

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ З РІЗНИМИ МОДЕЛЯМИ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМУ

В експерименті на щурах з різними моделями гепатопульмонального синдрому досліджено зміни біохімічних показників функціонального стану печінки в плазмі крові. Результати проведеного дослідження вказують на виражене порушення функціонального стану печінки, що проявилось зменшенням вмісту альбуміну та сечовини у плазмі крові, підвищенням активності трансаміназ, порушенням коефіцієнта Рітиса та зростанням активності лужної фосфатази. Встановлено, що інтенсивність патологічних змін є більш вираженою при моделюванні гепатопульмонального синдрому шляхом введення тетрахлорметану.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гепатопульмональний синдром, печінка, функціональний стан.

ВСТУП. Серед проблем сучасної медицини важливе місце посідає хронічна гепатобіліарна патологія [2]. Високий рівень захворюваності, стійка втрата працездатності та інвалідизація серед осіб працездатного віку, погіршення якості життя хворих, зростання смертності від ускладнень зумовлюють соціально значущу медичну проблему [5].

Розвиток клінічно значущих форм хронічної гепатобіліарної патології часто пов'язаний із нераціональним способом життя, шкідливими звичками, особливо зі зловживанням алкоголем. Не простежується тенденція і щодо стабілізації темпів поширення хронічних вірусних гепатитів. Лише за останні кілька років захворюваність на вірусні гепатити В та С зросла у кілька разів і, за прогнозами вчених, збільшуватиметься [3]. За даними ВООЗ, число носіїв вірусного гепатиту В досягає 350–500 млн, а людей, в яких виявлено маркери гепатиту С, – понад 1 млрд. Гострий гепатит В переходить у хронічну форму в 5–10 % випадків, гепатит С – у 75–85 % [1].

В Україні питома вага хронічних гепатитів і цирозу печінки в загальній структурі хвороб органів травлення у 2010 р. становила 5,7 % та й на сьогодні неухильно зростає. У 2012 р. спостерігали зниження показників поширеності хронічних гепатитів, порівняно з 2010 р., на 17,3 % та захворюваності на хронічні гепатити

на 27,2 %, цироз печінки – на 3,9 %, що пов'язано не з покращенням стану здоров'я населення, а зі зменшенням кількості звернень за медичною допомогою. Особливе занепокоєння викликає зростання смертності від цих патологій [5].

Одним із небезпечних ускладнень цирозу печінки є гепатопульмональний синдром (ГПС). Для нього характерна клінічна триада: захворювання печінки; розширення внутрішньолегевих судин; порушення газообміну в артеріальній крові. Поширеність ГПС, за даними різних авторів [8, 11], складає 4–47 % у хворих на цироз печінки. Прогноз для пацієнтів із ГПС не сприятливий: смертність складає 50 % протягом 2–3 років [9]. Тому ми вважали доцільним проаналізувати особливості функціонального стану печінки при ГПС, що сприятиме поглибленню розуміння суті даного патологічного процесу та дасть можливість патогенетично обґрунтувати нові напрямки терапії.

Метою даної роботи було дослідити основні зміни показників функціонального стану печінки в щурів з різними моделями гепатопульмонального синдрому.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проводили на 56 безпородних щурах-самцях масою 180–220 г. У процесі моделювання патології 8 тварин загинуло. Першу експериментальну модель гепатопульмонального синдрому ми

створювали шляхом накладання подвійної лігатури на загальну жовчну протоку і подальшого її пересічення скальпелем [6]. Тварин анестезували, ввівши їм внутрішньочеревно тіопентал натрію в дозі 40 мг/кг маси тварини. Виконавши розріз під мечоподібним відростком, загальну жовчну протоку відділяли від розташованих поруч тканин, накладали подвійну лігатуру, вище і нижче місця запланованого перетину. Потім загальну жовчну протоку пересікали скальпелем. У тварин контрольної групи № 1 загальну жовчну протоку відділили від тканин, але не пересікали. Післяопераційну рану пошарово наглухо зашивали. На 31-шу добу після операції тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом.

Другу експериментальну модель ГПС було створено шляхом 8-тижневого внутрішньошлункового введення олійного розчину CCl_4 (400 г на 1 л) у дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини в перший день експерименту, 0,3 мл на 100 г на третій день експерименту і далі кожного третього дня до закінчення експерименту 0,3 мл на 100 г. Додатково в раціон щурів було введено суміш кукурудзяної муки, смальцю і холестеролу та розчин алкоголю. Контрольна група тварин № 2 перебувала на стандартному раціоні віварію та отримувала внутрішньошлунково оливкову олію в еквівалентній кількості [10].

Утримували щурів та проводили експерименти на них відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тва-

рин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [7].

Функціональний стан печінки оцінювали за вмістом альбуміну, сечовини; активністю аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) у плазмі крові. Біохімічні дослідження проводили на напівавтоматичному аналізаторі "MALYZER 2000" ("Human", Німеччина).

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Вірогідність розбіжностей між досліджуваними показниками визначали за допомогою двовибіркового критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Основні біохімічні показники функціонального стану печінки у щурів з різними моделями гепатопульмонального синдрому наведено в таблиці.

Встановлено виражене зменшення концентрації альбуміну в плазмі крові тварин обох дослідних груп. Так, даний показник у щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки вірогідно зменшився в 1,5 раза відносно контрольної групи № 1. У тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом концентрація альбуміну в плазмі крові вірогідно знизилася у 2 рази щодо контрольної групи № 2.

Таблиця – Показники функціонального стану печінки щурів зі змодельованим гепатопульмональним синдромом (M±m)

Показник	Досліджувана група			
	контрольна група № 1 (n=12)	дослідна група № 1 (n=12)	контрольна група № 2 (n=12)	дослідна група № 2 (n=12)
Альбумін, г/л	44,33±1,21	29,08±0,99 $p_1 < 0,05$	42,80±1,02	20,96±1,03 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
АсАТ, Од/л	62,78±2,26	454,31±22,52 $p_1 < 0,05$	61,15±2,64	644,93±16,61 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
АлАТ, Од/л	49,25±2,06	236,25± 11,41 $p_1 < 0,05$	47,93±1,77	621,80±21,44 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
АсАТ/АлАТ	1,30±0,07	1,95±0,11 $p_1 < 0,05$	1,28±0,05	1,05±0,04 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Лужна фосфатаза, Од/л	86,16±3,44	421,68±17,59 $p_1 < 0,05$	87,40±3,63	287,38±10,29 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Сечовина, ммоль/л	6,45±0,13	2,90±0,12 $p_1 < 0,05$	6,58±0,17	2,68±0,13 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітки:

1. p_1 – вірогідність відмінностей між контрольною і дослідною групами.
2. p_2 – вірогідність відмінностей між дослідними групами.

При зіставленні даного показника у тварин обох дослідних груп встановлено його переважання на 38,7 % у щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки.

Склад білків крові організму змінюється залежно від функціонального стану. Альбуміни становлять найбільшу частину білків крові, відіграють важливу роль у підтримці онкотичного тиску крові, беруть участь у транспорті багатьох біологічних речовин: вуглеводів, ліпідів, окремих гормонів, а також мікроелементів (мідь, цинк, магній тощо).

Вміст альбуміну крові є показником білок-синтетичної функції печінки. Зменшення концентрації альбуміну в плазмі крові тварин обох дослідних груп свідчить про пригнічення білок-синтетичної функції печінки внаслідок ураження гепатоцитів за умови гепатопульмонального синдрому. Крім того, помірне зниження рівня альбумінів є ознакою хронічного патологічного процесу в печінці [4].

Активність аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази плазми крові також виражено змінювалася у тварин з обома моделями ГПС.

У щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки активність АсАТ вірогідно зросла у 7,2 раза, а АлАТ – у 4,8 раза відносно контрольної групи № 1. У тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом активність АсАТ збільшувалася в 10,5 раза, а АлАТ – у 13 разів щодо контрольної групи № 2. Відповідно до цього, змінювалось і співвідношення АсАТ/АлАТ (коефіцієнт Рітиса). У щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки даний показник вірогідно зростав на 51,2 % відносно контрольної групи № 1. У тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом

коефіцієнт Рітиса вірогідно зменшився на 18 % щодо контрольної групи № 2.

Результати досліджень активності цитозольних ферментів (АлАТ та АсАТ) у плазмі крові вказують на порушення структури і функцій клітинних мембран. Як відомо, пошкодження плазматичних мембран призводить до виходу ферментів із цитозоля, і їх вміст свідчить про ступінь пошкодження мембран, що впливає на синдром ендогенної інтоксикації.

Щодо активності лужної фосфатази – біохімічного маркера холестазу, то даний показник також зазнав вірогідних змін у тварин обох експериментальних груп. У щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки активність лужної фосфатази збільшилася у 4,9 раза відносно контрольної групи № 1. У тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом даний показник зріс у 3,3 раза щодо контрольної групи № 2.

При зіставленні даного показника у тварин обох експериментальних груп встановлено його переважання на 46,7 % у щурів на 31-шу добу після пересікання загальної жовчної протоки.

ВИСНОВКИ. 1. У щурів зі змодельованим гепатопульмональним синдромом, поряд з морфологічною перебудовою, встановлено виражене порушення функціонального стану печінки, що проявилось зменшенням вмісту альбуміну та сечовини у плазмі крові, підвищенням активності трансаміназ і лужної фосфатази.

2. Інтенсивність патологічних змін є більш вираженою при моделюванні гепатопульмонального синдрому шляхом введення тетрахлорметану.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вірусні гепатити і рак печінки / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, О. В. Рябоконт, В. С. Копча. – Тернопіль : ТДМУ, 2010. – 187 с.
2. Клініко-генетичні дослідження випадків хронічної печінкової патології з ризиком розвитку спадкового гемохроматозу / З. В. Осадчук, Г. Р. Акоюн, О. Б. Білевич [та ін.] // Суч. гастроентерологія. – 2011. – № 4 (60). – С. 20–25.
3. Стародуб Є. М. Клініко-імунологічні аспекти алкогольного та вірусно-алкогольного цирозу печінки / Є. М. Стародуб, О. Є. Самогальська, Т. Б. Лазарчук // Суч. гастроентерологія. – 2008. – № 6 (44). – С. 27–31.

4. Степанець І. Білковий склад сироватки крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації / І. Степанець, О. Моргаєнко, Л. Остапченко // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2013. – Вип. 61. – С. 30–36.
5. Степанов Ю. М. Оцінка ефективності корекції запальних та фібротичних процесів у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Ю. М. Степанов, С. Л. Меланіч, Л. Я. Мельниченко // Гастроентерологія. – 2013. – № 3 (49). – С. 88–94.
6. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome / М. В. Fallon, G. A. Abrams,

J. W. McGrath [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – 272. – P. 779–784.

7. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.

8. Frequency of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients / M. Shafiq, A. A. Khan, A. Alam [et al.] // J. Coll. Physicians Surg. Pak. – 2008. – 18. – P. 278–281.

9. Hamada M. Hepatopulmonary syndrome in a patient with primary biliary cirrhosis / M. Hamada // Internal. Medicine. – 2004. – 43 (6). – P. 458–460.

10. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: A new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Zhong-Fu Zhao [et al.] // World J. Gastroenterology. – 2007. – 13 (25). – P. 3500–3507.

11. Zhang Zhao-Jie Progress in investigation the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome / Zhao-Jie Zhang, Chang-Qing Yang // Hepatobiliary Pancreat. Dis. INT. – 2010. – 9 (4). – P. 355–360.

И. Я. Криницкая, И. Н. Клищ, М. И. Кулицкая

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У КРЫС С РАЗНЫМИ МОДЕЛЯМИ ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Резюме

В эксперименте на крысах с различными моделями гепатопульмонального синдрома исследовано изменения биохимических показателей функционального состояния печени в плазме крови. Результаты проведенного исследования указывают на выраженное нарушение функционального состояния печени, что проявилось уменьшением содержания альбумина и мочевины в плазме крови, повышением активности трансаминаз, нарушением коэффициента Ритиса и возрастанием активности щелочной фосфатазы. Установлено, что интенсивность патологических изменений является более выраженной при моделировании гепатопульмонального синдрома путем введения тетрахлорметана.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатопульмональный синдром, печень, функциональное состояние.

I. Ya. Krynytska, I. M. Klishch, M. I. Kulitska

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF BIOCHEMICAL INDICES OF THE LIVER FUNCTIONAL STATE IN RATS WITH DIFFERENT MODELS OF HEPATOPULMONARY SYNDROME

Summary

In an experiment on rats with different models of hepatopulmonary syndrome changes in biochemical indicators of the functional state of the liver in blood plasma were studied. Results of the study showed a marked violation of the functional state of the liver, which was demonstrated by a decrease in albumin and urea content in blood plasma, increased activity of transaminases, violation of Ritis coefficient and increased activity of alkaline phosphatase. It was established that the intensity of pathological changes is more pronounced in case of hepatopulmonary syndrome modeling by administering of carbon tetrachloride.

KEY WORDS: hepatopulmonary syndrome, liver, functional state.

Отримано 04.07.14

Адреса для листування: М. І. Кулицька, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.