

УДК 616.65-007.61-091.8-09:547.262]-092.9
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12759

Ю. І. Макодрай, І. М. Кліщ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ПРИ ДОБРОЯКІСНІЙ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПРОСТАТИ НА ТЛІ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ЕТАНОЛУ

Показники ендогенної інтоксикації у щурів при доброякісній гіперплазії простати на тлі токсичної дії етанолу

Ю. І. Макодрай, І. М. Кліщ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Доброякісна гіперплазія простати серед урологічних захворювань чоловіків старшого віку посідає вагоме місце з тенденцією до зростання. Найпоширенішою соціальною проблемою є вживання алкоголю. Його токсичної дії зазнають багато систем та органів, адже він легко взаємодіє з багатьма процесами життєдіяльності організму. За рахунок синдрому ендогенної інтоксикації ми можемо оцінити багато даних та отримати результати про перебіг багатьох захворювань за рівнем молекул середньої маси та змін еритроцитарного.

Мета дослідження – вивчити зміни показників ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середньої маси та змін еритроцитарного індексу в щурів із доброякісною гіперплазією простати за поєднаної дії етанолу.

Матеріали і методи. Експериментальних тварин поділили на 4 групи: перша (контрольна група) – щури, яким протягом 28 днів вводили дистильовану воду перорально; друга група – тварини, яким протягом 28 днів вводили 40 % розчин етанолу із розрахунку 2 мл/100 г маси тіла перорально 1 раз на добу. У щурів третьої групи моделювали розвиток доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ) за допомогою підшкірного введення ампульного 5 % тестостерону в дозі 0,1 мг/кг 1 раз на добу тривалістю 28 днів; у четвертій групі (12 тварин) відтворювали модель ДГПЗ із додатковим токсичним впливом 40 % розчину етанолу із розрахунку 2 мл/100 г маси тіла внутрішньо 1 раз на добу тривалістю 28 днів.

Результати. У результаті досліджень, які ми провели, у тварин різних дослідних груп за умов експериментального моделювання доброякісної гіперплазії простати виявлено, що відбувається поступове зростання показників ендогенної інтоксикації на 7-му, 14-му, 21-му добу експерименту. Найвищих показників усі маркери ендогенної інтоксикації (EI) досягли на 21 добу дослідження.

Висновки. Ми змогли встановити значні зміни і порушення процесів інтоксикації у тварин під токсичною дією етанолу, що має важливе значення для їх патогенезу.

Ключові слова: етанол; ендогенна інтоксикація; доброякісна гіперплазія простати.

Indicators of endogenous intoxication in rats with benign hyperplasia on the background of toxic effects of ethanol

Yu. I. Makodrai, I. M. Klishch

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: makodray30@gmail.com

Summary. Benign prostatic hyperplasia among urological diseases of older men occupies an important place with a tendency to increase. The most common social problem is alcohol consumption. Its toxic effects are experienced by many systems and organs, 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 on the course of many diseases in the level of medium mass molecules and changes in erythrocyte.

The aim of the study – to learn the changes in endogenous intoxication by the level of medium mass molecules and changes in erythrocyte index in rats with benign prostatic hyperplasia with combined action of ethanol.

Materials and Methods. Experimental animals were divided into 4 groups: group 1 (control group) – rats, which were injected for 28 days with distilled water orally; group 2 – animals, which for 28 days were injected with 40 % ethanol solution at the rate of 2 ml/100 g of body weight orally once a day. In rats of group 3, the development of benign prostatic hyperplasia (BPH) was simulated by subcutaneous administration of ampoule 5 % testosterone at a dose of 0.1 mg/kg once a day for 28 days; group 4 (12 animals) the model of BPH was reproduced with additional toxic effect of 40 % ethanol solution at the rate of 2 ml/100 g of body weight orally once a day for 28 days.

Results. As a result of our studies, in animals of different research groups under the conditions of experimental modeling of benign prostatic hyperplasia, it was found that there is a gradual increase in endogenous intoxication on the day 7, 14, 21 of the experiment. All markers of endogenous intoxication (EI) peaked on day 21 of the study.

Conclusions. We were able to identify significant changes and disturbances of intoxication in animals under the toxic effects of ethanol, which is important for their pathogenesis.

Key words: ethanol; endogenous intoxication; benign prostatic hyperplasia.

©Ю. І. Макодрай, І. М. Кліщ, 2021

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

4(10), 2021

ВСТУП

Захворювання передміхурової залози у чоловіків, що є найбільш асоційованими з віком, – це доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ). На основі багатьох спостережень встановлено пряму залежність між частотою випадків її розвитку та віковим фактором. В останні роки до цієї проблеми прикута увага багатьох спеціалістів і все більше виходить за межі урології [1, 3, 13].

Як в минулому, так і сьогодні найпоширенішою соціальною проблемою є вживання алкоголю. Його токсичної дії зазнають багато систем та органів, адже він легко взаємодіє з багатьма процесами життєдіяльності організму, спричиняючи тим самим розлади внутрішньоклітинного обміну та прояви інтоксикаційного синдрому. В багатьох джерелах наукової літератури описують різні, заподіяні етанолом ушкодження: порушення в імунній та гормональній системі, зміни в обміні та синтезі білків, ліпідів, нейромодуляторів, порушення енергоутворення, окисно-відновних процесів та ушкодження мембран. Виникає так звана біологічна залежність, що формує особливий «алкогольний» тип гомеостазу [2, 4].

На сьогодні ми можемо оцінити багато даних та отримати результати про перебіг багатьох захворювань за рахунок універсального патофізіологічного синдрому – синдрому ендогенної інтоксикації. Він виникає у результаті впливу багатьох зовнішніх та внутрішніх факторів середовища. Ендогенна інтоксикація (EI) виникає через надмірне накопичення продуктів як порушеного, так і нормального обміну речовин, що чинять токсичний вплив на клітини і тканини та призводять до поглиблення і погіршення патологічних процесів в організмі, погіршенні перебігу захворювання. Найважливішими показниками EI є молекули середньої маси (МСМ), еритроцитарний індекс інтоксикації (EII), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) [5, 6]. Підвищення рівня МСМ є найбільш чутливим маркером ендогенної інтоксикації на думку багатьох авторів, а збільшення EII означає підвищення проникності мембран організму, що проявляється їх цитолізом. Стан гуморальної ланки імунної системи організму характеризує рівень ЦІК [8–10].

Метою дослідження було вивчити зміни показників ендогенної інтоксикації за рівнем молекул середньої маси та змін еритроцитарного індексу в щурів із доброякісною гіперплазією простати за поєднаної дії етанолу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для дослідження перебігу ДГПЗ за умов впливу етанолу експериментальне дослідження проводили на 48 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою від 190–250 г включно, вирощених у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії (ЦНДЛ)

Тернопільського національного медичного університету (ТНМУ) імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Згідно з Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986, зміни, що внесені в 1998), Загальними етичними принципами експериментів на тваринах, усі процедури та маніпуляції із тваринами було проведено з дотриманням національних та міжнародних рекомендацій. Комісія з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України встановила, що при виконанні даного дослідження порушень біоетичних норм не було.

Лабораторних тварин поділили на 4 групи: до першої групи (контрольна) увійшло 12 інтактних щурів, яким протягом 28 днів вводили дистильовану воду перорально; друга група (12 тварин) – щури, яким протягом 28 днів вводили 40 % розчин етанолу із розрахунку 2 мл/100 г маси тіла внутрішньошлунково 1 раз на добу; тваринам третьої групи (12 тварин) моделювали розвиток ДГПЗ за допомогою підшкірного введення 5 % олійного розчину тестостерону в дозі 0,1 мг/кг 1 раз на добу тривалістю 28 днів та які споживали дистильовану воду протягом цього ж часу; четвертій групі (12 тварин) відтворювали модель ДГПЗ з додатковим токсичним впливом 40 % розчину етанолу із розрахунку 2 мл/100 г маси тіла внутрішньошлунково 1 раз на добу тривалістю 28 днів.

Дані дослідних груп порівнювали із даними контрольної групи на 7-му, 14-ту і 21-шу доби.

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

Визначення вмісту МСМ проводили в сироватці крові за методом Н. І Габрієляна у модифікації В. К Осиповича і співавт. Обробляли 1 мл сироватки крові 0,6 Н розчином трихлороцтової кислоти, центрифугували й оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 254 нм на спектрофотометрі (СФ-46) [5, 7]. Еритроцитарний індекс інтоксикації досліджували за допомогою методу В.К. Казимирика [11]. Визначення концентрації циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові проводили за методом Хашкова [12].

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

При багатьох патологічних станах у результаті накопичення великої кількості продуктів метаболізму, що токсично впливають на організм в цілому, розвивається синдром ендогенної інтоксикації, що

проявляється збільшенням різної кількості маркерів ендогенної інтоксикації, у тому числі зростанням показників МСМ і ЕІІ.

Моделювання доброякісної гіперплазії простати, а особливо на тлі етанолової інтоксикації, супроводжувалось виразним зростанням показників ендотоксикозу. Зокрема, спостерігається підвищення вмісту МСМ₁ і МСМ₂, починаючи вже з 7-го дня експерименту з тенденцією до зростання до 21-ї доби в усіх дослідних групах. Максимальні значення на 21-шу добу МСМ₁ та МСМ₂ отримали в четвертій групі дослідних тварин. Порівняно з тваринами, яким патологічного процесу не моделювали (перша група), показник МСМ₁ зріс на 42,78 %. Дещо менше зростання спостерігалось стосовно показників другої групи – на 18,18 %, а порівняно з третьою дослідною групою, зростання склало 13,69 %. Аналогічні зміни спостерігались і стосовно МСМ₂. Відносно тварин без змодельованої патології зростання у четвертій групі склало 58,2 %. Це означає, що при тривалій токсичній дії етанолу на організм щурів відбувається накопичення продуктів обміну, нормального або порушеного, що спричиняють дисфункцію різних регуляторних систем організму.

Про наростання показників ЕІ при моделюванні ДГПЗ без алкогольного чинника та з впливом етанолу на залозу свідчать дані щодо вмісту МСМ на двох максимумах хвиль із 7 доби експерименту, що підтверджує односпрямованість їх змін.

ЕІІ у четвертій дослідній групі (ДГПЗ+ етанолова інтоксикація) на 7-му добу зріс на 72,54 % (p<0,03), на 14 добу – 75,03 % (p<0,001), і на 21-шу добу – 84,7 % (p<0,001) порівняно з контрольною групою. У цій же групі показники ендогенної інтоксикації також підвищились відносно третьої контрольної групи (ДГПЗ без токсичного чинника) на 12,91% (p<0,02), 7,83 % (p<0,05), 40,07 % (p<0,001) – 7-му, 14-ту, 21-шу доби відповідно.

Зростання показників системи гуморального імунітету як індикатора, що вказує на високу чутливість імунітету до патологічного процесу в простаті, вивчали в усіх чотирьох групах дослідних тварин. Циркулюючі імунні комплекси утворюються у відповідь на чужорідні антигени, що надходять ззовні або ж на аутоантигени, що 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 збільшення рівня ЦІК ми відмітили вже у другій дослідній групі тварин, які споживали 40 % етанол щодня протягом експерименту. Порівняно з контрольною групою тварин, вже на початку експерименту (7-ма доба) показники збільшились на 17,37 %, а до 21-ї доби зросли до 44,24 %. ЦІК у крові тварин, яким моделювали ДГПЗ без етанолової інтоксикації, зросли на 21-шу добу на 45,88 % відносно другої групи. У тварин із ДГПЗ + етанолова інтоксикація збільшення вмісту ЦІК було істотно вищим, ніж у першій контрольній групі, а саме 67,53; 104,7 та 115,15 % відповідно на 7-му; 14-ту; 21-шу доби спостереження (p<0,001) (табл.).

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень показують, що у тварин різних дослідних груп за умов експериментального моделювання доброякісної гіперплазії простати відбувається поступове зростання показників ендогенної інтоксикації – молекул середньої маси, еритроцитарного індексу інтоксикації та циркулюючих імунних комплексів. Найвищих показників усі маркери ЕІ досягли на 21-шу добу експерименту, що пояснюється їх надмірним накопиченням й утворенням в орані-мішені з розвитком запального процесу.

Тривалий токсичний вплив етанолу на організм дослідних тварин також призвів до збільшення рівня

Таблиця. Показники ендотоксикозу в щурів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози на тлі етанолової інтоксикації (M±m)

Група тварин		Показник			
		ЕІІ, %	МСМ ₁ , ум. од. ект.	МСМ ₂ , ум. од. ект.	ЦІК, ум. од/г
Без патології (n=12)		30,92±0,21	0,472±0,023	0,214±0,011	287,7±7,4
Етанолова інтоксикація	7-ма доба (n=12)	43,87±0,45*	0,644±0,052*	0,335±0,012*	337,7±5,8*
	14-та доба (n=12)	40,32±0,48*	0,522±0,056*	0,241±0,009*	342,2±4,9*
	21-ша доба (n=12)	45,68±0,63*	0,675±0,061*	0,362±0,013*	415±6,4*
ДГПЗ	7-ма доба (n=12)	49,33±0,59*	0,688±0,063*	0,438±0,010*	444±7,3*
	14-та доба (n=12)	51,7±0,60*	0,714±0,066*	0,359±0,015*	449±6,9*
	21-ша доба (n=12)	44,72±0,57*	0,712±0,064*	0,443±0,018*	547±7,0*
ДГПЗ+ етанолова інтоксикація	7-ма доба (n=12)	53,35±0,74**	0,725±0,065*	0,450±0,016**	482±8,3**
	14-та доба (n=12)	54,12±0,80*	0,659±0,067**	0,470±0,017**	589±8,9**
	21-ша доба (n=12)	57,11±0,92**	0,825±0,071**	0,512±0,019**	619±8,1**

Примітки: 1) * – зміни достовірні відносно першої групи тварин (без патології);

2) ** – зміни достовірні відносно третьої групи тварин (ДГПЗ).

маркерів ендотоксикозу. Найбільше вираженими були зміни рівня ЦІК. Ці комплекси найкраще характеризують стан гуморальної ланки імунітету, а також мають важливе значення в патогенезі гострих запальних процесів в організмі, є показниками перебігу захворювань і ефективності проведеного лікування. Відповідно до нашого дослідження, рівень ЦІК підвищився в динаміці з 7-ї до 21-ї доби, що є

свідченням активації гуморальної ланки імунітету і показує розлад імунного гомеостазу, зокрема дисфункцію ретикуло-ендотеліальної системи.

Найвираженіші зміни спостерігались у тварин, яким ДГПЗ моделювали на тлі етанолової інтоксикації. Показники ендотоксикозу були достовірно вищими, ніж у тварин із ДГПЗ в усі терміни спостереження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Яковлева Л. В. Доброякісна гіперплазія передміурової залози, діагностика і лікування (огляд літератури) / Л. В. Яковлева, Н. Я. Музика // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 66–70.
2. Харченко О. Токсична дія етанолу та його продуктів на організм / О. Харченко, Г. Гавриш, Л. Остапченко / Вісн. НАН України. – 2006. – № 3. – С. 57–64.
3. Романюк А.М., Шкрюба О. А. Морфогенез передміурової залози щурів у віковому аспекті / А. М. Романюк, О. А. Шкрюба // Український морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 79–81.
4. Волошина І. С. Сучасні уявлення про морфогенез внутрішніх органів чоловічої статеві системи під дією різних факторів / Волошина І. С. Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 155–160.
5. Показники ендогенної інтоксикації у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит із цукровим діабетом 1-го типу / О. О. Мазур, О. А. Оленович, О. Г. Плаксивий [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Т. 21, № 1 (81). – С. 76–80.
6. Кліщ І. М. Показники ендогенної інтоксикації та гуморального імунітету у тварин при хронічному простатиті й доброякісній гіперплазії на фоні одночасного впливу токсичного ксенодермального екстракту / І. М. Кліщ, В. Я. Хорош // Медична хімія. – 2013. – Т. 15, № 1. – С. 125–129.
7. Волчегорский І. А. Средние молекулы как вероятные

регуляторы системы эритронов у спортсменов-лыжников / І. А. Волчегорский, Д. А. Дятлов, Е. И. Львовская // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 3. – С. 136–137.

8. Лис О. Б. Ступінь ендогенної інтоксикації в динаміці розвитку поєднаної патології – іммобілізаційного стресу та адреналінового ушкодження міокарда / О. Б. Лис, М. С. Регада // Вісник наукових досліджень. – 2019. – № 1. – С. 131–134.

9. Хохлова Н. И. Многофакторная клинико-лабораторная оценка эндогенной интоксикации при хроническом гепатите В / Н. И. Хохлова, Н. П. Толоконская, А. Б. Пупышев // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 3. – С. 139–145.

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

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.

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

REFERENCES

1. Yakovleva LV, Muzyka NYa. [Benign prostatic hyperplasia, diagnosis and treatment (literature review)]. Klin farmats. 2009;13(4): 66-70. Ukrainian.
2. Kharchenko O, Gavrish G, Ostapchenko L. [Toxic effect of ethanol and its products on the body]. Bul NAN Ukr. 2006;3: 57-64. Ukrainian.
3. Romanyuk AM, Shkryoba OA. [Morphogenesis of the prostate gland of rats in the age aspect]. Ukr morfol alman. 2014;12(2): 79-81. Ukrainian.
4. Voloshin IS [Modern ideas about the morphogenesis of the internal organs of the male reproductive system under the influence of various factors]. Ukr morfol alman. 2011;9(4): 155-60.
5. Mazur OO, Olenovych OA, Plaksyvy OG, Kalutsky IV, Yakovets KI, Bogach VA. [Indicators of endogenous intoxication in patients with chronic purulent maxillary sinusitis with type 1 diabetes mellitus]. Bukovyn med bul. 2017;21;1(81): 76-80. Ukrainian.
6. Klishch IM, Khorosh VY. [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]. Med khim. 2013;15(1): 125-9. Ukrainian.

7. Volchegorsky IA, Dyatlov DA, Lvovskaya EI [Medium molecules as probable regulators of the erythron system in skiers]. Fiziol cheloveka. 1996;22(3): 136-7. Russian.

8. Lys OB, Regeda MS [The degree of endogenous intoxication in the dynamics of combined pathology - immobilization stress and adrenaline damage to the myocardium]. Bulet nauk dosl. 2019;1: 131-4. Ukrainian.

9. Khokhlova NI, Tolokonskaya NP, Pupyshev AB [Multifactor clinical and laboratory evaluation of endogenous intoxication in chronic hepatitis B]. Bulet Sibir med. 2011;3: 139-45. Russian.

10. Aksenova MV, Kuznetsov VF, Maslov YN. Laboratory diagnosis of endogenous intoxication syndrome: guidelines. [Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации : метод. рек.] Perm: PGMA; 2005. Russian.

11. Kazimirko VK, Maltsev VI. [Antioxidant system and

its functioning in the human body]. Zdorov Ukr. 2007;5: 15-24. Ukrainian.

12. Drannik GN Clinical immunology and allergology. [Клиническая иммунология и аллергология] Odesa: AtoPrint; 1999. Russian.

13. Mobley D, Feibus A, Baum N. Benign prostatic hyperplasia and urinary symptoms: Evaluation and treatment. Postgrad Med. 2015;127: 301-7. DOI: 10.1080/00325481.2015.1018799

Отримано 01.09.21