

13. Gunas I. Method of thermal burn trauma correction by means of cryoinfluence / I. Gunas, I. Dovgan, O. Masur // Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft. 92. In Olsztyn vom 24. Bis 27. Mai 1997: bipartitemeeting / zusammen mit der Polish Anatomical Society with the participation of the Association des Anatomistes. – 1997. – P. 105.
14. Lee M.O. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results / M.O. Lee // Am. J. Physiol. – 1989. – Vol. 24. – P. 1223.
15. Regas F.C. Elucidating the vascular response to burns with a new rat model / F.C. Regas, H.P. Ehrlich // J. Trauma. – 1992. – Vol. 32, № 5. – P. 557-563.

### Реферати

#### МИКРОМОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ В СЕЛЕЗІНЦІ ЩУРІВ У ПЕРШІ 7 ДІБ ПІСЛЯ ОПІКУ ШКІРИ ТА ПРИ ВВЕДЕННІ КОЛОЇДНИХ ГІПЕРОСМОЛЯРНИХ РОЗЧИНІВ

Очеретна Н.П.

В роботі, на лабораторних білих щурах-самцях масою 155-160 г вивчені стереометричні зміни відносного об'єму білої і червоної пульпи селезінки при дії інфузійних препаратів 0,9% розчину NaCl, лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% через 1, 3 і 7 діб без опіку та після опікового пошкодження шкіри II-III ступеню з площею ураження 21-23 % поверхні тіла. Встановлено відсутність змін даних стереометричних показників при введенні тваринам без опіку шкіри протягом перших семи діб даних розчинів. При використанні інфузійних колоїдних гіперосмолярних розчинів лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% починаючи з третьої доби після опіку шкіри спостерігається виражена позитивна корекція змін відносного об'єму білої і червоної пульпи селезінки, порівняно із застосуванням 0,9 % розчину NaCl.

**Ключові слова:** селезінка, щури, стереометрія, опік шкіри, колоїдні гіперосмолярні розчини.

Стаття надійшла 28.08.2015 р.

#### МИКРОМОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕЛЕЗЁНКЕ КРЫС В ПЕРВЫЕ 7 ДНЕЙ ПОСЛЕ ОЖОГА КОЖИ И ПРИ ВВЕДЕНИИ КОЛОИДНЫХ ГИПЕРОСМОЛЯРНЫХ РАСТВОРОВ

Очеретная Н.П.

В работе, на лабораторных белых крысах-самцах массой 155-160 г изучены стереометрические изменения относительного объема белой и красной пульпы селезёнки при действии инфузионных препаратов 0,9% раствора NaCl, лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX-5% через 1, 3 и 7 дней без ожога и после ожогового повреждения кожи II-III степени с площадью поражения 21-23 % поверхности тела. Установлено отсутствие изменений данных стереометрических показателей при введении животным без ожога кожи на протяжении первых семи дней данных растворов. При использовании инфузионных коллоидных гиперосмолярных растворов лактопротеина с сорбитолом и HAES-LX-5%, начиная с третьих суток после ожога кожи, наблюдается выраженная позитивная коррекция изменений относительного объема белой и красной пульпы селезёнки, в сравнении с использованием 0,9 % раствора NaCl.

**Ключевые слова:** селезёнка, крысы, стереометрия, ожог кожи, коллоидные гиперосмолярные растворы.

Рецензент Гунас В.В.

УДК 577.17:591.436:599.323.4

Н. А. Рикало, А. О. Яровенко

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця

#### ІНСУЛІНОПОДІБНИЙ ФАКТОР РОСТУ-1 У ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНОГО АЛКОГОЛЬНОГО УШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

В останнє десятиріччя, хронічні дифузні хвороби печінки через високий рівень захворюваності та небезпечні для життя наслідки відносяться до актуальних проблем сучасної медицини. Актуальним питанням є дослідження молекулярних механізмів репаративної регенерації патологічно зміненої печінки та впливів на дані процеси медикаментів. Перспективним являється вивчення рівня інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) у щурів різного віку при хронічному алкогольному ушкодженні печінки та за умов фармакокорекції кверцетином та L-аргініном L-глутаматом, а також дослідження кореляційних взаємозв'язків між IGF-1 та змінами біохімічних показників сироватки крові. Доведено, що при хронічному алкогольному ураженні печінки відбувається зменшення концентрації IGF-1 у тварин усіх вікових груп, яке корелює із біохімічними маркерами синдромів цитолізу та холестазу. Встановлено, що за умов фармакокорекції L-аргініном L-глутаматом достовірно збільшується рівень IGF-1, при цьому наявні прямі достовірні кореляційні зв'язки з показниками функціонального стану печінки, що вказує на відновлення структури паренхіми печінки та її функціонального стану за рахунок активації репаративної регенерації. Одержані дані свідчать, що гепатопротектор L-аргінін L-глутамат володіє більш позитивним впливом на процеси репаративної регенерації у порівнянні із кверцетином.

**Ключові слова:** вікові особливості, хронічне алкогольне ушкодження печінки, інсуліноподібний фактор росту-1, біохімічні показники.

Робота є фрагментом НДР «Вікові особливості патогенезу гострої і хронічної патології внутрішніх органів. Патогенетичні підходи до лікування» (номер державної реєстрації 0111U008679).

В останні роки, алкоголізм, в усьому світі і, зокрема, в Україні характеризується значним поширенням та омолодженням (високий темп росту підліткової алкоголізації). Так, тенденція до зменшення віку осіб, які вживають алкоголь, фемінізація (все більша кількість дівчаток-підлітків починає вживати алкогольні напої) та потенційно важкі наслідки викликають значне занепокоєння [18]. Експерти ВООЗ вважають ситуацію «небезпечною», якщо доза алкоголю на одну людину

перевищує 8 л на рік. Однак, загальний показник вживання алкогольних напоїв у нашій країні становить 12 – 15 л на одну особу [20]. Відомо, що ризик розвитку хронічної алкогольної патології печінки пов'язаний з щоденною пороговою дозою для чоловіків: 30–40 г етанолу на добу, для жінок ця доза в 2–4 рази менша та становить 20 г [7]. Актуальність проблеми хронічного алкогольного ушкодження печінки (ХАУП) визначається не тільки поширеністю, а й тяжкістю перебігу, тривалістю і нерідко важкими наслідками із розвитком фульмінантних форм хронічного гепатиту та цирозу печінки (ЦП) [6].

У результаті токсичної дії етанолу у печінці відбувається альтерація та активуються послідовні репаративно-регенераторні механізми, які включають проліферацію, диференціювання та міграцію клітин, а також реструктуризацію строми і ангиогенез [2]. Регуляція цих механізмів здійснюється факторами, що продукуються як самою печінкою, так і іншими тканинами [14]. Внаслідок ушкодження гепатоцитів активовані макрофаги продукують фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) та інтерлейкін-6, які з одного боку, сприяють активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та утворенню у гепатоцитах токсичних сполук ліпопероксидації, а з іншого, стимулюють експресію великої кількості генів негайної та відстроченої відповіді, що запускають процеси регенерації [9]. Реплікації ядерної ДНК відбувається під впливом цитокінів та ростових факторів [2]. З накопиченням даних про патогенез ХАУП зростає кількість маркерів, які пояснюють формування та прогресування даної патології. Серед пептидних медіаторів основним профіброгенним цитокіном є TGF- $\beta$ , який є добре вивченим [15] та IGF-1, який привернув нашу увагу. Соматомедин С володіє стимулюючою дією на функціональну і мітотичну діяльність клітин, забезпечує відновлення клітинної маси, внутрішньо- і позаклітинних структур, підтримання видової спеціалізації тканин [11], тобто бере участь у фізіологічній регенерації тканин і органів [3]. На клітинному рівні біологічна дія IGF-1 проявляється вираженим анаболічним ефектом, ендокринною, аутокринною і паракринною регуляцією процесів росту, метаболічних процесів, направлених на збільшення інтенсивності процесів реплікації та диференціювання клітин [18]. Приблизно 75-85 % від загальної кількості IGF-1 продукується клітинами печінки та виявляє потенціюючий вплив на проліферацію та диференціювання клітин всіх тканин [3]. У сироватці новонародженої дитини рівень IGF-1 становить приблизно 30-50 % від рівня дорослої людини. У дитинстві рівень IGF-1 поступово збільшується і у пубертатному періоді досягає максимальних значень – у 2-3 рази вище рівня IGF-1 дорослої людини. У віці 20-30 років відмічають поступове зниження концентрації IGF-1. Таким чином, концентрація IGF-1 відображає функціональний стан печінки.

Відомо, що гепатоцити починають секретувати IGF-1 у ході запальної реакції, який пригнічує запальну відповідь шляхом зменшення макрофагальної інфільтрації та рівня TNF- $\alpha$ , знижує оксидативний стрес, а також інгібує апоптоз паренхімальних клітин та ендотеліоцитів, розглядається як маркер стеатозу та стеатогепатиту [3]. Збільшення концентрації IGF-1 при токсичних ушкодженнях печінки, який у процесі фіброгенезу синтезується клітинами Купфера та зірчастими клітинами Іто, вказує на важливість цього фактора у патогенезі алкогольних ушкоджень печінки та формуванні фіброзу [19]. Тому актуальним залишаються питання про механізми регуляторних факторів, що запускають процеси репаративної регенерації після алкоголь-індукованого ушкодження гепатоцитів за умов ХАУП, координують діяльність клітин протягом відновлювального процесу та завершують його.

**Метою** роботи було з'ясувати роль IGF-1 в патогенезі ХАУП, дослідити вікові особливості вмісту сироваткового IGF-1, вивчити кореляційні взаємозв'язки між рівнем IGF-1 сироватки крові та показниками функціонального стану печінки у щурів-самок з ХАУП і на тлі фармакокорекції кверцетином та L-аргініном L-глутаматом.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проводили на білих лабораторних щурах-самках згідно з «Положеннями про використання тварин в біомедичних дослідках», враховуючи вимоги Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 230 від 2006 р.), відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених Першим Національним конгресом з біоетики (20.09.04 р., Київ, Україна). Щури знаходились в стандартних умовах віварію ВНМУ імені М.І. Пирогова з дотриманням загального раціону при вільному доступі до їжі та води. В експериментальному дослідженні було використано 120 білих щурів-самок 3-х вікових груп. У 1 групу увійшли статевонезрілі щури-самки (вік – 1,5 міс., початкова маса тіла 55-75 г, n =

40), у 2 групу – молоді статевозрілі (вік – 6 міс., маса 180-200 г, n = 40) та у 3 групу – старі тварини (вік – 20 міс., маса 300-320 г, n = 40). Кожна вікова група була розподілена на чотири підгрупи по 10 тварин у кожній: 1-ша підгрупа – інтактні щурі (тварини ідентичного віку без алкоголізації); 2-га підгрупа – тварини з хронічним алкогольним ушкодженням печінки (ХАУП); 3-тя підгрупа – щурі з ХАУП, яким паралельно із етанолом вводили кверцетин із розрахунку 100 мг/кг; 4-та підгрупа – тварини з ХАУП, яким паралельно з етанолом вводили L-аргінін L-глутамат із розрахунку 35 мг/кг.

Моделювання ХАУП було проведено за методикою розробленою Г.А. Ковальовим та А.Ю. Петренко (2004) [4]. Дана модель не суперечить принципам біоетики, так як виключає насильницьке введення алкоголю, яке супроводжується стресом. Експериментальне дослідження включало два етапи: перший етап – звикання тварин до алкоголю, тривалість якого складала два тижні. Тварин розміщували в індивідуальних клітках розмірами 20x30x15 см, які були оснащені мірними поїлками. Для адаптації тварин до смаку та фармакологічної дії етилового спирту концентрацію розчину етанолу поступово збільшували: на протязі першого тижня щурам у складі раціону, як єдине джерело рідини, без обмежень в кормі, замість води в поїлках давали 5 % розчин етанолу, на другий тиждень 5 % розчин етанолу замінювався 15 % розчином. Другий етап – інтенсивна алкоголізація, відповідно до якої протягом 12 тижнів тваринам щоденно, інтрагастрально вводили 96 % розчин етанолу із розрахунку дози алкоголю 14-18 г/кг маси тіла на добу [4]. Протягом другого етапу алкогольної інтоксикації піддослідним тваринам з профілактично-лікувальною метою щоденно інтрагастрально вводили гепатопротектори. Перерахунок середньотерапевтичної лікувальної дози рекомендованої для людини на 1 кг маси тіла на масу щура проводився за константою біологічної активності [8]. Після завершення терміну експерименту тварин в умовах евтаназії під легким ефірним наркозом декапітували та проводили забір цільної крові. Кров у тварин брали вранці після голодування (12 год). Спектр показників біохімічного дослідження крові включав: загальний білок, альбуміни, загальний білірубін (ЗБ), прямий білірубін (ПБ) та непрямий білірубін (НБ),  $\beta$ -ліпопротеїни та активності ензимів крові: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), тимолової проби (ТП) за загальноприйнятими методиками [5]. Комплекс біохімічних досліджень проводили для вивчення функціонального стану печінки при ХАУП, наявність основних синдромів цитолізу, холестазу, мезенхімального запалення. Біохімічні дослідження проводили на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі Vital MicroLab-300 (США) та біохімічному автоматичному аналізаторі Beckman Coulter AU-480 (США) з використанням реактивів фірми "Pointe Scientific Inc" (США), відповідно до інструкцій до приладів та реактивів.

Рівень сироваткового IGF-1 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів "DRG" (Німеччина). Дослідження проводили на імуферментному аналізаторі Humagreader 2106 (США). Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали за комп'ютерною програмою STATISTICA 6.0 із використанням непараметричних методів оцінки за допомогою U-критерія Мана-Уїтні. При цьому для показника визначали вибіркоче середнє значення та стандартну похибку середнього ( $M \pm m$ ). Досліджувані співвідношення та розбіжності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ . Взаємозв'язок ознак визначали за допомогою обчислення коефіцієнта кореляції Спірмена. Інтерпретація коефіцієнта кореляції проводилася виходячи з рівня сили зв'язку:  $r > 0,01 \leq 0,29$  – слабкий позитивний зв'язок,  $r > 0,30 \leq 0,69$  – помірний позитивний зв'язок,  $r > 0,70 \leq 1,00$  – сильний позитивний зв'язок,  $r > -0,01 \leq -0,29$  – слабкий негативний зв'язок,  $r > -0,30 \leq -0,69$  – помірний негативний зв'язок,  $r > -0,70 \leq -1,00$  – сильний негативний зв'язок [10].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналізуючи отримані інтактні значення IGF-1 у щурів різних вікових груп, слід відмітити, що його концентрація у сироватці крові збільшувалась з віком: найнижчий рівень IGF-1 спостерігався у статевонезрілих щурів, у статевозрілих більший на 62,3 % за показник попередньої групи та найвищий у старих щурів, що на 70,7 % перевищує значення статевонезрілих щурів. При моделюванні ХАУП у щурів-самок різного віку, доведено зменшення концентрації IGF-1 у всіх досліджуваних групах у порівнянні з інтактними значеннями ідентичних за віком тварин (рис. 1). Встановлено, що у статевонезрілих щурів 1-ї групи з ХАУП рівень IGF-1 зменшився майже на 17,5 % ( $p > 0,05$ ), у статевозрілих щурів 2-ї групи – на 54,8 % ( $p < 0,05$ ) та у старих щурів 3-ї групи – на 16,3 % ( $p < 0,05$ ) (див. рис. 1), у порівнянні з інтактними значеннями тварин відповідної вікової категорії. Отримані дані вказують на токсичну дію етанолу, ураження паренхіми печінки та зниження білоксинтетичної

функції, в тому числі зі зменшенням синтезу IGF-1. Оскільки 90 % циркулюючого IGF-1 синтезується печінкою, то зменшення даного показника вказує на зниження репаративної функції печінки та прогресування ХАУП. За даними Colak Y. et al. (2012 р.), зниження концентрації IGF-1 у сироватці крові асоціюється із гістологічними змінами паренхіми печінки [13]. Встановлено, що найвищий рівень IGF-1 на тлі ХАУП спостерігався у старих тварин (див. рис. 1), що за даними Saile D. et al. (2004 р.) може бути пояснено активацією зірчастих клітин та клітин Купфера у відповідь на пошкоджуючий фактор, тобто токсичну дію етанолу та виступає компенсаторним механізмом.

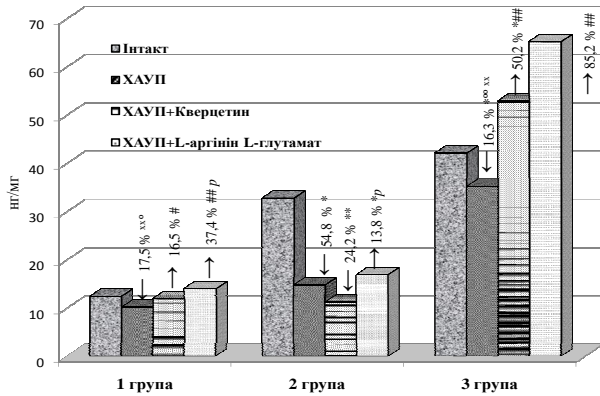


Рис. 1. Вікові особливості зміни концентрації плазменного IGF-1 (%) у шурів-самок на тлі ХАУП та за умов патогенетичної корекції кверцетином та L-аргініном L-глутаматом. Примітка: ХАУП – хронічне алкогольне ушкодження печінки; 1 група – статевозрілі тварини; 2 група – молоді статевозрілі тварини; 3 група – старі тварини; \* – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою; \*\* – достовірність відмінностей ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з контрольною групою; # – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з показниками шурів з ХАУП; # – достовірність відмінностей ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з показниками шурів з ХАУП; x – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з корекцією кверцетином; ° – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з корекцією L-аргініном L-глутаматом; ° – достовірність відмінностей ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з корекцією L-аргініном L-глутаматом; r – достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ ) у порівнянні між корекцією кверцетином та L-аргініном L-глутаматом.

Активність цитозольних ензимів (АлАТ) підвищується при помірно вираженому процесі, збільшення активності мітохондріальних ензимів (АсАТ, ГГТП) свідчить про більш виражені дистрофію та некроз печінкових клітин. Відомо, з літературних даних, що при гострому вірусному гепатиті АлАТ перевищує АсАТ, а при ЦП, хронічному гепатиті, токсичних ураженнях печінки АсАТ перевищує АлАТ, що спостерігається і в наших отриманих результатах. За даними Бабака О.Я. (2009 р.) рівень АсАТ має більш сильну кореляційну залежність з фіброзом печінки ніж АлАТ [1]. Діагностичне значення також має співвідношення АсАТ/АлАТ (коефіцієнта де Рітиса), яке  $< 1$  при запальному типі цитолізу та  $> 1$  – при некротичному типі, та довели, що при ХАУП даний показник  $> 2$ , що відображає катаболічний тип метаболізму. Співвідношення АсАТ/АлАТ є достовірним показником вираженості ступеня фіброзу та ЦП, а перевищення даного співвідношення більше 1,16 рази з чутливістю 81,3 % та специфічністю 55,3 % прогнозує наявність ЦП, який протягом одного року може призвести до летального наслідку [1]. У роботах Р. Pradat, Т. Rounard показано, що підвищення рівня АлАТ  $> 2,25N$  у 28 % випадків супроводжувалось гістологічними змінами з розвитком фіброзу печінки, однак при нормальному рівні АлАТ у 26 % також спостерігались гістологічні ознаки фіброзу.

Для дослідження ліпідного стану досліджували зміни концентрації  $\beta$ -ліпопротеїнів, представників ліпопротеїдів низької щільності. Доведено, що за умов ХАУП відбувається збільшення  $\beta$ -ліпопротеїнів, що вказує на порушення ліпідного обміну. Гіперліпідемія супроводжується зниженням швидкості  $\beta$ -окислення жирних кислот та веде до жирової дистрофії печінки. З літератури відомо, що регулярний прийом алкоголю веде до розвитку гіперліпопротеїнемії з підвищенням рівня вільних жирних кислот та тригліцеридів, вмісту загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (які мають антиатерогенну дію), фосфоліпідів і неетерифікованих жирних кислот, що призводить до ацидозу. В дослідженні

Крім вище сказаного, у тварин усіх вікових груп з ХАУП спостерігали наступні синдроми: цитолізу, який характеризується статистично значущим наростанням гіперферментемії з різким збільшенням активності АлАТ, АсАТ, ГГТП та збільшенням вмісту ПБ, внаслідок пошкодження гепатоцитів етанолом та ацетальдегідом; холестазу – з підвищенням рівня ЗБ та його фракцій, жовчних кислот, холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїдів, збільшенням активності ексреторних ензимів (ЛФ та ГГТП), мезенхімального запалення – зі зменшенням загального білка та альбумінової фракції, альбумін-глобулінового індекса, збільшенням тимолової проби та рівня глобулінів у сироватці крові, що вказує на розвиток печінково-клітинної недостатності (деструкцію гепатоцитів) зі зниженням білок-синтетичної та метаболічної функцій печінки.

Garcia-Galiano D. et al. (2007 p.) довели незалежну прогностичну роль зниження IGF-1 в розвитку стеатозу і стеатогепатиту у хворих з ожирінням та порушенням ліпідного обміну [16].

Доведено, що у статевонезрілих щурів та старих щурів ХАУП супроводжується більш вираженими розладами пігментного, ферментного та білкового обміну, які відображають важкі зміни функціонального стану печінки, у порівнянні з молодими статевозрілими щурами. Найвищий рівень IGF-1 у щурів з ХАУП спостерігався у старих тварин, ступінь етанол-індукованого ушкодження гепатоцитів в даній групі був найвищим та призвів до активації компенсаторно-захисних механізмів з підвищенням ростового цитокіну IGF-1 (див. рис. 1). Отримані дані підтверджуються наявністю достовірних сильних кореляційних зв'язків: у щурів 1 групи рівень IGF-1 достовірним сильним зворотнім зв'язком корелює із загальним білірубіном ( $r=-0,70$ ,  $p < 0,05$ ) та непрямим білірубіном ( $r=-0,76$ ,  $p < 0,05$ ), помірний прямий зв'язок встановлено із ЛФ ( $r=0,56$ ,  $p > 0,05$ ) та ГГТП ( $r=0,40$ ,  $p > 0,05$ ), помірний обернений кореляційний зв'язок із загальним білком, альбумінами ( $r=-0,44$ ,  $r=-0,56$ ,  $p > 0,05$ ) та  $\beta$ -ліпопротеїнами ( $r=-0,31$ ,  $p > 0,05$ ). У 2 групі тварин за умов ХАУП концентрація IGF-1 сироватки крові помірно корелює із загальним білірубіном та його фракціями ( $r=0,60$ ,  $r=0,47$ ,  $r=0,58$ ,  $p > 0,05$ ), виявлено обернені помірні кореляційні зв'язки з загальним білком ( $r=-0,61$ ,  $p > 0,05$ ), альбумінами ( $r=-0,44$ ,  $p > 0,05$ ) та глобулінами ( $r=-0,65$ ,  $p < 0,05$ ), з АлАТ ( $r=-0,33$ ,  $p > 0,05$ ), ЛФ ( $r=-0,34$ ,  $p > 0,05$ ) та ТП ( $r=-0,39$ ,  $p > 0,05$ ), проте зв'язки не досягали статистично достовірних меж. У 3 групі – виявлено сильну пряму кореляцію між рівнем IGF-1 та активністю АлАТ ( $r=0,93$ ,  $p < 0,05$ ), ТП ( $r=0,75$ ,  $p < 0,05$ ), помірний обернений кореляційний зв'язок встановлено із ЛФ ( $r=-0,69$ ,  $p > 0,05$ ), також можна відмітити помірну пряму кореляцію з альбумінами ( $r=0,62$ ,  $p > 0,05$ ), ЗБ, ПБ, НБ ( $r=-0,54$ ,  $p > 0,05$ ) та ГГТП ( $r=0,37$ ,  $p > 0,05$ ). Проведений кореляційний аналіз підтвердив наявність кореляційних зв'язків між показниками функціонального стану печінки та рівнем IGF-1 сироватки крові у тварин різного віку з ХАУП: у 1 та 3 групи тварин кількість достовірних зв'язків є меншою ніж у 2 групи. Дані взаємозв'язки підтверджуються даними отриманими Colak Y. et al. (2012 p.), які встановили залежність між рівнем IGF-1 та ступенем некротично-дистрофічних змін в тканині печінки при гістологічному дослідженні [13]. Крім того, достовірні кореляційні зв'язки, які спостерігались у щурів усіх груп, дають можливість припустити, що у тварин активуються та посилюються механізми впливу рівня IGF-1 на функціональний стан печінки та корелюють із прогресуванням ХАУП.

Лікувально-профілактичне введення кверцетину та L-аргініну L-глутамату піддослідним тваринам з ХАУП супроводжується нормалізацією біохімічних показників плазми крові з наростанням концентрації загального білка і альбумінів, зниженням концентрації загального білірубіну та його фракцій, нормалізацією активності трансаміназ (АсАТ, АлАТ, ЛФ та ГГТП), зниженням ТП та коефіцієнта де Рітіса, що вказує на зниження рівня етанол-індукованого ушкодження гепатоцитів та відновлення функціонального стану печінки.

Слід зазначити, що при введенні кверцетину у тварин 1 та 3 груп рівень сироваткового IGF-1 збільшується у порівнянні із показниками ХАУП: на 16,5 % ( $p > 0,05$ ) у щурів 1 групи та на 50,2 % ( $p < 0,05$ ) у щурів 3 групи, однак, у тварин 2 групи рівень IGF-1 зменшується на 24,2 % ( $p < 0,05$ ), що на 65,8 % ( $p < 0,01$ ) менше інтактних значень тварин відповідного віку (рис. 1). За даними О.Я. Бабака (2009 p.), кверцетин проявляє антипроліферативні властивості та здатний інгібувати IGF-1 [1].

При застосуванні L-аргініну L-глутамату для корекції ХАУП встановлено збільшення концентрації IGF-1 у тварин всіх вікових груп: у 1 групі на 37,4 % ( $p < 0,01$ ), у 2 групі – на 13,8 % ( $p > 0,05$ ), у 3 групі – на 85,2 % ( $p < 0,01$ ) (див. рис. 1). Слід зазначити, що рівень IGF-1 у щурів 1 групи при фармакокорекції L-аргініном L-глутаматом, навіть, перевищує показники інтактних щурів на 13,4 % ( $p > 0,05$ ), та на 17,9 % ( $p < 0,05$ ) показники ідентичних за віком щурів з корекцією кверцетином (рис. 1). У статевозрілих тварин рівень IGF-1 також достовірно різниться з показниками при корекції кверцетином на 50 % ( $p < 0,05$ ) хоч і не досягає інтактних значень відповідного віку тварин (рис. 1). У щурів 3 групи рівень IGF-1 більший за інтактні значення на 55,0 % ( $p > 0,05$ ) та на 23,3 % ( $p < 0,05$ ) різниться зі значеннями на тлі корекції кверцетином (рис. 1), що вказує на гепатопротекторні та антифібротичні властивості L-аргініну L-глутамату при ХАУП, оскільки збільшення рівня IGF-1, на нашу думку, може свідчити про активацію репаративної регенерації тканини печінки. Таким чином, ми можемо відзначити більш позитивний вплив L-аргініну L-глутамату на репаративні процеси в печінці за умов експериментального ХАУП у статевонезрілих та статевозрілих тварин.

У результаті проведеного аналізу взаємодій отриманих даних основних біохімічних показників у трьох вікових групах щурів із ХАУП та за умов патогенетичної корекції кверцетином та L-аргініном L-глутаматом виявлено велику кількість прямих сильних та помірної сили кореляційних зв'язків між біохімічними показниками, які характеризують функціональний стан печінки щурів різного віку. При патогенетичній корекції кверцетином, в щурів 1 групи встановлені достовірні кореляційні відношення між IGF-1 та ГГТП ( $r=-0,76$ ,  $p < 0,05$ ),  $\beta$ -ліпопротеїнами ( $r=-0,62$ ,  $p > 0,05$ ), у 2 групі: IGF-1 прямими сильними зв'язками корелює із ЗБ та НБ ( $r=0,74$ ,  $r=0,75$ ,  $p < 0,05$ ), ЛФ ( $r=0,54$ ,  $p > 0,05$ ) та у 3 групі: IGF-1 достовірно обернено корелює із активністю АлАТ ( $r=-0,76$ ,  $p < 0,05$ ) та рівнем  $\beta$ -ліпопротеїнів ( $r=-0,62$ ,  $p > 0,05$ ). За умов застосування L-аргініну L-глутамату, у 1 групі встановлено обернені кореляційні зв'язки із НБ ( $r=-0,66$ ,  $p < 0,05$ ), ЗБ ( $r=-0,60$ ,  $p > 0,05$ ) та фракцією альбумінів ( $r=-0,61$ ,  $p > 0,05$ ), у 2 групі встановлено достовірний прямий сильний кореляційний зв'язок із активністю АсАТ ( $r=0,75$ ,  $p < 0,05$ ), також із ГГТП ( $r=0,55$ ,  $p > 0,05$ ) та обернений помірний зв'язок із ЛФ ( $r=-0,44$ ,  $p > 0,05$ ). У щурів 3 групи IGF-1 корелює сильним прямим зв'язком із ГГТП ( $r=0,80$ ,  $p < 0,05$ ), середньої сили кореляційними зв'язками із альбумінами ( $r=0,57$ ,  $p > 0,05$ ), ТП ( $r=-0,65$ ,  $p > 0,05$ ), АлАТ ( $r=-0,55$ ,  $p > 0,05$ ) та АсАТ ( $r=-0,47$ ,  $p > 0,05$ ).

Після проведеного кореляційного аналізу по Спірмену, слід відзначити важливість ростового цитокіну IGF-1 у патогенезі ХАУП, оскільки встановлені достовірні кореляційні зв'язки між показниками функціонального стану печінки та рівнем IGF-1. Таким чином, функціональні порушення печінки та вміст IGF-1 відіграють важливу роль у формуванні та патогенезі алкогольної патології печінки у щурів при експериментальному ХАУП. Проведений кореляційний аналіз довів, що зниження концентрації плазменного IGF-1 при ХАУП корелює із синдромами цитолізу, холестазу та дисфункцією печінки та може призвести до прогресування ХАУП, оскільки знижуються процеси проліферації гепатоцитів.

Отже, дослідивши кореляційні зв'язки між концентрацією IGF-1 та біохімічними показниками у щурів з ХАУП залежно від віку, провівши патогенетичний аналіз вмісту біохімічних та імуноферментних маркерів у сироватці крові, нами було встановлено, що IGF-1 є непрямим показником функціонального стану печінки та володіє високою чутливістю до надмірних доз алкоголю, може виступати специфічним маркером ступеня ушкодження паренхіми печінки при ХАУП. Доведено, що на тлі застосування кверцетину та L-аргініну L-глутамату відбувається нормалізація концентрації IGF-1 та біохімічних показників, що вказує на активацію репаративної регенерації тканини печінки та відновлення її функціонування. При корекції кверцетином встановлено, що рівень IGF-1 достовірно корелює оберненими зв'язками із активністю ферментів та прямими кореляційними зв'язками із ЗБ та його фракціями, а при застосуванні L-аргініну L-глутамату, рівень IGF-1 має пряму кореляційну залежність із активністю трансаміназ. Одержані дані свідчать, що гепатопротектор L-аргінін L-глутамат володіє більш позитивним впливом на процеси репаративної регенерації печінки у порівнянні із кверцетином.

#### Висновки

1. Доведено, що при моделюванні ХАУП у всіх вікових групах тварин відбувається достовірне зменшення рівня плазменного IGF-1 та порушення основних біохімічних показників з дисфункцією печінки.
2. Проведений кореляційний аналіз показав, що при дії кверцетину та L-аргініну L-глутамату відбувається нормалізація біохімічних показників та збільшення концентрації IGF-1, що вказує на активацію процесів репаративної регенерації тканини печінки.
3. Введення гепатопротектора L-аргініна L-глутамату, незалежно від віку тварин проявляє більш позитивний ефект на процеси репаративної регенерації печінки у порівнянні із кверцетином.

*Перспективи подальших досліджень.* Вивчення лікувального впливу та ефективності гепатопротекторів – кверцетину та L-аргініну L-глутамату дозволить розробити ефективні програми диференційованого лікування патології печінки викликані хронічним вживанням алкоголю.

#### Список літератури

1. Бабак О. Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Н. А. Кравченко // Сучасна гастроентерол. – № 2 (46). – 2009. – С. 5-17.
2. Гарбузенко Д. В. Механизмы регуляции регенерации печени: обзор литературы / Д. В. Гарбузенко, Г. К. Попов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 1. – С. 21-25.

3. Журавльова Л. В. Зв'язок метаболічних показників з рівнем інсуліноподібного фактору росту -1 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2-го типу / Л. В. Журавльова, О. В. Огнева // Буковинський медичний вісник. – Том 16, № 4 (64). – 2012. – С. 68-70.
4. Ковалёв Г. А. Экспериментальная модель алкогольного поражения печени у самок крыс / Г. А. Ковалёв, А. Ю. Петренко // Вісн. Харк. нац. унів. – 2004. – № 617. – С. 15–18.
5. Меньшиков А.В. Биохимические исследования в биохимии / А. В. Меньшиков // – М., - 2001. – 480 с.
6. Охотнікова О.М. Хронічні гепатити в практиці педіатра (частина 1) / О.М. Охотнікова // Мистецтво лікування. - 2010. - № 2 (68). - С. 5-39.
7. Полунина Т. Е. Алкогольная болезнь печени / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // – Cons. Med. Гастроэнтерология – 2008. – № 1. – С. 38-42.
8. Риболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Риболовлев, Р. С. Риболовлев // Доклады Академии Наук СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
9. Сервецкий К. Л. Зміни показників перекисного окиснення ліпідів при токсичному гепатиті в щурів / К. Л. Сервецкий, Т. В. Чабан, С. М. Солтик // Клінічна експериментальна патологія. – 2011. – Т. X, № 2 (36), Ч. 2.– С. 110-112.
10. Слепко Ю. Н. Ледовская Т. В. Обработка и интерпретация результатов психологического исследования: учебное пособие / Ю.Н. Слепко, Т.В. Ледовская. – Ярославль: ЯГПУ. – 2013. – 136 с.
11. Bonefeld K. Insulin-like growth factor-i and the liver / K. Bonefeld, S. Moller / K. Bonefeld // Liver International ISSN. – 2010. – Vol. 5. – P. 911-919.
12. Choi J. E. Insulin-like Growth Factor-I receptor blockade improves outcome in mouse model of lung injury / J. E. Choi, S. Lee, D. A. Sunde [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 179. – P. 212-219.
13. Colac Y. Serum concentrations of human insulin-like growth factor-1 and levels of insulin-like growth factor-binding protein-5 in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver histology / Y. Colac, E. Senates, O. Ozurk [et al.] // Eur J. Gastroenterol Hepatol. – 2012. – N 24 (3). – P. 255-261.
14. Furnus C. C. Chronobiology of the proliferative events related to angiogenesis in mice liver regeneration after partial hepatectomy / C. C. Furnus, A. M. Inda, L. B. Andriani [et al.] // Cell Biol. Int. – 2003. – Vol. 27, N 4. – P. 383-386.
15. Gressner O. Differential effects of TGF-beta on connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) expression in hepatic stellate cells and hepatocytes / O. Gressner, E. Yagmur, B. Lahme [et al.] // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 47. – P. 699-710.
16. Garcia-Galiano D. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients / D. Garcia-Galiano, M.A. Sanchez-Carrido, I. Espejo [et al.] // Obes Surg. – 2007. – N 17 (4). – P. 493-503.
17. Ohlsson C. The Role of Liver-Derived Insulin-Like Growth Factor-I / C. Ohlsson, S. Mohan, K. Sjo [et al.] // Endocrine Reviews. – 2009. – Vol. 30. – P. 494-535.
18. Paquot N. Alcoholism, an addiction leading to multiple somatic complications / N. Paquot, J. De Flines, A. Scheen // Revue Medicale de Liege. – 2013. – Vol. 68, № 5-6. – P. 272-280.
19. Saile B. IGF-I induces DNA synthesis and apoptosis in rat liver hepatic stellate cells (HSC) but DNA synthesis and proliferation in rat liver myofibroblasts (rMF) / B. Saile, P. Di Rocco, J. Dudas [et al.] // Laboratory Investigation. – 2004. – Vol. 1. – P. 2-13.
20. WHO Global Status Report on Alcohol and Health, - 2011.

## Реферати

### РОЛЬ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Рыкало Н. А., Яровенко Л. А.

В последнее десятилетие, хронические диффузные болезни печени за высокого уровня заболеваемости и опасные для жизни последствия относятся к актуальным проблемам современной медицины. Актуальным вопросом является исследование молекулярных механизмов репаративной регенерации патологически измененной печени и воздействий на эти процессы медикаментов. Перспективным является изучение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) у крыс разного возраста при хроническом алкогольном повреждении печени и в условиях фармакокоррекции кверцетином и L-аргинином L-глутаматом, а также исследования корреляционных взаимосвязей между IGF-1 и изменениями биохимических показателей сыворотки крови. Доказано, что при хроническом алкогольном поражении печени происходит уменьшение концентрации IGF-1 у животных всех возрастов, которое коррелирует с биохимическими маркерами синдромов цитолиза и холестаза. Установлено, что в условиях фармакокоррекции L-аргинином L-глутаматом достоверно увеличивается уровень IGF-1, при этом имеются прямые достоверные корреляционные связи с показателями функционального состояния печени, что указывает на восстановление структуры паренхимы печени и ее функционального состояния за счет активации репаративной регенерации. Полученные данные свидетельствуют, что гепатопротектор L-аргинин L-глутамат обладает более положительным влиянием на процессы репаративной регенерации по сравнению с кверцетином.

### ROLE OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN PATHOGENESIS OF CHRONIC ALCOHOLIC LIVER DISEASE IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Rikalo N. A., Yarovenko L. A.

During last ten years, chronic diffuse liver disease due to high morbidity and life-threatening consequences related to the actual problems of modern medicine. The actual topic is to study molecular mechanisms of reparative regeneration of pathological-altered liver and drugs influence on this process. The perspective is the studying of insulin-growth factor-1 (IGF-1) in rats of different age groups with chronic alcohol liver disease and under condition of pharmacocorrection using L-arginine-L-glutamate and quercetin, and study the correlation between IGF-1 and changes of biochemical markers of blood serum. Has been proved that chronic alcohol liver disease decreases the concentration of IGF-1 in the animals of all age groups, which correlates with biochemical markers of cytolysis and cholestasis syndromes. Established that under condition of pharmacocorrection using L-arginine-L-glutamate significantly increases the level of IGF-1, and available direct significant correlation with parameters of functional liver state, indicating restoration of liver parenchyma and its functional state by activation of reparative regeneration. Gained data shows that hepatoprotector L-arginine-L-glutamate has a positive influence on the regenerative repair process compared with quercetin.

**Ключевые слова:** возрастные особенности, хроническое алкогольное повреждение печени, инсулиноподобный фактор роста-1, биохимические показатели.

**Key words:** age features, chronic alcohol liver disease, insulin-like growth factor-1, biochemical parameters.

Стаття надійшла 1.09.2015 р

Рецензент Старченко І.І.

УДК 611.36+591.436

О. Б. Рябушко

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

## МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ СТІНКИ ЖОВЧНОГО МІХУРА ТВАРИН ЗІ СМІШАНИМ ТИПОМ ХАРЧУВАННЯ

В роботі вивчалися особливості будови стінки жовчного міхура свині у порівняльно-анатомічному аспекті, що зможе допомогти у вирішенні проблеми профілактики виникнення жовчнокам'яної хвороби та ефективного лікування запальних процесів в органах гепатобіліарної системи.

Таким чином, структурне різноманіття будови стінки жовчного міхура, без сумнівів, можна пояснити зміною функціональних проявів елементів стінки жовчного міхура.

**Ключові слова:** жовчний міхур, міхурова протока, холецистит, жовчно-кам'яна хвороба.

*Робота є фрагментом НДР «Структурна та тривимірна організація екзогенних залоз і органів травного тракту людини в нормі та патології», № держреєстрації 0111U 004878.*

Різнманітні патологічні процеси у жовчному міхурі займають у клініці одне з чільних місць. При цьому постійно збільшується кількість хворих на дану патологію серед населення різних вікових груп, особливо працездатного населення [1, 10, 12, 17].

Методи консервативного лікування холециститу та його ускладнень, досить високі показники летальності при хірургічному та консервативному лікуванні, значний відсоток незадовільних наслідків лікування вимагають розробки більш ефективних методів профілактики та попередження виникнення даної групи захворювань. Профілактика захворювань шлунково-кишкового тракту обов'язково містить вивчення особливостей харчування хворих [4, 11, 15, 16].

В доступній літературі мало вивченим є вплив особливостей харчування на розвиток запальних процесів у жовчному міхурі та магістральних жовчовивідних протоках, а оскільки при гострому холециститі запальний процес, найчастіше поширюється, також на органи анатомічно і функціонально тісно пов'язані з жовчним міхуром, то стає зрозумілим необхідність більш детального вивчення даного питання. Хворий у клініці не може бути об'єктом експериментальних досліджень, тому виникає необхідність вивчити вплив різних типів харчування на представниках різних класів тварин [2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14].

**Метою** роботи було дослідити морфологічні особливості стінки жовчного міхура тварин зі змішаним типом харчування у порівняльно-анатомічному аспекті, що зможе допомогти у вирішенні проблеми профілактики виникнення жовчнокам'яної хвороби та ефективного лікування запальних процесів в органах гепатобіліарної системи.

**Матеріал та методи дослідження.** Дослідження проведені на видалених у свиней жовчних міхурах з міхуровими протоками. Свині відбиралися однієї породи та приблизно однакового розміру.

В роботі використовувалися наступні методи дослідження: 1. Метод анатомічного препарування. 2. Морфометричний метод. 3. Загально-гістологічні методи дослідження (гематоксилін-еозин та інші). 4. Метод корозійного виготовлення препаратів.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми «STATISTICA FOR WINDOWS 7.0» (StatSoft Inc., США). Розраховували середнє (M), похибку середнього (m), достовірними результати вважалися при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Для слизової оболонки стінки дна жовчного міхура свині (*Sus domestica*) характерні деякі особливості її рельєфу. В центральній частині спостерігаються випинання, різноманітної ширини і висоти. Серед них зустрічаються вузькі і відносно високі випинання, але основну масу складають широкі і низькі, які на зрізах нагадують дзвін, основа якого звернена до власної пластинки слизової оболонки. Слід звернути увагу на верхівки цих дзвоноподібних випинань. У більшості низьких випинань вона заокруглена, а і збільшенням висоти випинань верхівка поступово подовжується і формує заокруглений вузький пік.