

УДК 616.36-092.9:577.1:616-008.811.1

© В. З. Сікора, І. В. Болотна, В. В. Сікора, 2009.

ЗМІНИ ХІМІЧНОГО СКЛАДУ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ЗАГАЛЬНОЇ ГІПЕРГІДРІЇ ОРГАНІЗМУ ТА НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕКСИДОЛУ

В. З. Сікора, І. В. Болотна, В. В. Сікора

Кафедра анатомії людини (зав – проф. В.З. Сікора) медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми

CHEMICAL CHANGES OF RATS ' LIVER UNDER THE ANFLUENCE OF GENERAL HYPERHYDRATION BY USING MEXIDOL

V. Z. Sikora, I. V. Bolotna, V. V. Sikora

SUMMARY

On investigation white bredless young, mature and senile male rats the influence of general hyperhydration of slight, mild and severe degree on the chemical structure of the liver was studied. At severe degree of hyperhydration the effect of mexidol as hepatoprotector was investigated. It was estimated that mexidol reduced greatly the chemical structure of mature and young rats liver and less considerably the liver of senile ones.

ИЗМЕНЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОБЩЕЙ ГИПЕРГИДРИИ ОРГАНИЗМА И НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕКСИДОЛА

В. З. Сікора, І. В. Болотная, В. В. Сікора

РЕЗЮМЕ

В исследованиях на белых беспородных крысах-самцах молодого, зрелого и старческого возраста изучали влияние общей гипергидратации организма лёгкой, средней и тяжёлой степеней на химический состав печени. На фоне тяжёлой степени гипергидрии изучали действие мексидола как гепатопротектора. Пришли к выводу, что мексидол значительно уменьшает изменения химического состава печени зрелых, молодых и в меньшей степени крыс старческого возраста.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпергідратація, печінка, хімічний склад, мексидол.

В сучасних умовах в Україні внаслідок науково-технічного прогресу на тлі несприятливої екологічної обстановки різко зростає значення медико-біологічних досліджень щодо вивчення дії різноманітних чинників навколишнього середовища на організм людини, негативний вплив яких може бути причиною порушень водно-сольового обміну. За таких умов в останні роки відмічається зростання захворюваності на хронічну патологію печінки [2, 6], тому що саме вона зазнає найбільшої агресії з боку екологічних чинників і, як результат, виникає розлад водно-електролітного балансу [9,13].

Завдяки наявності в гепатоцитах складних ферментних систем біотрансформації для знешкодження токсичних сполук, печінка відіграє біологічно важливу бар'єрну функцію, оберігаючи інші органи та тканини від несприятливої дії токсичних речовин. У сучасній літературі достатньо широко висвітлені особливості, характер та механізм взаємодії різних забруднювачів виробничого та навколишнього середовища за одномоментного та послідовного їх надходження в організм та вплив цих речовин на

печінку. Однак майже відсутні відомості про вплив на печінку гіпергідратаційних порушень водно-сольового обміну організму, а дослідження саме хімічного складу печінки під впливом загальної гіпергідратації організму є актуальною науковою проблемою.

Важлим є в наш час і вивчення дії лікарських речовин на печінку при порушеннях водно-електролітного балансу. Серед величезної кількості гепатопротекторів найбільш ефективними є препарати, що активують метаболізм і антиоксидантні ферментні системи [8].

Такими речовинами є природні і синтетичні оксиданти. Тому для корекції негативних наслідків різних чинників (в тому числі і при гіпергідрії) необхідним є застосування таких препаратів. Мексидол має широкий спектр біологічної дії, що дозволяє йому впливати на різні механізми регуляції функціональної і метаболічної активності гепатоцитів [10, 12]. Він має виражені антиоксидантні та цитопротекторні властивості. Мексидол тісно зв'язується з мембраною ендоплазматичного

ретікулуму печінки, інтенсивно метаболізується з утворенням глюкуроно-кон'югованого метаболіту, а також попереджує зниження активності антиоксидантної системи, гальмує розвиток синдрому пероксидації, сприяє гальмуванню гіперхолістеринемії, має гіполіпідемічну дію [11]. Тому застосування мексидолу як гепатопротектора є доцільним. Отже, виходячи з вищенаведених фактів, стає зрозумілим, чому наші дослідження направлені на вивчення змін хімічного складу печінки при гіпергідрії та на тлі застосування мексидолу.

Мета дослідження – в умовах експерименту на білих безпорідних щурах-самцях молодого, зрілого та старечого віку з'ясувати хімічний склад печінки за дії загальної гіпергідратації організму. Вперше нами зроблена спроба дослідити можливість застосування мексидолу як гепатопротектора для корекції порушень хімічного складу печінки, спричинених гіпергідрією важкого ступеню.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою вивчення хімічного складу печінки щурів молодого, зрілого та старечого віку при впливі на організм гіпергідрії легкого, середнього і важкого ступенів, а також за дії гіпергідратації важкого ступеню на тлі застосування мексидолу, проведено дослідження на 150 безпорідних щурах-самцях 4-х, 7-ми та 18-ти місячного віку з масою відповідно 90-120г., 150-180г. та 220-250г., що перебували в стаціонарних умовах віварію. Всі експерименти на тваринах проводилися з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для

експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), а також згідно до “Правил проведення работ с использованием экспериментальных животных [5]. Розподіл тварин на серії та групи відповідно до завдань дослідження поданий у табл.1. Перша серія (30 щурів) контрольна, її склали інтактні щурі, які були розподілені на 3 групи по 10 тварин згідно віку (4-х місячні, 7-ми місячні та 18-ти місячні щурі).

В залежності від виду експерименту тварини другої серії були поділені на 4 групи. Перша група включала в себе 30 молодих щурів 4-х місячного віку. Вони були розподілені на 3 підгрупи. Перша підгрупа (10 щурів) отримувала вплив гіпергідратації легкого ступеню (Г1), друга підгрупа (10 щурів) підлягала гіпергідратації середнього ступеню (Г2) і третя підгрупа (10 щурів) – мала вплив важкого ступеню гіпергідратації (Г3).

У другу групу було віднесено 30 зрілих тварин 7-ми місячного віку. Вони також були розподілені на 3 підгрупи по 10 щурів залежно від ступеню отриманої гіпергідрії.

Третю групу склали 30 щурів старечого віку – 18-ти місячні тварини, які були розподілені на 3 підгрупи по 10 щурів в кожній і отримували відповідно вплив легкого, середнього та важкого ступенів гіпергідратації.

На четвертій групі (30 щурів) досліджувалась можливість корекції змін хімічного складу печінки тварин різних вікових груп мексидолом, який вводили внутрішньоочередово з розрахунку 50 мг/кг маси тварини протягом тижня. Дія коректора вивчалася на тлі важкого ступеню гіпергідрії.

Таблица № 1.

Розподіл тварин за серіями та групами дослідження

I серія			II серія											
			1 група			2 група			3 група			4 група		
інтактні щурі			молоді щурі			зрілі щурі			щурі старечого віку			Г3+К		
(вік, міс)			(4 міс.)			(7 міс.)			(18 міс)			(вік, міс.)		
4 міс.	7 міс.	18 міс.	Г1	Г2	Г3	Г1	Г2	Г3	Г1	Г2	Г3	4 міс.	7 міс.	18 міс.
n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
10			10			10			10			10		
	10			10			10			10			10	
		10			10			10			10			10

В експерименті легкий ступінь гіпоосмолярної гіпергідратації у молодих щурів досягався зондовим

введенням 10 мл дистильованої води три рази на добу протягом 5 днів, а у зрілих і щурів старечого віку –

протягом 10 днів (зростання гідратації на 5%), середній ступінь – протягом 10 днів у молодих особин і 15 – у зрілих і старечого віку (зростання гідратації на 8%), а важкий ступінь – протягом 15 днів у молодих і 25 днів у шурів зрілого та старечого віку (зростання гідратації на 15%). Усім тваринам експериментальної серії для запобігання фізіологічної підтримки водного гомеостазу та досягнення необхідного ступеню гіпергідратації вводили синтетичний аналог АДГ (вазопресину) – мінірин (“Феррінг фармасьютікалз”, Нідерланди) [3].

Для того, щоб дослідити яка саме ступінь гіпергідратації отримана шурами кожної групи, проводили пробу за Берхіним-Івановим для визначення загальної води організму [1]. Після закінчення досліду через 24 години після останнього насичення водою групи контрольних і експериментальних тварин забивалися шляхом декапітації під ефірним наркозом.

Визначення хімічного складу печінки проводили за такою методикою: зважену печінку від даної групи закривали у сушильній шафі при температурі 105°C і висушували до постійної ваги. За різницею у вазі вологої і сухої печінки визначали кількість води. Потім висушену тканину спалювали в порцелянових тиглях у муфельній пічі при температурі 450° C протягом 48 годин. Шляхом зважування золи вираховувалася загальна кількість мінеральних речовин, а за різницею у вазі сухої печінки і попелу – кількість органічних речовин. Отриманий попіл розчиняли в 10% соляній кислоті і доводили бідистильованою водою до визначеного об'єму. На атомному абсорбційному спектрофотометрі С-115М1 за загальноприйнятою методикою визначали кількість міді (довжина хвилі – 324,7 нм), заліза (довжина хвилі – 248,3 нм), цинку (довжина хвилі – 213,9 нм), свинцю (довжина хвилі – 287,3 нм), марганцю (довжина хвилі – 279,5 нм), кальцію (довжина хвилі – 422,7 нм), натрію (довжина хвилі – 589,0 нм), калію (довжина хвилі – 766,5 нм).

Отримані дані обробляли статистично на персональному комп'ютері із використанням пакета прикладних програм [4,7]. Достовірність розходження експериментальних і контрольних даних оцінювали з використанням критерію Ст'юдента, достатньою вважали ймовірність помилки менше 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В усіх вікових групах інтактних тварин в печінці визначали вміст міді, марганцю, свинцю, заліза, цинку, кальцію, калію та натрію. З ростом тварин змінювався хімічний склад органа в більшу сторону. Але в той же час відмічено зменшення кількості води з $73,09 \pm 2,45$ у 4-х місячних шурів до $59,1 \pm 0,74$ у 18-ти місячних шурів, вмісту органічних речовин від $92,45 \pm 4,47$ до $78,32 \pm 1,64$ на суху речовину відповідно тому ж віку. Кількість неорганічних речовин зростає

від $7,55 \pm 0,26$ у 4-х місячних шурів до $21,68 \pm 0,98$ у 18-ти місячних шурів.

За дії легкого ступеню гіпергідратації на організм молодих шурів порівняно з інтактною групою тварин збільшується мінералізація і вологість печінки відповідно на 32,3% і 14,1% ($p < 0,05$). Кількість органічних речовин зменшена на 2,6% ($p > 0,5$). Концентрація калію збільшена на 15,2%, натрію – на 17,4%, свинцю – на 10,6% ($p > 0,5$). Одночасно вміст кальцію знижений на 20,9 %, міді – на 18,5%, марганцю – на 28,7%, цинку – на 9,5% ($p < 0,05$), заліза – на 19,4 % ($p > 0,5$). За дії середнього ступеню гіпергідратації на організм молодих шурів ще більш посилюється мінералізація печінки і вологість її відповідно на 45,9% ($p < 0,05$) і 22,7% ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. Кількість органічних речовин зменшена на 3,8% ($p > 0,5$). Простежується подальше збільшення вмісту хімічних елементів у печінці: калію – на 27,4%, натрію – на 28,5%, свинцю – на 19,3% ($p < 0,05$). Спостерігається одночасно зниження кальцію на 24,5 %, міді – на 21,5%, марганцю – на 44,6 %, цинку – на 19,6% ($p < 0,05$), заліза – на 29,8% ($p < 0,01$).

Аналіз хімічного складу печінки молодих шурів, що піддавалися дії гіпергідратації важкого ступеню, визначив подальше збільшення води в органі порівняно з інтактними тваринами. Так, вміст води підвищився на 27,3% ($p < 0,01$). Вміст калію, натрію, свинцю збільшено відповідно на 33,2%, 35,8%, 31,2 % ($p < 0,05$). Одночасно відмічено зниження вмісту кальцію на 28,8%, міді – на 28,7%, марганцю – на 51,4 %, цинку – на 29,6% ($p < 0,05$), заліза – на 39,8% ($p < 0,01$). Кількість неорганічних речовин збільшена на 51,4% ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою тварин, а кількість органічних речовин зменшена на 4,2% ($p > 0,5$).

У піддослідній групі зрілих тварин, що піддавалися впливу гіпергідрії легкого ступеню, показало збільшення вмісту води на 10,6%, калію – на 10,4%, натрію – на 11,3% ($p < 0,05$), свинцю – на 4,2% ($p > 0,5$). В той же час відмічено зниження вмісту кальцію на 18,7% ($p < 0,05$), міді – на 12,2 %, марганцю – на 16,7%, цинку – на 4,8% ($p > 0,5$), заліза – на 15,6% ($p < 0,05$). Загальна кількість мінеральних речовин зросла на 25,8% ($p < 0,05$), а органічних речовин знижена на 3,6% ($p > 0,5$).

У експериментальній групі тварин зрілого віку, що піддавалися впливу гіпергідратації середнього ступеню, значно змінився хімічний склад печінки. Так, має місце гіпергідрія органа – вміст води в печінці підвищився на 17,4% ($p < 0,05$). Збільшений вміст калію в печінці на 18,7 %, натрію – на 19,8%, свинцю – на 16,3% ($p < 0,05$). Але поруч з тим відмічено зниження кальцію на 22,1%, міді – на 19,2%, марганцю – на 33,8%, цинку – на 11,6%, заліза – на 21,7% ($p < 0,05$). Загальна кількість мінеральних речовин зросла на 41,1% ($p < 0,05$), а органічних

знижена на 5,7% ($p > 0,5$).

Дослідження хімічного складу печінки зрілих щурів, що отримували дію гіпергідрії важкого ступеню, показало подальше збільшення вологості на 23,4% ($p < 0,01$) у порівнянні з інтактною групою тварин, а також зростання вмісту калію на 29,7%, натрію – на 31,3%, свинцю – на 25,1% ($p < 0,05$). Відмічено зменшення у печінці в порівнянні з контрольною групою тварин вмісту кальцію на 27,2% ($p < 0,01$), міді – на 25,3%, марганцю – на 47,9%, цинку – на 23,7% ($p < 0,05$), заліза – на 32,2% ($p < 0,01$). Мінералізація органа підвищена на 49,6% ($p < 0,05$), а кількість органічних речовин знижена на 6,9% ($p > 0,5$).

У піддослідній групі тварин старечого віку, що піддавалися гіпергідрії легкого ступеню, також змінився вміст хімічних елементів у печінці. Спостерігається збільшення концентрації калію на 7,7% у порівнянні з інтактною групою, натрію – на 9,5%, свинцю – на 3,1% ($p > 0,5$). Одночасно відмічено зниження вмісту кальцію – на 17,1% ($p < 0,05$), міді – на 8,7%, марганцю – на 11,9%, цинку – на 2,6%, заліза – на 12,9% ($p > 0,5$). Кількість мінеральних речовин зросла на 24,7%, вологість печінки підвищилася на 8,7%, а кількість органічних речовин знижена на 6,8% ($p < 0,05$).

При гіпергідратації середнього ступеню змінюється мінеральний метаболізм печінки щурів старечого віку ще більш суттєво. Відмічено достовірне посилення загальної мінералізації і гіпергідратації органа. Так, кількість неорганічних речовин збільшилася на 30,5%, а вологість – на 12,5% ($p < 0,05$). У порівнянні з контролем посилено виведення біологічно активних елементів. Отже, концентрація марганцю знижена на 19,7%, цинку – на 6,1%, міді – на 14,9%, кальцію – на 19,3%, заліза – на 17,5% ($p < 0,05$). В той же час спостерігається підвищення вмісту калію на 12,1%, натрію – на 14,9%, свинцю – на 5,8% ($p < 0,05$). Кількість органічних речовин знижена на 8,4% ($p < 0,05$).

Виявлені значні зміни в хімічному складі печінки щурів старечого віку при гіпергідрії важкого ступеню. Вологість органу збільшилася на 19,5%, а кількість мінеральних сполук – на 47,8% ($p < 0,05$). Кількість органічних речовин знижена на 13,2% ($p < 0,05$). Спостерігається подальше зниження марганцю на 35,3%, цинку – на 15,7%, міді – на 20,3%, кальцію – на 23,3%, заліза – на 25,4% у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Поруч з тим відмічено збільшення вмісту калію на 22,6%, натрію – на 23,3%, свинцю – на 17,7% ($p < 0,05$).

Отже, найбільші зміни у хімічному складі печінки виявлені у групі молодих щурів, які підлягали дії гіпергідратації важкого ступеню, а найменші – у щурів старечого віку, що мали вплив гіпергідрії легкого ступеню. В наступному експерименті підтверджена протекторна дія мексидолу у піддослідній групі молодих тварин на тлі гіпергідрії

важкого ступеню. При визначенні хімічного складу печінки молодих щурів групи Г3+К спостерігається збільшення вмісту калію на 17,3%, натрію – на 19,8%, свинцю – на 1,8% ($p > 0,5$). Одночасно відмічено зменшення кількості кальцію на 12,7%, міді – на 7,7%, марганцю – на 16,5%, цинку – на 8,3%, заліза – на 15,5% ($p < 0,05$). Вміст води збільшився на 9%, а неорганічних речовин – на 13% ($p < 0,05$). Всі ці дані наведені у порівнянні з контрольною групою тварин і значно менші, ніж у групі тварин Г3.

При дослідженні хімічного складу печінки зрілих щурів експериментальної групи Г3+К також підтверджена протекторна дія мексидолу. Так, визначено збільшення вмісту калію на 14,3%, натрію на 13,4%, свинцю на 1,4% ($p > 0,5$). Відмічено достовірне збільшення води на 7,9%, а також зменшення вмісту кальцію на 10,3%, міді на 1,7%, марганцю на 9,2%, цинку на 5,4%, заліза на 11,0% ($p < 0,05$). Вміст неорганічних речовин збільшений на 10,3% ($p < 0,05$). Всі ці дані наведені порівняно з відповідною контрольною групою тварин і є значно меншими, ніж у групі тварин Г3.

У печінці щурів старечого віку, що отримували вплив гіпергідрії важкого ступеню на тлі застосування мексидолу (Г3+К), також підтверджена протекторна дія цього препарату, але менш виражена.

Так, відмічено збільшення кількості води на 12,8% ($p > 0,5$). У порівнянні з контролем збільшений вміст калію на 19,9%, натрію на 20,8%, свинцю на 5,4% ($p > 0,5$). Вміст кальцію зменшено на 13,3%, міді – на 9,5%, марганцю – на 19,3%, цинку – на 13,6%, заліза – на 18,1% ($p < 0,05$). Кількість неорганічних речовин зменшилася на 23,7% ($p > 0,5$). Всі ці дані наведені порівняно контрольною групою тварин і є дещо меншими, ніж у групі тварин Г3.

Виходячи з отриманих нами даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим та клінічно перспективним використання мексидолу як гепатопротектора при гіпергідратаційних ушкодженнях печінки.

ВИСНОВКИ

1. Найбільші зміни хімічного складу печінки відбулися у групі молодих щурів, що отримували вплив гіпергідрії важкого ступеню, дещо меншими є зміни в групах зрілих тварин на тлі гіпергідратації важкого ступеню та молодих щурів на тлі гіпергідрії середнього ступеню.

2. Найменші зміни хімічного складу печінки спостерігаються в групі щурів старечого віку, що мали вплив гіпергідрії легкого ступеню, а також у групі зрілих щурів на тлі гіпергідрії легкого ступеню та у групі тварин старечого віку під впливом гіпергідратації середнього ступеню.

3. Антиоксидант мексидол значно зменшує ушкоджуючу дію гіпергідрії важкого ступеню на печінку щурів зрілого, молодого і старечого віку, що

підтверджено меншими змінами хімічного складу печінки у групах тварин ГЗ+К порівняно з групами тварин ГЗ.

Перспективним є, на нашу думку, подальше дослідження макро- і мікроелементів печінки при гіпергідратаційних порушеннях водно-солевого обміну організму та пошук інших гепатопротекторів для усунення можливих змін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул, 1972. – 199 с.
2. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія та гематологія. – 2000. - №1. – С.17-20.
3. Дзеранова Л. Минирин в лечении водно-электролитных нарушений / Л. Дзеранова // Врач. – 2003. - №6. – С. 47-51.
4. Зайцев В.М. Прикладная математическая статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – С – Пб.: ФОЛИАНТ, 2003. – 429 с.
5. Западнюк В.И. Лабораторные животные / В.И. Западнюк, И.П. Западнюк, Е.А. Захария. – К.: Выща школа, 1985. – 385 с.
6. Ивашкин В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шупельникова // Болезни органов пищеварения. – 2003. - №2. – С. 41-45.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
8. Паламарчук О.В. Морфофункціональні зв'язки в процесі фармакологічної корекції при токсичних ураженнях печінки / О.В. Паламарчук // Вісник морфології. – 2002. - №8. – С. 73-78.
9. Пентюк А.А. Поражение печени ксенобиотиками / А.А. Пентюк, Л.В. Мороз, О.В. Паламарчук // Современные проблемы токсикологии. – 2001. - №2. – С. 8-16.
10. Природные антиоксиданты – как гепатопротекторы / Н.Д.Бунятан, О.А.Герасимова, Т.С. Сахарова, Л.В. Яковлева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – Т. 62, №2. – С. 64-67.
11. Argenti D. A pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of desmopressin administered as whole, chewed and crushed tablets, and as an oral solution / D. Argenti, D. Ireland, D.L. Heald // J. Urol. – 2001. – May; 165(5). – P. 1446-1451.
12. Brechignac F. Protection of the environment: haf to position radioprotection in on ecological risk assesment perspective / F. Brechignac // Sci Total Environ. – 2003. - №307. – P. 35-54.
13. Zoccali C. Arterial pressure components and cardiovascular risk in end-stage renal disease. / C. Zoccali // Nephrol Dial Transplant – 2003. V. 18. – P. 249-252.