейкінів ми обрали саме ІЛ-12 та ІЛ-4 тому, що саме вони визначають напрямок диференціювання Т-лімфоцитів з CD⁴⁺-Т-клітин з утворенням Т-хелперів 1-го (Th1) та 2-го (Th2) типів [26], тобто є маркерними цитокінами Th1- і Th2-лімфоцитів. Їх рівень дозволяє судити про шляхи реалізації імунної відповіді на ушкодження тканини, оскільки відомо, що Th1-клітини опосередковують реакції клітинного імунітету, засновані на взаємодії антиген-Т-лімфоцит, а Th2-клітини – реакції гуморальної імунної відповіді, яка пов'язана зі стимуляцією В-лімфоцитів і виробленням антитіл [18, 22]. З'ясовано, що підвищення вмісту ІЛ-12 мало місце у всіх тварин після іммобілізаційного стресу і навпаки у переважної кількості цих же щурів відзначалося зниження вмісту ІЛ-4. Середній рівень ІЛ-12 у порівнянні з контролем, був підвищеним більш ніж у 3 рази (табл. 1).

Таблиця 1. - Вміст цитокінів (M±m) у сироватці крові щурів-самиць, що перебували в умовах тривалого іммобілізаційного стресу

| Показники | Щури-матері | |
|------------------|----------------|----------------|
| | Група-К (n=10) | Група 3 (n=10) |
| ІЛ-12 (пкг/мл) | 9,57±0,42 | 28,04±0,73*** |
| ІЛ-4 (пкг/мл) | 1,98±0,19 | 1,51±0,12 * |
| ІЛ-12/ІЛ-4 (од.) | 5,3±0,59 | 19,43±1,26*** |

Примітки: 1. * - p<0,05, *** - p<0,001 (порівняння з групою контролю).



Для з'ясування ступеня пропорційності зміни рівня ІЛ-12 і ІЛ-4 ми визначили показник співвідношення ІЛ-12 / ІЛ-4. Встановлено, що його рівень у щурів досліджуваної групи був суттєво підвищеним у 3,7 разів відповідно. Це свідчить про те, що у щурів - самиць які протягом вагітності перенесли хронічний іммобілізаційний стрес є ознаки вираженого цитокинового дисбалансу. Різноспрямований характер змін рівня ІЛ-12 (підвищення) та ІЛ-4 (зниження) дає підстави зазначити, що у щурів-самиць імунна відповідь на ушкодження підшлункової залози реалізується в напрямку активації реакцій клітинного імунітету на тлі зниження активності реакцій гуморальної відповіді. Така ситуація може обумовити збільшення ступеня пошкодження функції органу і спричинити персистенцію запальних (хронізацію) змін, результатом чого з часом може бути розвиток у тварин хронічного панкреатиту.

Порівняння частоти виникнення змін рівня цитокінів у крові щурят, що народились від щурів – самиць після довготривалого іммобілізаційного стресу показало їх ідентичність, які полягають у сполученні збільшення вмісту ІЛ-12 і зниженні вмісту ІЛ-4 (табл. 2). Показники середнього вмісту регуляторних цитокінів цілком узгоджуються з частотою і характером змін їх рівня у одно- і двомісячних щурів (зменшення показника ІЛ-4 та істотне збільшення показника ІЛ-12) (табл. 2).

Таблиця 2. - Вміст інтерлейкінів 12 і 4 в сироватці крові ($M \pm m$) нащадків щурів-самиць, що перебували в умовах хронічного гестаційного стресу

| Показники | Вік щурят | | | |
|--------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|
| | 1 місяць | | 2 місяці | |
| | Гр. К ₁ (n=10) | Гр. З ₁ (n=10) | Гр. К ₂ (n=10) | Гр. З ₂ (n=10) |
| ІЛ-12 (пкг/мл) | 22,24 ±0,65 | 29,96*** ±1,81 | 15,68 ±0,91 | 31,04*** ±0,34 |
| ІЛ-4 (пкг/мл) | 3,56 ±0,19 | 1,65*** ±0,09 | 3,83 ±0,1 | 3,17*** ±0,08 |
| ІЛ-12 / ІЛ-4 (од.) | 6,37 ±0,28 | 18,84*** ±1,33 | 4,12 ±0,26 | 9,84*** ±0,18 |

Примітки: 1. *** $p < 0,001$ – порівняння з групою контролю.



Зіставлення середнього рівня цитокінів в сироватці крові у одно- і двомісячних щурів показало, що в останніх відбувається достовірне збільшення вмісту ІЛ-12 в порівнянні з таким у одномісячних - на 63,4% ($p < 0,001$) відповідно. Коливання рівня ІЛ-12 у одно- і двомісячних щурів можна пояснити тим, що прозапальні цитокіни мають низьку молекулярну масу, що дозволяє їм фільтруватися через базальну мембрану ниркових клубочків і виводитися з організму. Протизапальні цитокіни мають високу молекулярну масу, завдяки чому їх концентрація в плазмі крові більш стала [17]. У двомісячного потомства щурів - самиць досліджуваної групи спостерігається збільшення рівня ІЛ-4 (на 36,4%), що обумовлює достовірну відміну показника від нормативного значення, (табл. 2). Представлені дані свідчать про те, що найбільш виражений цитокіновий дисбаланс має місце у одно- і двомісячних щурів, найменш виразний - у щурів-матерів.

Отримані результати дослідження, в цілому, маніфестують наявність у щурів-самиць та їх потомства системної гуморальної відповіді у вигляді дисбалансу специфічних активаторів проліферації і диференцировки Th1- і Th2-хелперів – цитокінів ІЛ-12 та ІЛ-4 з переважанням маркерного цитокіну Th1-лімфоцитів (ІЛ-12), що свідчить про переважне залучення в патогенез ушкодження підшлункової залози клітинної ланки імунітету. Це, безумовно, негативно позначається на внутрішньоклітинному метаболізмі панкреатитів, їх екзо- та ендокринної секреторної активності, що може ще більше посилити ушкодження підшлункової залози як у експериментальних тварин з морфологічними ознаками запалення, так і у щурів без ознак запалення (оскільки імунопатологічні реакції, які тривало зберігаються, а саме специфічна реакція уповільненого типу) з часом можуть сприяти розвитку ХП і панкреатичної недостатності [14,17,23].



3.2. Вплив тривалого іммобілізаційного стресу в період вагітності на показники активності біогенних елементів у гомогенаті підшлункової залози і сироватки крові щурів–самиць і їх нащадків.

Відомо, що біогенні елементи є найважливішими каталізаторами різноманітних біохімічних процесів, що приймають участь в усіх видах обміну речовин і відіграють значну роль в адаптації організму в нормі і, особливо, в патології [1, 2, 6]. До життєво необхідних біогенних елементів (БЕ) які надходять в організм з їжею і питною водою наряду з іншими сьогодні відносять мікроелемент цинк (Zn), макроелементи Ca, Mg, Na, які відіграють важливу роль підтримуючи кислотно-лужну рівновагу, осмотичний тиск цитоплазми, згортання крові [9]. Дефіцит ряду мікроелементів (Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn) здатний порушити баланс практично всіх обмінних процесів в організмі [30]. Макро- і мікроелементи виступають як організатори третинної і четвертинної структур білків і активних центрів ферментів [15]. Мінеральні елементи (Zn, Mg, Se та ін.) здатні безпосередньо блокувати вільні радикали, тим самим регулюючи окислювальні процеси [30]. Мікроелемент Zn надає багатоплановий вплив на всі ланки імунітету, регулюючи процеси проліферації і диференціації клітин імунної системи, знижуючи активність перекисного окислення ліпідів (активність СОД) [13, 20]. Дослідження деяких авторів вказують, що порушення в імунній системі, викликані дефіцитом макро- або мікроелементів, достатні для збільшення ризику ускладненого перебігу запальних захворювань.

Тож порушення їх балансу може бути одним із механізмів патогенезу ушкодження підшлункової залози у щурів-самиць та їхнього одно- та двохмісячного потомства в пре-, та в постнатальному періоді, яке може бути основою розвитку різної патології підшлункової залози в подальшому.

У щурів-самиць, що у період вагітності знаходились під впливом хронічного іммобілізаційного стресу у гомогенаті тканині підшлункової залози встановлене зниження вмісту досліджуваних біогенних елементів, а саме: Ca, Mg, Zn (на 41,5%, 40,0%, 25,6% ($p < 0,01$) відповідно) (табл.3). Показник



співвідношення Ca/Mg мійже не відрізняється від середньостатистичного значення тварин групи контролю (К гр.), що свідчить про врівноваженість ефектів цих біогенних макроелементів.

У сироватці крові щурів-самиць виявлені менш виражені зміни балансу БЕ, ніж у гомогенаті підшлункової залози (табл.3) – відзначається нормальний вміст Ca (рівень показника вищий на 38,7% за показник в гомогенаті); вміст Mg і Zn зменшений на 32,5% і 18,8% ($p < 0,01$) у порівнянні із нормативом і більший, ніж у гомогенаті підшлункової залози, на 7,5% і 6,8% ($p < 0,01$) відповідно.

Таблиця 3 - Показники активності біогенних елементів ($M \pm m$) у гомогенаті підшлункової залози і сироватці крові щурів-самиць, що перенесли іммобілізаційний стрес протягом вагітності

| Показники | | Щури-самиці | |
|---|-----------|-----------------------------|---------------------------------|
| | | Гомогенат pancreas (n=7) | Сироватка крові (n=7) |
| Ca (мг/100 г тк. – ПЗ) (мМ/л – сиров. крові) | Досл. гр. | 3,44±0,36** | 2,4±0,05 ($p_{ПЗ} < 0,05$) |
| | К гр. | 5,88±0,15 | 2,47±0,04 ($p_{ПЗ} < 0,01$) |
| Ca _{пз/с} (од.) | Досл. гр. | 1,44±0,14** | |
| | К гр. | 2,35±0,05 | |
| Mg (мг/100 г тк. – ПЗ) (мМ/л – сиров. крові) | Досл. гр. | 1,04±0,06** | 0,76±0,03** ($p_{ПЗ} < 0,01$) |
| | К гр. | 1,95±0,04 | 1,12±0,02 ($p_{ПЗ} < 0,01$) |
| Mg _{пз/с} (од.) | Досл. гр. | 1,38±0,08** | |
| | К гр. | 1,72±0,04 | |
| Ca/Mg (од.) | Досл. гр. | 3,33±0,32 | 3,23±0,09** |
| | К гр. | 3,02±0,07 | 2,21±0,02 ($p_{ПЗ} < 0,01$) |
| Zn (мг/100 г тк. – ПЗ) (мкМ/л – сиров. крові) | Досл. гр. | 4,3±0,17** | 14,76±0,2** ($p_{ПЗ} < 0,01$) |
| | К гр. | 5,78±0,13 | 18,17±0,29 ($p_{ПЗ} < 0,01$) |
| Zn _{пз/с} (од.) | Досл. гр. | 0,29±0,01 | |
| | К гр. | 0,32±0,01 | |

Примітки: ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$ – порівняння з групою контролю (К гр.).
 $p_{ПЗ}$ – порівняння із показниками у ПЗ.

Наочно про характер відмінності вмісту біогенних елементів в гомогенаті підшлункової залози і сироватці крові вказують значення показників Ca_{пз/с},



Mg_{пз/с}, Zn_{пз/с} (зниження в порівнянні із нормативом на 38,6% і 19,7% ($p < 0,01$) відповідно Ca_{пз/с} і Mg_{пз/с}, на 8,9% ($p > 0,05$) – Zn_{пз/с} (табл. 3).

Таблиця 4 - Вміст біогенних елементів у гомогенаті підшлункової залози і сироватці крові щурят, які перенесли хронічний гестаційний стрес

| Показники | | Одномісячні (M±m) | | Двохмісячні (M±m) | |
|---|---------|--|--|---|--|
| | | Гомогенат панкреас (n=13) | Сироватка крові (n=15) | Гомогенат панкреас (n=12) | Сироватка крові (n=12) |
| Ca (мг/100 г тк. – ПЗ) (мМ/л – сиров. крові) | Досл.гр | 3,24±0,05 | 2,56±0,03** <i>p_{пз}<0,01</i> | 3,1±0,06***## | 2,85±0,02***## <i>p_{пз}<0,01</i> |
| | К гр. | 3,39±0,07 <i>p_м<0,01</i> | 2,97±0,2 <i>p_{пз}<0,05</i> | 4,18±0,08## | 2,34±0,02 <i>p_{пз}<0,01</i> |
| Ca _{пз/с} (од.) | Досл.гр | 1,26±0,03 | | 1,12±0,02** (<i>p_м<0,05</i> ; <i>p₁<0,01</i>) | |
| | К гр. | 1,19±0,11 (<i>p_м<0,01</i>) | | 1,78±0,04 (<i>p_{м,1}<0,01</i>) | |
| Mg (мг/100 г тк. – ПЗ) (мМ/л – сиров. крові) | Досл.гр | 1,62±0,03** <i>p_м<0,01</i> | 0,52±0,02** <i>p_м<0,01</i> <i>p_{пз}<0,01</i> | 1,06±0,04 <i>p₁<0,01</i> | 0,61±0,02***## <i>p_{пз}<0,05</i> |
| | К гр. | 2,08±0,04 | 0,96±0,03 <i>p_м<0,01</i> <i>p_{пз}<0,01</i> | 1,14±0,03## | 0,91±0,01## <i>p_{пз}<0,01</i> |
| Mg _{пз/с} (од.) | Досл.гр | 3,3±0,16** (<i>p_м<0,01</i>) | | 1,79±0,14** (<i>p_м<0,05</i> ; <i>p₁<0,01</i>) | |
| | К гр. | 2,16±0,06 (<i>p_м<0,01</i>) | | 1,25±0,03 (<i>p_{м,1}<0,01</i>) | |
| Ca/Mg (од.) | Досл.гр | 2,0±0,05** <i>p_{м,1}<0,01</i> | 5,02±0,13** <i>p_м<0,01</i> <i>p_{пз}<0,01</i> | 2,93±0,09** <i>p₁<0,01</i> | 4,66±0,11** <i>p_м<0,01</i> ; <i>p₁<0,05</i> <i>p_{пз}<0,01</i> |
| | К гр. | 1,65±0,03 <i>p_м<0,01</i> | 3,08±0,16 <i>p_м<0,01</i> <i>p_{пз}<0,01</i> | 3,7±0,09 <i>p_{м,1}<0,01</i> | 2,59±0,04 <i>p_м<0,01</i> ; <i>p₁<0,05</i> <i>p_{пз}<0,01</i> |
| Zn (мг/100 г тк. – ПЗ) (мкМ/л – сиров. крові) | Досл.гр | 4,09±0,06** | 10,3±0,18** <i>p_м<0,01</i> <i>p_{пз}<0,01</i> | 7,59±0,12** <i>p_{м1}<0,01</i> | 11,15±0,13** <i>p_{м,1}<0,01</i> <i>p_{пз}<0,01</i> |
| | К гр. | 6,24±0,11 <i>p_м<0,01</i> | 16,09±0,21 <i>p_м<0,01</i> <i>p_{пз}<0,01</i> | 8,06±0,07 <i>p_{м,1}<0,01</i> | 18,08±0,52 <i>p₁<0,01</i> <i>p_{пз}<0,01</i> |
| Zn _{пз/с} (од.) | Досл.гр | 0,4±0,01 (<i>p_м<0,01</i>) | | 0,68±0,02** (<i>p_{м,1}<0,01</i>) | |
| | К гр. | 0,39±0,01 (<i>p_м<0,01</i>) | | 0,44±0,004 (<i>p_{м,1}<0,01</i>) | |

Примітки: ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$ – порівняння з групою контролю. p_m – порівняння з показниками матерів. ##- $p_1 < 0,01$; – порівняння з 1-но міс.. $p_{пз}$ – порівняння з показниками у підшлунковій залозі.

У 1-місячних щурят у гомогенаті підшлункової залози зміни вмісту



мікроелементів полягали у зниженні вмісту Zn (на 34,5% ($p < 0,01$)) відповідно. Рівень макроелементів Ca і Mg був нижче контрольного рівня, де вміст Ca відрізнявся від контрольного значення, а вміст Mg був достовірно (на 22,1%) менше такого в контрольній групі. Тому показник співвідношення (Ca/Mg) був вищим ніж в групі контролю на 21,6% ($p < 0,01$).

У сироватці крові 1-місячних щурят спрямованість відхилень вмісту біогенних елементів від контрольних була ідентична з такою у гомогенаті підшлункової залози: рівень Ca, Mg і Zn був зниженим (на 13,8%, 45,6% і 36,0% ($p < 0,01$)) відповідно, проте ці значення незначно відрізнялися від контролю (табл.4). Аналіз показників співвідношення досліджуваних біогенних елементів в підшлунковій залозі і сироватці крові виявив наявність достовірності відмін лише щодо вмісту Mg: показник $Mg_{пж/с}$ був збільшений на 52,8% ($p < 0,01$), збільшений на 52,8% ($p < 0,01$), а $Cu_{пж/с}$ зменшений на 8,1% ($p < 0,01$).

У 2-місячних щурят у гомогенаті підшлункової залози був зниженим вміст практично всіх досліджуваних біогенних елементів, за винятком рівня вмісту Mg, відхилення від їх нормативних значень виявилися достовірними (табл.4). Також було виявлено наявні достовірні відміни між показниками всіх біогенних елементів у 2-місячних щурят з показниками 1-но місячних тварин., хоча чіткої закономірності щодо спрямованості відхилень показників від нормативів не було. У порівнянні із 1-місячними щурятами був більшим вміст Mg і Zn (відповідно на 15% і 28,7%) та меншим вміст Ca, (на 20,0%) відповідно. Показник співвідношення Ca/Mg також на 42,4% ($p < 0,01$) був менший, ніж в групі 1-місячних щурят.

У сироватці крові 2-місячних щурят виявлене підвищення рівня Ca (на 21,7% ($p < 0,01$)) та зниження вмісту Mg, Zn (на 32,5%, 38,3% ($p < 0,01$)) відповідно, тому співвідношення Ca/Mg було значно підвищеним (на 80%) (табл.4). Слід відзначити, що рівень всіх біогенних елементів достовірно ($p < 0,01$) відрізнявся від такого у гомогенаті підшлункової залози: вміст Ca, на 47,6%, вміст Mg і Zn менший на 24,4% і 32,5% відповідно. Такі відміни рівня показників біогенних елементів у гомогенаті підшлункової залози і сироватці



крові обумовлюють і особливості зміни їх співвідношення в порівнянні із нормативами, а саме: підвищення співвідношення $Mg_{пж/с}$ і $Zn_{пж/с}$ (на 43,9% і 54,0% ($p < 0,01$) відповідно та зниження $Ca_{пж/с}$, на 37,2%, ($p < 0,01$). Вище наведені дані свідчать про те, що відміни вмісту БЕ в тканині підшлункової залози і сироватці крові 2-місячних щурят більш виражені, ніж у 1-місячних. При цьому в підшлункової залози і сироватці крові 2-місячних щурят відзначається ідентичність спрямованості змін вмісту 40% біогенних елементів, в той час як у 1-місячних щурят – 80% біогенних елементів. Це може свідчити про зростання органоспецифічності щодо вмісту біогенних елементів при збільшенні віку щурят. У цілому порівняння показників вмісту біогенних елементів в тканині підшлункової залози дозволяє констатувати, що в усіх вікових групах щурят, які зазнали пренатального стресу, спостерігається стабільно низький рівень Ca, Zn рівень Mg хоч і має тенденцію до зниження, но не є таким стабільним, оскільки в окремих вікових групах відзначається його відхилення в бік помірного збільшення.

Вплив хронічного стресу на щурів-самиць і їхнє потомство характеризується порушенням балансу біогенних елементів в гомогенаті підшлункової залози і сироватці крові, які полягають переважно у зменшенні їх вмісту в означених біологічних середовищах. Вміст окремих біогенних елементів в гомогенаті тканини підшлункової залози і сироватці крові у щурів-самиць, одно- і двохмісячних щурят має достовірні відміни, але в цілому кількість біогенних елементів, рівень яких виходить за межі нормальних коливань, в гомогенаті підшлункової залози практично не відрізняється, а в сироватці крові спостерігається дещо більша у двомісячних щурят, ніж у щурів-самиць і одномісячних щурят (зміни рівня 60% і 80% біогенних елементів відповідно). Характерною зміною балансу біогенних елементів внаслідок хронічного стресу у щурів-самиць і пренатального стресу у щурят є низький рівень вмісту Ca, Zn, який має місце майже у всіх тварин. Ці зміни не є абсолютно ідентичними, що свідчить про наявність органоспецифічності, щодо балансу макро- і мікроелементів сироватки крові, і тому є відносно



інформативним показником для визначення стану обмінних процесів в окремих органах, зокрема в підшлунковій залозі.

Зважаючи на значущість ролі біогенних елементів в активації функцій мітохондрій, реплікації ДНК і РНК, процесу розподілення в тому числі і імунних клітин, запального процесу, регуляції вуглеводного (секреції глюкагону та інсуліну), ліпідного і білкового обмінів, вивільненні гормонів і нейротрансмітерів, секреції залоз, регуляції захисної функції АОС, участі як в екзокринній, так і ендокринній функції підшлункової залози (в тому числі в процесах активації травних ферментів) [5, 9], можна зазначити, що стрес-індуковані порушення електролітного балансу можуть стати складовою однієї з ланок патогенезу ушкодження підшлункової залози у самих вагітних щурів та у пренатальному періоді розвитку у їх нащадків. Останнє може сприяти виникненню різноманітної патології органа в подальшому.

Висновки

1. У щурів-самиць які в період вагітності були під впливом іммобілізаційного стресу та у їх потомства відзначається підвищення у сироватці крові рівня маркерних цитокінів Th1-лімфоцитів (ІЛ-12) і зниження Th2-лімфоцитів (ІЛ-4), що є свідченням імунної відповіді на ушкодження підшлункової залози, що розгортається в напрямку активації клітинної ланки імунітету на тлі зниження гуморальної.

2. Попри неоднорідність змін рівня БЕ, простежується закономірність у спрямованості відхилень показників від контрольних значень, у вигляді зниження вмісту Са і Zn. у гомогенаті підшлункової залози, що не є ідентичними з такими в сироватці крові і відображає органоспецифічність, щодо балансу БЕ в різних органах, зокрема, у підшлункової залози.

3. Активація реакцій клітинного імунітету на тлі зниження активності реакцій гуморальної відповіді, порушення балансу БЕ з дефіцитом Са, Mg, Zn, які відбуваються під час реалізації нейрогуморальної відповіді організму на стрес в наслідок іммобілізація тварин, є важливими ланками механізму ушкодження підшлункової залози.