

УДК 616.37-002.1-092.9-08:547.262

ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА НА БИОХИМИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ И СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ

Сорокин А.В., Машошина Д.О., Драговоз И.С., Молокоедов В.В.*ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, e-mail: dolgareva-svetlana@yandex.ru*

В статье рассматривается влияние этанола на изменение биохимической активности гепатоцитов на фоне экспериментального острого деструктивного панкреатита. У животных с экспериментальным острым деструктивным панкреатитом на фоне 30-дневной хронической алкогольной интоксикации наблюдалось развитие цитолитического (повышение концентрации аланинаминотрансферазы и билирубина), холестатического (повышение содержания щелочной фосфатазы и гамма-глутаминтранспептидазы) синдромов. При активации свертывающей системы крови (повышение протромбинового индекса) формируется синдром печеночно-клеточной недостаточности (снижение синтеза фибриногена). Применение на этом фоне комбинации таких фармакологических препаратов как глутоксим, мексидол и гептрал приблизили уровень щелочной фосфатазы, билирубина, протромбинового индекса, фибриногена в крови к показателям здоровых животных и корригировали активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутаминтранспептидазы.

Ключевые слова: этанол, гепатоциты, экспериментальный острый деструктивный панкреатит.

THE EFFECT OF ETHANOL ON THE BIOCHEMICAL ACTIVITY OF THE HEPATOCYTES OF THE LIVER IN EXPERIMENTAL ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS AND METHODS KORREKTSIIA

Sorokin A.V., Mashoshina D.O., Dragovoz I.S., Molokoedov V.V.*Kursk State Medical University, Kursk, e-mail: dolgareva-svetlana@yandex.ru*

The article discusses the effect of ethanol on the changes in the biochemical activity of hepatocytes on the background of experimental acute destructive pancreatitis. In animals with experimental acute destructive pancreatitis on the background of the 30-day chronic alcohol intoxication observed the development of cytolytic (increasing the concentration of alanine aminotransferase and bilirubin), cholestatic (increased content of alkaline phosphatase and gamma glutamyltranspeptidase) syndromes. When activation of blood coagulation system (prothrombin index) produces the syndrome of hepatic cell failure (decreased synthesis of fibrinogen). Application on this background, the combination of such pharmaceutical drugs as Glutoxim, Mexidol and Geptral has brought the level of alkaline phosphatase, bilirubin, prothrombin index, fibrinogen in the blood of healthy animals and korrigirovat alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyltranspeptidase.

Keywords: ethanol, hepatocytes, experimental acute destructive pancreatitis.

Алкоголизм является одной из важных медико-социальных проблем современного человека. Под влиянием алкоголя в организме человека происходят глубокие и необратимые изменения. Этанол является очень токсичным и коварным ядом. Печень, поджелудочная железа, головной мозг – это те органы, которые наиболее чувствительные к действию алкоголя [4,6].

В настоящее время существует очень большое количество причин, приводящих к развитию воспаления поджелудочной железы. Одним из основных, а можно сказать главенствующим, фактором, приводящим к развитию панкреатита, является злоупотребление алкоголем.

При длительном приеме алкоголя развивается вторичный иммунный дефицит, нарушаются структурно-функциональные свойства клеточных мембран эритроцитов [1-3, 5]. Алкоголь является одним из ведущих факторов в развитии патогенеза заболеваний гепатопанкреатобилиарной си-

стемы с последующим присоединением на этом фоне различной соматической патологии, которые требуют фармакологической коррекции [6-9]. В связи с этим, очевидна целесообразность дальнейшего изучения метаболических нарушений печени при интоксикации этанолом на фоне экспериментального острого деструктивного панкреатита и разработки новых методов фармакологической коррекции.

Целью работы - изучение влияния этанола на изменение биохимической активности гепатоцитов на фоне экспериментального острого деструктивного панкреатита и их последующая фармакологическая коррекция.

Материалы и методы

Исследования проведены на здоровых крысах Вистар. Все исследования проводили в одно и то же время суток с 8 до 12 ч., содержание и забой животных проводили с соблюдением принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных

животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986), и согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003г.). Для получения статистически достоверных результатов группы формировали из 10-15 животных. Животных выводили из эксперимента путем передозировки средств для наркоза.

Модель хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) получали путем введения 20% раствора этанола в дозе 3 мл/кг внутривенно в течение 30 дней каждые 24 часа. На 25 день после введения этанола экспериментально вызывали острый деструктивный панкреатит (ЭОДП). Для этого перевязывали протоки левой и правой долей поджелудочной железы и стимуляцию проводили путем введения прозерина в дозе 0,2 мг/кг три раза с интервалом 60 мин.

Коррекцию изменений биохимической активности клеток печени на фоне экспериментального острого деструктивного панкреатита проводили с помощью фармакологических препаратов. Были выбраны иммуномодуляторы – гепон и глутоксим, антиоксиданты – гипоксен и мексидол, гепатопротекторы – фосфоглив и гептрал.

Расчет дозы лекарственных препаратов для введения экспериментальным животным проводили при помощи коэффициентов пересчета доз (мг/кг на мг/м²) для крысы и человека в зависимости от массы тела (Freilreich E.J., 1966).

Экспериментальных животных делили на 5 групп: 1-я группа (контрольная) - 15 здоровых животных; 2-я группа ХАИ-30; 3-я группа – ХАИ-30 и ЭОДП без введения препаратов; 4-я группа - ХАИ-30 + ЭОДП и получала гепон (5 мг/кг, внутрь, через 24 часа, №14), гипоксен (750 мг/кг, внутрь в 1% крахмальной суспензии, №14) и фосфоглив (800 мг/кг, внутрь в 1% крахмальной суспензии, №14); 5-я группа - ХАИ-30 + ЭОДП и введение глутоксим (20 мг/кг, внутримышечно, через 24 часа, №5), мексидол (50 мг/кг внутривенно, через 24 часа, №5) и гептрал (760 мг/кг, внутривенно, через 24 часа, №5). Через 24 часа после последнего введения этанола и препаратов проводили забой крыс.

Для оценки изменения биохимической активности гепатоцитов, вызванного отравлением этанола на фоне экспериментального острого деструктивного панкреатита проводили с помощью стандартных наборов реактивов. Определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутаминтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, протромбинового индекса (ПТИ). Концентрацию фибриногена определяли методом Рутберга. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью вычисления средних арифметических, стандартных ошибок и ошибок средних. Существенность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты исследования

Коррекция нарушений функциональной активности гепатоцитов при ЭОДП на фоне 30-дневной ХАИ

Показатели	Единицы измерения	1	2	3	4	5
		Контроль	ХАИ-30	ЭОДП на фоне 30-дневной ХАИ		
				Без введения препаратов	Введение гепона, гипоксена и фосфоглива	Введение глутоксима, мексидола и гептрала
АЛТ	Е/л	20,2±2,39	41,1±3,49*1	51,67±11,9*1	37,57±5,51*1,2	26,7±1,5*1-3
АСТ	Е/л	21,2±1,59	36,4±2,8*1	43,1±3,89*1,2	22,5±2,7*2,3	22,4±2,17*1-4
ГГТП	Е/л	4,9±0,23	7,63±1,01*1	28,83±1,56*1,2	30,4±2,52*1,2	14,8±1,5*1-3
ЩФ	Е/л	250,3±18,7	292,2±26,1	472,3±16,6*1,2	328,7±23,2*1,3	267,0±49,8*2,3
Билирубин	мкмоль/л	5,84±1,29	8,03±1,09*1	16,38±1,61*1,2	11,05±2,23*1,2	6,6±1,13*2,3
ПТИ	%	63,1±1,65	72,5±0,96*1	71,2±2,27*1	69,8±2,27*1	59,0±3,57*2,3
Фибриноген	г/л	3,22±0,08	2,34±0,25*1	2,55±0,13*1	2,85±0,24*1	3,05±0,25*2,3

Примечание: * – p=0,05, цифра рядом со звездочкой указывает, по отношению к показателю какой группы различия достоверны.

У животных введение этанола в течение 30 дней по сравнению с контрольной группой изменило все исследованные показатели функциональной активности гепатоцитов: повысились ПТИ, увеличилась активность АСТ, АЛТ, ГГТП и содержание билирубина, снизилась концентрация фибриногена. У крыс с ЭОДП на фоне ХАИ-30 наблюдалось более выраженное развитие цитолитического синдрома (повышение активности АЛТ и АСТ), внутриклеточного холестаза (повышение содержания билирубина, активности ЩФ и ГГТП), токсического поражения печени по воспалительному типу при сохранении на одном уровне синдрома недостаточности синтетических процессов (снижение уровня фибриногена) и активация свертывающей системы крови (повышение ПТИ) (см. табл.). Полученные результаты свидетельствуют о выраженном нарушении функциональной активности гепатоцитов. Повышение уровня ПТИ можно расценивать как маркер системных воспалительных изменений на фоне экспериментального острого деструктивного панкреатита (см. табл.).

Введение экспериментальным животным с ЭОДП на фоне 30-дневной интоксикации этанолом сочетания гепона, гипоксена и фосфоглива корригировало, но не до уровня здоровых животных, содержание АЛТ, ЩФ, билирубина (см. табл.).

Данная фармакологическая комбинация не оказывала влияния на измененные концентрации в плазме крови ГГТП, ПТИ и фибриногена. Комбинация таких препаратов как глутоксим, мексидол и гептрал была более эффективна: уровень ЩФ, билирубина, ПТИ, фибриногена в крови приближался к показателям здоровых животных, а также корригировало активность АЛТ, АСТ и ГГТП (см. табл.).

Выводы

Полученные нами данные позволяют заключить, у животных с ЭОДП на фоне интоксикации этанолом наблюдается развитие основных биохимических синдромов поражения печени: цитолитического, внутриклеточного холестаза, токсического поражения по воспалительному типу и недостаточности синтетических процессов.

Применение сочетания глутоксимом, мексидолом и гептралом в качестве фармаколо-

гической коррекции оказалось более эффективным по сравнению с введением гепона, гипоксена и фосфоглива. Данный эффект можно объяснить тем, что все три препарата, которые вводились крысам пятой группы, обладают выраженной противовоспалительной активностью, антиоксидантными и гепатопротективными эффектами, и следовательно, они более предпочтительны в разгар развития метаболического каскада воспаления печени.

Список литературы

1. Белково-липидный спектр мембраны и внутриклеточный метаболизм эритроцитов при экспериментальном остром деструктивном панкреатите; коррекция нарушений производными 3-оксипиридина / Рагулина В.А., Долгарева С.А., Конопля Н.А. и др. // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23. № 4. С. 71-78.
2. Бушмина О.Н., Долгарева С.А., Быстрова Н.А., Локтионова А.В. Функционально-метаболическая активность полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови при экспериментальном остром панкреатите на фоне алкогольной интоксикации // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26065>
3. Коррекция адаптивных и врожденных форм иммунного ответа при остром деструктивном панкреатите на фоне хронической алкогольной интоксикации / Бушмина О.Н., Локтионова А.В., Долгарева С.А. и др. // Медицинская иммунология. 2017. Т. 19. № 5. С. 22.
4. Летуновский, А.В. Метаболические изменения в органах и крови при алкоголизации и экспериментальном хроническом алкогольном панкреатите / А.В. Летуновский, З.И.Микашинович // Вестник ВолГМУ. -2011. - Выпуск 3(39). - С. 60-62.
5. Литвинова Е.С., Сорокин А.В., Долгарева С.А., Бушмина О.Н., Харченко А.В., Конопля Н.А. Белки и липиды мембраны эритроцитов при острой и хронической алкогольной интоксикации // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26351> Метаболические нарушения в условиях экспериментального острого деструктивного панкреатита и воздействия этанола / О.Н. Бушмина, С.А. Долгарева, А.Л. Локтионов, А.И. Конопля // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2015. - Т.14, №3. - С.396-403.
6. Морфологические особенности действия пептидных препаратов при остром отравлении этиловым спиртом в эксперименте / Д. А. Халютин, Т. С. Соловьёва, В.С. Чирский и др. // Токсикологический вестник. -2015. –Т. 133, №4. –С. 31-37.
7. Фармакологическая коррекция метаболических нарушений при экспериментальном деструктивном панкреатите в условиях алкогольной интоксикации / О.Н. Бушмина, А.Л. Локтионов, С.А. Долгарева и др. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».- 2015. - № 3. – С. 63-67.
8. Фармакологическая реабилитация иммунометаболических нарушений при хронической интоксикации этанолом / Бушмина О.Н., Локтионов А.Л., Долгарева С.А., Быстрова Н.А. // Аллергология и иммунология. 2016. Т. 17. № 1. С. 5-66.
9. Хроническая интоксикация этанолом: метаболические изменения, коррекция нарушений / А.И. Конопля, А.Л. Локтионов, В.В. Дудка, С.А. Долгарева и др. // Токсикологический вестник. - 2015. - №5. - С.25-30.