

УДК 612.35:612.36:612.015.81:577.175.4

© Ж.В. Картифузова, Є.М. Решетник, С.І. Павлович, 2012.

ВПЛИВ ОПОЇДІВ НА ГІСТОСТРУКТУРУ ПЕЧІНКИ ТА ВМІСТ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АЛКОГОЛЬНОМУ ГЕПАТИТІ У ЩУРІВ

Ж. В. Картифузова¹, Є. М. Решетник¹, С. І. Павлович²

¹Навчально-науковий центр "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка, кафедра фізіології людини і тварин (зав. – д. б. н., проф. М.Ю. Макачук), ²Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, м.Київ.

THE INFLUENCE OF OPIOIDS ON HISTOLOGICAL LIVER STRUCTURE AND THYROID HORMONE CONCENTRATION IN THE BLOOD IN RATS WITH EXPERIMENTAL ALCOHOLIC HEPATITIS
Zh.V. Kartifuzova, E. M. Reshetnik, S.I. Pavlovych

SUMMARY

Dalargin stimulates reparative processes in the liver and increases the concentration of T_3 and T_4 in the blood in rats with experimental alcoholic hepatitis. Thus, dalargin affects on the liver in experimental alcoholic hepatitis conditions including its influence on the concentration of thyroid hormones in the organism. Naloxone partially prevents the destructive effects of ethanol on the liver tissue, as well as alters the content of T_3 in the blood of rats with experimental alcoholic hepatitis.

ВЛИЯНИЕ ОПИОИДОВ НА ГИСТОСТРУКТУРУ ПЕЧЕНИ И СОДЕРЖАНИЕ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В СЫРОВАТКЕ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АЛКОГОЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ У КРЫС

Ж. В. Картифузова, Е. Н. Решетник, С. И. Павлович

РЕЗЮМЕ

В експериментах на крысах с алкогольным гепатитом выявлено, что даларгин стимулирует репаративные процессы в печени и увеличивает концентрацию T_3 и T_{4cb} в крови. Таким образом, эффекты даларина на состояние печени в условиях алкогольного поражения могут быть связаны, в том числе, с его действием на содержание в организме тиреоидных гормонов. Налоксон частично предотвращает деструктивные изменения влияния этанола на ткань печени, а также изменяет содержание в крови крыс T_3 .

Ключові слова: даларгін, налоксон, алкогольний гепатит, гістоструктура печінки, тиреоїдні гормони.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Етаноліндуковані ураження гепатобіліарної системи та сполучені з ними непрацездатність і смертність лишаються серйозною медичною проблемою в Україні та світі [1, 7, 8]. Необхідність з'ясування механізмів розвитку алкогольного ураження печінки та пошук ефективних методів його корекції обумовлюють актуальність дослідження розвитку алкогольної хвороби в умовах експерименту. Встановлено, що опіоїдні пептиди усувають пригнічуючий вплив етанолу на жовчосекреторну функцію печінки у щурів [13], змінюють вміст у крові тиреоїдних гормонів [15], які є одними із регуляторів жовчоутворення [3]. Оpubліковані суперечливі дані, що вказують на відсутність кореляції між рівнем сироваткового трийодтироніну (T_3) із патологічними змінами печінки [9, 10] та на той факт, що гостре запальне ураження печінки супроводжується зниженням концентрації в крові тироксину (T_4) та трийодтироніну з одночасним підвищенням вмісту в ній β -ендорфіну [11]. Виходячи з вищезазначеного метою роботи було гістологічне дослідження печінки та вмісту тиреоїдних гормонів у сироватці крові щурів при експериментальному алкогольному гепатиті в умовах курсового введення опіоїдів.

Досліди проведені на білих щурах (самцях) масою 200-230 г. Моделювання експериментального алкогольного гепатиту печінки здійснювали за методикою [6]. Опіоїдний гексапептид даларгін ("Біолек", Україна) у дозі 10 мг/кг вводився тваринам внутрішньочеревно щоденно разом із внутрішньошлунковим введенням води (7 мл/кг) або етанолу (40%) (7 мл/кг) протягом тижня. Блокатор опіоїдних рецепторів налоксон (Sigma, США, 100 мг/кг) вводився щурам за тією ж схемою, що і даларгін.

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 [2].

Визначення тиреоїдних гормонів ($T_{4вільн.}$ і T_3) у сироватці крові піддослідних тварин проведено методом імуноферментного аналізу. Для ІФА використано тест-системи HUMAN, Germany.

Статистична обробка результатів експериментів здійснена за допомогою пакету програм STATISTICA 6.0 (фірма Stat Soft, USA). Вірогідними вважалися відмінності між даними при $p < 0,05$ [4].

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гістологічне дослідження показало, що за умов тижневого введення 40%-го розчину етанолу (7 мл/кг, щоденно) ексудативні, дистрофічні та проліферативні зміни у паренхімі печінки відповідали морфологічній картині гепатиту. А саме, спостерігалися дисциркуляторні порушення з розширенням та повнокрів'ям судин, периваскулярними набряками. Виявлялася проліферація та гіпертрофія зірчастих ретикулоендотеліоцитів, розширення навколосинусоїдальних просторів, зерниста, а місцями вакуольна дистрофія гепатоцитів. Такі зміни були більш характерними для портальних зон печінки. Зустрічалися окремі гепатоцити із ознаками жирової дистрофії. Місцями реєструвалися локуси з цитолізмом та некробіозом гепатоцитів, незначні лімфогістіоцитарні інфільтрати з домішками поодиноких поліморфноядерних лейкоцитів, еозинофілів та плазмочитів. Про порушення мікроциркуляції свідчило також зменшення діаметру капілярів центролобулярної зони печінки у алкоголізованих щурів порівняно з тваринами контрольної групи.

Внутрішньочеревне введення впродовж тижня синтетичного опіоїдного пептиду даларгіну

викликало незначний набряк паренхіми печінки та дистрофічні зміни окремих гепатоцитів і помірну лімфогістіоцитарну інфільтрацію. У щурів, які зазнали спільного впливу етанолу і даларгіну, виявлялося незначне зменшення ураження печінки, порівняно із етанолом. Реєструвалося збільшення кількості двоядерних та багатоядерних гепатоцитів, а також клітин, які ділилися мітотично, що свідчило про посилення регенераторних процесів у печінці при курсовому введенні даларгіну щурам із експериментальним алкогольним гепатитом.

При гістологічному дослідженні тканини печінки тварин, яким впродовж тижня внутрішньочеревно вводили налоксон, виявлялася незначна білкова дистрофія гепатоцитів та гіпертрофія і проліферація зірчастих ретикулоендотеліоцитів, тоді як жирова інфільтрація була майже відсутня. У перипортальній зоні відзначалися поодинокі лімфогістіоцитарні інфільтрати. У щурів, яким вводили антагоніст опіоїдних рецепторів на тлі тижневого етанолового навантаження, відмічалось зменшення дистрофічних та дисциркуляторних змін у тканині печінки, а також менш численною була лімфогістіоцитарна інфільтрація паренхіми. Некротичні зміни, характерні для алкогольного гепатиту, не виявлялися.

Визначення вмісту у сироватці крові $T_{4\text{вільн.}}$ і T_3 у тварин із експериментальним алкогольним ураженням печінки показало значне збільшення концентрації $T_{4\text{вільн.}}$ і T_3 під впливом даларгіну порівняно із контролем (таблиця 1).

Таблиця 1

Вміст у сироватці крові $T_{4\text{вільн.}}$ (нг/дл) і T_3 (нг/мл) у щурів із експериментальним алкогольним гепатитом при дії даларгіну і налоксону $M \pm StD$, $n=25$

Тиреоїдні гормони сироватки крові щурів	контроль	вода+ даларгін	етанол+ даларгін	вода+ налоксон	етанол+ налоксон
$T_{4\text{вільн.}}$	1,34±0,21	1,66±0,34	1,79±0,36*	1,35±0,21	1,18±0,15
T_3	46,87±8,49	70,15±4,97***	87,74±24,26**	91,72±5,46***	88,85±9,08***

Примітки: *- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ – щодо контролю.

Курсове навантаження щурів налоксоном із одночасним введенням їм етанолу викликало лише зростання концентрації T_3 у сироватці крові тварин (таблиця 1). Разом з тим, не виявлено статистично значимих змін між показниками вмісту $T_{4\text{вільн.}}$ і T_3 крові між такими групами тварин як із введенням етанолу з тижневим навантаженням даларгіном та при застосуванні блокатора і введенні етанолу (таблиця 1).

Таким чином, результати гістологічних досліджень свідчать про значні морфологічні зміни як мікроциркуляторного русла, так і паренхіми печінки у щурів із експериментальним алкогольним ураженням. Істотний вплив даларгіну як агоніста опіоїдних рецепторів полягав, на нашу думку, у посиленні регенеративних процесів у печінці. Цей

факт узгоджується з даними літератури, за якими використання синтетичного опіоїдного гексапептиду даларгіну, як медичного препарату, обґрунтовується його цитопротективними та репаративними властивостями при ушкодженні тканин органів травного каналу, а також мембраностабілізуючою дією на гепатоцити [5]. Збільшення вмісту T_3 і $T_{4\text{вільн.}}$ у крові щурів під впливом даларгіну свідчить про те, що його ефекти щодо стану печінки в умовах алкогольного ураження можуть бути пов'язані із дією на вміст у організмі піддослідних тварин тиреоїдних гормонів, секреція яких змінюється при алкогольній хворобі печінки [12].

Суттєва дія налоксону виявляється у зменшенні гістоструктурних та дисциркуляторних порушень у

тканині печінки та у відсутності некротичних змін, характерних для алкогольного гепатиту. Ці отримані нами дані пояснюють встановлений факт, що антагоністи опіоїдних рецепторів зменшують експериментальну інтоксикацію, викликану етанолом [14].

ВИСНОВКИ

1. Агоніст опіоїдних рецепторів даларгін стимулює регенеративні процеси у печінці в умовах експериментального алкогольного гепатиту. Ефекти даларгину щодо стану печінки в умовах алкогольного ураження можуть бути пов'язані, зокрема, із його дією на вміст у організмі піддослідних тварин тиреоїдних гормонів.

2. Налоксон певною мірою запобігає розвитку деструктивних наслідків впливу етанолу на тканину печінки. Ефекти налоксону на стан печінки можуть бути пов'язані в тому числі із його дією на вміст у крові експериментальних тварин трийодтироніну, як при курсовому введенні лише самого блокатора, так і при його застосуванні впродовж моделювання експериментального алкогольного ураження печінки у щурів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О. Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – №6 (32). – С. 4–8.

2. 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.

3. Горенко З. А. Вплив тироксину на жовчоутворювальну функцію печінки: автореф. дис... канд. біол. наук. – К., 2004. – 17 с.

4. Климовский В. Г. Применение математической статистики в медико-биологических исследованиях / В. Г. Климовский – Донецк, 2004. – 215с.

5. Курзанов А. Н. Лиганды опиоидных рецепторов в ракурсе клинической гастроэнтерологии / А. Н. Курзанов // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – №6.

6. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной,

холеспазмолитической, холелитазной и гепатопротектарной активности новых лекарственных средств / С. М. Дроговоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. – К.: ФКМЗ Украины, 1994. – 46с.

7. Харченко Н.В. Современные взгляды на проблему алкогольной болезни печени / Н. В. Харченко, Е. В. Родонежская // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 4 (18). – С.5–11.

8. Day C. Alcoholic liver diseases / C. Day // Ceska a slovenska gastroenterology and hepatology. – 2006. – V. 60, № 1. – P.67–70.

9. Hegedus L. Decreased thyroid gland volume in alcoholic cirrhosis of the liver / L. Hegedus // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism – 1984. – V.58, № 5. – P.930-933.

10. Hegedus L. Independent effects of liver disease and chronic alcoholism on thyroid function and size: the possibility of a toxic effect of alcohol on the thyroid gland / L. Hegedus, N. Rasmussen, V. Ravn [et al] // Metabolism. – 1988. – V.37, № 3. – P.229-33.

11. Kostopanagiotou G. Thyroid hormones alterations during acute liver failure: possible underlying mechanisms and consequences / G. Kostopanagiotou, K. Kalimeris, I. Mourouzis [et al] // Endocrine. – 2009. – V.36 (2). – P.198-204.

12. Ozsoy S. Thyroid function in early and late alcohol withdrawal: relationship with aggression, family history, and onset age of alcoholism / S. Ozsoy, E. Esel, H. Basri Izgi, S. Sofuoglu // Alcohol and alcoholism. – 2006. – V.41, № 5. – P.515-521.

13. Reshetnik E.M. Bile formation and changes in its characteristics under the enkephalins action in experimental alcohol hepatitis conditions / E. M. Reshetnik, Zh. V. Kartifuzova, O. M. Dolgova, S. P. Veselsky // Regulatory Peptides. – 2010. – V.164, Issue 1. – P.46.

14. Sinclair J. D. Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in treatment of alcoholism / J. D. Sinclair // Alcohol & Alcoholism. – 2001. – V.36, №1. – P.2-10.

15. Vuong C. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems / C. Vuong, S. Van Uum, L. O'Dell [et al] // Endocrine reviews. – 2010. – V.31, №1. – P.98-132.