

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ

Наведено результати дослідження маркерів ураження печінки в експерименті на білих щурах при гострому токсичному алкогольному гепатиті в динаміці патологічного процесу. Показано, що зв'язувальна функція сироваткового альбуміну знижується за умов досліджуваної патології і залежить від вмісту загального білка та активності цитолітичних процесів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий токсичний алкогольний гепатит, токсичний гепатит, печінка.

ВСТУП. Захворювання печінки посідають одне з перших місць серед хвороб, від яких страждає населення України. В останні роки увагу привертає підвищення кількості хворих на токсичні гепатити різної етіології, зокрема алкогольний токсичний гепатит. Зростання техногенного навантаження на довкілля, збільшення в ньому кількості штучно синтезованих хімічних сполук та їх метаболітів сприяють ураженню цього важливого органа травної системи. Часто має місце поєднаний вплив різних шкідливих чинників. Це погіршує стан здоров'я населення і призводить до значних економічних втрат у суспільстві [1–3, 5–7].

Останнім часом проблема алкогольного токсичного гепатиту набула особливого значення внаслідок значного поширення алкоголізму в Україні. Водночас необхідно зазначити, що патогенез токсичних пошкоджень печінки до кінця не розкритий і вимагає подальших досліджень [2, 5].

Мета роботи – дослідити динаміку ЗФСА та інших маркерів гепатотоксичності за умов ГТАГ.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експеримент виконано на нелінійних білих щурах-самцях масою 200–300 г. Усіх тварин було поділено на три групи: 1-шу групу склали 20 інтактних практично здорових тварин; 2-гу – 17 щурів з гострим токсичним алкогольним гепатитом (ГТАГ), яких виводили з експерименту на 2 добу від його початку; 3-тю – 16 тварин з аналогічно змодельованою патологією, яких виводили на

7 добу від початку експерименту. ГТАГ моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення етанолу, який попередньо розводили в 0,9 % розчині натрію хлору, з розрахунку 12,5 мл 40 % розчину етанолу на 1 кг маси тіла [8]. Евтаназію білих щурів здійснювали методом тотального кровопускання із серця за умов тіопентал-натрієвого наркозу. Досліди на експериментальних білих щурах проводили відповідно до Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі з біоетики (Київ, 2000) та узгоджених з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose) (Страсбург, 1986) [4].

Комісія з питань біоетики ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України” (протокол № 2 від 21.04.2010 р.) порушень морально-етичних норм при виконанні даної науково-дослідної роботи не виявила.

У сироватці крові біохімічними методами визначали активність аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази (ЛФ), концентрацію загального білірубину і загального білка, концентрацію глобулінів та альбуміну в сироватці крові тварин, тимолову пробу, вміст гаммаглутамін-транспептидази (ГГТП); зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну (ЗФСА) – за методи-

© С. М. Андрейчин, З. С. Скірак, 2014.

кою С. І. Чегера (1975). Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Достовірність змін середніх величин визначали за критерієм Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Як свідчать результати, наведені в таблиці 1, на 2 добу після введення етанолу ЗФСА статистично достовірно знизилась стосовно контрольної групи на 17,2 % ($p < 0,05$), а на 7 добу даний показник зріс, порівняно з попередньою групою, на 9,1 % ($p < 0,05$) і досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

За умов алкогольного ураження відмічали виражене порушення білкового обміну, що підтверджувала динаміка вмісту в крові загального білка: на 2 добу величина досліджуваного показника зменшувалася стосовно контрольної групи на 13,9 % ($p < 0,001$). У подальшому він суттєво зростав стосовно попереднього терміну спостереження ($p < 0,001$), проте не досягав рівня контролю і залишався статистично достовірно нижчим (на 10,9 %, $p < 0,001$). Незважаючи на це, частка альбумінів і глобулінів практично не відрізнялася від рівня контрольної групи в усі терміни спостереження ($p > 0,05$). У подальшому (на 7 добу) вона зростала, що виявилось статистично достовірно більшим стосовно попереднього терміну спостере-

ження (на 8,1 %, $p < 0,001$), і досягала рівня контролю.

На 2 добу активність амінотрансфераз у щурів із ГТАГ стосовно контрольної групи різко зростала: АлАТ – у 5,1 раза, АсАТ – у 3,7 раза ($p < 0,001$). На 7 добу величини цих показників суттєво зменшувалися порівняно з попереднім терміном спостереження (відповідно, на 27,1 і 58,7 %, $p < 0,001$). Однак результат виявився статистично достовірно більшим, ніж у контрольній групі (відповідно, у 3,72 та 1,52 раза, $p < 0,001$). Аналогічно вищою від рівня контролю ставала й активність ЛФ сироватки крові: на 2 добу – в 2,53 раза ($p < 0,001$), на 7 добу – в 2,31 раза ($p < 0,001$). Відмінності величини цього показника на 2 і 7 доби експерименту виявилися статистично недостовірними ($p > 0,05$).

Подібні відхилення відмічали й за активністю ГГТП: на 2 добу величина цього показника підвищувалася стосовно контролю у 2,3 раза ($p < 0,001$), на 7 добу знижувалася стосовно попереднього терміну спостереження на 32,8 % ($p < 0,001$), проте залишалася вищою від контролю на 54,8 % ($p < 0,001$).

Показник тимолової проби на тлі ГТАГ на 2 і 7 доби збільшувався, проте результат виявився статистично недостовірним ($p > 0,05$).

Динаміка вмісту загального білірубину сироватки крові була аналогічною до відхилень амінотрансфераз: на 2 добу цей показник зростав стосовно контролю на 56,4 % ($p < 0,001$),

Таблиця 1 – Динаміка біохімічних показників при гострому токсичному алкогольному гепатиті ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=20)	Термін спостереження	
		2 доба (n=17)	7 доба (n=16)
ЗФСА, од. щільн.	0,635±0,036	0,526±0,020*	0,574±0,004 $p < 0,05$
Загальний білок, г·л ⁻¹	72,73±0,51	62,63±0,23***	64,80±0,30*** $p < 0,001$
Концентрація альбумінів, %	63,65±1,97	61,45±0,30	63,13±0,65
Концентрація глобулінів, %	36,35±1,97	38,55±0,30	36,88±0,65
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, ум. од.	1,933±0,184	1,596±0,021	1,725±0,049 $p < 0,001$
АлАТ, мккат·л ⁻¹	0,141±0,001	0,720±0,002***	0,525±0,004*** $p < 0,001$
АсАТ, мккат·л ⁻¹	0,264±0,002	0,972±0,039***	0,401±0,003*** $p < 0,001$
ЛФ, мкмоль·л ⁻¹	0,702±0,010	1,776±0,067***	1,620±0,066***
ГГТП, Ел ⁻¹	20,38±1,95	46,94±0,23***	31,55±0,25*** $p < 0,001$
Тимолова проба, од.	1,730,06	1,83±0,02	1,80±0,02
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	3,33±0,09	5,21±0,22***	3,95±0,05*** $p < 0,01$

Примітки:

- * – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).
- p – достовірність відмінностей між дослідними групами.

на 7 добу він знижувався на 24,2 % стосовно попереднього терміну спостереження ($p < 0,001$), проте залишався вищим від контрольного рівня на 18,6 % ($p < 0,001$).

Таким чином, під впливом ГТАГ основні відхилення досліджуваних показників наставали на 2 добу: істотно знижувалися в сироватці крові ЗФСА, вміст загального білка, зростала активність амінотрансфераз, ЛФ, ГГТП, підвищувався вміст загального білірубину, що вказувало на типові відхилення, характерні для ураження паренхіми печінки і жовчови-

відних шляхів. Разом із тим, відхилення частки альбумінів і глобулінів сироватки крові та тимолової проби були неістотними. На 7 добу досліджувані показники знижувалися, більшість з них не досягала рівня контролю.

Аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА та інших досліджуваних показників засвідчив (табл. 2), що в контрольній групі існували статистично достовірний сильний позитивний кореляційний зв'язок між ЗФСА із вмістом у сироватці альбумінів і, відповідно, альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом та негативний – із вмістом глобулінів.

Таблиця 2 – Коефіцієнти кореляції між зв'язувальною функцією сироваткового альбуміну і біохімічними показниками при гострому токсичному алкогольному гепатиті

Показник	Контроль (n=20)	Термін спостереження	
		2 доба (n=17)	7 доба (n=16)
Загальний білок, г·л ⁻¹	0,34	0,58*	0,25
Концентрація альбумінів, %	0,71***	0,38	-0,14
Концентрація глобулінів, %	-0,71***	-0,38	0,14
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, ум. од.	0,73***	0,37	-0,13
АлАТ, мккат·л ⁻¹	-0,17	-0,24	-0,61*
АсАТ, мккат·л ⁻¹	-0,05	-0,52*	-0,63**
ЛФ, мкмоль·л ⁻¹	-0,14	-0,11	0,55*
ГГТП, Ел ⁻¹	0,26	-0,32	0,57*
Тимолова проба, од.	-0,08	-0,39	-0,52*
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	-0,03	-0,62*	0,56*

Примітка. * – коефіцієнт кореляції статистично достовірний (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

За умов ГТАГ ця закономірність порушувалася. На 2 добу після введення етанолу виникали статистично достовірний позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ЗФСА із вмістом загального білка та негативний – з активністю АсАТ та вмістом загального білірубину. Можна припустити, що за умов досліджуваного патологічного процесу на ранніх стадіях визначальними у ЗФСА є вміст загального білка і тяжкість пошкодження гепатоцитів, маркерами якої є активність АсАТ та вміст загального білірубину сироватки крові.

Незважаючи на зниження більшості показників на 7 добу експерименту, кількість статистично достовірних кореляцій ЗФСА зростала. Так, додатково виникали статистично достовірний негативний кореляційний зв'язок середньої сили з активністю АлАТ, показником тимолової проби та позитивний – з активністю ЛФ і ГГТП та вмістом загального білірубину сироватки

крові. Отже, на 7 добу посилюються адаптаційно-компенсаторні процеси в організмі тварин із ГТАГ, про що свідчать зростання кількості достовірних кореляційних зв'язків та зміна їх напрямку з негативного на позитивний: ЗФСА збільшується з підвищенням активності таких ферментів, як ЛФ, ГГТП, та вмісту загального білірубину, прагнучи компенсувати відхилення в організмі піддослідних тварин, що впливає з позицій концепції адаптаційної корелометрії.

ВИСНОВКИ. 1. При ГТАГ суттєво порушується білково-синтетична функція печінки, виникають явища цитолізу, пригнічується ЗФСА з максимальним проявом на 2 добу експерименту і ознаками відновлення на 7 добу.

2. Кореляційний аналіз ЗФСА з маркерами гепатотоксичності виявив її пряму залежність із вмістом загального білка та обернену – зі ступенем цитолізу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. – М. : Миклош, 2007. – 602 с.

2. Денисюк Я. С. Сучасні погляди на проблему алкогольної хвороби печінки (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діаг-

ностики) / Я. С. Денисюк, М. А. Бичков // Гепатология. – 2009. – № 4(6). – С. 4–8.

3. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. – 2003. – 8, № 1. – С. 142–145.

4. Ивашкин В. Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов // Росс. журн. гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии. – 2007. – № 1. – С. 4–8.

5. Махов В. М. Системная патология органов пищеварения алкогольного генеза / В. М. Махов // Росс. мед. журн., в прилож. “Болезни органов пищеварения”. – 2006. – № 1. – С. 5–13.

6. Пауков В. С. Патологическая анатомия пьянства и алкоголизма / В. С. Пауков, Ю. А. Ерохин // Арх. патол. – 2004. – № 4. – С. 3–5.

7. Чайка Ю. І. Порівняльна оцінка морфологічних проявів первинного неалкогольного та алкогольного стеатогепатитів // Гепатологія. – 2012. – № 3. – С. 46–54.

8. Effect of chronic ethanol treatment on peroxisomal acyl – cooxidase activity and lipid peroxidation in rat liver and heart / L. F. Panchenko, S. V. Pirozhkov, S. V. Popova, V. D. Antonencov // Experimentia. – 1997. – 43, № 5. – P. 580 – 581.

С. М. Андрейчин, З. С. Скирак

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СВЯЗЫВАЮЩЕЙ ФУНКЦИИ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ

Резюме

Приведены результаты исследования маркеров поражения печени в эксперименте на белых крысах при остром токсическом алкогольном гепатите в динамике патологического процесса. Показано, что связывающая функция сывороточного альбумина снижается в условиях исследуемой патологии и зависит от содержания общего белка и активности цитолитических процессов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый токсический алкогольный гепатит, токсический гепатит, печень.

S. M. Andreychyn, Z. S. Skirak

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

PATHOGENIC ROLE IN LINKING FUNCTION OF SERUM ALBUMIN IN ACUTE TOXIC ALCOHOL HEPATITIS

Summary

Following data consist marker research liver's damage in experiment on white rats with acute toxic alcohol hepatitis in dynamic of pathological process. It is shown that linking function of serum albumin lowers in researched pathology conditions and depends from contents of general protein and activity of cytological processes.

KEY WORDS: acute toxic alcohol hepatitis, toxic hepatitis, liver.

Отримано 11.11.13

Адреса для листування: С. М. Андрейчин, вул. С. Бандери, 92, кв. 104, Тернопіль, 46013, Україна.