

*combined hyperosmolar solutions. Hyperosmolar solutions administered intravenously protects the damage of vessel wall.*  
**Key words:** burn disease, infusion therapy, endothelium of the hemocapillares, electronic microscopy.

Статья поступила в редакцию 7.10.2014

*Черкасов Виктор Гаврилович* - д.мед.н., профессор, заведующий кафедры анатомии человека Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца; +38 067 660-90-83; victor.g.cherkasov@gmail.com  
*Дзевульская Ирина Викторовна* - к.мед.н., доцент, доцент кафедры анатомии человека Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца; +38 097 423-26-25; zevulska@gmail.com  
*Ковальчук Александр Иванович* - к.мед.н., доцент, доцент кафедры анатомии человека Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца; k+38 067 441-68-33; ofa@i.ua  
*Черкасов Эльдар Викторович* - к.мед.н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; +38 067 239-93-00; xthrfcjd@bigmir.net  
*Маликов Александр Вячеславович* - ассистент кафедры анатомии человека Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца; +38 096 344-97-53; ovmalikoff@i.ua  
*Лахтадыр Татьяна Валериевна* - ассистент кафедры анатомии человека Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца; +38 067 416-30-31; anatomi@ukr.net  
*Титаренко Валентин Николаевич* - ассистент кафедры анатомии человека Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца; +38 067 995-43-96; tivani@bigmir.net  
*Матковская Ружена Михайловна* - ассистент кафедры анатомии человека Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца; +38 097 307-67-51; mrm@ukr.net

© Гоженко А.И., Васильев А.А., Насибуллин Б.А.

УДК: 616.36:612.393:15.451.1

**Гоженко А.И., Васильев А.А., Насибуллин Б.А.**

ДП "Український НДІ медицини транспорту" (вул. Канатна, 92, м.Одеса, 65039, Україна)

## ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ И ПРИМЕНЕНИИ РАСТВОРА БАРБАТИРОВАННОГО КСЕНОНОМ

**Резюме.** В эксперименте на 67 белых крысах с хронической алкоголизацией авторы изучили влияние ксенона на структурно-функциональную характеристику печени. Показано положительное влияние ксенона, что выразалось в исчезновении липидных и гиалиновых включений в ткани печени, восстановлении нормального кровенаполнения. Восстанавливались и процессы метаболизма, о чем свидетельствует сохранение активности трансаминирования на уровне контроля и меньшим, по сравнению с самостоятельной алкоголизацией уровнем молекул средней массы. Авторы связывают положительный эффект от действия ксенона с его способностью связывать некоторые клеточные рецепторы и тем самым восстанавливать управляемость процессов жизнедеятельности клеток печени.

**Ключевые слова:** хроническая алкоголизация, печень, молекулы средней массы.

### Введение

Хроническая алкоголизация - длительное, регулярное употребление алкогольных напитков является сегодня не только социальной, но и медицинской проблемой в большинстве развитых стран мира [Ерохин, Ануфриева, 2006]. Многолетние обширные исследования биологического действия этанола не до конца объяснили многие из механизмов этого влияния [Вольх та ін., 2006]. Структурно-функциональные изменения в печени при хронической алкоголизации на сегодняшний день рассматриваются как ведущие негативные её последствия [Кушнерова и др., 2000]. Поражение гепатобилиарной системы при хронической алкоголизации обуславливают потерю трудоспособности и инвалидизацию достаточно многочисленных групп населения, поэтому вопросы реабилитации таких больных остаются серьезной общегосударственной проблемой [Стоянов и др., 2011].

Поступление и переработка алкоголя в печени вызывают перенапряжение её ферментных систем, что приводит к активации многочисленных метаболитических

нарушений. Первым из промежуточных продуктов метаболизма алкоголя, образующихся в гепатоцитах, является ацетальдегид, токсичность которого в 30 раз превышает токсичность этилового спирта. Появление ацетальдегида в ткани печени стимулирует процессы перекисного окисления липидов с образованием супероксид радикалов, стимулирующих целый комплекс повреждений - разрушение фосфолипидов клеточных мембран, фрагментацию нуклеиновых кислот и т.д. [Жуков, Скалич, 2010]. Повреждение нуклеиновых кислот стимулирует синтез и аккумуляцию алкогольного гиалина, который в свою очередь активизирует аутоиммунные процессы, в том числе гиперпродукцию противовоспалительных цитокинов, а это создает напряжение и возможное истощение иммунной системы. Повреждение мембран за счет снижения в них фосфатидилхолина под действием супероксид радикалов приводит к повреждению митохондрий и вызывает ухудшение энергообеспечения жизнедеятельности клеток различных

тканей [Yartsishin, Shapoval, 2011]. Следовательно, для коррекции неблагоприятного действия этанола необходимо нормализующее воздействие на энергообеспечение процессов жизнедеятельности гепатоцитов и восстановление функций регулирующих систем.

В последнее время интерес исследователей в качестве корректора нарушений регуляторных процессов в организме привлекает ксенон [Дамир и др., 1996; Ferrari et al., 1998; Burov et al., 2000; Schmidt et al., 2000]. В литературе описано прямое блокирующее влияние ксенона на нервные клетки, реализующееся через изменение биохимического состава клеточных мембран, обусловленное его высокой растворимостью в липидах [Miyazaki et al., 1999]. В работах Yamakura и Harris (2000) показано влияние ксенона на активность NMDA-рецепторов [de Sousa et al., 2000]. Степень активности NMDA-рецепторов влияет на активность синтеза оксида азота [Kobayashi et al., 1997] который активизирует или ингибирует ферменты гуанилатциклазу, циклооксигеназу, цитохром P450. Эти ферменты, в свою очередь, тесно связаны с окислительно-восстановительными процессами энергообеспечения клеток, в том числе гепатоцитов.

Однако, в доступной литературе мы не встретили данных о влиянии ксенона на структурно-функциональные характеристики печени при хронической алкоголизации.

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы была оценка влияния ксенона на показатели структурно-функционального состояния печени у крыс в условиях хронической алкоголизации.

### Материалы и методы

Материалами настоящей работы стали результаты, полученные при комплексном исследовании 67 белых крыс-самцов линии Вистар аутбредного разведения массой 180-200г, в возрасте 10-12 месяцев. В соответствии с задачами работы животные были ранжированы на 3 группы:

I группа - 7 животных, находившихся в обычных условиях вивария и не подвергавшиеся никакому воздействию служили контролем;

II группа - 30 животных которым создавали хроническую алкоголизацию;

III группа - 30 животных которым на фоне хронической алкоголизации проводили промывание брюшной полости физиологическим раствором барабатируемым ксеноном.

Курс промываний проводили через день, начиная с 15 дня опыта, на курс предусмотрено 5 промываний. Хроническую алкоголизацию осуществляли ежедневно, на протяжении 30 суток введением 25% алкоголя внутривенно при помощи мягкого зонда. По завершению эксперимента животных выводили путем декапитации под легким эфирным наркозом. При этом забирали 3-4 мл крови для биохимических исследова-

ний. Одновременно извлекали участки печени объемом 0,5см<sup>3</sup>, которые фиксировали 4% параформальдегидом, проводили через спирты возрастающей концентрации и заливали в целлоидин. Из полученных блоков получали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином, эозином и использовали для оценки структурных изменений в печени.

В крови подопытных животных биохимическими методами оценивали активность АлТ, АсТ, содержание билирубина, мочевины, креатинина, содержание молекул средней массы (MCM<sub>254</sub>, MCM<sub>280</sub>). Биохимические исследования проводили по утвержденным методикам [Наказ МОЗ України №692..., 2009]. Полученные данные сводили в таблицы и обрабатывали стандартно статистически с определением коэффициента Стьюдента.

### Результаты. Обсуждение

Макроскопическое исследование печени крыс после 30 суток хронической алкоголизации не выявило видимых её повреждений. Поверхность печени гладкая, блестящая, передний край печени острый, на разрезе ткань печени желто-коричневого цвета.

При микроскопическом исследовании дольчатая структура печени не изменена. Внутри дольки гепатоциты ближе к центральной вене упакованы в балки, на периферии расположение гепатоцитов неупорядоченное. В гепатоцитах ядро одно, средних размеров, хорошо прокрашенное. Цитоплазма гепатоцитов комковатая, слабо базофильная. Во многих гепатоцитах отмечаются жировые включения. Ближе к периферии дольки в ткани определяются разных размеров яркочернофильные гиалиновые включения. Сосуды триады дольки и центральная вена умеренно полнокровны (рис. 1).

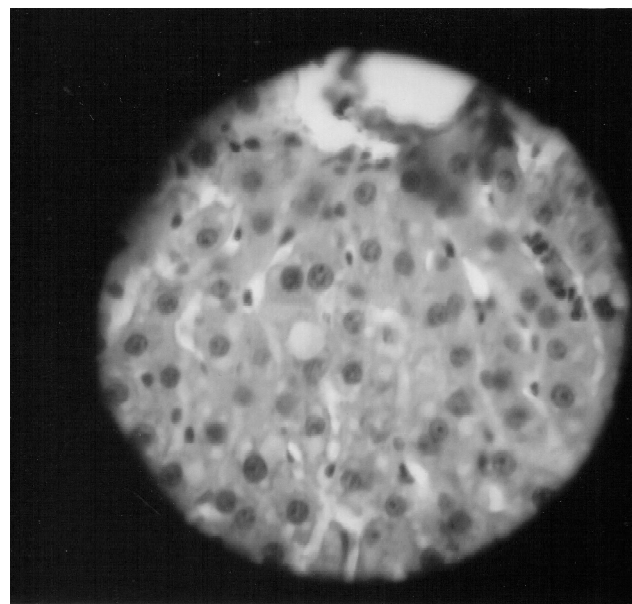


Рис. 1. Печень крысы. Хроническая алкоголизация, включения белков и липидов в гепатоцитах. Гематоксилин-эозин. x200.

**Таблиця 1.** Динаміка біохімічних показателів функціональної активності печінки у крыс з хронічної алкоголізації та дією ксенону.

Показатель	Група			
	Інтактні	Алкогольний гепатоз	Алкогольний гепатоз + ксенон	
АлТ	133,09±4,68	107,0±5,33	123,36±2,3	
АсТ	278,84±6,57	158,27±8,4	250,1±9,7	
Білірубин	общий	5,79±0,81	5,85±0,24	6,88±1,74
	прямий	1,98±0,32	2,17±0,41	2,05±0,30
Мочевина	2,80±0,27	6,67±0,21	6,73±1,05	
Креатинин	47,8±0,63	57,43±2,18	52,13±6,14	
MCM <sub>254</sub>	0,29±0,02	0,61±0,16	0,40±0,07	
MCM <sub>280</sub>	0,20±0,01	0,53±0,09	0,31±0,04	



**Рис. 2.** Печінка крыси. Промивання брюшної порожнини рідиною барбованого ксенону на фоні хронічної алкоголізації. Єдиничні ліпідні включення. Гематоксилін-єозин. x200.

Описані структурні зміни в печінці крыс супроводжувалися кількісними змінами біохімічних показателів функціональної активності печіночної паренхіми (табл. 1). Згідно з даними таблиці 1 розвиток хронічної алкоголізації супроводжується зниженням активності АлТ і АсТ, що, скоріше всього, свідчить про угнетення процесів трансамінування та утворення внутриклеточних субстратів для реакції енергоутворення, чим пошкодження клітинних мембран. Вміст білірубіну в крові та його фракцій практично не змінюється, т.е. функції желчеутворення та желчевиділення не страждають при цих станах. В той же час суттєво зростає вміст молекул середньої маси (більше тих, що пов'язані з станом нуклеїнового обміну). Зростає також вміст мочевины та креатиніну, що підтверджує припущення про активацію катаболічних реакцій в нуклеїновому

білковому обміні в клітинках печінки.

При макроскопічному дослідженні печінки крыс, у яких на фоні хронічної алкоголізації промивали брюшну порожнину фізіологічним розчином барбованого ксенону, видимих пошкоджень виявлено не було. Поверхня печінки гладка, блискуча, капсула прозора, передній край печінки заострений, на розрізі поверхня тканини червоно-коричневого кольору.

При мікроскопічному дослідженні дольчатості структури печінки чітко прослідковується. Розташування гепатоцитів всередині дольки в основному упорядковане, вони розташовані в балках. На периферії дольки є ділянки з неупорядкованим розташуванням гепатоцитів. Тут же зустрічаються осередки зв'язної тканини з розривним розподілом волокон та окремих фібробластів. Гепатоцити, переважно своїми, одноядерні, ближче до центральної вени зустрічаються двоядерні клітини. В міжклеточних просторах дольки та в гепатоцитах ліпідні включення не визначаються, в окремих клітинках зустрічаються білкові краплі. Цитоплазма гепатоцитів слабо базофільна, однорідна. Внутриклеточні судини помірно повнокровні. Відмінності в структурно-функціональній організації печінки у крыс даної групи супроводжувалися особливостями біохімічних реакцій (рис. 2).

Згідно з даними, наведеними в таблиці 1, активність АсТ та АлТ при промиванні брюшної порожнини розчином з ксенонем практично не змінилася, т.е. під впливом ксенону відбувається нормалізація регулювання процесів білкового обміну, що позитивно відбивається на процесах трансамінування в печінці. Підтвердженням цього є зниження вмісту МСМ, особливо пов'язаних з білковим катаболізмом. Це пояснює відсутність в тканині печінки білкових включень. В той же час вміст мочевины та креатиніну в крові у підопитних крыс залишається підвищеним (таблиця), т.е. активність реалкоголізації підвищена, але, оскільки вміст МСМ<sub>254</sub> незначительно зменшується, можна припускати, що інактивація метаболітів цих реакцій відбувається постійно.

### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Результати наших досліджень показали, що використання фізіологічного розчину з ксенонем для промивання брюшної порожнини у крыс з хронічної алкоголізації сприяє збереженню структурної організації печінки, що, перш за все, проявляється в відсутності включень гіаліну в тканині печінки.

2. Наблюдаємі покращення структури пов'язані з зміною біохімічних процесів у цих тваринах. Це, перш за все, збереження близької до норми активності АсТ та АлТ, т.е. збереження активності про-

цессов трансаминирования, а также снижение содержания МСМ280 (связанных с белковым обменом).

3. На активность катаболических процессов нуклеинового обмена ксенон практически не влияет, о чем свидетельствует сохранение повышенных значений

содержания креатинина, мочевины и МСМ254.

Обнаруженный эффект действия ксенона может быть связан с его действием на различные клеточные рецепторы, однако подобное предположение требует дальнейшего изучения.

### Список литературы

- Жуков В.Е. Моделирование алкогольной интоксикации водкой марки "Байкал" /В.Е.Жуков, И.П.Скалич //Бюлл. Волгоградского научн. центра РАМН.- 2010.- №1.- С.49-51.
- Ерохин Ю.А. Злоупотребление алкоголем в России и его последствия /Ю.А.Ерохин, Е.Ю.Ануфриева //Экология и безопасность жизнедеятельности: сб. статей VI междуна. научно-практ. конф.- Пенза: РИО ПГСХА, 2006.- С.111-113.
- Наркотические свойства ксенона и перспективы его применения в анестезиологии /Е.А.Дамир, Н.Е.Буров, Г.Н.Макеев [и др.] //Анестезиол. и реаниматол.- 1996.- №1.- С.71-75.
- Потоки Na<sup>+</sup> опосредованы Na, K, Cl контртранспортом і Na/Li протитранспортом в эритроцитах шурів після хронічного алкогольного впливу /І.Й.Вольх, А.В.Шкаволяк, Н.М.Гринчишин [та ін.] //Експерим. та клін. фізіологія та біохімія.- 2006.- №2.- С.7-11.
- Применение активных веществ гидробионтов для коррекции нарушений липидного обмена при алкогольной интоксикации /Н.Ф.Кушнерова, Ю.А.Рахманин, Т.Н.Гордейчук [и др.] //Гигиена и санитария.- 2000.- №3.- С.70-73.
- Про затвердження методичних рекомендацій з методів дослідження біологічної дії природних лікувальних ресурсів та преформованих лікувальних засобів. Наказ МОЗ України №692 від 28.09.09. Київ, 2009
- Стоянов О.М. Експериментальне обґрунтування та електрофармакологічне лікування алкогольної полінейропатії /О.М.Стоянов, Р.С.Вастьянов, А.Г.Чаура //Вестник физиотерапии и курортол.- 2011.- №1.- С.81-83.
- Applying xenon technologies in Russia / N.E.Burov, G.N.Makeev, V.N.Potapov / /Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.- 2000.- Vol.9.- P.132-133.
- Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon /S.L. de Sousa, R.Dickinson, W.R.Lieb [et al.] // Anesthesiology.- 2000.- Vol.92, №4.- P.1055-1066.
- Is xenon anaesthesia cerebrotoxic? A comparative study with halotane using protein S-100 determination /M.Schmidt, C.Papp-Jambor, U.Schirmer [et al.] // Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.- 2000.- Vol.9.- P.87-90.
- Toxicological significance and physiological role of nitric oxide /H.Kobayashi, T.Suzuki, S.Saito [et al.] //Toxicology & Ecotoxicology News. Reviews.- 1997.- Vol.4, №1.- P.15-19.
- Xenon anesthesia: clinical results and recycling of gas /A.Ferrari, W.Erdmann, M.Del Tacca [et al.] //Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.- 1998.- Vol.7.- P.153-155.
- Xenon has greater inhibitory effects on spinal dorsal horn neurons than nitrous oxide in spinal cord transected cats /Miyazaki Y., Adachi T., Utsumi J. [et al.] //Anesth. Analg.- 1999.- Vol.88.- P.893.
- Yartsishin R.I. The role of endogenous intoxication in progression of liver cirrosis /R.I.Yartsishin, O.A.Shapoval // Galician drug Gazette.- 2011.- №18(2).- P.134-138.

**Гоженко А.І., Васильев О.А., Насібулін Б.А.**

### ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ХРОНІЧНІЙ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ ТА ЗАСТОСУВАННІ РОЗЧИНУ БАРБАТОВАНОГО КСЕНОНОМ

**Резюме.** В експерименті на 67 білих щурах з хронічною алкоголізацією вивчено вплив ксенону на структурно-функціональну характеристику печінки. Показано позитивний вплив ксенону, що виражався в зникненні ліпідних і галінових включень у тканині печінки, відновленні нормального кровонаповнення. Відновлювалися і процеси метаболізму, про що свідчить збереження активності трансамінування на рівні контролю і меншим, порівняно з самостійною алкоголізацією, рівнем молекул середньої маси. Автори пов'язують позитивний ефект від дії ксенону з його здатністю зв'язувати деякі клітинні рецептори і тим самим відновлювати керуваність процесів життєдіяльності клітин печінки.

**Ключові слова:** хронічна алкоголізація, печінку, молекули середньої маси.

**Gozhenko A.I., Vasilev A.A., Nasibullin B.A.**

### FEATURES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF LIVER IN EXPERIMENTAL CHRONIC ALCOHOLIZATION AND USING A SOLUTION OF BUBBLED XENON

**Summary.** The authors studied the effect of xenon on the structural and functional characterization of the liver on 67 white rats with chronic alcoholization. The positive effect of xenon was achieved and it was expressed in the disappearance of lipid and hyaline introduction in the liver tissue and reactivation of normal blood supply. Metabolic processes were also reactivated - it is evidenced by the transamination responsiveness at the control level and lower in comparison with the level of self-alcoholization molecules of average weight. The authors connect the positive effect of the xenon action with its ability to bind certain cellular receptors and thereby reactivate manageability of vital processes of liver cells.

**Key words:** chronic alcoholization, liver, molecules of average weight.

Стаття надійшла до редакції 25.11.2014 р.

Гоженко Анатолий Иванович - д.мед.н., профессор, директор ДП "Український НДІ медицини транспорту"; +38 048 72-20-48  
Васильев Алексей Андреевич - врач-хирург 11-й гор. клинической б-цы г. Одессы, соискатель ГП "Український НДІ медицини транспорту"  
Насібуллін Борис Абдуллаевич - д.мед.н., профессор, главный научн. сотр. ГП "Український НДІ медицини транспорту"; +38 048 72-20-48