

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ В ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ

*В експерименті на безпородних білих щурах-самцях з різними моделями гепаторенального 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 Рітіса та зростанням активності лужної фосфатази. Встановлено, що інтенсивність патологічних змін більш виражена при моделюванні гепаторенального синдрому шляхом введення тетрахлорметану.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гепаторенальний синдром, печінка, функціональний стан.

ВСТУП. З кожним новим десятиліттям у світі відмічають значне зростання кількості хворих на гострі й хронічні захворювання нирок, пов'язані з проблемою патології печінки, виникненням ряду ускладнень в інших органах та порушенням при цьому обмінних процесів. За останні 10 років розповсюдженість хронічного гепатиту в Україні збільшилась у 2,2 раза, а цирозу печінки – на 60 % [4]. У багатьох наукових працях вказано захворювання, при яких одночасно уражаються печінка і нирки – органи, що функціонально нерозривно пов'язані між собою: уроджені порушення, метаболічні, системні захворювання, інтоксикації, інфекції, операції на жовчовивідних шляхах, травми печінки тощо [1–3, 5, 8, 9]. Ступінь ушкодження печінки і нирок при дії різних чинників різний. Прогноз визначається широким діапазоном варіабельності, після виключення первинних та вторинних захворювань нирок при патології печінки з нирковими симптомами найбільш вірогідним є діагноз гепаторенального синдрому (ГРС). Гепаторенальний синдром – це тяжка функціональна гостра ниркова недостатність у хворих, які мають виражену печінкову недостатність у результаті гострого чи хронічного захворювання печінки, при одночасній відсутності іншої причини ниркової недостатності [8, 11, 12, 15]. До захворювань печінки, при яких найчастіше розвивається ГРС, належать [5]: цироз, особливо алкогольний, ускладнений асцитом, при якому проводять

діуретичну терапію; печінкова енцефалопатія, стравохідно-шлунково-кишкова кровотеча; печінкова недостатність; гострі вірусні гепатити; гепатоцелюлярна карцинома; метастатичне ураження печінки; гемігепатоектомія; гостра жирова печінка у вагітних. При цирозі печінки й асциті щорічний ризик виникнення гепаторенального синдрому складає 8–20 %, через 5 років даний показник підвищується до 40 % [6]. Патогенез ураження нирок при захворюваннях печінки складний, і на сьогодні його недостатньо вивчено, а тому без більш повної картини механізмів розвитку цього синдрому не можливе формування інформативних діагностичних підходів та успішної терапевтичної стратегії. Тому доцільно проаналізувати особливості функціонального стану печінки при ГРС, що сприятиме поглибленню розуміння суті даного патологічного процесу і дасть можливість патогенетично обґрунтувати нові напрямки терапії.

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

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження виконано на 56 статевозрілих безпородних білих щурах-самцях масою 180–190 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. У процесі моделювання патології загинуло 8 тварин. Першу експериментальну модель гепаторенального синдрому створювали шляхом накладання

подвійної лігатури на спільну жовчну протоку і подальшого її пересічення скальпелем [13]. Щурів анестезували, внутрішньочеревно вводили тіопентал натрію в дозі 40 мг/кг маси тварини. Виконавши розріз під мечоподібним відростком, спільну жовчну протоку відділяли від розташованих поруч тканин, накладали подвійну лігатуру вище і нижче місця планованого перетину. Потім спільну жовчну протоку пересікали скальпелем. У тварин контрольної групи № 1 її відділяли від тканин, але не пересікали. Післяопераційну рану пошарово, наглухо зашивали. Евтаназію щурів здійснювали шляхом кровопускання за умов тіопенталового наркозу на 28 добу від початку досліджу.

Другу експериментальну модель ГРС було створено шляхом 8-тижневого внутрішньошлункового введення олійного розчину  $CCl_4$  (400 г на 1 л) в 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 кукурудзяного борошна, смальцю і холестеролу та розчин алкоголю. Тварини контрольної групи № 2 перебували на стандартному раціоні віварію та отримували внутрішньошлунково оливкову олію в еквівалентній кількості [16].

Усі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили з дотриманням правил відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [14] і Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними [7].

Функціональний стан печінки оцінювали за вмістом альбуміну й сечовини, активністю аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази в плазмі крові. Біохімічні дослідження проводили на напівавтоматичному аналізаторі HUMALYZER 2000 ("Human", Німеччина).

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського в програмному пакеті Statsoft STATISTICA. 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 в щурів з різними моделями гепаторенального синдрому наведено у таблиці.

Встановлено виражене зменшення концентрації альбуміну в плазмі крові тварин обох дослідних груп. Так, вказаний показник у щурів на 28 добу після пересікання спільної жовчної протоки вірогідно знизився в 1,5 рази відносно контрольної групи № 1. У тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом концентрація альбуміну в плазмі крові вірогідно зменшилася у 2 рази щодо контрольної групи № 2.

При зіставленні даного показника у тварин обох дослідних груп встановлено його переважання на 38,7 % у щурів на 28 добу після пересікання спільної 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 білоксинтетичної функції печінки. Зменшення концентрації альбуміну в плазмі крові тварин обох дослідних груп свідчить про пригнічення білок-

Таблиця – Показники функціонального стану печінки щурів з експериментальним гепаторенальним синдромом ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин			
	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*	42,80±1,02	20,96±1,03**
АсАТ, Од/л	62,78±2,26	454,31±22,52*	61,15±2,64	644,93±16,61**
АлАТ, Од/л	49,25±2,06	236,25±11,41*	47,93±1,77	621,80±21,44**
АсАТ/АлАТ	1,30±0,07	1,95±0,11*	1,28±0,05	1,05±0,04**
Лужна фосфатаза, Од/л	86,16±3,44	421,68±17,59*	87,40±3,63	287,38±10,29**
Сечовина, ммоль/л	6,45±0,13	2,90±0,12*	6,58±0,17	2,68±0,13**

Примітки:

- \* – зміни вірогідні між контрольною і дослідною групами ( $p < 0,05$ ).
- \*\* – зміни вірогідні між дослідними групами ( $p < 0,05$ ).

синтетичної функції печінки внаслідок ураження гепатоцитів за умов гепаторенального синдрому. Крім того, помірне зниження рівня альбумінів є ознакою хронічного патологічного процесу в печінці [10].

Активність аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази в плазмі крові також виражено змінювалася у тварин з обома моделями ГРС. У щурів на 28 добу після пересікання спільної 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 збільшилася в 10,5 раза, а АлАТ – у 13 разів щодо контрольної групи № 2. Відповідно до цього змінювалось і співвідношення АсАТ/АлАТ (коефіцієнт Рітса). У щурів на 28 добу після пересікання спільної жовчної протоки даний показник вірогідно зріс на 51,2 % відносно контрольної групи № 1. У тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом коефіцієнт Рітса 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. Відомо, що пошкодження плазматичних мембран призводить до виходу ферментів із цитозоля, і їх вміст свідчить про ступінь пошкодження мембран, що впливає на синдром ендогенної інтоксикації.

Змінювалася й активність лужної фосфатази – біохімічного маркера холестазу. Даний показник також зазнав вірогідних змін у тварин з різними моделями гепаторенального синдрому. Так, у щурів на 28 добу після пересікання спільної жовчної протоки активність лужної фосфатази збільшилася в 4,6 раза відносно контрольної групи № 1. У тварин із тетрахлорметаніндукованим цирозом даний показник зріс у 3,3 раза щодо контрольної групи № 2. При зіставленні цього показника у тварин обох експериментальних груп встановлено його переважання на 46,7 % у щурів на 28 добу після пересікання спільної жовчної протоки.

**ВИСНОВКИ.** 1. У щурів з експериментальним гепаторенальним синдромом встановлено виражене порушення функціонального стану печінки, що проявилось зменшенням вмісту альбуміну та сечовини у плазмі крові, підвищенням активності трансаміназ та лужної фосфатази.

2. Інтенсивність патологічних змін була більш вираженою при моделюванні гепаторенального синдрому шляхом введення тетрахлорметану.

**Перспективи подальших досліджень.** З'ясування особливостей перебігу біохімічних процесів в організмі піддослідних щурів за умов експериментального гепаторенального синдрому в подальших наукових дослідженнях, пов'язаних із розробкою обґрунтованих методів профілактики та лікування даної патології.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абрагамович О. О. Гепаторенальний синдром: особливості патогенезу, діагностики, клінічного перебігу та лікування / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович // Львів. мед. часоп. – 2011. – 17, № 2. – С. 107–113.
2. Белявський В. В. Патогенез гепаторенального синдрому / В. В. Белявський, Ю. Є. Роговий // Буковин. мед. вісн. – 2010. – 14, № 3 (55). – С. 119–123.
3. Гепаторенальний синдром в практиці сімейного лікаря (критерії діагнозу та лікування) / В. М. Савченко, Є. Я. Ніколенко, О. В. Сокруто, К. В. Вовк // Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна. Серія "Медицина". – 2009. – № 855, вип. 17. – С. 63–72.
4. Звягинцева Т. Д. Хронические диффузные заболевания печени сочетанной этиологии: подходы к лечению с позиций доказательной медицины / Т. Д. Звягинцева // Здоров'я України. – 2011. – № 11–12. – С. 264–265.
5. Мамаев С. Н. Гепаторенальный синдром 1-го и 2-го типа: современное состояние проблемы /

С. Н. Мамаев, А. М. Каримова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2008. – 18, № 6. – С. 4–14.

6. Можливості використання шкали meld в прогнозуванні тривалості життя у хворих на цироз печінки з гепаторенальним синдромом / В. І. Русин, Є. С. Сірчак, Х. В. Футько, В. В. Авдєєв // Український Журнал Хірургії. – 2010. – № 1. – С. 14–17.

7. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

8. Патогенетичні аспекти гепаторенального синдрому (огляд літератури) / М. І. Куліцька, Д. Б. Миронюк, І. Я. Криницька, О. З. Яремчук // Мед. та клініч. хімія. – 2015. – 17, № 1 (62). – С. 114–120.

9. Русин В. І. Особливості формування ендотоксемії та застосування детоксикаційної терапії у хворих з хронічною печінковою недостатністю, ускладненою гепаторенальним синдромом / В. І. Русин, Н. М. Ма-

ляр // Експерим. і клініч. медицина. – 2009. – № 4. – С. 88–90.

10. Степанець І. Білковий склад сироватки крові щурів за умов розвитку хронічної алкогольної інтоксикації / І. Степанець, О. Моргаєнко, Л. Остапченко // Вісн. Львів. ун-ту. Серія біологічна. – 2013. – Вип. 61. – С. 30–36.

11. Accumulation of symmetric dimethylarginine in hepatorenal syndrome / P. Lurch, M. D. Mauricio, J. M. Vila [et al.] // Exp. Biol. Med. – 2006. – **231**. – P. 70–75.

12. Arroyo V. Review article: hepatorenal syndrome – how to assess response to treatment and nonpharmacological therapy / V. Arroyo // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – **20** (Suppl. 3). – P. 49–54.

13. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilatation and hepatopulmonary syndrome / M. B. Fallon, G. A. Abrams, J. W. McGrath [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – **272**. – P. 779–784.

14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 56 p.

15. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management / H. M. Wadei, M. L. Mai, N. Ahsan, T. A. Gonwa // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – **1**. – P. 1066–1079.

16. 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.

**М. И. Кулицкая**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

### Резюме

В эксперименте на беспородных белых крысах-самцах с различными моделями гепаторенального синдрома исследовано изменения биохимических показателей функционального состояния печени в плазме крови. Результаты проведенного исследования указывают на выраженное нарушение функционального состояния печени, которое 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 более выражена при моделировании гепаторенального синдрома путем введения тетрахлорметана.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепаторенальный синдром, печень, функциональное состояние.

**M. I. Kulitska**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

## FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN CASES OF EXPERIMENTAL HEPATORENAL SYNDROME IN RATS

### Summary

During an experiment on white outbred male rats with different models of hepatorenal syndrome, evaluations of liver functional state biochemical findings in blood plasma were studied. The results of the study showed obvious hepatic disorders manifested by decrease in blood plasma albumin and urea content, transaminitis, changes of Ritis coefficient and increased alkaline phosphatase. It was determined that the disorders were more pronounced in cases of hepatorenal syndrome modelling by means of carbon tetrachloride administering.

KEY WORDS: hepatorenal syndrome, liver, functional state.

Отримано 15.10.15

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