



УДК: 612.129+615.099.616-092.4

## ПОКАЗАТЕЛИ ПИГМЕНТООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

**А.С. ЛЫСЕНКО**  
**В.В. ОСАДЧИЙ**  
**А.А. ВИНОГРАДОВ**

*ГУ «Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко», Украина*

*e-mail: alexanvin@yandex.ru*

На крысах изучены показатели пигментообразующей функции печени при токсическом гепатите. Установлено, что изменение уровня общего билирубина происходило неравномерно, а соотношение между его прямой и непрямой фракцией было относительно постоянным. На 5-е и 25-е сутки эксперимента отмечалось увеличение его уровня. Это свидетельствовало о нарушении оттока желчи, как отображении билиарных проявлений интоксикации

Ключевые слова: токсический гепатит, билирубин.

В последнее время в большинстве развитых стран регистрируется увеличение заболеваний органов и систем организма человека, вызванных действием ксенобиотиков. В частности, это относится к поражениям печени и поджелудочной железы. Это связано с тем, что большинство ксенобиотиков имеют высокую гепатотоксичность. К ним относят производственные токсиканты, природные соединения и лекарственные средства [7]. По данным А. И. Арчакова и И.И. Карузиной (1998), около 8000 ксенобиотиков и более 200 лекарственных препаратов способны вызывать гепатотоксические эффекты [3]. Ежегодно более 1 млн человек страдают от побочных эффектов фармакотерапии. Около 180 тысяч из них умирают от осложнений, связанных с развитием печеночной недостаточности или острого панкреатита с исходом в панкреонекроз [11].

В этой связи исследования, направленные на изучение механизмов адаптации печени и поджелудочной железы к действию ксенобиотиков, являются актуальной проблемой практической и теоретической медицины [14, 15]. В большинстве научных исследований в качестве аналога ксенобиотиков в последнее время широко используется хлороформ [5, 9, 13]. Хлороформ обладает выраженными гепатотоксическими свойствами [1] и при попадании в организм, в первую очередь, вызывает нарушение всех видов обмена в печени.

Важность роли печени в пигментном обмене также трудно переоценить. Она участвует в образовании конъюгации и экскреции билирубина, который образуется в клетках ретикулоэндотелиальной системы печени в результате катаболизма геминовой части гемоглобина и других гемсодержащих белков [4].

При поражениях печени в гепатоцитах нарушается процесс конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой, сопровождающийся регургитацией желчи обратно в синусоиды. Это связано с некрозом печеночных клеток, закупоркой внутрипеченочных желчных канальцев густой желчью в результате деструкции и воспаления, а также нарушением их проницаемости. Такая ситуация ведет к повышению уровня связанного билирубина в крови. Последний может подавлять внутриклеточные процессы биологического окисления, в основе которых лежит угнетение тканевого дыхания митохондрий и сопряженного с ним окислительного фосфорилирования, ингибирующий эффект билирубина нарастает параллельно повышению его содержания [8].

На сегодняшний день эти вопросы остаются актуальными и требующими дополнительного изучения механизмов адаптации печени к действию ксенобиотиков, в частности в условиях острой и хронической хлороформной интоксикации.

### **Цель исследования.**

Изучение пигментообразующей функции печени при хлороформной интоксикации. Данная работа является частью научно-исследовательской работы Луганского национального педагогического университета имени Тараса Шевченко под номером государственной регистрации 01980002641 «Механизмы адаптации к факторам окружающей среды».

### **Материал и методы исследования.**

Настоящее исследование выполнено на 35 белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 280-320 г в осенне-зимний период. В контрольную группу вошло 5 интактных животных. У животных опытной группы моделировали токсический гепатит с экспозицией 5, 10, 15, 20 и 25 суток.



Токсический гепатит моделировали путем одноразового перегревания животных в течение 20 мин в воздушном термостате с искусственной вентиляцией при температуре воздуха 45°C [6]. После перегревания животным в течение 20 суток 2 раза в неделю подкожно вводили хлороформ на оливковом масле из расчета 0,3 мл 80% раствора на 100 граммов массы животного.

Животные содержались в условиях вивария кафедры анатомии, физиологии человека и животных ГУ «Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко» на стандартном рационе. Уход за животными (включая анестезию и эвтаназию) осуществляли с соблюдением биоэтики согласно имеющимся приказам, которые регламентируют организацию работы с использованием экспериментальных животных. Были соблюдены принципы «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [10], а также положения «Общих принципов экспериментов на животных», одобренные «Первым национальным конгрессом по биоэтике» (Киев, 2001).

Определение уровня билирубина проводили методом Йендрашика [13] в модификации Московского НИИ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана [12]. Использовали готовый биохимический набор.

Цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с применением компьютерной программы Excel.

**Результаты исследования и их обсуждение.** До начала эксперимента исходный уровень общего билирубина составлял  $7,1 \pm 1,65$  мкмоль/л, прямого билирубина –  $0,5 \pm 0,10$  мкмоль/л, а непрямого билирубина –  $5,9 \pm 0,90$  мкмоль/л.

На 5-е сутки эксперимента уровень общего билирубина повышался в сравнении с исходным показателем в  $2,272 \pm 0,086$  раза при  $p < 0,05$ . Уровень прямого билирубина повышался в  $4,012 \pm 0,122$  раза при  $p < 0,01$ , а уровень непрямого билирубина – в  $2,316 \pm 0,127$  раза при  $p < 0,01$  (табл.).

Таблица

**Показатели пигментообразующей функции печени при токсическом гепатите (мкмоль/л)**

	Общий билирубин	Прямой билирубин	Непрямой билирубин
Интактные	$7,1 \pm 1,65$	$0,5 \pm 0,10$	$5,9 \pm 0,90^{***}$
5 сутки	$16,5 \pm 2,90^{***}$	$2,3 \pm 0,30^{***}$	$14,2 \pm 2,60^{**}$
10 сутки	$7,9 \pm 1,15^{***}$	$0,9 \pm 0,40^{**}$	$6,9 \pm 0,90^{***}$
15 сутки	$8,1 \pm 2,85^{**}$	$1,0 \pm 0,55^*$	$7,1 \pm 2,30^{**}$
20 сутки	$6,5 \pm 1,60^{**}$	$2,0 \pm 0,30^{**}$	$4,4 \pm 1,55^{**}$
25 сутки	$17,9 \pm 1,95^{***}$	$3,3 \pm 0,85^{**}$	$14,6 \pm 1,60^{***}$

\* –  $p < 0,1$ ; \*\* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,01$ .

После 10-суточной экспозиции эксперимента уровень общего билирубина повышался относительно исходного показателя в  $1,096 \pm 0,032$  раза при  $p < 0,01$ , но понижался в сравнении с 5-суточным показателем в  $1,820 \pm 0,112$  раза при  $p < 0,05$ . Уровень прямого билирубина повышался в сравнении с исходным показателем в  $1,792 \pm 0,122$  раза при  $p < 0,01$ , а в сравнении с предыдущим показателем – понижался в  $2,465 \pm 0,106$  раза при  $p < 0,05$ . Уровень непрямого билирубина по отношению к исходным данным повышался в  $1,154 \pm 0,079$  раза при  $p < 0,01$  и понижался в сравнении с 5-суточным показателем в  $2,023 \pm 0,024$  раза при  $p < 0,01$  (табл.).

Через 15 суток от начала эксперимента уровень общего билирубина повышался относительно исходного показателя в  $1,131 \pm 0,044$  раза при  $p < 0,05$ , а в сравнении с 10-суточным показателем – в  $1,021 \pm 0,007$  раза при  $p < 0,05$ . Уровень прямого билирубина превышал исходный показатель в  $1,978 \pm 0,522$  раза при  $p < 0,1$ , а предыдущий показатель – в  $1,092 \pm 0,086$  раза при  $p < 0,1$ . Уровень непрямого билирубина по отношению к исходным данным повышался в  $1,189 \pm 0,054$  раза при  $p < 0,05$ , а в сравнении с 10-суточным показателем – в  $1,021 \pm 0,007$  раза при  $p < 0,05$  (табл.).

После 20-суточной экспозиции эксперимента уровень общего билирубина относительно исходного показателя понижал в  $1,084 \pm 0,027$  раза при  $p < 0,05$ , а в сравнении с 15-суточным показателем – в  $1,233 \pm 0,071$  раза при  $p < 0,05$ . Уровень прямого билирубина повышался в сравнении с исходным показателем в  $3,967 \pm 1,085$  раза при  $p < 0,01$ , а в сравнении с предыдущим показателем – в  $1,944 \pm 0,237$  раза при  $p < 0,05$ . Уровень непрямого билирубина понижался в сравнении с исходными данными в  $1,307 \pm 0,099$  раза при  $p < 0,05$ , а в сравнении с 15-суточным показателем – в  $1,598 \pm 0,145$  раза при  $p < 0,05$  (табл.).

На 25-е сутки от начала эксперимента уровень общего билирубина повышался относительно исходного показателя в  $2,347 \pm 0,965$  раза при  $p < 0,05$ , а в сравнении с 20-суточным показателем – в  $2,732 \pm 0,587$  раза при  $p < 0,001$ . Уровень прямого билирубина повышался в сравнении с исходным в  $6,452 \pm 2,075$  раза при  $p < 0,05$ , а в сравнении с предыдущим показателем – в  $1,622 \pm 0,132$  раза при  $p < 0,05$ . Уровень непрямого билирубина в сравнении с исходными данными



ми повышался в  $2,475 \pm 0,891$  раза при  $p < 0,001$ , а в сравнении с 20-суточным показателем – в  $3,302 \pm 0,977$  раза при  $p < 0,001$  (табл.).

Изменение уровня общего билирубина происходило неравномерно, а отношение между его прямой и непрямой фракцией было относительно постоянным: у животных контрольной группы  $14,21 \pm 2,34$  и  $1,20 \pm 0,35$ , а в опытной группе животных –  $6,54 \pm 1,77$  и  $1,13 \pm 0,05$  соответственно. Коэффициент корреляции ( $R_{xy}$ ) и его ошибка ( $r$ ) указывали на обратную, сильную и достоверную связь изменения уровня прямого и непрямого билирубина от динамики уровня общего билирубина –  $R_{xy} \pm r = -0,929 \pm 0,079$  при  $p < 0,001$ .

#### **Выводы.**

В условиях токсического гепатита происходили грубые изменения пигментообразующей функции печени. Уровень общего билирубина повышался на 5-е и 25-е сутки эксперимента, но на 10, 15 и 20-е сутки он резко понижался. При этом отношение к уровню прямого и непрямого билирубина было ниже, чем у животных контрольной группы, что указывало на дестабилизацию пигментообразующей функции печени.

В перспективе дальнейших исследований целесообразно сопоставить полученные данные с другими показателями, отражающими функциональное состояние печени (определение активности антиоксидантной системы, показателей биохимических маркеров печеночной патологии, проведение гистологических исследований и определение параметров портальной гемодинамики).

#### **Литература**

1. Абдуллаев, Н. Х. Печень при интоксикациях гепатотропными ядами / Н. Х. Абдуллаев, Х. Я. Каримов, – Ташкент : Медицина, 1989. – 96 с.
2. Акинчиц, М. А. Модификация унифицированного метода определения билирубина в сыворотке крови / М. А. Акинчиц, Н. А. Павловская // Лабораторное дело. – 1986. – № 12. – С. 727 – 730.
3. Арчаков, А. И. Окисление чужеродных соединений и проблемы токсикологии / А. И. Арчаков, И. И. Карузина // Вестн. АМН СССР. – 1988. – № 1. – С. 14-24.
4. Белокуров, Ю. И. Клиника и лечение острой печеночной недостаточности / Ю. И. Белокуров, В.В. Рыбачков. – Ярославль, 1982. – 95с.
5. Губский, Ю. И. Коррекция химического поражения печени / Ю. И. Губский. – Киев : Здоровье 1989. – 166 с.
6. Дрель, В. Ф. Спосіб моделювання цирозу печінки в лабораторних тваринах / В. Ф. Дрель // Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. – 2012. – № 8 (243). – С. 45-49.
7. Куценко, С. А. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник / [С. А. Куценко, Н. В. Бутомо, А. Н. Гребенюк]. – СПб : Фолиант, 2004. – 528 с.
8. Михайлов, В.В. Основы патологической физиологии: Руководство для врачей / В.В. Михайлов. – Москва : Медицина, 2001. – 704 с.
9. Мышкин, В. А. Экспериментальная коррекция постинтоксикационных нарушений / В. А. Мышкин, Д. А. Еникеев. – Уфа, 2005. – 349 с.
10. European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
11. Holland, E. G. Drug-induced disorders / E. G. Holland, F. V. Degruy // Am. Fam. Physician. – 1997. – Vol. 56 (7). – P. 1781-1792.
12. Jendrassik, L. Photometrische Methoden zur Bestimmung des Blubilirubins / L. Jendrassik, P. Grof. // Biochem. Z. – 1938. – Vol. 297. – P. 81-89.
13. Kaplowitz, M. D. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury // Semin. Liver Dis. – 2002 (4). – P. 137-144.
14. Lewis, J. H. Drug-induced liver disease / J. H. Lewis, H. J. Zimmerman // Med. Clin. North. Am. – 1989. – Vol. 73 (4). – P. 775-792.
15. Zimmerman, H. J. Toxic and drug-induced hepatitis Text / H. J. Zimmerman, W. C. Maddrey // Diseases of the liver. – 1993. – P. 707-783.

### **CHOLOGENIC INDICATORS OF LIVER FUNCTION AT TOXICALLY HEPATITIS**

**A.S. LYSENKO, V.V. OSADCHYI  
A.A. VINOZADOV**

*Lugansk Taras Shevchenko  
national university,  
Ukraine*

*e-mail: alexanvin@yandex.ru*

Chologenic indicators of liver function at toxically hepatitis were studied in rats. It was found that the change of the total bilirubin level was uneven, and the ratio between its direct and indirect fraction was relatively constant. On the 5th and 25th day of the experiment an increase was shown in the levels of total bilirubin; this may indicate some violation of the outflow of bile, as the mapping of biliary symptoms of intoxication.

Key words: toxically hepatitis, bilirubin.