

УДК: 616.98-008.6-074-02:616.36-002.1-099:547.262]-092.9

**З.С. Скірак,****С.М. Андрейчин**ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України"**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ  
ІНТОКСИКАЦІЇ В УМОВАХ ГОСТРОГО  
ТОКСИЧНОГО АЛКОГОЛЬНОГО  
ГЕПАТИТУ****Ключові слова:** *гострий токсичний  
алкогольний гепатит, ендогенна  
інтоксикація, печінка, зв'язувальна  
функція сироваткового альбуміну.***Резюме.** *У білих щурів із змодельованим гострим токсичним  
алкогольним гепатитом на 2-гу добу виявлено підвищення рівня  
ендогенної інтоксикації організму (МСМ254, МСМ280, ЕІІ) та  
зниження показника зв'язувальної функції сироваткового альбу-  
міну. Зазначені відхилення від норми на 7-й день експерименту  
дещо зменшилися. Досліджено кореляційні зв'язки показників  
ендогенної інтоксикації та зв'язувальної функції сироваткового  
альбуміну.***Вступ**

Гострий токсичний алкогольний гепатит (ГТАГ) належить до тяжких форм алкогольної хвороби печінки, викликаній токсичним некрозом печінкових клітин внаслідок вживання великих доз алкоголю. Ця проблема є вкрай актуальною сьогодні, оскільки має місце зростання частоти захворюваності на дану патологію, що, в свою чергу, супроводжується інвалідизацією працездатного населення [2,4,5,10].

Синдром ендогенної інтоксикації (ЕІ) супроводжує кожне гостре чи хронічне захворювання, обтяжуючи клінічну картину хвороби та погіршуючи прогноз. Він полягає в накопиченні в крові біологічно активних компонентів внаслідок зниження функції детоксикації при посиленні катаболічних процесів. Вивчено причини, компоненти та механізми розвитку цього явища при багатьох гострих і хронічних внутрішніх патологіях, його вплив на перебіг захворювання та лікування [8,9]. Однак немає детального вивчення патогенетичних особливостей розвитку ЕІ при ГТАГ. Також, недостатньо досліджена зв'язувальна функція сироваткового альбуміну (ЗФСА) в перебігу цієї недуги.

**Мета дослідження**

Дослідити динаміку показників ЕІ та ЗФСА в умовах ГТАГ в експерименті на білих щурах.

**Матеріали і методи**

Експеримент виконано на нелінійних білих щурах-самцях масою 200-300 г. Усі тварини були розподілені на три групи. Першу склали 20 інтактних практично здорових тварин, другу - 17 щурів з ГТАГ, яких виводили з експерименту на другу добу від його початку, третю - 16 тварин з аналогічно змодельованою патологією, яких виводили на сьому добу від початку експерименту.

© З.С. Скірак, С.М. Андрейчин, 2014

ГТАГ моделювали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення етанолу, який попередньо розводили в 0,9 % розчині натрію хлору, з розрахунку 12,5 мл 40 % розчину етанолу на 1 кг маси тіла [11]. Евтаназію білих щурів здійснювали методом тотального кровопускання із серця в умовах тіопентал-натрієвого наркозу. Досліди на експериментальних білих щурах проводили відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000) та узгоджених з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose) (Страсбург, 1985) [3].

Комісією з питань біоетики державного вищого навчального закладу "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського (протокол № 2 від 21.04.2010 р.) порушень морально-етичних норм при виконанні даної науково-дослідної роботи не виявлено.

Молекули середньої маси (МСМ) визначали спектрофотометричним методом за методикою Габріелян та співавторів (1984 р.). Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) досліджували за методикою експрес-діагностики ендотоксикозу за рівнем адсорбційної здатності мембрани еритроцитів [1,7], ЗФСА - за методикою С.І. Чегера (1975 р.). Статистичну обробку виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" в програмному пакеті Statistica. Достовірність змін середніх величин визначали за критерієм Манна-Уїтні [6].

**Обговорення результатів дослідження**

Як видно з табл. 1, на 2-у добу після введення етанолу ЗФСА статистично достовірно знизилася стосовно контрольної групи на 17,2% ( $p < 0,05$ ), а на 7-у добу даний показник зріс порівняно з попередньою групою на 9,1% ( $p < 0,05$ ) і досягав рівня контролю ( $p > 0,05$ ).

ГТАГ супроводжувався значною ЕІ. Так, на 2-у добу після його моделювання величина ЕІ збільшувалася на 97,0 %, що виявилось статистично достовірним ( $p < 0,001$ ). Вміст у сироватці крові фракції МСМ254 зростав на 78,1 % ( $p < 0,001$ ), фракції МСМ280 - у 2,25 рази ( $p < 0,001$ ).

На 7-му добу показники ЕІ знижувалися порівняно з попереднім терміном спостереження.

Так, величина ЕІ ставала меншою, ніж через 2 доби - на 29,8 %, вміст у сироватці крові МСМ254 - на 11,8 %, МСМ280 - на 16,1 %. В усіх випадках ці відхилення виявилися статистично достовірними ( $p < 0,001$ ).

Слід зауважити, що на 7-у добу після моделювання ГТАГ, досліджувані показники ЕІ не поверталися до рівня у контрольних тварин. Так, величина ЕІ перевищувала контроль на 38,2 %, вміст у сироватці крові МСМ254 - на 57,1 %, МСМ280 - на 89,0 %. В усіх випадках рівень значущості відмінностей склав  $p < 0,001$ .

Кореляційний аналіз досліджуваних показників ЕІ з ЗФСА показав (табл. 2), що у контрольній групі ці показники практично не корелювали.

**Таблиця 1****Динаміка показників ендogenousної інтоксикації при гострому токсичному алкогольному гепатиті ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=20)	Гострий токсичний алкогольний гепатит (термін спостереження)	
		2-га доба (n=17)	7-ма доба (n=16)
ЕІ, %	28,57±0,77	56,30±0,34*	39,50±0,20* $p < 0,001$
МСМ <sub>254</sub> , ум.од.	0,375±0,020	0,668±0,015*	0,589±0,006* $p < 0,001$
МСМ <sub>280</sub> , ум.од.	0,264±0,032	0,595±0,004*	0,499±0,010* $p < 0,001$

Примітки: 1. \* – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи; \* –  $p < 0,001$ ;

2. p – достовірність відмінностей між дослідними групами.

**Таблиця 2****Коефіцієнти кореляції між зв'язувальною функцією сироваткового альбуміну і показниками ендogenousної інтоксикації при гострому токсичному алкогольному гепатиті**

Показник	Контроль (n=20)	Гострий токсичний алкогольний гепатит (термін спостереження)	
		2-а доба (n=17)	7-а доба (n=16)
ЕІ	0,06	-0,27	0,88***
МСМ <sub>254</sub>	0,04	-0,63**	-0,47
МСМ <sub>280</sub>	-0,03	-0,49*	-0,60**

Примітка: \* – достовірність коефіцієнта кореляції (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

Коефіцієнти кореляції були в межах від -0,03 до 0,06 з рівнем значущості  $p > 0,05$ .

На 2-у добу після моделювання ГТАГ відмічався статистично достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили ЗФСА із вмістом у сироватці крові МСМ254 ( $p < 0,01$ ) і МСМ280 ( $p < 0,05$ ). Кореляційний зв'язок із величиною ЕІ був від'ємний і слабкої сили. Проте він виявився статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ).

На 7-у добу після моделювання ГТАГ виник

сильний позитивний кореляційний між ЗФСА і величиною ЕІ ( $p < 0,001$ ) та продовжував залишатися від'ємним кореляційний зв'язок середньої сили між ЗФСА та вмістом у сироватці крові МСМ280 ( $p < 0,01$ ). Кореляційний зв'язок між ЗФСА і вмістом у сироватці крові МСМ254 знизився, продовжував залишатися від'ємним середньої сили, проте став статистично недостовірним ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, ГТАГ супроводжується вира-

женим ендотоксикозом, що на 2-у добу після його моделювання проявляється статистично достовірним зростанням величини ЕІ та вмісту в сироватці крові МСМ254 і МСМ280. На 7-у добу досліджувані показники зменшуються, що є вірогідно відмінним стосовно попереднього терміну спостереження ( $p < 0,001$ ), проте продовжують значно перевищувати рівень контролю ( $p < 0,001$ ).

Величина ЗФСА практично не корелює із показниками ЕІ в контрольній групі, проте на 2-у добу після моделювання ГТАГ з'являється статистично значущий негативний кореляційний зв'язок середньої сили ЗФСА із вмістом у сироватці крові МСМ254 і МСМ280 ( $p < 0,05$ ). На 7-у добу показник ЗФСА починає володіти сильним позитивним кореляційним зв'язком із величиною ЕІ та продовжує залишатися середньої сили негативний кореляційний зв'язок із вмістом у сироватці крові МСМ280.

Значне збільшення рівня ЕІ організму білих щурів при ГТАГ зумовлено мабуть порушенням рівноваги між процесами анаболізму і катаболізму в бік останнього, що сприяє ураженню токсичними метаболітами відповідних органів та порушенню детоксикуючої функції печінки.

## Висновки

1. ГТАГ у білих щурів супроводжується ЕІ організму і зниженням показника ЗФСА.

2. У різні терміни ГТАГ виявлено середню та сильну кореляцію різного спрямування між показниками ЕІ (МСМ254, МСМ280, ЕІ) та ЗФСА.

**Література.** 1. Габриэлян М.И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях / М.И. Габриэлян, Э.Р. Левицкий, А.А., Дмитриев и др. // Метод. рекомендации. - М.: изд.-во Московск.ун-та - 1985. - 35 с. 2. Денисюк Я.С. Сучасні погляди на проблему алкогольної хвороби печінки (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діагностики) / Я.С. Денисюк, М.А. Бичков // Гепатологія. - 2009. - № 4(6). - С. 4-8. 3. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р. // Ендокринологія. - 2003. - Т. 8, №1. - С. 142-145. 4. Ивашкин В.Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов // Рос. ж. гепатол., гастроэнтер., колопроктол. - 2007. - № 1. - С. 4-8. 5. Ивашкин В.Т. Алкогольно-вирусные заболевания печени / В.Т. Ивашкин, М.В., Маевская // М.: Литтерра, 2007. - 160 с. 6. Реброва О.Ю. / Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М., МедиаСфера, 2002. - 312 с. 7. Тагайбаев А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тагайбаев, А.А. Кургузкин // Лабораторное дело. - 1988. - № 9. - С. 22-24. 8. Трубич Н.Я. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у щурів за умов гострого отруєння парацетамолом на тлі хронічного ураження солями кадмію та свинцю / Н.Я. Трубич, І.Я. Криницька // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. - 2010. - Вип. 39. - С. 31-34. 9. Фейса С.В. Эндогенна інтоксикація та можливість її медикаментозної корекції у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки / С.В. Фейса, І.В. Чопей // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. - 2011. - Вип. 40. - С. 155-199. 10. Чайка Ю.І. Порівняльна оцінка морфологічних проявів пер-

винного неалкогольного та алкогольного стеатогепатитів // Гепатологія. - 2012. - № 3. - С. 46-54. 11. Panchenko L.F. 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. - V. 43, № 5. - P. 580-581.

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

*З.С. Скирак, С.М.Андрейчин*

**Резюме.** В белых крыс с смоделированным острым токсическим алкогольным гепатитом на 2-е сутки выявлено повышение уровня эндогенной интоксикации организма (МСМ254, МСМ280, ЭИИ) и снижение показателя связывающей функции сывороточного альбумина. Указанные отклонения от нормы на 7-ой день эксперимента несколько уменьшились. Исследованы корреляционные связи показателей эндогенной интоксикации и связывающей функции сывороточного альбумина.

**Ключевые слова:** острый токсический алкогольный гепатит, эндогенная интоксикация, печень, связывающая функция сывороточного альбумина.

## DYNAMICS OF ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES UNDER CONDITIONS OF ACUTE ALCOHOLIC TOXIC HEPATITIS

*Z.S. Skirak, S.M.Andreychyn*

**Introduction.** Acute toxic alcoholic hepatitis (ATAH) belongs to the severe forms of alcoholic liver disease caused by toxic necrosis of liver cells due to use of large doses of alcohol. The syndrome of endogenous intoxication (EI) accompanies each acute or chronic disease, burdening the clinical picture of the disease and worsening prognosis. However, there is no detailed study of pathogenetic features of the development of EI at ATAH. Also, binding function of serum albumin (BFSA) in the course of this disease is not sufficiently studied.

The purpose of the study. To explore the dynamics of indicators EI and BFSA under conditions of ATAH.

**Research Methods.** The experiment was performed on nonlinear white male rats weighing 200-300 g. All animals were divided into three groups. The first consisted of 20 healthy intact animals, the second one included 17 rats with ATAH, which was taken out of the experiment on the second day of its commencement, and in the third group there were 16 animals with similarly modeled pathology, which was taken out on the seventh day from the beginning of the experiment.

ATAH was modeled by a single intraperitoneal introduction of ethanol, which was pre-diluted in 0.9% sodium chloride, at the rate of 12.5 ml of 40% ethanol solution per 1 kg of body weight.

The molecular mean weight (MIW) was determined spectrophotometrically by the method of Garbielyan et al (1984). Erythrocyte index of intoxication (EII) investigated by the method of rapid diagnosis of endotoxemia in terms of adsorption capacity of erythrocyte membranes. BFSA - by the method of S.I Chehera (1975). These numerical values are statistically processed. The reliability of changes were determined according to Mann-Whitney criterium.

**Results and discussion.** In rats with simulated ATAH the were enhancement of EI (MIW254, MIW280, EII) and a decrease of BFSA were found on the 2nd day. These deviations from the norm slightly reduced on the 7-th day of the experiment.

### Conclusions:

1. ATAH in white rats is accompanied by EI and decline BFSA.

2. During different periods of АТАН it has been revealed moderate and strong correlation between the performance of different orientation EI (MIW254, MIW280, EII) and BFSA.

**Key words:** acute toxic alcoholic hepatitis, endogenous intoxication, liver, binding function of serum albumin.

**SHEI "Ternopil state medical university named after I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine"**

*Clin. and experim. pathol.* - 2014. - Vol.13, №3 (49). -P.167-170.

*Надійшла до редакції 29.08.2014*

*Рецензент – проф. А.М. Сокол*

*© 3.С. Скірак, С.М. Андрейчин, 2014*

