

## ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ЗВ'ЯЗУВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ СИРОВАТКОВОГО АЛЬБУМІНУ ТА ІНШІ ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГІДРАЗИНОВОМУ ГЕПАТИТІ

*Наведено дані дослідження маркерів ураження печінки в експерименті на білих щурах при гострому токсичному гідрозинному гепатиті в динаміці патологічного процесу. При гострому токсичному гідрозинному гепатиті суттєво порушується білково-синтетична функція печінки, виникають явища цитолізу, пригнічується зв'язувальна функція сироваткового альбуміну з максимальним проявом на другу добу експерименту й ознаками відновлення на сьому добу. Застосування глутаргіну на тлі гострого токсичного гідрозинного гепатиту супроводжувалося вираженим позитивним ефектом – нормалізувались зв'язувальна функція сироваткового альбуміну, тимолова проба, вміст альбумінів та глобулінів у сироватці крові, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт; значно зменшувались явища цитолізу.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **гострий токсичний гідрозинний гепатит, токсичний гепатит, печінка.**

ВСТУП. Кількість хворих на гострі токсичні гепатити в останні роки зростає внаслідок високих темпів розвитку хімічної та фармацевтичної промисловостей, зловживання алкоголем і його сурогатами тощо. Шляхи проникнення токсичних речовин в організм людини є різноманітними (внутрішній, інгаляційний, парентеральний). Незалежно від шляху потрапляння цих агентів розвивається патологічний процес у печінці, що проявляється порушенням усіх видів обміну, зокрема білкового.

Порушення білкового обміну частіше стосується альбумінової фракції крові, що, у свою чергу, проявляється гіпоальбумінемією. Зниження концентрації альбуміну в сироватці крові має місце при багатьох захворюваннях: цирозі печінки, вірусних гепатитах, запальних процесах тощо.

Вчені приділяють велику увагу вивченню патогенетичних ланок при даній патології, проте патогенез токсичних пошкоджень печінки, зокрема гострого токсичного гідрозинного гепатиту (ГТГГ), до кінця не розкрито [4, 7, 8].

Нез'ясованим продовжує залишатися вплив гідрозину на зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну (ЗФСА). Потребує вдосконалення і лікування даної патології.

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

Метою дослідження було вивчити вплив глутаргіну на ЗФСА та інші показники функціонального стану печінки при ГТГГ в експерименті на білих щурах.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експеримент виконано на нелінійних білих щурах-самцях масою 200–300 г. Усіх тварин було поділено на чотири групи. До 1-ї (контрольної групи) ввійшли 20 інтактних практично здорових тварин, до 2-ї – 16 щурів з ГТГГ, яких виводили з експерименту на 2-гу добу від його початку, до 3-ї – 16 тварин з аналогічно змодельованою патологією, яких виводили на 7-му добу від початку експерименту, до 4-ї – 16 тварин з ГТГГ, яким проводили корекцію 4,0 % розчином глутаргіну з розрахунку 0,083 мг на 100 г маси. Препарат вводили піддослідним тваринам внутрішньочеревно з 1-ї до 7-ї доби експерименту, їх теж виводили на 7-му добу від початку експерименту. Гострий токсичний гідрозинний гепатит моделювали шляхом одноразового внутрішньочеревного введення 6 % водного розчину солянокислого гідрозину ( $\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot 2\text{HCl}$ ) із розрахунку 0,3 мл на 100 г маси тіла тварини (56 мг/кг) у перерахунку на чистий гідрозин [1].

Евтаназію білих щурів здійснювали методом тотального кровопускання із серця за умов

тіопентало-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) й узгоджених з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose) (Страсбург, 1986) [3].

Комісія з питань біоетики Державного вищого навчального закладу "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), гаммаглутамінтранспептидази (ГГТП), концентрацію загального білірубину і загального білка, концентрацію глобулінів та альбуміну, тимолову пробу; зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну – за методикою С. І. Чегера (1975). Отримані числові величини оброблено статистично.

Достовірність змін середніх величин визначали за критерієм Манна–Уїтні [6]. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Як видно з даних таблиці, під впливом гострої гідрозинової інтоксикації на 2-гу добу виникали типові відхилення, характерні для ураження паренхіми печінки: істотно знижувалися у сироватці крові ЗФСА, вміст загального білка, зростала активність амінотрансфераз, ЛФ, ГГТП, підвищувався вміст загального білірубину, значно зростав показник тимолової проби. Незважаючи на те, що відхилення частки альбумінів і глобулінів сироватки крові істотно не відрізнялися від рівня контрольної групи, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт у цей термін спостереження значно зменшувався.

На 7-му добу у тварин без корекції глутаргіном (3-тя група) нормалізувалися ЗФСА і тимолова проба. Інші показники продовжували істотно відрізнятися від контрольної групи.

Після застосування глутаргіну величина ЗФСА збільшувалася порівняно з тваринами без корекції ( $p < 0,05$ ) і статистично достовірно не відрізнялася від групи щурів без корекції ( $p > 0,05$ ). Підвищувався у групі тварин з корек-

Таблиця – Динаміка біохімічних показників при гострому токсичному гідрозиновому гепатиті, корегованому глутаргіном ( $M \pm m$ )

| Показник                                   | Контрольна група (n=20) | Щури з гострим токсичним гідрозиноним гепатитом |                            |                            |
|--|-------------------------|---|----------------------------|----------------------------|
|  |                         | 2-га група (n=16)                               | 3-тя група (n=16)          | 4-та група (n=16)          |
| ЗФСА, од. щільн.                           | 0,635±0,036             | 0,528±0,006*                                    | 0,584±0,019                | 0,625±0,007<br>$p < 0,05$  |
| Загальний білок, г·л <sup>-1</sup>         | 72,73±0,51              | 63,59±0,33*                                     | 66,08±0,16*                | 68,00±0,18*<br>$p < 0,05$  |
| Концентрація альбумінів, %                 | 63,65±1,97              | 51,25±0,34                                      | 56,38±0,31*                | 59,00±0,34<br>$p < 0,05$   |
| Концентрація глобулінів, %                 | 36,35±1,97              | 48,75±0,32                                      | 41,00±0,41*                | 34,52±0,41<br>$p < 0,05$   |
| Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, ум. од. | 1,933±0,184             | 1,053±0,013*                                    | 1,377±0,018*               | 1,713±0,024<br>$p < 0,05$  |
| АлАТ, мккат·л <sup>-1</sup>                | 0,141±0,001             | 0,881±0,011*                                    | 0,775±0,007*               | 0,548±0,005*<br>$p < 0,05$ |
| АсАТ, мккат·л <sup>-1</sup>                | 0,264±0,002             | 0,941±0,005*                                    | 0,668±0,006*               | 0,437±0,002*<br>$p < 0,05$ |
| ЛФ, мкмоль·л <sup>-1</sup>                 | 0,702±0,010             | 2,579±0,045*                                    | 2,088±0,049*               | 1,025±0,011*<br>$p < 0,05$ |
| ГГТП, Е·л <sup>-1</sup>                    | 20,38±1,95              | 51,39±0,26*                                     | 45,56±0,14*<br>$p < 0,001$ | 28,25±0,09*<br>$p < 0,05$  |
| Тимолова проба, од.                        | 1,73±0,06               | 5,94±0,02*                                      | 1,95±0,04                  | 1,84±0,03<br>$p > 0,05$    |
| Заг. білірубін, мкмоль·л <sup>-1</sup>     | 3,33±0,09               | 5,94±0,05*                                      | 4,44±0,07*                 | 3,94±0,04*<br>$p < 0,05$   |

Примітки:

- \* – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи – ( $p < 0,05$ ).
- p – достовірність відмінностей між 3-ю та 4-ю дослідними групами.

цією також і вміст загального білка та альбумінів сироватки крові, що виявилось статистично достовірно більшим, ніж у групі щурів без корекції ( $p < 0,05$ ). При цьому вміст альбумінів досягав рівня контрольної групи й істотно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Нормалізувалися під впливом глутаргіну також і вміст глобулінів у сироватці крові та альбуміно-глобуліновий коефіцієнт ( $p > 0,05$ ). При цьому вміст глобулінів ставав на 15,8 % нижчим, а альбуміно-глобуліновий коефіцієнт – на 24,4 % більшим, ніж у групі тварин без корекції. Ці відхилення виявилися статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Під впливом глутаргіну істотно покращувалися й інші маркери гепатотоксичності.

Так, активність АлАТ знижувалася стосовно групи тварин без корекції на 29,3 % ( $p < 0,05$ ), АсАТ – на 34,6 % ( $p < 0,05$ ), ЛФ – на 50,9 % ( $p < 0,05$ ), ГТГП – на 38,0 % ( $p < 0,05$ ). Однак ці показники продовжували залишатися істотно більшими, ніж у контрольній групі, – в 3,89, 1,66, 1,46, 1,39 разів відповідно ( $p < 0,05$ ). При цьому, як і в групі тварин без корекції, наставала нормалізація тимолової проби ( $p > 0,05$ ), а також знижувався вміст у сироватці крові загального білірубину (на 11,3 %,  $p < 0,05$ ). Даний показник, проте, продовжував залишатися істотно більшим, ніж у контрольній групі (на 18,3 %,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, застосування глутаргіну на тлі гострого гідразиного гепатиту супрово-

джувалося вираженим позитивним ефектом. При цьому нормалізувалися ЗФСА та вміст альбумінів і глобулінів у сироватці крові, а також альбуміно-глобуліновий коефіцієнт та показник тимолової проби. Хоча інші досліджувані показники не досягали рівня контрольної групи, вони змінювалися в її бік й істотно відрізнялися від групи тварин без корекції.

Отримані результати можна пояснити тим, що застосування глутаргіну відіграє важливу роль у забезпеченні біохімічних процесів нейтралізації і виведення з організму високотоксичного метаболіту обміну азотистих речовин – аміаку. Глутаргін чинить також гепатопротекторну дію, зумовлену антиоксидантними, антигіпоксичними та мембраностабілізуючими властивостями, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах [2, 5].

**ВИСНОВКИ.** 1. При ГТГГ суттєво порушується білково-синтетична функція печінки, виникають явища цитолізу, пригнічується ЗФСА з максимальним проявом на 2-гу добу експерименту й ознаками відновлення на 7-му добу.

2. Застосування глутаргіну на тлі ГТГГ супроводжувалося вираженим позитивним ефектом – нормалізувались ЗФСА, тимолова проба, вміст альбумінів та глобулінів у сироватці крові, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт; значно зменшувались явища цитолізу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горштейн Э. С. Влияние солянокислого гидразина на микросомальную систему гидроксилирования печени крыс / Э. С. Горштейн, Т. Н. Копылова // Биохимические исследования биологических процессов. – Рига : Зинатне, 1983. – С. 22–26.
2. Дельцова Е. И. Коррекция морфо-функционального состояния печени глутаргином при пестицидной интоксикации 2,4-Д / Е. И. Дельцова, С. Б. Геращенко, Г. Б. Кулинич // Світ медицини та біології. – 2010. – № 2. – С. 51–52.
3. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р. // Ендокринологія. – 2003. – 8, № 1. – С. 142–145.
4. Кліщ І. М. Застосування ентеросорбенту “Силлард П” та ліпосом з метою корекції окислювальних процесів у мітохондріях щурів різного віку з токсичним ураженням солянокислим гідразином / І. М. Кліщ,

- М. М. Корда // Мед. хімія. – 2002. – 4, № 4. – С. 36–38.
5. Козачок М. М. Перебіг хронічного токсичного гепатиту в динаміці лікування глутаргином / М. М. Козачок, Р. А. Кононюк // Сімейна медицина. – 2013. – № 3 (47). – С. 151–152.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Савченкова Л. В. Патогенетичні підходи до фармакокорекції токсичних гепатитів / Л. В. Савченкова, В. В. Рокотянська // Перспективи медицини та біології. – 2010. – 2, № 1 (додаток). – С. 25–26.
8. Тимчишин О. Л. Вплив медгерму на функціональний стан печінки при гострому токсичному гепатиті / О. Л. Тимчишин, В. Й. Кресюн, В. В. Годован // Інтегративна Антропологія. – 2011. – № 2 (18). – С. 67–73.

## ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА НА СВЯЗЫВАЮЩУЮ ФУНКЦИЮ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА И ДРУГИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГИДРАЗИНОВОМ ГЕПАТИТЕ

### Резюме

Приведены данные исследования маркеров поражения печени в эксперименте на белых крысах при остром токсическом гидразиновом гепатите в динамике патологического процесса. При остром токсическом гидразиновом гепатите существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, возникают явления цитолиза, подавляется связывающая функция сывороточного альбумина с максимальным проявлением на вторые сутки эксперимента и признаками восстановления на седьмые сутки. Применение глутаргина на фоне острого токсического гидразинового гепатита сопровождалось выраженным положительным эффектом – нормализовались связывающая функция сывороточного альбумина, тимоловая проба, содержание альбуминов и глобулинов в сыворотке крови, альбумино-глобулиновый коэффициент; значительно уменьшались явления цитолиза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **острый токсический гидразиновый гепатит, токсический гепатит, печень.**

S. M. Andreychyn, Z. S. Skirak  
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY

## EFFECT GLUTARGIN ON BINDING FUNCTION OF SERUM ALBUMIN AND OTHER INDICATORS OF FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN ACUTE TOXIC HYDRAZINE HEPATITIS

### Summary

These data researching of markers of lesions of the liver parenchyma in experiment on white rats with acute toxic hydrazine hepatitis in dynamics of the pathological process. Acute toxic hydrazine hepatitis accompanied by breach of protein-synthetic liver function, cytolysis phenomenon, inhibited binding function of serum albumin with maximum expression on the second day of the experiment and signs of recovery on the seventh day. Application glutargin against the backdrop of acute toxic hydrazine hepatitis was accompanied by a pronounced positive effect – normalized serum albumin binding function, thymol test, albumin and globulin content of the serum albumin-globulin ratio; significantly decreased cytolysis phenomenon.

KEY WORDS: **acute toxic hydrazine hepatitis, toxic hepatitis, liver.**

Отримано 08.07.14

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