УДК 615.011+615.362.076.:577.115

СТИМУЛЮВАННЯ ПІГМЕНТОУТВОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ ФОСФОЛІПІДОВМІСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ ЗА РОЗВИТКУ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

В. А. Грищенко, *В. А. Томчук*, *О. М. Литвиненко*

Національний університет біоресурсів і природокористування України

Застосування щурам, хворим на експериментальний токсичний гепатит, різних за походженням фосфоліпідовмісних засобів значно поліпшує кількісні характеристики білірубіну та його похідних у крові, печінці, вмісті кишечнику та калі. Однак повне відновлення величин показників пігментного обміну відмічається при застосуванні хворим тваринам БАД FLP-MD.

Ключові слова: ЩУРИ, ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ, БІЛІРУБІН ТА ЙОГО ПОХІДНІ, КРОВ, ПЕЧІНКА, ВМІСТ КИШЕЧНИКУ, КАЛ

Анатомічне розташування печінки на шляху току крові, який несе поживні речовини від шлунково-кишкового тракту, особливості будови, кровопостачання, специфіка функцій гепатоцитів визначають функціональну діяльність цього органу. Екскреторна функція печінки полягає у виділенні з крові в складі жовчі великої кількості речовин, трансформованих у печінці, що, в свою чергу, забезпечує гомеостаз організму в цілому [1]. До жовчних пігментів належать білірубін і білівердин та їх похідні, які надають жовчі характерного забарвлення. Відомо, що частина білірубіну утворюється не з гемоглобіну зрілих еритроцитів, а з інших джерел. Кістковомозковий ранній білірубін утворюється з гему гемоглобіну, що руйнується в кістковому мозку еритробластів або молодих еритроцитів, які загинули після короткого періоду циркуляції в крові. Джерелом екстраеритроїдного білірубіну можуть бути гемовмісні білки негемоглобінової природи, наприклад, міоглобін, каталаза, триптофанпірролаза, цитохроми тощо. Проте найбільш багатим джерелом порфіринів і гему, не враховуючи еритроцитів, є печінка. Експериментальними дослідженнями встановилено, що пігмент, який утворюється в клітинах ретикулоендотеліальних тканин, не зв'язаний з іншими речовинами. Тому його назвали «некон'югований» (вільний, непрямий) білірубін. У гепатоцитах у результаті кон'югації з глюкуроновою кислотою утворюється новий комплекс — «кон'югований» (зв'язаний, прямий) білірубін [2, 3, 4].

Фосфоліпідовмісні препарати широко використовуються в гепатології як засоби репаративної дії. Вивчали позитивний вплив фосфоліпідів на показники пігментного обміну при моделюванні в щурів токсичної форми гепатиту, незалежно від їх походження [5, 6].

Матеріали і методи

Для проведення експериментальних досліджень використовували білих лабораторних щурів-самців 3-місячного віку з середньою масою тіла 200–220 г, з яких сформували контрольну і дослідні групи по десять щурів у кожній. Тривалість досліду становила 64 доби. На завершенні досліду всіх щурів було декапітовано під ефірним наркозом. Токсичний гепатит викликали шляхом перорального застосування препарату «Диклофенак» у дозі 12,5 мг/кг маси тіла, один раз на добу, впродовж двох тижнів [7]. Після моделювання у щурів медикаментозної форми токсичного гепатиту, впродовж 50 діб тваринам II групи вводили препарат «Есенціале-форте» в дозі 7,1 мг/кг маси тіла, а щурам III групи — розроблену на кафедрі біохімії тварин, якості і безпеки сільськогосподарської продукції імені акад. М. Ф. Гулого БАД FLP-MD [8] (ліпосомальна форма, 1 %-й розчин) репаративної дії в дозі 13,5 мг/кг маси тіла.

Дослідження вмісту білірубіну та його похідних у біологічному матеріалі (цільна кров, печінка, вміст кишечнику, кал) проводили за методом [9].

Результати й обговорення

Моделювання у щурів токсичного гепатиту (І група) супроводжується розвитком суттєвих порушень у пігментному обміні (табл. 1–4). Застосування тваринам ІІ групи препарату «Есенціале-форте» (табл. 1) дещо зменшує тяжкість прояву токсичного гепатиту, однак при цьому залишається підвищеним у крові вміст білірубіну диглюкуроніду — на 55,3 %, без позитивних зрушень залишається рівень сумарної фракції білірубіну моноглюкуроніду+білірубіну моноглюкозиду при одночасному зростанні вмісту окремої фракції білірубіну глюкуроніду — на 54,4 %. У випадку згодовування тваринам ІІІ групи БАД FLP-MD відмічається відновлення в крові кількісних характеристик практично всіх похідних білірубіну, за винятком сумарної фракції білірубіну моноглюкуроніду+білірубіну моноглюкозиду, рівень якої на відміну від попередніх двох груп вірогідно зростає на 26,7 % порівняно з контролем. Це може свідчити про посилення детоксикаційних процесів у печінці та усунення явища холестазу в щурів зазначеної групи.

Таблиця 1

Концентрація білірубіну та його похідних у нативній крові щурів в умовах експерименту, мкМ (M±m, n=10)

Показники	контроль	І група	ІІ група	ІІІ група
Білірубін некон'югований	11,50±0,91	11,32±0,60	10,45±0,32	12,42±0,73
Білірубін сульфат	0,02±0,004	0,04±0,01	0,03±0,003	0,02±0,004
Білірубін Моноглюкуронід	1,03±0,19	1,53±0,18	1,59±0,15*	1,26±0,12
Білірубін моноглюкуронід+білірубін моно глюкозид	0,15±0,01	0,11±0,01*	0,11±0,01*	0,19±0,01*
Білірубін диглюкуронід	0,94±0,07	1,82±0,19*	1,46±0,09*	1,07±0,06

Примітка: * — $p < 0,05$, дані вірогідні порівняно з їх значеннями у тварин контрольної групи (в цій і наступних таблицях)

Корегування структурно-функціональних порушень печінки (табл. 2) за допомогою фосфоліпідовмісних лікувальних засобів не виявило ефективних змін кількісних характеристик похідних білірубіну при застосуванні препарату «Есенціале-форте» і, в протилежність зазначеному, їх відновлення у випадку введення в організм щурів ІІІ групи БАД FLP-MD.

Таблиця 2

Вміст білірубіну та його похідних у печінці щурів в умовах експерименту, мг/% (M±m, n=10)

Показники	контроль	І група	ІІ група	ІІІ група
Білірубін некон'югований	0,33±0,02	0,40±0,04*	0,35±0,03	0,30±0,01
Білірубін сульфат	0,09±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01	0,09±0,01
Білірубін Моноглюкуронід	1,95±0,15	1,57±0,15	1,66±0,12	2,03±0,16
Білірубін моноглюкуронід+білірубін моно глюкозид	0,10±0,01	0,05±0,01*	0,05±0,01*	0,09±0,01
Білірубін диглюкуронід	2,76±0,23	1,70±0,16*	1,60±0,15*	2,89±0,27

При застосуванні щурам ІІ і ІІІ груп відповідно препарату «Есенціале-форте» та БАД FLP-MD (табл. 3) відмічається нормалізація кількісних характеристик досліджуваних показників у вмісті кишечника, що підтверджує відновлення жовчовивідної функції печінки при застосуванні цих терапевтичних засобів.

Таблиця 3

Концентрація білірубіну та його похідних у вмісті порожньої кишки щурів в умовах експерименту, мкг/ 1 мг білка (M±m, n=10)

Показники	контроль	І група	ІІ група	ІІІ група
Білірубін некон'югований	0,12±0,01	0,16±0,01*	0,13±0,02	0,12±0,01
Білірубін сульфат	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01
Білірубін моноглюкуронід	1,02±0,05	0,91±0,05	0,95±0,03	0,99±0,06

Білірубін моноглюкуронід + білірубін моноглюкозид	0,02±0,01	0,02±0,003	0,01±0,002	0,02±0,01
Білірубін диглюкуронід	1,13±0,06	0,76±0,05*	0,96±0,05	1,02±0,08

У калі тварин II групи встановлено вірогідне зменшення вмісту вільного білірубіну — на 28,9 % і білірубіну сульфату — на 35,7 % за одночасного відновлення рівня інших показників (табл. 4). При цьому у щурів III групи спостерігається відновлення кількісних характеристик майже всіх досліджуваних показників поряд з деяким зниженням рівня білірубіну диглюкуроніду — на 27,1 %, що вказує на поліпшення процесів ферментативного перетворення білірубіну за участю анаеробної мікрофлори товстого відділу кишечника на кінцеві продукти пігментного обміну (уробілін і стеркобілін), які виділяються з організму і фарбують калові маси у природний темно-коричневий колір.

Таблиця 4

Вміст білірубіну та його похідних у калі щурів в умовах експерименту, мкг / 1 г сухої маси (M±m, n=10)

Показники	контроль	I група	II група	III група
Білірубін некон'югований	2,73±0,23	1,64±0,17*	1,94±0,12*	2,39±0,22
Білірубін сульфат	3,14±0,10	2,61±0,21*	2,02±0,17*	2,85±0,21
Уробілін + стеркобілін	27,74±2,07	19,56±1,41*	33,65±2,35	23,38±1,32
Білірубін моноглюкуронід	0,32±0,02	0,48±0,03*	0,35±0,02	0,29±0,03
Білірубін диглюкуронід	0,59±0,04	0,72±0,07*	0,61±0,05	0,43±0,04*

Висновки

Отже, застосування лікувальних засобів на основі фосфоліпідів різного походження поліпшує кількісні характеристики показників пігментного обміну за розвитку в щурів експериментального токсичного гепатиту. Проте повне відновлення їх значень відмічається у хворих тварин при застосуванні БАД FLP-MD.

Перспективи подальших досліджень. Сдід було б вивчити вплив застосування лікувальних засобів на основі інших речовин.

V. A. Hryshchenko, V. A. Tomchuk, O. M. Lytvynenko

STIMULATION OF PIGMENT-CREATING LIVER FUNCTION BY PHOSPHOLIPIDS-CONTAINING PREPARATIONS AT TOXIC HEPATITIS DEVELOPMENT

S u m m a r y

Application to rats sick by experimental toxic hepatitis of originally different preparations on the basis of phospholipids considerably improves quantitative indices of bilirubins and its derivatives in blood, liver, content of intestine and excrements. However, marked complete restoration of indexes of pigmental metabolism was at application of zoons of BAD FLP-MD to the patient.

В. А. Грищенко, *В. А. Томчук*, *О. М. Литвиненко*

СТИМУЛИРОВАНИЕ ПИГМЕНТООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ФОСФОЛИПОДОСОДЕРЖАЩИМИ СРЕДСТВАМИ ПРИ РАЗВИТИИ ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

А н н о т а ц и я

Применение больным на экспериментальный токсический гепатит крысам различных по происхождению фосфолиподосодержащих средств значительно улучшает количественные характеристики билирубина и его производных в крови, печени, содержимом кишечника и кале. Однако полное восстановление величин показателей пигментного обмена наблюдается при использовании больным животным БАД FLP-MD.

1. *Покровкий В. М.* Физиология человека / В. М. Покровкий, Г. Ф. Коротько. — М. : Медицина, 2003. — 655 с.

2. *Саратиков А. С.* Желчеобразование и желчегонные средства / А. С. Саратиков, Н. П. Скакун. — Томск : Томского ун-та, 1991. — 258 с.

3. *Mancuso C.* Heme oxygenase and its products in the nervous system / C. Mancuso // Antioxidants & Redox Signaling. — 2004. — Vol. 6, № 5. — P. 878–887.

4. *Иванов А. Я.* К механизму нарушения функции печени при повышении уровня билирубина в крови / А. Я. Иванов, П. А. Сусла // Клиническая медицина. — 1975. — Т. 53, № 10. — С. 86–90.

5. *Мельничук Д. О.* Рекомендації щодо застосування ліпосомальної форми біологічно активної добавки FLP-MD на основі фосфоліпідів молока при токсичному гепатиті : рекомендації для сільськогосподарських підприємств України та практичних фахівців ветеринарної медицини / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, В. А. Томчук, О. М. Литвиненко. — Київ : Видавництво НАУ, 2008. — 20 с.

6. *Минушкин О. Н.* Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами / О. Н. Минушкин // Consilium medicum. — 2001. — Экстра выпуск. — С. 9–11.

7. *Литвиненко О. М.* Моделювання медикаментозного гепатиту в лабораторних щурів : матеріали IV Міжнародної наукової конференції студентів та аспірантів «Молодь і поступ біології» (Львів, 7–10 квітня 2008 р.) / О. М. Литвиненко, В. А. Грищенко. — Львів, 2008. — С. 432–433.

8. Пат. 86516 Україна, МПК А 61К 35/20 А 23К 1/00. Ветеринарна біологічно активна добавка ліпосомальної форми та спосіб репаративної терапії в гепатології / Д. О. Мельничук, В. А. Грищенко, О. М. Литвиненко ; заявник і патентовласник НУБіП України. — № а 2007 10252 ; заявл. 14.09.2007 ; опубл. 27.04.2009, Бюл. № 8.

9. Пат. 41602 Україна МПК G01N 33/52, G01N 33/72 (2009.05) Спосіб визначення спектра похідних білірубіну та білівердину в біологічній рідині / Т. П. Гарник, М. Ю. Макарчик, С. П. Весельський та ін. ; заявники і патентовласники Т. П. Гарник, М. Ю. Макарчик, С. П. Весельський. — № u 200900708 ; Заявл. 30.01.2009 ; Опубл. 25.05.2009, Бюл. № 10.

Рецензент: завідувач лабораторії імунології, доктор ветеринарних наук, с. н. с. О. І. Віщур.