

ЛІТЕРАТУРА

1. Ватутин Н.Т. Антрациклиновые кардиомиопатии / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, Е.В. Кетинг.- Донецк: Донн ГНИИ, 2001. – 236 с.
2. Вплив нікотинаміду на перекисне окислення ліпідів при моделюванні доксорубіцинової хронічної кардіоміопатії / [О.О. Нагорна, І.С. Чекман, Н.О. Горчакова та ін.] // Ліки. – 2004. – № 1-2. – С. 116-118.
3. Нагорна О.О. Вплив нікотинаміду на показники кардіо- та системної геодинаміки при доксорубіциновій кардіоміопатії / О.О. Нагорна // Ліки. – 2005. – № 1 – 2. – С. 71-73.
4. Капелько В.И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий / В.И. Капелько, М.И. Попович. – Кишинев: Штиинца, 1990. – 207 с.
5. Кардиопротекторы / [И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова и др.]. – Киев, 2005. – 204 с.
6. Корекція метаболітними засобами порушень кардіо- і системної гемодинаміки у кролів та щурів при патологічних станах / [І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, І.В. Ніженковська та ін.]. // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2004. – № 8(1). – С. 96-97.
7. Сократительная функция и адренореактивность сердца на ранней стадии адриамициновой кардиомиопатии / [В.И. Капелько, В.Н. Швалев, А.Н. Хаткевич и др.] // Кардиология. – 1997. – Т. 37. № 3. – С. 56-62.
8. Степанюк Г.І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними ефектами / Степанюк Г.І., Пентюк О.О., Піскун Р.П. – Вінниця : Континент – ПРИМ, 2007. – 243 с.
9. Трофімова Т.С. Експериментальні дослідження ефективності тіотриазоліну за умов доксорубіцинової кардіоміопатії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05. “Фармакологія” / Т. С. Трофімова. – Одеса, 2008. – 20 с.
10. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patient given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicine and breast irradiation / M. Zambetti, A. Moliterni, C. Materazzo [at al.] // J. Clin. Oncol. – 2001. – Vol. 19. – P. 37-43.

CORRECTION OF INDEXES OF CARDIO- AND SYSTEMIC HAEMODYNAMICS BY VINBORONE UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DOXORUBICINE CARDIOMYOPATHY

E.H. Ivanova, I.S. Chekman, H.I. Stepanyuk

Vinnitsia National Medical University by M.I. Pyrohov

SUMMARY. The experiments on rabbits revealed that intramuscular injection of vinborone in a dose 3 mg/kg in treatment-prophylactic regimen during 4 weeks against a background of experimental doxorubicine cardiomyopathy showed the cardioprotective action accompanied by normalization of cardio- and haemodynamics indices, mainly, those which depicted the improvement of myocardium contractibility and regional blood circulation. It promoted the increase of efficacy of the left ventricle functioning. The perspectives of further researches were defined.

KEY WORDS: cardiomyopathy, doxorubicine, vinborone.

УДК 612.35:612.36:612.015.81

ВПЛИВ ЕНКЕФАЛІНІВ ЗА УМОВ ПІДГОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ НА МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ЇЇ ТКАНИНИ ТА НА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ СИРОВАТКИ КРОВІ

©Ж.В. Картіфузова, Є.М. Решетнік, А.С. Пустовалов, О.М. Долгова, М.Ю. Макаруч

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

РЕЗЮМЕ. Досліджено вплив мет- і лей-енкефаліну на морфометричні показники тканини печінки і на активність ферментів сироватки крові щурів (аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази) при змодельованому підгострому алкогольному ураженні печінки. Встановлено, що енкефаліни змінюють стан печінки як у нормі, так і за умов алкогольної патології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: алкогольне ураження печінки, мет-енкефалін, лей-енкефалін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, гамма-глутамілтрансфераза.

Вступ. Відомо, що серед вісцеральних органів, для яких показаний регуляторний вплив опіоїдних пептидів, вказується і печінка [1–5]. Разом з тим припускається, що опіоїдна система організму (опіоїдні пептиди та їх рецептори) залучена до виникнення алкогольної залежності та, можливо, порушення у її функціонуванні має певне значення у розвитку супутніх патологічних змін в організмі [6]. Надлишкове споживання алкоголю чинить токсичний вплив на весь організм людини чи тварин, але, головним чином, на печінку як на основний орган метаболізму етанолу [7, 8]. Відомо, що етанол істотно змінює структуру тканини печінки, провокуючи вільнорадикальне окислення, ініціюючи запальний процес, збільшуючи проникність судин печінки для ендотоксинів, порушуючи нормальну будову паренхіматозних та синусоїдальних клітин печінки і, зрештою, викликаючи колагеноз, стеатоз, фіброз і цироз печінки [7–13]. При спровокованих вживанням алкоголю пошкодженнях гепатоцитів відбувається викид аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази у кров, що дозволяє судити про ступінь ураження паренхіми печінки [14]. Особливо при вживанні алкоголю значно зростає активність гамма-глутамілтрансферази сироватки крові, що є наслідком індукції мікросомальних ферментів, а також пошкодження гепатоцитів та холестазау [7, 8].

Мета дослідження – визначення морфометричних показників печінки та активності деяких ферментів сироватки крові щурів із моделюванням підгострого алкогольного ураження печінки при дії лей- і мет-енкефалінів.

Матеріал і методи дослідження. Досліди були проведені на білих щурах-самцях масою 170-230 г. Для отримання експериментального

підгострого алкогольного ураження печінки щурів тваринам вводили етанол (40 % розчин) внутрішньошлунково у розрахунку 7 мл/кг щоденно, впродовж тижня [15]. В експериментах використовували ідентичні ендogenous мет-енкефалін та лей-енкефалін (Sigma, США) у дозі 10 мкг/кг, внутрішньочеревно, щоденно, впродовж тижня. Контролем були тварини, що отримували внутрішньошлунково воду (7 мл/кг щоденно, впродовж тижня) та укол-плацебо. Для наркотизації тварин використовували тіопентал натрію у дозі 50 мг/кг внутрішньочеревно. В печінці визначали такі показники: діаметр капілярів, площу перерізу гепатоцитів та їх ядер централобулярної і перипортальної зон з використанням комп'ютерної програми Scione Images. Визначення активності ферментів сироватки крові (аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ) та гамма-глутамілтрансферази (ГГТ)) проводили кінетичним колориметричним методом [16]. Активність досліджуваних ферментів сироватки крові виражали в міжнародних одиницях активності, О/л (1 мккат/л = 60 О/л). Експериментальні дані оброблені за допомогою пакета програм STATISTICA 6.0 (Stat Soft, USA). Вірогідними вважалися відмінності при $p < 0,05$ [17].

Результати й обговорення. Проведення досліджень показало, що щоденне тижневе введення етанолу (7 мл/кг) викликало статистично значиме збільшення активності сироваткової АлАТ до 102,8 [56,9; 120,1] О/л ($p < 0,05$), АсАТ – 191,50 [163,4; 249,3] О/л ($p < 0,05$) та ГГТ до 3,4 [2,9; 3,8] О/л ($p < 0,05$) порівняно з контролем (74,1 [59,7; 95,4] О/л, 150,95 [127,9; 196,9] О/л та 1,85 [1,8; 3,3] О/л відповідно) (табл. 1). При цьому відбувалося зменшення площі перерізу гепатоцитів ($184,03 \pm 2,51$ мкм², $p < 0,05$) та їх ядер

Таблиця 1. Активність ферментів сироватки крові при дії мет-енкефаліну та лей-енкефаліну за умов експериментального підгострого алкогольного ураження печінки (Ме [25; 75] (медіана; 1-й і 3-й квартилі)), n=95

Діючі речовини	Активність ферментів сироватки крові, (О/л)		
	аспартатамінотрансфераза	аланінамінотрансфераза	гамма-глутамілтрансфераза
Контроль (вода)	150,95 [127,9;196,9]	74,1 [59,7;95,4]	1,85 [1,8;3,3]
Етанол	191,5* [163,4;249,3]	102,8* [56,9;120,1]	3,40* [2,9;3,8]
Мет-енкефалін	155,9 [153,5;172,7]	97,67 [83,5;128,9]	1,75 [1,70;1,85]
Етанол+мет-енкефалін	180,75* [171,9;185,2]	108,2* [103,7;108,7]	2,25 [1,8;2,5]
Лей-енкефалін	223,2* [180,5;253,5]	69,5 [55,1; 91,5]	3,00* [2,55;3,30]
Етанол+лей-енкефалін	200,6* [179,3;236,3]	74,0 [69,8;82,4]	2,83* [2,10;3,05]

Примітка. * $p < 0,05$ щодо контролю.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

(41,59±1,04 мкм², p<0,05) як у центролобулярній, так і в перипортальній зонах (відповідно 199,57±2,57 мкм² та 41,83±0,58 мкм², p<0,05) (табл. 2). Зменшувався також діаметр капілярів центролобулярної зони до 6,75±0,17 мкм² (p<0,05) порівняно з 7,6±0,17 мкм² у контролі (табл. 2).

Мет-енкефалін не викликав змін АлАТ, АсАТ та ГГТ сироватки крові (табл. 1), але у тканині печінки спостерігалось зменшення площі перерізу гепатоцитів та їх ядер (187,14±3,36 мкм² та 37,52± 0,62 мкм², p<0,05) у перипортальній і в центролобулярній (154,87±3,01 мкм² та 38,00±1,20 мкм², p<0,05) зонах (табл. 2). Помітним було також зменшення діаметра капілярів центролобулярної зони (5,58±0,12 мкм, p<0,05) (табл. 2).

При дії мет-енкефаліну в умовах алкогольного навантаження спостерігалось збільшенням активності АлАТ (108,2 [103,7;108,7] О/л (p<0,05), АсАТ – 180,75 [171,9;185,2] О/л (p<0,05). При цьому не змінювалася відносно контролю активність ГГТ (табл. 1). Специфічною рисою виявилось збільшення діаметра капілярів перипортальної зони до 5,91 ±0,19 мкм порівняно з контролем та показниками тварин, які отримували лише етанол (табл. 2). Разом з тим діаметр судин центролобулярної зони зменшувався до 5,75±0,2 мкм і виявився меншим від такого як у контролі, так і при дії етанолу (табл. 2). Також було встановлено зменшення площі перерізу гепатоцитів та їхніх ядер як у перипортальній, так і у центролобулярній зонах (табл. 2). Таким чином видно, що під впливом мет-енкефаліну за умов змодельованого

підгострого алкогольного ураження печінки відбувалися структурні зміни тканини печінки, що виявлялися у зменшенні діаметра капілярів центролобулярної зони, площі перерізу гепатоцитів та їх ядер і у збільшенні діаметра капілярів перипортальної зони.

Активність АсАТ достовірно збільшувалася у тварин, які отримували лише лей-енкефалін та лей-енкефалін на фоні алкоголізації на 38,6 % (p<0,05) та 31,4 % (p<0,05) відповідно (табл. 1). При щоденному внутрішньочеревному введенні лей-енкефаліну впродовж тижня показники активності АлАТ сироватки крові не змінювалися (табл. 1). Лей-енкефалін, введений тваринам зі змодельованим алкогольним підгострим ураженням печінки, усував викликане етанолом підвищення активності АлАТ, повертаючи цей показник до контрольних значень (табл. 1). Використання лей-енкефаліну на фоні алкоголізації знижувало показники активності ГГТ сироватки крові на 15 % (p<0,05) у порівнянні з тваринами, які підлягали лише алкоголізації, однак так і не повертало значення ГГТ до контрольних величин (табл. 1). У тварин, що знаходилися під впливом етанолу і лей-енкефаліну, зменшувався діаметр капілярів центролобулярної зони (табл. 2). Площа перерізу клітин та їх ядер у центролобулярній і перипортальній зонах збільшувалася порівняно із показниками алкоголізованих тварин (табл. 2).

Таким чином, застосовані нами опіоїдні пептиди впливають на морфометричні показники тканини печінки. Це супроводжується змінами

Таблиця 2. Морфометричні показники тканини печінки щурів під впливом мет-енкефаліну та лей-енкефаліну у нормі та при дії етанолу (M±m, n=49)

Показники	Контроль	Етанол	Вода+мет-енкефалін	Етанол+мет-енкефалін	Вода+лей-енкефалін	Етанол+лей-енкефалін
Діаметр капілярів перипортальної зони, мкм	5,5±0,14	5,03±0,12	5,54±0,13	5,91 ±0,19 ^{1,2}	4,88±0,20	5,58±0,19
Діаметр капілярів центролобулярної зони, мкм	7,6± 0,17	6,75±0,17 ¹	5,58±0,12 ¹	5,75±0,2 ^{1,2}	7,42±0,3	5,95±0,22 ^{1,2}
Площа перерізу клітин центролобулярної зони, мкм ²	208,4±3,7	184,03±2,5 ¹	154,8±3,0 ¹	162,5±2,7 ^{1,2}	162,8±3,15 ¹	203,39±4,9 ²
Площа перерізу ядер клітин центролобулярної зони, мкм ²	47,3±1,4	41,59±1,04 ¹	38,0±1,20 ¹	32,2±1,29 ^{1,2}	40,87±1,56 ¹	45,89±11,9 ²
Площа перерізу клітин перипортальної зони, мкм ²	205,8±3,8	199,57±2,57	187,1±3,3 ¹	190,7±4,67 ¹	193,1±3,53 ¹	212,95±3,5 ²
Площа перерізу ядер клітин перипортальної зони, мкм ²	46,4±0,8	41,83±0,58 ¹	37,5±0,62 ¹	42,5±0,89 ^{1,2}	44,69±0,90	46,13±1,18 ²

Примітка. ¹ – p<0,05 щодо контролю; ² – p <0,05 щодо групи з етанолом.

метаболических процесів і може відобразитися на численних фізіологічних функціях печінки у нормі та за умов алкогольного навантаження організму. За деякими показниками лей- і мет-енкефалін мають діаметрально протилежний ефект. Ймовірно, це пов'язано з характерною для цих пептидів різною спорідненістю до певних типів опіоїдних рецепторів [1, 2]. Ефекти застосованих опіоїдних пептидів за умов змодельованого підгострого алкогольного ураження печінки вказують на деякі їх гепатопротективні властивості саме за умов патології, що не виявлено для них за нормальних умов.

ЛІТЕРАТУРА

1. Opiate Receptors and Antagonists: From Bench to Clinic / R. Dean, E.J. Bilsky, S.S. Negus. – Humana Press, 2009. – 525 p.
2. Von Zastrow M. Opioid receptor regulation / M. Von Zastrow // *Neuromolecular Med.* – 2004. – V. 5, № 1. – P. 51-58.
3. Решетнік Є.М. Фізіологічні та молекулярні механізми ефектів енкефалінів / Решетнік Є.М., Філінська О.М., Рибальченко Т.В. // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології.* – 2004. – Вип. 9(62). – С. 57-81.
4. Bergasa N.V. The opioid peptide analog D-Ala²-Met-enkephalinamide decreases bile flow by a central mechanism / N.V. Bergasa, J. Zhou, J. Ravi [et al.] // *Peptides.* – 1999. – V. 20. – P. 979-986.
5. Масюк А.І. Стан судин та жовчних проток печінки щурів при дії енкефалінів / [Масюк А.І., Карпезо Н.О., Масюк Т.В. та ін.] // *Вісник Київського університету. Проблеми регуляції фізіологічних функцій.* – 1996. – Вип. 2. – С. 94-106.
6. Шабанов П.Д. Биология алкоголизма / П.Д. Шабанов, С.Ю. Калишевич. – С.Пб., 1998. – 325 с.
7. Ивашкин В.Т. Алкогольно-вирусные заболевания печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская – М.: Литтера, 2007. – 160 с.
8. Артеменко М.В. Патологические процессы в печени и биохимические показатели крови / М.В. Артеменко // *Современные проблемы науки и образования.* – 2008. – № 6. – С. 10.
9. Вірстюк Н.Г. Морфологічні особливості змін

Висновок. Опіоїдні пептиди є важливими регуляторами діяльності печінки, оскільки вони змінюють її стан як у нормі, так і за умов алкогольної патології, частково усуваючи вплив етанолу на морфометричні показники тканини печінки та активність індикаторних ферментів сироватки крові.

Перспективи подальших досліджень. Для з'ясування механізмів дії енкефалінів при алкогольному ураженні передбачається дослідження стану печінки за умов блокади опіоїдних рецепторів. Перспективним є також дослідження ефектів природних та синтетичних опіоїдних пептидів на стан печінки при алкогольному ураженні у тварин з різною схильністю до вживання етанолу.

тканин печінки при алкогольній хворобі печінки на різних стадіях її розвитку / Вірстюк Н.Г., Михайлик І.О., Каленська О.В. // *Галицький лікарський вісник.* – 2003. – Т. 10, № 2. – С. 41-43.

10. Донцова Л.С. Морфологічна характеристика ядер гепатоцитів при різних видах патології / Л.С. Донцова // *Вісник морфології.* – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 12-13.

11. Некрасова Т.П. Морфологические особенности алкогольного поражения печени / Т.П. Некрасова // *Гепатологический форум.* – 2005. – № 4. – С.14-18.

12. Lieber C.S. Alcohol and the liver / C.S. Lieber // *Mount Sinai Journal Med.* – 2000. – V. 67, № 1. – P. 84-94.

13. Zima T. Metabolism and toxic effects of ethanol / T. Zima // *Ceska a slovenska gastroenterology. Hepatology.* – 2006. – V. 60, № 1. – P.61-62.

14. Lieber C.S. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis / C.S. Lieber, D.G. Weiss, T.R. Morgan [et al.] // *Am. Journal Gastroenterol.* – 2006. – № 101, № 7. – P 1500-1508.

15. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств / С.М. Дроговоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скакун, В.В. Слышков. – К.: ФКМЗ України, 1994. – 46 с.

16. Комаров Ф.И. Биохимические исследования в клинике / Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. – Элиста: АПП "Джангар", 1998. – 250 с.

17. Климовский В.Г. Применение математической статистики в медико-биологических исследованиях / В.Г. Климовский. – Донецк, 2004. – 215 с.

INFLUENCE OF ENKEPHALINS UNDER SUB-ACUTE ALCOHOL LIVER DAMAGE ON ITS TISSUE MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS AND ON BLOOD SERUM FERMENTS ACTIVITY

Zh.V. Kartifuzova, Ye.M. Reshetnik, A.S. Pustovalov, O.M. Dolhova, M.Yu. Makarchuk

Kyiv National University by Taras Shevchenko

SUMMARY. The influence of met- and leu-enkephaline on the liver tissue morphometric characteristics and on the rat blood serum ferments activity during modeled sub-acute alcohol liver damage has been investigated. Enkephalins influence on the indexes activity serum ferments (AST, ALT, GGT) and on capillary diameters and cross-sectional area of hepatocyte nuclei and hepatocytes both in norm and under the alcohol liver damage.

KEY WORDS: alcohol liver damage, enkephalins, alaninaminotransferase, aspartataminotransferase, gamma-glutamyltransferase.