

ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Вступ. Алкоголізм є важливою медичною і соціальною проблемою, що нерідко призводить до інвалідації та смертності населення. При токсичній дії алкоголю ураження зазнає безліч систем та органів, адже він легко впливає на багато процесів життєдіяльності організму. За рахунок синдрому ендогенної інтоксикації ми можемо оцінити велику кількість даних та отримати результати про перебіг багатьох захворювань за рівнем молекул середньої маси і змін еритроцитарного індексу.

Мета дослідження – вивчити зміни показників ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середньої маси та змін еритроцитарного індексу в щурів із хронічною етаноловою інтоксикацією.

Методи дослідження. Досліди проведено на 48 статевозрілих щурах (24 самцях та 24 самок), яких поділили на дві групи: 1-ша група слугувала контролем; тваринам 2-ї групи внутрішньошлунково протягом 28 днів 1 раз на добу вводили 30 % розчин етанолу з розрахунку 2 мл на 100 г маси тіла. Через місяць від початку дослідження здійснювали евтаназію експериментальних тварин шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом. Ступінь вираження ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом у сироватці крові молекул середньої маси, циркулюючих імунних комплексів, еритроцитарним індексом інтоксикації. Отримані результати опрацьовували статистично.

Результати й обговорення. У ході дослідження спостерігали виражене зростання показників ендотоксикозу в тварин обох статей, однак у самок воно було більш суттєвим. Зокрема, еритроцитарний індекс інтоксикації у самців підвищився в 1,42 раза, а в самок – в 1,61 раза. Вміст молекул середньої маси у самців збільшився у 2,25 раза, а в самок – у 2,29 раза. Порівняно з контрольною групою тварин вміст циркулюючих імунних комплексів у самців зріс в 1,17 раза, а в самок – в 1,33 раза.

Висновки. У тварин обох статей за умов хронічної дії етанолу поступово зростають показники ендогенної інтоксикації, зокрема вміст молекул середньої маси, циркулюючих імунних комплексів та еритроцитарний індекс інтоксикації, причому більш суттєво в самок, ніж у самців. Це вказує на негативний вплив хронічної етанолової інтоксикації на стан мембранних структур, продукування та елімінацію ендогенних токсикантів, що може спричиняти порушення функцій багатьох органів і систем організму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: етанол; ендогенна інтоксикація; молекули середньої маси; циркулюючі імунні комплекси; еритроцитарний індекс інтоксикації.

ВСТУП. Боротьба зі зловживанням спиртними напоями була і залишається одним з важливих завдань медицини. Алкоголізм став об'єктом вивчення різних галузей медицини. В останні роки відзначають активізацію проведення наукових досліджень, що характеризуються комплексним підходом до вирішення проблеми алкогольного ураження органів і систем, їх діагностики та вибору методу лікування [1–4].

При токсичній дії етанолу ураження зазнає безліч систем та органів, адже він впливає на велику кількість процесів життєдіяльності організму, спричиняючи тим самим розлади обмінних процесів і прояви інтоксикаційного синдрому.

© С. О. Нестерук, І. М. Кліщ, 2023.

Окрему проблему становить вплив надмірного вживання етанолу на репродуктивну систему. В ряді досліджень зарубіжні вчені акцентують увагу на тому, що алкоголь є одним з головних факторів чоловічого і жіночого безпліддя [5–8].

На сьогодні ми можемо оцінити велику кількість даних та отримати результати про перебіг багатьох захворювань за рахунок універсального патофізіологічного синдрому – синдрому ендогенної інтоксикації. Він розвивається внаслідок впливу багатьох зовнішніх та внутрішніх факторів середовища. Ендогенна інтоксикація виникає через надмірне накопичення продуктів як порушеного, так і нормального обміну речовин, що мають токсичний вплив на клітини та

тканини і призводять до поглиблення та погіршення перебігу патологічних процесів в організмі. Найважливішими показниками, що характеризують процеси ендотоксикозу, є вміст молекул середньої маси (МСМ), еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ), а також вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [9, 10]. На думку багатьох авторів, підвищення рівня МСМ є найчутливішим маркером ендогенної інтоксикації, а зростання ЕІІ свідчить про збільшення проникності плазматичних мембран, що проявляється їх цитолізом. Рівень ЦІК вказує на активність елімінації організмом кінцевих продуктів метаболізму [11, 12].

Ендогенна інтоксикація – це складний багатоконпонентний процес, зумовлений патологічною біологічною активністю ендогенних продуктів або дисфункцією систем природної детоксикації. При багатьох патологічних процесах в організмі виникають зміни, які супроводжуються руйнуванням чи ушкодженням тканинних елементів. Вивільнення фізіологічно активних речовин, зокрема протеолітичних ензимів і біогенних амінів, викликає вторинне ушкодження. Оксидативний стрес спричиняє ушкодження в організмі біомакромолекул, що призводить до накопичення недоокиснених продуктів окисної модифікації протеїнів, деградації ліпідних компонентів, нуклеотидів, пігментів та утворення значної кількості МСМ.

Мета дослідження – вивчити зміни показників ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середньої маси та змін еритроцитарного індексу в щурів із хронічною етаноловою інтоксикацією.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Для вивчення впливу хронічної етанолової інтоксикації на показники ендотоксикозу дослідження проводили на 48 статевозрілих щурах (24 самцях та 24 самках) масою (220 ± 39) г, вирощених у віварії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Експерименти виконували відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986, зміни, внесені в 1998 р.), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, прийнятих на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2001), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2000). Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України встановила, що при проведенні досліджень порушень біоетичних норм не було. Для моделювання експериментальної хронічної алкогольної інтоксикації щурів відбирали шляхом вільно-

го вибору. В клітках, де перебували тварини, поряд з напувалками, наповненими водою, паралельно ставили напувалки з 20 % розчином етилового спирту, і протягом 10 днів спостерігали за поведінкою щурів. У процесі спостереження виявляли та маркували тварин, які надавали перевагу 20 % алкоголю, з них формували дослідну і контрольну групи. Експериментальних тварин, які не вживали алкоголю, вибраковували та в подальших дослідженнях не використовували [4]. Піддослідних щурів поділили на дві групи: 1-ша група слугувала контролем; тваринам 2-ї групи внутрішньошлунково протягом 28 днів 1 раз на добу вводили 30 % розчин етанолу з розрахунку 2 мл на 100 г маси тіла. Щурів утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до їжі й води. Евтаназію тварин здійснювали шляхом кровопускання під тіопенталовим наркозом.

Ступінь вираження ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом у сироватці крові молекул середньої маси та циркулюючих імунних комплексів, а також еритроцитарним індексом інтоксикації. Отримані результати опрацьовували статистично – обчислювали середню арифметичну варіаційного ряду (M), стандартну похибку середньої арифметичної (m) та достовірність відмінностей (p).

Вміст МСМ визначали у сироватці крові за методом Н. І. Габрієляна у модифікації В. К. Осиповича і співавт. Обробляли 1 мл сироватки крові 0,6 N розчином трихлороцтової кислоти, центрифугували і вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 254 нм на спектрофотометрі Lambda 25 (PerkinElmer). Еритроцитарний індекс інтоксикації досліджували за допомогою методу В. К. Казимирка. Концентрацію циркулюючих імунних комплексів визначали у сироватці крові за методом Хашкова.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При багатьох патологічних станах, у результаті накопичення великої кількості продуктів метаболізму, які токсично впливають на організм, розвивається синдром ендогенної інтоксикації, що проявляється підвищенням рівня маркерів ендогенної інтоксикації, в тому числі зростанням показників МСМ і ЕІІ.

На тлі хронічної етанолової інтоксикації ми спостерігали виражене зростання показників ендотоксикозу в тварин обох статей, однак у самок воно було більш суттєвим (табл.). Зокрема, ЕІІ у самців підвищився в 1,42 раза, а в самок – в 1,61 раза. Позаяк ЕІІ є інтегральним показником, що опосередковано вказує на стан плазматичних мембран, таке зростання може свідчити про суттєве порушення їх проникності. Одночас-

но з фізичними змінами мембран змінюється активність ензимів, руйнуються протеїни, пригнічується окисне фосфорилування, порушується синтез протеїнів.

Спостерігали також збільшення вмісту МСМ₁ і МСМ₂ в обох дослідних групах. Зокрема, показник МСМ₁ у самців зріс у 2,25 раза, а в самок – у 2,29 раза. Аналогічно змінився і вміст МСМ₂ – підвищився, відповідно, у 3,97 та 4,33 раза.

Істотна особливість МСМ полягає в їх чітко вираженій високій біологічній активності. Накопичення МСМ є не лише маркером ендотоксикозу, в подальшому вони посилюють перебіг патологічного процесу, набуваючи ролі вторинних токсинів, впливаючи на життєдіяльність усіх систем і органів. Показник МСМ вважають основним біохімічним маркером, що відображає рівень патологічного білкового метаболізму. Ендотоксикози є закономірним наслідком несприятливого впливу зазначеного чинника на органи і системи організму в цілому та характеризуються неспецифічним синдромом ендогенної інтоксикації. Він не лише супроводжує гостру і хронічну патологію, але й сам по собі є важливим фактором їх патогенезу, визначає перебіг та наслідки захворювання. Вважають, що синдром

ендогенної інтоксикації – це отруєння організму як кінцевими (надмірне накопичення, затримка елімінації), так і проміжними продуктами метаболізму за умов глибокого порушення обміну речовин з характерним фазовим перебігом – від початкової токсемії з первинного вогнища ураження до ендотоксикозу як самостійного типового патологічного процесу різного ступеня тяжкості [6, 11, 12].

Зростання показників системи гуморального імунітету є індикатором, що вказує на високу чутливість імунітету до токсичної дії етанолу в усіх групах досліджуваних тварин. Циркуючі імунні комплекси утворюються у відповідь на сторонні антигени, що надходять ззовні, або ж на автоантигени, які утворюються в процесі життєдіяльності організму чи при різних патологічних станах. Такі комплекси відкладаються на мембранах судин і накопичуються безпосередньо у тканинах з індукцією локального запалення та ушкодження тканин органів. Істотне підвищення рівня ЦІК ми відзначили у тварин обох дослідних груп, яким вводили етанол щодня протягом усього експерименту. Порівняно з контрольною групою щурів у самців він зріс в 1,17 раза, а в самок – в 1,33 раза (p<0,001).

Таблиця – Показники ендотоксикозу в щурів з етаноловою інтоксикацією (M±m)

Група тварин		Показник			
		ЕІІ, %	МСМ ₁ , ум. од. екст.	МСМ ₂ , ум. од. екст.	ЦІК, ум. од./г
Без патології	Самці (n=12)	30,92±0,21	0,434±0,018	0,208±0,010	287,7±5,2
	Самки (n=12)	31,34±0,18	0,447±0,021	0,212±0,011	295,2±5,8
Етанолова інтоксикація	Самці (n=12)	43,87±0,45*	0,978±0,052*	0,826±0,012*	337,7±5,8*
	Самки (n=12)	50,32±0,48**	1,022±0,045*	0,918±0,014**	392,2±4,9**

Примітки:

- * – зміни достовірні відносно групи тварин без патології.
- ** – зміни показників самок достовірні відносно самців.

ВИСНОВКИ. У тварин обох статей за умов хронічної дії етанолу поступово зростають показники ендогенної інтоксикації, зокрема вміст молекул середньої маси, циркулюючих імунних комплексів та еритроцитарний індекс інтоксикації, причому більш суттєво в самок, ніж у самців.

Це вказує на негативний вплив хронічної етанолової інтоксикації на стан мембранних структур, продукування та елімінацію ендогенних токсикантів, що може спричиняти порушення функцій багатьох органів і систем організму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Харченко О. Токсична дія етанолу та його продуктів на організм / О. Харченко, Г. Гавриш, Л. Остапченко // Вісн. НАН України. – 2006. – № 3. – С. 57–64.
- Показники ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із цукро-

вим діабетом 1-го типу / О. О. Мазур, О. А. Оленович, О. Г. Плаксивий [та ін.] // Буковин. мед. вісн. – 2017. – 21, № 1 (81). – С. 76–80.

- Хохлова Н. И. Многофакторная клинико-лабораторная оценка эндогенной интоксикации при хро-

ническом гепатите В / Н. И. Хохлова, Н. П. Толоконская, А. Б. Пупышев // Бюлл. сибирской медицины. – 2011. – № 3. – С. 139–145.

4. Mobley D. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment / D. Mobley, A. Feibus, N. Baum // *Postgrad. Med.* – 2015. – **127**. – P. 301–307. DOI: 10.1080/00325481.2015.1018799.

5. Яковлева Л. В. Доброякісна гіперплазія передміхурової залози, діагностика і лікування (огляд літератури) / Л. В. Яковлева, Н. Я. Музика // *Клініч. фармація.* – 2009. – **13**, № 4. – С. 66–70.

6. Романюк А. М. Морфогенез передміхурової залози щурів у віковому аспекті / А. М. Романюк, О. А. Шкрюба // *Укр. морфол. альм.* – 2014. – **12**, № 2. – С. 79–81.

7. Волошина І. С. Сучасні уявлення про морфогенез внутрішніх органів чоловічої статеві системи під дією різних факторів / І. С. Волошина // *Укр. морфол. альм.* – 2011. – **9**, № 4. – С. 155–160.

8. Кліщ І. М. Показники ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету у тварин при хронічному про-

статиті й доброякісній гіперплазії на фоні одночасного впливу токсичного ксенодермального екстракту / І. М. Кліщ, В. Я. Хорош // *Мед. хімія.* – 2013. – **15**, № 1. – С. 125–129.

9. Волчегорский И. А. Средние молекулы как вероятные регуляторы системы эритрона у спортсменов-лыжников / И. А. Волчегорский, Д. А. Дятлов, Е. И. Львовская // *Физиология человека.* – 1996. – **22**, № 3. – С. 136–137.

10. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации : метод. рек. / [М. В. Аксенова, В. Ф. Кузнецов, Ю. Н. Маслов и др.]. – Пермь : ПГМА, 2005. – 39 с.

11. Казимирко В. К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев // *Здоров'я України.* – 2007. – № 5. – С. 15–24.

12. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – Одеса : АтроПринт, 1999. – С. 240–243.

REFERENCES

1. Kharchenko, O., Gavrish, G., & Ostapchenko, L. (2006). Toxic effect of ethanol and its products on the body. *Bulletin of the NAS of Ukraine*, 3, 57-64 [in Ukrainian].

2. Mazur, O.O., Olenovych, O.A., Plaksyvy, O.G., Kalutsky, I.V., Yakovets, K.I., & Bogach, V.A. (2017). Indicators of endogenous intoxication in patients with chronic purulent maxillary sinusitis with type 1 diabetes mellitus. *Bukovynian Medical Bulletin*, 1 (81), 76-80 [in Ukrainian].

3. Khokhlova, N.I., Tolokonskaya, N.P., & Pupyshv, A.B. (2011). Multifactor clinical and laboratory evaluation of endogenous intoxication in chronic hepatitis B. *Bulletin of Siberian Medicine*, 3, 139-145 [in Russian].

4. Mobley, D., Feibus, A., & Baum, N. (2015). Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment. *Postgrad. Med.*, 127, 301-307. DOI: 10.1080/00325481.2015.1018799.

5. Yakovleva, L.V., & Muzyka, N.Ya. (2009). Benign prostatic hyperplasia, diagnosis and treatment (literature review). *Clinical Pharmacy*, 13 (4), 66-70 [in Ukrainian].

6. Romanyuk, A.M., & Shkryoba, O.A. (2014). Morphogenesis of the prostate gland of rats in the age aspect.

Ukrainian Morphological Almanac, 2 (12), 79-81 [in Ukrainian].

7. Voloshina, I.S. (2011). Modern ideas about the morphogenesis of the internal organs of the male reproductive system under the influence of various factors. *Ukrainian Morphological Almanac*, 4 (9), 155-160 [in Ukrainian].

8. Klishch, I.M., & Khorosh, V.Y. (2013). Indicators of endogenous intoxication and humoral immunity in animals with chronic prostatitis and benign hyperplasia on the background of simultaneous exposure to toxic xenodermal extract. *Medical Chemistry*, 1 (15), 125-129 [in Ukrainian].

9. Volchegorsky, I.A., Dyatlov, D.A., & Lvovskaya, E.I. (1996). Medium molecules as probable regulators of the erythron system in skiers. *Human Physiology*, 3 (22), 136-137 [in Russian].

10. Akseanova, M.V., Kuznetsov, V.F., & Maslov Y.N. (2005). *Laboratory diagnosis of endogenous intoxication syndrome: a method.* Rivers. Perm: PGMA [in Russian].

11. Kazimirko, V.K., & Maltsev, V.I. (2007). Antioxidant system and its functioning in the human body. *Health of Ukraine*, 5, 15-24 [in Russian].

12. Drannik, G.N. (1999). *Clinical immunology and allergology.* Odesa: AtroPrint [in Russian].

INDICATORS OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN RATS UNDER CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

Summary

Introduction. Alcoholism is an important medical and social problem, which often leads to disability and mortality of the population. Many systems and organs are affected by the toxic effect of alcohol, because it easily interacts with many vital processes of the body. Due to the syndrome of endogenous intoxication, we can evaluate a lot of data and get results about the course of many diseases at the level of molecules of average mass and changes in the erythrocyte index

The aim of the study – to investigate the changes in indicators of endogenous intoxication at the level of molecules of average mass and changes in the erythrocyte index in rats with chronic ethanol intoxication.

Research Methods. The experiments were carried out on 48 sexually mature rats – 24 males and 24 females, which were divided into two groups: the first group served as a control, the animals of the second group were intragastrically injected with a 30 % ethanol solution at the rate of 2 ml per 100 g of body weight once for 28 days. A month after the start of the study, experimental animals were euthanized by bloodletting under thiopental anesthesia. The degree of expression of endogenous intoxication was assessed by the content of medium-mass molecules, circulating immune complexes, and the erythrocyte intoxication index in the blood serum. The obtained results were analyzed statistically.

Results and Discussion. As a result of the study, a pronounced increase in endotoxycosis indicators was observed in individuals of both sexes, but it was more significant in females. In particular, the index of erythrocyte intoxication in males increased by 1.42 times, and in females by 1.61 times. The level of the content of molecules of average mass in males increased by 2.25 times, and in females by 2.29 times. Compared to the control group of animals, the growth of circulating immune complexes in males was 1.17 times, and in females – 1.33 times.

Conclusions. The results of the research show that in animals of both sexes, under the conditions of chronic ethanol exposure, there is a gradual increase in indicators of endogenous intoxication – molecules of average mass, erythrocyte index of intoxication and circulating immune complexes, and the indicators of growth in females are more significant than in males. This indicates the negative impact of chronic ethanol intoxication on the state of membrane structures, production and elimination of endogenous toxicants, which can cause dysfunction of many organs and body systems.

KEY WORDS: ethanol; endogenous intoxication; medium mass molecules; circulating immune complexes; erythrocyte index of intoxication.

Отримано 17.01.23

Адреса для листування: С. О. Нестерук, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: nesterukso@tdmu.edu.ua.