

premediator. In the II type of weather in rat-males observed direct effect of adrenaline. Thus, gender differences were found in the combine action of choline chloride and adrenaline in different types of weather.

Keywords: autonomic balance, choline chloride, adrenalin, weather

Рецензет: проф. Тананакіна Т.П.

УДК 612.35:612.36:612.015.81

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛКОГОЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ БЛОКАДИ ОПОЇДНИХ РЕЦЕПТОРІВ

Решетнік Є.М.¹, Картіфузова Л.О.¹, Павлович С.І.², Макаrchук М.Ю.¹

¹ - Кафедра фізіології людини і тварин, Навчально-науковий центр "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка (завідувач кафедри д. б. н., проф. М. Ю. Макаrchук)

² - Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України

Резюме. Показано, що блокада опіюїдних рецепторів налоксонном зменшує співвідношення аспартатамінотрансфераза / аланін амінотрансфераза (коефіцієнт де Рітса) в умовах експериментального алкогольного ураження печінки у щурів. Налоксон також частково запобігає деструктивним ефектам етанолу в тканині печінки. Однак викликані алкогольним навантаженням запальні реакції, пошкодження клітинних мембран не усуваються налоксонном.

Ключові слова: алкогольне ураження печінки, налоксон, опіюїдні рецептори, співвідношення аспартатамінотрансфераза / аланінамінотрансфераза

Вступ. Впродовж останніх років алкогольна хвороба печінки набуває все більшого поширення як у світі в цілому, так і в Україні зокрема та продовжує бути однією із нагальних проблем гепатології [1, 2, 6, 7]. Зростання захворюваності обумовлює актуальність детального експериментального вивчення, використання моделей алкогольної патології у тварин, що надає можливість отримати більш глибоке розуміння механізмів виникнення і розвитку викликаного етанолом ураження печінки [7]. Клінічні спостереження і результати експериментальних досліджень свідчать про істотну причетність системи ендогенних опіюїдів організму до патогенезу алкоголізму [9, 10]. Разом з тим відзначається залучення опіюїдних пептидів та їх рецепторів до патогенезу захворювань гепатобіліарної системи [4, 8, 12, 13, 14]. Попередні власні дослідження дозволили говорити про зміни адаптивних можливостей організму тварин у разі блокади опіюїдних рецепторів при моделюванні алкогольного ураження печінки [4]. В нашій статті подані результати подальшого експериментального дослідження й аналізу участі опіюїдних рецепторів у перебігу алкогольної хвороби печінки.

Матеріали і методи. Досліди проведені на 44 безпородних білих щурах (самцях) масою 170-230 г. У дослідах використано етанол (40%), блокатор опіюїдних рецепторів налоксон (Sigma, США). Моделювання алкогольного ураження печінки у щурів здійснювали за методикою [5]. Блокатор опіюїдних рецепторів

налоксон (Sigma, США, 100 мкг/кг) вводився щурам внутрішньочеревно щоденно разом із внутрішньошлунковим введенням води (7 мл/кг) або 40%-го розчину етанолу ("Фармація", Україна, 7 мл/кг) протягом тижня. Тварини контрольної групи отримували внутрішньошлунково воду (7 мл/кг) та внутрішньочеревно – фізіологічний розчин (100 мкл/кг).

Для гістологічного дослідження шматочки печінки після фіксації 10% нейтральним формаліном обробляли за загальноприйнятою гістологічною методикою і заливали у парафін. Зрізи фарбували гематоксилін-еозіном і піддавали світлооптичному мікроскопічному аналізу [3].

Визначення активності амінотрансфераз у сироватці крові щурів проводили кінетичним методом. Відповідно до отриманих показників активності сироваткових аспартатамінотрансферази (АсАТ) й аланінамінотрансферази розраховувався коефіцієнт де Рітса (співвідношення активності АсАТ до АлАТ).

Статистична обробка результатів експериментів здійснена із застосуванням статистичного пакету прикладних програм "Statistica 6.0 for Windows". Для оцінки нормальності розподілу використовувався тест Шапіро-Вілка. Для оцінки значущих відмінностей між вибірками з нормальним розподілом даних використовувався критерій Стюдента (з використанням критерія Левена) та модифікований критерій Стюдента, а для оцінки значущих відмінностей між вибірками з

ненормальним розподілом даних використовувалася критерій Мана-Вітні. Цифрові результати в тексті та в таблицях представлені у вигляді Me [25; 75] (Me – медіана; 25 і 75 – 1-й і 3-й квартилі) або $M \pm SD$ (де M – середнє арифметичне, SD – середньоквадратичне відхилення). Відмінності між групами вважалися статистично значимими при $p \leq 0,05$.

При роботі дотримувалися вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують із експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986).

Результати та їх обговорення. Коефіцієнт де Рітиса у щурів, які отримували етанол, дорівнювало 2,07 [1,58;2,73], що збігається з літературними даними про значення коефіцієнту у людей з алкогольними ураженнями печінки [6]. Співвідношення АсАТ/АлАТ при блокуванні опіоїдних рецепторів налоксоном становило 1,23 [1,19;1,45], а при дії блокатора на тлі алкоголізації тварин – 1,26 [1,09;1,40]. Такі зміни коефіцієнту де Рітиса обумовлені зменшенням активності сироваткової АсАТ під впливом налоксону порівняно із показниками отриманими у тварин на яких діяли лише етанолом. Тоді як значення активності АлАТ сироватки крові щурів яким впродовж тижня вводили налоксон виявилися статистично значимо більшими від контрольних показників. Відзначимо, що АлАТ міститься тільки в цитоплазмі гепатоцитів, а АсАТ – як у цитоплазмі, так і в мітохондріях. У цитоплазмі клітин концентрація АлАТ істотно вища за концентрацію АсАТ. Отже, при захворюваннях запального типу, коли первинним є ураження клітинних мембран, у кров'яне русло проникає більше цитоплазматичних ферментів, і коефіцієнт де Рітиса знижується відносно норми. У разі патологічних станів, коли ураження призводить до повного руйнування клітин печінки (наприклад, при гіпоксії, цирозі), концентрація АсАТ різко зростає за рахунок мітохондріальної фракції, і коефіцієнт де Рітиса збільшується понад норму [11]. Встановити ефекти налоксону щодо стану клітин паренхіми печінки щурів в умовах моделювання алкогольної патології було можливо гістологічними методами. Результати гістологічного аналізу свідчать, що при щоденному тижневому введенні етанол викликав ексудативні та проліферативні зміни у

печінці щурів характерні для морфологічної картини гепатиту. А саме, у паренхімі спостерігалися: розширення та повнокрів'я судин, периваскулярні набряки, розширення навколосинусоїдальних просторів у порталних зонах і зменшення діаметру капілярів централобулярних зон печінки, проліферація та гіпертрофія зірчастих ретикулоендотеліоцитів, незначні лімфогістіоцитарні інфільтрати з поодинокими поліморфноядерними лейкоцитами, еозинофілами та плазмощитами, місцями зерниста і вакуольна дистрофія гепатоцитів, а також локуси з цитолізмом та некробіозом гепатоцитів. В протилежність до цього, якщо при моделюванні алкогольного ураження печінки одночасно з етанолом вводився налоксон, спостерігалася істотне зменшення частоти лімфогістіоцитарних інфільтрацій, дистрофічних та дисциркуляторних змін паренхіми, а характерні для алкогольного гепатиту некротичні й цитолітичні зміни не були виявлені.

Висновок. Таким чином, відповідно до результатів гістологічного аналізу та отриманого значення коефіцієнту де Рітиса можемо припустити, що налоксон певною мірою запобігає цитолітичним явищам, якими, зокрема, характеризується експериментальне алкогольне ураження. Однак не усуває, а можливо і частково сприяє первинним ураженням клітинних мембран та запальним процесам у печінці при дії на неї етанолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анохина Г.А. Метаболическая терапия алкогольной болезни печени / Г.А. Анохина, Н.В. Харченко // Журнал практического врача. – 2004. – № 5/6. – С. 24–29.
2. Верткин А.Л. Алкоголь-обусловленные неотложные состояния в общесоматической практике / А.Л. Верткин, В.Г. Москвичев, Д.А. Шамарина [и др.]. // Лечащий врач. – 2008. – № 8. – С. 72–75.
3. Вірстюк Н. Г. Морфологічні особливості змін тканин печінки при алкогольній хворобі печінки на різних стадіях її розвитку / Н. Г. Вірстюк, І. О. Михайлик, О. В. Каленська // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т.10, № 2. – С. 41–43.
4. Картіфузова Ж.В. Активність ферментів сироватки крові та стан тканини печінки при дії етанолу за умов блокади опіоїдних рецепторів налоксоном / Картіфузова Ж.В., Решетнік С.М., Павлович С.І. та ін. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2009. – Т.8., №4 (30). – С.131-134.
5. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств / С.М. Дроговоз, С.И. Сальникова, Н.П. Скаун, В.В. Слышков. – К.: ФКМЗ України, 1994. – 46с.
6. Харченко Н.В. Метаболическая терапия больных с алкогольной болезнью печени / Н.В. Харченко, В.В. Харченко, Г.А. Анохина // Ліки України. – 2008. – № 4. – С. 80–82.
7. Amin A. N. Animal Models of Alcoholic Liver Disease—Focus on the Intragastric Feeding Model / Amin A. N., Samuel W. F. // Alcohol Research and Health. – 2003. – Vol. 27, № 4. – P. 323–330.
8. Bergasa N.V. Update on the treatment of the pruritus of cholestasis. // Clin Liver Dis. 2008. – V.12. – P.219-234.
9. Chaturvedi K. Opioid peptides, opioid receptors and mechanism of down regulation / Chaturvedi K. // Indian. J. Exp. Biol. – 2003. – V. 41, № 1. – P.5–13.

10. Froehlich J.C. Opioid involvement in alcohol drinking / Froehlich J.C., Li T.K. // Alcohol and Alcoholism. – 1999. – V. 36, №2. – P. 152-165.
11. Lieber C.S. Aspartateaminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis / Lieber C.S., Weiss D.G., Morgan T.R. [et al.] // Am. Journal Gastroenterol. – 2006. – № 101 (7). – P. 1500–1508.
12. Marziani M. Endogenous opioid peptides and chronic liver disease: From bedside to bench / Marziani M., Svegliati Baroni G, Alpini G, Benedetti A // Journal of Hepatology. – 2007. – V. 46, № 4. – P. 583-586.

13. Reshetnik E.M. Bile formation and changes in its characteristics under the enkephalins action in experimental alcohol hepatitis conditions / Reshetnik E.M., Kartifuzova Zh.V., Dolgova O.M., Veselsky S.P. // 18th International Symposium on Regulatory Peptides, 5-8 September 2010, Belfast, Northern Ireland. Regulatory Peptides. - 2010. - V.164, Issue 1. - P.46
14. Yamanouchi K. [D-Ala², D-Leu⁵] enkephalin (DADLE) protects liver against ischemia-reperfusion injury in the rat / Yamanouchi K., Yanaga K., Okudaira S. et al. // J. Surg. Res. – 2003. – V. 114, №1. – P.72–77.

Решетник Е.Н., Картифузова Л.А., Павлович С.И., Макачук Н.Е. ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛКОГОЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ БЛОКАДЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Резюме. Показано, что блокада опиоидных рецепторов налоксоном уменьшает соотношение аспартатаминотрансфераза / аланинаминотрансфераза (коэффициент де Ритиса) в условиях экспериментального алкогольного поражения печени у крыс. Налоксон также частично предотвращает деструктивные эффекты этанола в ткани печени. Однако вызванные алкогольной нагрузкой воспалительные реакции, повреждения клеточных мембран не устраняются налоксоном.

Ключевые слова: алкогольное поражение печени, налоксон, опиоидные рецепторы, соотношение аспартатаминотрансфераза / аланинаминотрансфераза

Reshetnik E.M., Kartifuzova L.O., Pavlovych S.I., Makarchuk M.U. PECULIARITY OF EXPERIMENTAL ALCOHOLIC LIVER DAMAGE UNDER THE OPIOID RECEPTOR BLOCKADE

Summary. It was shown that opioid receptors blockade by naloxone reduce the Aspartate aminotransferase / Alanine aminotransferase ratio under the experimental alcoholic liver damage in rats. Also naloxone partially prevents the destructive effects of ethanol on the liver tissue. But alcohol induced inflammation and cell membrane damage are not prevented by the naloxone.

Keywords: alcohol liver damage, naloxone, opioid receptors, Aspartate aminotransferase / Alanine aminotransferase ratio

Рецензент: проф. Орлова О.А.

УДК 615.916:546.47/49-08:615.246:546.26]-092.9

АКТИВНІСТЬ ЦИТОХРОМОКСИДАЗИ ПРИ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ ТИРОЗИНАТОМ ЦИНКУ Й ЕНТЕРОСОРБЕНТОМ ФІБРАБЕТ

Кирилів М.В.

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”, Тернопіль, Україна

Резюме. В роботі вивчено вплив солей кадмію та кобальту, окремо та в комбінації, на активність цитохромоксидази (ЦХО) в білих щурів та встановлено, що дане ураження призводить до пригнічення активності цього ферменту. При застосуванні металокомплексу тирозинату цинку, як коригуючого чинника, підвищується активність ЦХО. Більш результативним, щодо активності вивченого ферменту, виявилось введення тваринам ентеросорбенту “Фібрабет” разом з металокомплексом.

Ключові слова: цитохромоксидаза, кадмію хлорид, кобальту хлорид, тирозинат цинку, ентеросорбент “Фібрабет”

Вступ. Широке використання важких металів у виробництві, збільшення об’єму їх добування і переробки призвели до значного накопичення цих сполук та їх солей у навколишньому середовищі. Надходження в організм ксенобіотиків, іонів важких металів і металів зі змінною валентністю в кількостях, які перевищують фізіологічні, викликає зсув рівноваги в системі “прооксиданти↔антиоксиданти”, що зумовлює розвиток оксидативного стресу [1]. Висока токсичність важких металів, здатність накопичуватися в організмі людини, викликати шкідливий ефект навіть у порівняно низьких концентраціях чи дозах стали причиною віднесення їх до пріоритетних прооксидантів. Серед металів, які призводять до утворення реактивних сполук в організмі, на особливу увагу заслуговують кадмій та кобальт [2, 3].

Цитохромоксидаза (ЦХО) [КФ 1.9.3.1] – фермент дихального ланцюга мітохондрій і єдиний донор електронів для відновлення кисню до води. Але в мітохондріях при перенесенні електронів можливе неповне відновлення кисню, що призводить до утворення так званих активних форм кисню (АФК): в разі приєднання тільки двох електронів утворюється пероксид водню, одного – супероксид-аніон радикал. Тому від активності ЦХО залежить продукція АФК у мітохондріях. У зв’язку з цим досить актуальним є розгляд питання про вплив токсичних доз солей кадмію та кобальту на активність цього ферменту, оскільки це може бути відображенням утворення підвищеної кількості вільних радикалів.

Метою даної роботи було вивчити дію солей кадмію та кобальту на актив-