

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ»

СКІРАК ЗІНОВІЙ СЕМЕНОВИЧ

УДК 616.36-002-099-018.54

**ПОРУШЕННЯ ЗВ'ЯЗУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СИРОВАТКОВОГО
АЛЬБУМІНУ ПРИ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТАХ**

03.00.04 – біохімія

Автореферат

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Тернопіль – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Андрейчин Сергій Михайлович,
Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії.

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
Ерстенюк Ганна Михайлівна,
Державний вищий навчальний заклад «Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України», завідувач кафедри біологічної та медичної хімії імені академіка Г.О. Бабенка, перший проректор;

кандидат медичних наук, доцент

Геруш Ігор Васильович,
Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії, проректор з науково-педагогічної роботи.

Захист дисертації відбудеться «07» грудня 2016 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.04 у Державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий «05» листопада 2016 р.

**Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат біологічних наук, доцент**

Т.Я. Ярошенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Значною проблемою в Україні є висока частота захворювань органів травного тракту (О.Я. Бабак та ін., 2015). Серед них провідне місце займають гепатити різного походження, що супроводжуються розвитком такого важкого наслідку, як цироз печінки (В.Г. Передерій та ін., 2015). Незважаючи на значні досягнення в діагностиці та лікуванні гепатитів різного походження, їх патогенез до кінця не розкритий та вимагає подальшого вдосконалення діагностики і корекції лікування (С.Я. Доценко та ін., 2015).

Найменш вивченою ланкою в патології печінки є порушення її альбуміносинтезувальної функції. На сьогодні доведено, що печінка зберігає здатність синтезувати значну кількість альбуміну доти, поки функціональна здатність паренхіматозних клітин не знизиться на 50–95 % (А.Н. Баранов и др., 2004). Важливе діагностичне значення має не стільки абсолютний вміст альбуміну в крові, скільки його транспортна функція. Однак досі недостатньо вивчена роль зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в патогенезі гострих токсичних гепатитів різного походження, його взаємозв'язку з іншими маркерами гепатотоксичності.

Немає даних про динаміку зв'язувальної функції сироваткового альбуміну за умов застосування з метою корекції її порушень глутаргіну – препарату, що містить комплекс аргініну та глютамінову кислоту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Корекція структурно-функціональних змін тонкої кишки при поєднаних патологіях органів панкреато-гепатобіліарної зони із застосуванням біоспецифічних селективних імуносорбентів та магнітолазерного випромінювання (експериментальне обґрунтування)» (№ державної реєстрації 0107U004467) та «Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб і практиці сімейного лікаря: предиктори розвитку, рання діагностика, профілактика та лікування» (№ державної реєстрації 0113U001244).

Мета дослідження: з'ясувати роль порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в патогенезі гострих токсичних алкогольного, гідразинового та тетрахлорметанового гепатитів, взаємозв'язок із біохімічними маркерами гепатотоксичності та ефективність корекції глутаргіном.

Завдання дослідження:

- дослідити зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну після моделювання гострих токсичних алкогольного, гідразинового та тетрахлорметанового гепатитів;
- визначити особливості порушень процесів ліпопероксидації та ендогенної інтоксикації в динаміці гострих токсичних гепатитів різного походження;
- встановити кореляційні зв'язки між зв'язувальною функцією сироваткового альбуміну та біохімічними маркерами гепатотоксичності за умов досліджуваної патології;
- вивчити вплив глутаргіну, зокрема на зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну, при гострих алкогольному, гідразinovому та тетрахлорметановому гепатитах;
- порівняти ефективність глутаргіну в динаміці гострих токсичних гепатитів різного походження.

Об'єкт дослідження: гострі токсичні алкогольній, гідразинний та тетрахлорметановий гепатити в дослідах на щурах.

Предмет дослідження: зв'язувальна функція сироваткового альбуміну, біохімічні маркери в динаміці гострого токсичного ураження печінки різного походження та корекції глутаргіном.

Методи дослідження: експериментальні – моделювання гострих токсичних алкогольного, гідразинного та тетрахлорметанового гепатитів; функціональні – визначення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну; біохімічні – визначення активності в сироватці крові аспартат- і аланінамінотрансфераз, лужної фосфатази, гамаглутамілтранспептидази, концентрації в сироватці крові загального білірубіну і загального вмісту білка, вмісту глобулінів та альбумінів, вмісту малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів і фракцій молекул середньої маси з максимальним поглинанням при довжині хвилі 254 та 280 нм, альбуміно-глобулінового коефіцієнта, еритроцитарного індексу інтоксикації; статистичні – обробка одержаних цифрових показників.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертації вперше встановлено роль порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в патогенезі гострих токсичних гепатитів, викликаних алкоголем, солянокислим гідразинном і тетрахлорметаном.

Уперше показано, що на 2 добу після моделювання гострого токсичного гепатиту, незалежно від його походження, зв'язувальна функція сироваткового альбуміну вірогідно знижується. За цих умов виникають порушення білоксинтезувальної функції печінки, зростає вміст маркерів цитолізу, холестази, ендогенної інтоксикації та ліпідної пероксидації. Ступінь порушень збільшується від алкогольного до тетрахлорметанового ураження.

Уперше виявлено, що за умов гострого токсичного гепатиту зв'язувальна функція сироваткового альбуміну залежить від вмісту загального білка та альбуміно-глобулінового співвідношення. Вона знижується на тлі підвищення показників цитолізу та холестази, між якими є негативні кореляційні зв'язки. Кількість кореляцій та їх сила збільшуються з 2 до 7 доби після моделювання і відповідно до тяжкості гепатиту.

Уперше з'ясовано, що застосування глутаргіну з метою корекції гострого токсичного ураження печінки різного походження на 7 добу, крім зменшення порушень вмісту маркерів гепатотоксичності, супроводжується істотним збільшенням зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, який досягає рівня контрольної групи незалежно від виду інтоксикації.

Уперше встановлено, що застосування глутаргіну практично не впливає на кореляційні зв'язки зв'язувальної функції сироваткового альбуміну з іншими маркерами гепатотоксичності після ураження алкоголем і солянокислим гідразинном, тоді як після введення тетрахлорметану зменшуються число статистично вірогідних кореляцій та їх сила, що свідчить про вищу ефективність глутаргіну за умов гострого токсичного тетрахлорметанового гепатиту.

Практичне значення одержаних результатів. Робота обґрунтовує доцільність дослідження зв'язувальної функції сироваткового альбуміну як одного з важливих діагностичних маркерів гострої інтоксикації та практичне застосування глутаргіну

для корекції гепатитів, пов'язаних із гострою інтоксикацією окремо алкоголем, солянокислим гідразином і тетрахлорметаном.

Результати досліджень упроваджено в наукову роботу Центральної науково-дослідної лабораторії та науково-навчальний процес на кафедрах ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», ВДНЗ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України», ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України», ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України» і в роботу клініко-діагностичної лабораторії комунальної установи Тербовлянської районної ради «Тербовлянська центральна районна лікарня», про що свідчать відповідні акти впровадження. За матеріалами дисертації опубліковано інформаційний лист «Антитоксична терапія при експериментальному гепатиті з комбінованим застосуванням гепатопротектора та дезінтоксикаційного розчину» (м. Київ, № 115, 2011).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є результатом самостійного наукового дослідження здобувача, який особисто провів аналіз літературних джерел, склав експериментальну програму дослідження, здійснив літературний і патентний пошук за темою дисертаційної роботи, опанував методи та виконав експериментальну програму дослідження, написав розділи дисертаційної роботи та публікації. Спільно з науковим керівником вибрано напрямок, об'єм та методи дослідження, сформульовано висновки та практичні рекомендації. За безпосередньою участю дисертанта змодельовано гострі гепатити: токсичні алкогольний, гідразиновий і тетрахлорметановий; вивчено зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну, показники білкового обміну, ліпопероксидації, цитолізу, холестази та ендогенної інтоксикації. Експериментальну частину роботи виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (свідоцтво про атестацію № 053/13, видане 04.03.2013 р.). Статистичний аналіз одержаних цифрових показників проведено у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать виконання експериментальних досліджень, статистичне опрацювання та узагальнення одержаних цифрових даних, підготовка матеріалів до друку. В тій частині актів упровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора.

Апробація результатів дослідження. Результати досліджень, які включено до дисертації, оприлюднено на науково-практичних конференціях «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2013, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання експериментальної і клінічної біохімії та фармакології» (Тернопіль, 2014); VI пленумі наукового товариства патофізіологів України і науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології» (Вінниця, 2014); науковій конференції, присвяченій 90-річчю з дня народження К.С. Кабака

«Фундаментальна та клінічна медицина» (Київ, 2014); науково-практичній конференції «Довкілля та здоров'я» (Тернопіль, 2014); міжобласній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 2014).

Публікації. Основні положення роботи висвітлено у 20 публікаціях, з яких 7 – у фахових наукових виданнях України, 1 – у періодичному виданні, 1 – у періодичному іноземному виданні, 9 – у матеріалах наукових конгресів і конференцій, 1 деклараційний патент на винахід, 1 подання до реєстру нововведень.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається зі вступу, п'яти розділів, аналізу та узагальнення досліджень, висновків, списку використаних джерел і додатків (актів упровадження). Дисертація викладена на 138 сторінках комп'ютерного тексту, ілюстрована 32 таблицями і 5 рисунками. У списку використаних джерел – 170 найменувань, у тому числі 103 – кирилицею та 67 – латиницею. Бібліографічний опис наукових джерел займає 22 сторінки, додатки – 20 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Експериментальне дослідження проведено на 167 нелінійних білих статевозрілих щурах-самцях масою 200–250 г на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (свідоцтво про атестацію № 053/13, видане 04.03.2013 р.). Дослідження виконували вранці – з 9 до 11 год у спеціально відведеному приміщенні при температурі повітря 18–22 °С, відносній вологості 40–60 % і освітленості 250 лк. Усі етапи експериментів було проведено з дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), а також висновку комісії з питань біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол № 24 від 27.08.2014 р.).

Щурів було поділено на 4 групи: I групу склали інтактні тварини (20 особин); II – уражені етанолом (53); III – уражені солянокислим гідразинном (48); IV – уражені тетрахлорметаном (46). Крім цього, II–IV групи поділили на 3 підгрупи: у першу ввійшли щури з гострим токсичним гепатитом, яких виводили з експерименту на 2 добу від його початку; в другу – тварини з аналогічно змодельованою патологією, яких виводили з експерименту на 7 добу від його початку; в третю – щури з аналогічно змодельованою патологією, яких виводили з експерименту на 7 добу від його початку та які для корекції виявлених порушень отримували глутаргін (табл. 1).

Гострий токсичний алкогольний гепатит (ГТАГ) моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення етанолу, який попередньо розводили в 0,9 % розчині натрію хлориду з розрахунку 12,5 мл 40 % розчину етанолу на 1 кг маси тіла (L.F. Panchenko et al., 1997).

Гострий токсичний гідразинний гепатит (ГТГГ) моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 6 % водного розчину солянокислого

гідразину ($\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot 2\text{HCl}$) із розрахунку 0,3 мл на 100 г маси тіла тварини (56 мг/кг у перерахунку на чистий гідразин) (І.М. Кліщ, М.М. Корда, 2002).

Гострий токсичний тетрахлорметановий гепатит (ГТТГ) моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану на оливковій олії з розрахунку 2 г/кг маси тіла (Ю.І. Губський та ін., 2005).

Тварин виводили з експерименту за умов тіопентал-натрієвого знеболювання методом тотального кровопускання із серця. Для дослідження брали сироватку крові.

Таблиця 1

Розподіл щурів за експериментальними групами та термінами обстеження

Вид гепатиту	Термін обстеження			Усього
	2 доби	7 діб	корекція, 7 доба	
Контррольна група				20
ГТАГ	17	16	20	53
ГТГГ	16	16	16	48
ГТТГ	16	14	16	46

У третій підгрупі щурів (табл. 1) на тлі токсичних гепатитів різного походження проводили корекцію 4,0 % глутаргіном із розрахунку 0,083 мг на 100 г маси тіла (Г.Б. Кулинич, 2011). Препарат вводили піддослідним тваринам внутрішньоочеревинно з 1 до 7 доби експерименту. Щурам груп порівняння вводили еквівалентний об'єм фізіологічного розчину натрію хлориду.

Зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну (ЗФСА) визначали за методикою С.І. Чегера (1975). Загальний вміст у сироватці крові білка, альбумінів та глобулінів визначали в напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «Hospitex diagnostics screen master» (Italy) з використанням реактивів фірми «Lachema» (Чехія). Активність у сироватці крові ферментів цитолізу – аланін- і аспартатамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) визначали уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000. Активність у сироватці крові маркера холестази – лужної фосфатази (ЛФ) визначали за допомогою набору реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). Активність гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), вміст загального білірубіну в сироватці крові та тимолову пробу визначали на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «Hospitex diagnostics screen master» (Italy). Оцінку синдрому ендогенної інтоксикації проводили на основі визначення концентрації в сироватці крові фракцій молекул середньої маси (МСМ), встановлених при довжині хвиль 254 і 280 нм (MSM_{254} , MSM_{280}), за методикою, описаною М.І. Габрієлянцем та співавт. (1985), та величини еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ) (А.А. Тогайбаєв, 1988).

Для оцінки інтенсивності процесів ліпідної пероксидації в сироватці крові визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977) та дієнових кон'югатів (ДК) (В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудная, 1983).

Одержаний цифровий матеріал обробляли у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» у програмному пакеті STATISTICA («StatSoft Inc.», США) з використанням непараметричного критерію Манна – Уїтні. Відмінності вважали достовірними при вірогідності нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$) (О.Ю. Реброва, 2002). Коефіцієнт кореляції (КК) визначали за Спірманом.

Результати досліджень та їх обговорення. Дослідження показали (табл. 2), що на 2 добу після моделювання гострої інтоксикації алкоголем, порівняно з контрольною групою, в сироватці крові істотно знижувалися ЗФСА (на 17,2 %, $p < 0,05$) і вміст загального білка (на 13,9 %, $p < 0,05$), у 5,1 раза зростала активність АлАТ, у 3,7 раза – АсАТ ($p < 0,05$), також статистично вірогідно підвищувалися активність ЛФ, ГГТП та вміст загального білірубину ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Порівняльний вплив токсикантів різного походження на біохімічні показники сироватки крові щурів (2 доба дослідження) ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=20)	ГТАГ (n=17)	ГТГГ (n=16)	ГТТГ (n=16)
ЗФСА, од. щільності	0,635±0,036	0,526±0,020*	0,528±0,006* $p_1 > 0,05$	0,469±0,052* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Загальний білок, г·л ⁻¹	72,73±0,51	62,63±0,23*	63,59±0,33* $p_1 < 0,05$	57,76±0,32* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Альбуміни, %	63,65±1,97	61,45±0,30	51,25±0,34* $p_1 < 0,05$	46,12±0,46* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Глобуліни, %	36,35±1,97	38,55±0,30	48,75±0,32* $p_1 < 0,05$	53,89±0,69* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, ум. од.	1,933±0,184	1,596±0,021	1,053±0,053* $p_1 < 0,05$	0,857±0,051* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
АлАТ, мккат·л ⁻¹	0,141±0,005	0,720±0,002*	0,881±0,051* $p_1 < 0,05$	1,825±0,021* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
АсАТ, мккат·л ⁻¹	0,264±0,002	0,972±0,039*	0,941±0,005* $p_1 > 0,05$	1,873±0,087* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ЛФ, мкмоль·л ⁻¹ ·с ⁻¹	0,702±0,050	1,776±0,067*	2,579±0,045* $p_1 < 0,05$	4,703±0,067* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ГГТП, Е·л ⁻¹	20,38±1,95	46,94±0,23*	51,39±0,26* $p_1 < 0,05$	76,53±0,30* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Тимолова проба, од.	1,73±0,06	1,83±0,02*	5,94±0,02* $p_1 < 0,05$	2,34±0,03* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	3,33±0,09	5,21±0,22*	5,94±0,05* $p_1 < 0,05$	9,80±0,11* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки. Тут і в таблицях 3, 5: * – відмінності щодо контрольної групи статистично вірогідні ($p < 0,05$). p_1 – вірогідність відмінностей стосовно групи з гострим токсичним алкогольним гепатитом; p_2 – вірогідність відмінностей щодо групи з гострим токсичним гідразинним гепатитом.

Відхилення частки альбумінів та глобулінів сироватки крові, альбуміно-глобулінового коефіцієнта і показника тимолової проби були неістотними. На 7 добу експерименту (табл. 3) окремі досліджувані показники зросли й досягли рівня

контрольної групи, проте вміст загального білка та загального білірубину, активність АЛАТ, АсАТ, ЛФ і ГГТП у сироватці крові залишалися суттєво вищими ($p < 0,05$).

Під впливом гострої гідразинової інтоксикації на 2 добу (табл. 2) виникали типові порушення, характерні для ураження паренхіми печінки: порівняно з контрольною групою в сироватці крові істотно знижувалися ЗФСА (на 16,8 %, $p < 0,05$), вміст загального білка, підвищувалась активність амінотрансфераз, ЛФ, ГГТП, збільшувався вміст загального білірубину, значно зростав показник тимолової проби, зменшувався альбуміно-глобуліновий коефіцієнт (на 45,5 %, $p < 0,05$).

На 7 добу (табл. 3) спостерігали тенденцію до нормалізації досліджуваних показників, зокрема концентрація в сироватці крові загального білірубину, активність амінотрансфераз, ЛФ і ГГТП ($p < 0,05$) суттєво знижувалися, порівняно з попереднім терміном спостереження.

Таблиця 3

Порівняльний вплив токсикантів різного походження на біохімічні показники сироватки крові щурів (7 доба дослідження) ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=20)	ГТАГ (n=17)	ГТГГ (n=16)	ГТТГ (n=16)
ЗФСА, од. щільн.	0,635±0,036	0,574±0,004	0,584±0,059 $p_1 > 0,05$	0,519±0,008* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Загальний білок, г·л ⁻¹	72,73±0,51	64,80±0,30*	66,08±0,16* $p_1 < 0,05$	60,07±0,44* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Альбуміни, %	63,65±1,97	63,13±0,65	56,38±0,31* $p_1 < 0,05$	52,14±0,69* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Глобуліни, %	36,35±1,97	36,88±0,65	41,00±0,41* $p_1 < 0,05$	47,87±0,43* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, ум. од.	1,933±0,184	1,725±0,049	1,377±0,058* $p_1 < 0,05$	1,091±0,022* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
АЛАТ, мккат·л ⁻¹	0,141±0,005	0,525±0,004*	0,775±0,007* $p_1 < 0,05$	0,663±0,052* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
АсАТ, мккат·л ⁻¹	0,264±0,002	0,401±0,003*	0,668±0,006* $p_1 < 0,05$	1,357±0,052* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ЛФ, мкмоль·л ⁻¹ ·с ⁻¹	0,702±0,050	1,620±0,066*	2,088±0,049* $p_1 < 0,05$	3,584±0,071* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ГГТП, Е·л ⁻¹	20,38±1,95	31,55±0,25*	45,56±0,14* $p_1 < 0,05$	60,57±0,29* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Тимолова проба, од.	1,73±0,06	1,80±0,02	1,95±0,04* $p_1 < 0,05$	2,04±0,03* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,10$
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	3,33±0,09	3,95±0,05*	4,44±0,07* $p_1 < 0,05$	8,91±0,03* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

У відповідь на введення тетрахлорметану на 2 добу виникали істотні порушення ЗФСА. Показник щодо контрольної групи зменшувався на 26,1 % ($p < 0,05$). Відмічали статистично значуще зниження в сироватці крові вмісту загального білка, альбуміно-глобулінового коефіцієнта (у 2,25 раза, $p < 0,05$), значно підвищувалась активність маркерних ферментів цитолізу та холестазу, зростали показник тимолової проби та вміст у сироватці крові загального білірубину. На 7 добу досліджувані показники зросли, проте жоден із них не досягав рівня контролю ($p < 0,05$), зокрема величина ЗФСА була меншою на 18,3 % ($p < 0,05$).

Порівнюючи тяжкість виявлених порушень за умов гострих гепатитів різного походження, ми встановили, що на 2 добу після інтоксикації суттєво зменшувалася ЗФСА та зростали маркери ураження печінки. При цьому ступінь порушень маркерів гострого токсичного гепатиту був найбільш вираженим у тварин із тетрахлорметановим ураженням печінки.

На 7 добу після моделювання гепатитів різного походження виявлена закономірність залишалася аналогічною. Отримані нами результати, очевидно, є наслідком гострої інтоксикації алкоголем, солянокислим гідразином і тетрахлорметаном. За умов ураження печінки різними тосикантами різко знижувалася ЗФСА. Отже, величина ЗФСА і її динаміка в ході інтоксикацій різного походження є чутливим маркером гепатотоксичності.

Аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА та інших досліджуваних показників засвідчив, що в контрольній групі (табл. 4) існували статистично значущі позитивні кореляційні зв'язки між ЗФСА та вмістом у сироватці крові альбумінів ($КК=0,71$; $p < 0,05$) і, відповідно, альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом ($КК=0,73$; $p < 0,05$) та негативний – із вмістом глобулінів ($КК=-0,71$; $p < 0,05$).

Таблиця 4

Коефіцієнти кореляції ЗФСА з біохімічними показниками при токсичних гепатитах різного походження на 7 добу після отруєння

Показник	Контроль (n=20)	ГТАГ (n=17)	ГТГГ (n=16)	ГТТГ (n=16)
Загальний білок	0,34	0,25	0,62*	0,62*
Альбуміни	0,71*	-0,14	0,65*	0,54*
Глобуліни	-0,71*	0,14	-0,58*	-0,85*
Альбуміно-глобуліновий коефіцієнт	0,73*	-0,13	0,73*	0,73*
АлАТ	-0,17	-0,61*	-0,68*	-0,70*
АсАТ	-0,05	-0,63*	-0,49	-0,61*
ЛФ	-0,14	0,55*	-0,58*	-0,67*
ГГТП	0,26	0,57*	-0,65*	-0,77*
Тимолова проба	-0,08	-0,52*	-0,55*	-0,68*
Загальний білірубін	-0,03	0,56*	-0,51*	-0,68*

Примітка. Тут і в таблиці 6: * – коефіцієнт кореляції статистично вірогідний ($p < 0,05$).

За умов ГТАГ ця закономірність порушувалася. На 2 добу після інтоксикації виникали статистично вірогідний позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між ЗФСА і вмістом загального білка ($КК=0,58$; $p < 0,05$) та негативний – з активністю АсАТ ($КК=-0,52$; $p < 0,05$) і вмістом загального

білірубину (КК=-0,62; $p<0,05$). Незважаючи на зниження більшості показників на 7 добу експерименту, кількість статистично вірогідних кореляцій ЗФСА зростала (табл. 4): додатково виникали статистично вірогідний негативний кореляційний зв'язок середньої сили з активністю АлАТ, показником тимолової проби та позитивний – з активністю ЛФ і ГТТП та вмістом загального білірубину в сироватці крові.

За умов ГТТГ на 2 добу після інтоксикації виникали статистично вірогідні позитивні кореляційні зв'язки середньої сили між ЗФСА і вмістом загального білка, концентрацією альбумінів, альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом та негативні – з активністю АлАТ, ЛФ, ГТТП. Незважаючи на зниження більшості показників на 7 добу експерименту, кількість статистично вірогідних кореляцій ЗФСА зростала (табл. 4): додатково виникав статистично вірогідний негативний кореляційний зв'язок середньої сили з вмістом глобулінів, показником тимолової проби та вмістом загального білірубину в сироватці крові. Коефіцієнт кореляції між ЗФСА та альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом підвищувався, і кореляційний зв'язок ставав сильним.

У відповідь на введення тетрахлорметану на 2 добу експерименту ми відмітили позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між ЗФСА і вмістом загального білка та негативний – із маркерними ферментами цитолізу і холестазу. На 7 добу дослідження (табл. 4) кореляційні зв'язки посилювалися. За цих експериментальних умов відзначали сильний негативний кореляційний зв'язок із концентрацією глобулінів, активністю ЛФ і ГТТП у сироватці крові та позитивний – з альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом.

Порівняння коефіцієнтів кореляції між групами тварин із гострими токсичними гепатитами різного походження показало, що на 2 добу після ураження найбільше статистично значущих коефіцієнтів кореляції спостерігали вщурів із гідразинним гепатитом, найменше – у тварин з алкогольним гепатитом. На 7 добу після ураження найменше статистично значущих кореляційних зв'язків ЗФСА виявляли у тварин із гострим алкогольним гепатитом. На тлі гідразинового та тетрахлорметанового уражень печінки ЗФСА корелювала практично зі всіма досліджуваними показниками, причому при тетрахлорметановому гепатиті сильних кореляційних зв'язків було більше.

Аналіз динаміки показників ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації за умов змодельованих гепатитів показав, що ГТАГ супроводжувався вираженим ендотоксикозом (табл. 5). На 2 добу після моделювання статистично вірогідно зростали величина ЕП та вміст у сироватці крові фракцій МСМ₂₅₄ і МСМ₂₈₀. Значно підвищувалася інтенсивність процесів ліпопероксидації, що проявлялося збільшенням вмісту в сироватці крові первинних і вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – ДК та МДА. На 7 добу досліджувані показники знижувалися, що було вірогідно відмінним стосовно попереднього терміну спостереження ($p<0,05$), проте перевищували показники контрольної групи ($p<0,05$).

Під впливом солянокислого гідразину (табл. 5) в піддослідних тварин на 2 добу дослідження значно зростали показники ендогенної інтоксикації та маркери ліпопероксидації порівняно з контролем ($p<0,05$). На 7 добу вони знижувалися,

що було статистично вірогідним стосовно попереднього терміну спостереження ($p < 0,05$), проте не досягали рівня контролю і продовжували його суттєво перевищувати ($p < 0,05$).

Високий рівень ендогенної інтоксикації порівняно з контрольною групою та найвищий рівень ліпопероксидації порівняно з іншими дослідними групами відмічали на 2 добу після моделювання ГТТГ. Вміст МДА був у 3,47 раза більшим, ніж у контролі ($p < 0,05$), в 1,38 раза більшим, ніж у групі з модельованим ГТАГ ($p_1 < 0,05$), та в 1,29 раза більшим, ніж у групі з ГТТГ ($p_2 < 0,05$). На 7 добу досліджувані показники знижувалися, проте не досягали рівня контролю і залишалися вірогідно вищими ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Порівняльний вплив токсикантів різного походження на показники ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації в сироватці крові щурів (2 доба дослідження) ($M \pm m$)

Показник	Контроль (n=20)	ГТАГ (n=17)	ГТТГ (n=16)	ГТТГ (n=16)
ЕП, %	28,57±0,77	56,30±0,34*	75,58±0,11* $p_1 < 0,05$	67,12±0,40* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
МСМ ₂₅₄ , ум. од./л	0,375±0,020	0,668±0,055*	0,763±0,026* $p_1 < 0,05$	0,863±0,058* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
МСМ ₂₈₀ , ум. од./л	0,264±0,032	0,595±0,004*	0,723±0,026* $p_1 < 0,05$	0,688±0,057* $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
МДА, мкмоль·л ⁻¹	2,51±0,03	6,33±0,09*	6,77±0,05* $p_1 < 0,05$	8,72±0,10* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ДК, ум. од.·мл ⁻¹	0,680±0,057	1,39±0,07*	3,33±0,06* $p_1 < 0,05$	4,82±0,03* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Аналіз кореляцій величини ЗФСА між показниками ендогенної інтоксикації та ПОЛ показав (табл. 6), що в контрольній групі практично відсутній кореляційний зв'язок між досліджуваними показниками. Проте через 2 доби після моделювання ГТАГ виявлено статистично значущий негативний кореляційний зв'язок середньої сили між ЗФСА та вмістом у сироватці крові МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, МДА і ДК ($p < 0,05$). На 7 добу (табл. 6) ЗФСА позитивно корелювала з величиною ЕП та залишався середньої сили негативний кореляційний зв'язок із вмістом у сироватці крові МСМ₂₈₀ і ДК. Став сильним негативний кореляційний зв'язок із МДА ($КК = -0,72$; $p < 0,05$).

За умов інтоксикації солянокислим гідразином вміст МДА та фракцій МСМ на 2 добу після моделювання гепатиту проявляв негативний кореляційний зв'язок середньої сили зі ЗФСА. На 7 добу (табл. 6) цей зв'язок поглиблювався. Виник між додатковий статистично значущий негативний кореляційний зв'язок середньої сили ЗФСА і ДК, кореляційний зв'язок із МДА став сильним ($КК = -0,71$; $p < 0,05$).

Коефіцієнти кореляції ЗФСА з показниками ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації при токсичних гепатитах різного походження на 7 добу після моделювання

Показник	Контроль (n=20)	ГТАГ (n=17)	ГТГГ (n=16)	ГТТГ (n=16)
ЕП	0,06	0,88*	-0,43	-0,74*
МСМ ₂₅₄	0,04	-0,47	-0,54*	-0,63*
МСМ ₂₈₀	-0,03	-0,60*	-0,52*	-0,88*
МДА	0,24	-0,72*	-0,71*	-0,65*
ДК	0,11	-0,62*	-0,52*	-0,77*

На 2 добу після моделювання ГТТГ виникав позитивний кореляційний зв'язок між ЗФСА, ЕП та МСМ₂₅₄, який на 7 добу змінювався на негативний і посилювався завдяки появі негативних кореляцій з МСМ₂₈₀ (КК=-0,88; p<0,05), МДА (КК=-0,65; p<0,05) та ДК (КК=-0,77; p<0,05).

Порівняння величин коефіцієнтів кореляції ЗФСА і показників ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації показало, що вони були практично однаковими в контролі, проте на 2 добу кореляційний зв'язок ЗФСА і величини фракції МСМ₂₅₄ у тварин з тетрахлорметановим гепатитом статистично вірогідно відрізнявся від аналогічного з алкогольним і гідразинним гепатитами через зміну напрямку зв'язку з негативного на позитивний. Таку ж ситуацію відмічали і на 7 добу, коли коефіцієнт кореляції між ЗФСА та величиною ЕП за умов тетрахлорметанового гепатиту ставав негативним, тоді як при алкогольному він був позитивним. Отже, прояви адаптаційно-компенсаторних процесів на тлі тетрахлорметанового гепатиту забезпечили відмінності кореляцій ЗФСА і показників ендогенної інтоксикації.

З метою корекції досліджуваних гострих токсичних гепатитів було вибрано відомий гепатопротектор глутаргін. Дослідження показали, що за умов гострої інтоксикації алкоголем на 7 добу застосування препарату спостерігали виражене покращення ураженої паренхіми печінки, ставав вищим вміст у сироватці крові загального білка, знижувалась активність амінотрансфераз, ЛФ, ГТП, зменшувався вміст загального білірубину. При цьому активність АсАТ у сироватці крові досягала рівня контролю. Кореляційний аналіз показав, що за умов корекції глутаргіном ЗФСА позитивно корелювала з вмістом у сироватці крові загального білка та обернено – з маркерами гепатотоксичності (активністю в сироватці крові АлАТ, АсАТ, ГТП і вмістом загального білірубину), а також величиною тимолової проби.

Застосування глутаргіну на тлі ГТГГ теж супроводжувалося вираженим позитивним ефектом. При цьому величина ЗФСА перебувала на рівні контрольної групи. Крім того, нормалізувалися вміст у сироватці крові альбумінів і глобулінів, а також альбуміно-глобуліновий коефіцієнт та показник тимолової проби. При дослідженні інших показників у кінці експерименту спостерігали їх нормалізацію, хоча в цей період вони істотно відрізнялись від таких у групі тварин без корекції (p<0,05). Аналіз кореляційних зв'язків ЗФСА з іншими біохімічними показниками не виявив істотних відмінностей від групи щурів без корекції. При цьому коефіцієнт кореляції з активністю в сироватці крові ГТП ставав статистично

невірогідним і з'являвся статистично значущий негативний зв'язок з активністю в сироватці крові АсАТ.

Застосування глутаргіну за умов ГТТГ супроводжувалося вираженим позитивним ефектом за величиною ЗФСА, що нормалізувалася, та іншими біохімічними показниками: вмістом загального білка і його фракцій, активністю ферментів та інших показників – маркерів гепатотоксичності, які істотно покращувались і відрізнялись від показників у групі тварин без корекції. При цьому зменшувалося число статистично значущих кореляційних зв'язків між ЗФСА і досліджуваними біохімічними показниками (з 10 до 4), до того ж при зв'язку з альбуміно-глобуліновим співвідношенням коефіцієнт кореляції з позитивного сильного ставав негативним середньої сили.

Отримані результати свідчать про те, що глутаргін за умов змодельованих гострих токсичних гепатитів чинить виражений позитивний вплив на їх перебіг. Нормалізація ЗФСА при ГТТГ дозволяє припустити специфічну дію глутаргіну на цю функцію сироваткового альбуміну, а зменшення числа кореляцій на тлі корекції додатково підтверджує виражений позитивний вплив глутаргіну за умов ураження печінки тетрахлорметаном.

Щодо впливу глутаргіну на показники ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації, то за умов ГТАГ препарат сприяв нормалізації вмісту в сироватці крові фракцій МСМ; істотно нижчими, ніж у тварин без корекції, ставали показники ЕП, МДА і ДК крові. За дії глутаргіну поглиблювалися кореляції між ЗФСА та фракціями МСМ, МДА і ДК, протилежним за знаком ставав кореляційний зв'язок з ЕП.

Застосування глутаргіну для корекції порушень при ГТТГ супроводжувалося істотним зниженням показників ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації порівняно з тваринами без корекції, проте вони не досягали рівня контрольної групи. За цих умов кореляційні зв'язки між ЗФСА і величинами показників ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації залишалися негативними, окремі з них поглиблювалися: кореляційний зв'язок між ЗФСА і величинами ЕП та МСМ₂₈₀ ставав сильним.

За умов ГТТГ глутаргін викликав істотне зниження показників ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації порівняно з тваринами без корекції, проте вони не досягали рівня контрольної групи. На тлі корекції глутаргіном зникали кореляційні зв'язки між ЗФСА і величиною ЕП, вмістом у сироватці крові фракції МСМ₂₅₄, поглиблювався негативний кореляційний зв'язок між ЗФСА та вмістом у сироватці крові МДА, практично не змінювався кореляційний зв'язок між ЗФСА і вмістом у сироватці крові фракції МСМ₂₈₀ та ДК.

Таким чином, глутаргін сприяє істотному зниженню інтенсивності процесів ліпопероксидації та ендотоксикозу, що є однією з його характерних особливостей. Поглиблення зв'язків ЗФСА з показниками ендотоксикозу та ліпопероксидації на тлі корекції глутаргіном, очевидно, вказує на значну роль цих процесів у патогенезі інтоксикації й, зокрема, в порушенні ЗФСА.

На основі узагальнення даних літератури та отриманих результатів дослідження ми запропонували схему механізму розвитку порушення ЗФСА (рис.1).

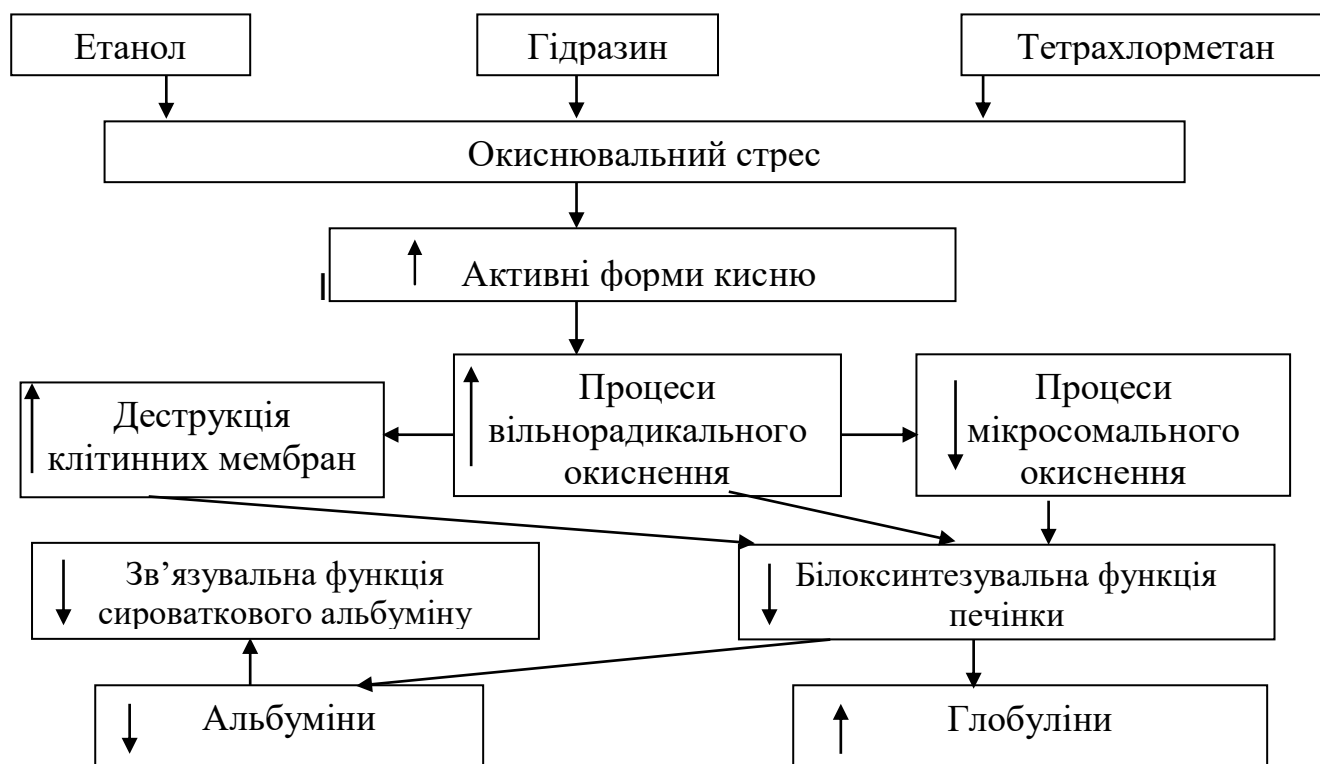


Рис. 1. Схема механізму розвитку порушення ЗФСА

Отже, ЗФСА відіграє важливу роль у патогенезі гострих інтоксикацій і є чутливим індикатором гепатотоксичних проявів алкоголю, солянокислого гідразину та тетрахлорметану. Вона пов'язана зі ступенем і тяжкістю пошкодження паренхіми печінки й піддається корекції після застосування глутаргіну.

Отримані результати можуть стати теоретичним підґрунтям щодо доцільності визначення ЗФСА як маркера гепатотоксичності за умов ураження печінки токсикантами різного генезу та суттєво розширюють спектр гепатопротекторних можливостей глутаргіну.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні ролі зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в патогенезі гострих токсичних алкогольного, гідразинового та тетрахлорметанового гепатитів, його взаємозв'язку з біохімічними маркерами гепатотоксичності та можливості використання глутаргіну за токсичних гепатитів.

1. У патогенезі гострого токсичного ураження печінки вагому роль відіграє порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну: на 2 добу після гострого ураження алкоголем показник стає нижчим від контролю на 17,2 % ($p < 0,05$), солянокислим гідразинном – на 16,8 % ($p < 0,05$), тетрахлорметаном – на 26,1 % ($p < 0,05$). За цих умов у сироватці крові вірогідно знижуються вміст загального білка, альбуміно-глобуліновий коефіцієнт, зростає активність амінотрансфераз, лужної фосфатази, гамаглутамілтранспептидази, підвищуються вміст загального білірубіну та показник тимолової проби ($p < 0,05$). Ступінь порушень маркерів гострого токсичного гепатиту найбільш виражений у тварин з тетрахлорметановим

ураженням печінки.

2. За умов гострого токсичного гепатиту, незалежно від виду токсиканта, зв'язувальна функція сироваткового альбуміну позитивно корелює із загальним вмістом білка, після моделювання солянокислим гідразином і тетрахлорметаном – з альбуміно-глобуліновим коефіцієнтом та негативно корелює з показниками цитолізу і холестазу. Кількість кореляцій і їх сила зростають з 2 до 7 доби після введення токсикантів та відповідно до тяжкості гепатиту.

3. Гостре токсичне ураження печінки супроводжується вираженим ендотоксикозом та зростанням інтенсивності процесів ліпопероксидації. На 2 добу після інтоксикації у крові збільшуються вміст фракцій молекул середньої маси, первинних і вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів та еритроцитарний індекс інтоксикації ($p < 0,05$). Вони негативно корелюють зі зв'язувальною функцією сироваткового альбуміну. На 7 добу досліджувані показники зменшуються, проте продовжують значно перевищувати рівень контролю ($p < 0,05$). За цих умов збільшуються кількість та сила кореляційних зв'язків. Виявлені порушення, кількість і сила кореляцій зростають від гострої алкогольної інтоксикації до тетрахлорметанової.

4. Застосування глутаргіну з метою корекції гострого токсичного гепатиту різного походження на 7 добу супроводжується односпрямованим позитивним ефектом, який проявляється істотним збільшенням зв'язувальної функції сироваткового альбуміну, що досягає рівня контрольної групи ($p > 0,05$). За цих умов спостерігають відхилення від норми загального білка, альбуміно-глобулінового коефіцієнта, маркерних ферментів цитолізу та холестазу, а також величини тимолової проби ($p < 0,05$). При гострому токсичному тетрахлорметановому гепатиті до 7 доби зменшуються число достовірних кореляцій та їх сила.

5. Порівняльний аналіз ефективності глутаргіну в корекції порушень за умов гострих токсичних алкогольного, гідразинового та тетрахлорметанового гепатитів вказує на вищу його ефективність при тетрахлорметановому гепатиті.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Скірак З. С. Особливості зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в організмі білих щурів при гострому токсичному гідразиновому гепатиті / З. С. Скірак // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 14–18. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*

2. Андрейчин С. М. Вплив глутаргіну на зв'язувальну функцію сироваткового альбуміну та інші показники функціонального стану печінки при гострому токсичному гідразиновому гепатиті / С. М. Андрейчин, З. С. Скірак // Мед. хімія. – 2014. – Т. 16, № 4 (61). – С. 65–68. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*

3. Скірак З. С. Показники ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації в динаміці гострого токсичного тетрахлорметанового гепатиту / З. С. Скірак // Інфекційні хвороби. – 2014. – № 3. – С. 89–92.

4. Скірак З. С. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах гострого

токсичного алкогольного гепатиту / З. С. Скірак, С. М. Андрейчин // Клініч. та експерим. патологія. – 2014. – Т. 13, № 3 (49). – С. 167–170. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*

5. Скірак З. С. Особливості зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в організмі експериментальних тварин при гострому токсичному тетрахлорметановому гепатиті / З. С. Скірак // Наук. Вісн. Ужгород. ун-ту. Серія «Медицина». – 2014. – Вип. 1 (49). – С. 44–47.

6. Андрейчин С. М. Патогенетична роль зв'язувальної функції сироваткового альбуміну при гострому токсичному алкогольному гепатиті / С. М. Андрейчин, З. С. Скірак // Мед. хімія. – 2014. – Т. 16, № 1 (58). – С. 30–33. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*

7. Андрейчин С. М. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну / С. М. Андрейчин, З. С. Скірак // Мед. хімія. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 70–73. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*

8. Скірак З. С. Показники ендогенної інтоксикації та зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в динаміці гострого токсичного гідразинового гепатиту / З. С. Скірак, С. М. Андрейчин // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 83–86. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*

9. Андрейчин С. М. Влияние глутаргина на связывающую функцию сывороточного альбумина и другие показатели функционального состояния печени при остром токсическом алкогольном гепатите / С. М. Андрейчин, З. С. Скірак // Georgian medical news. – 2014. – № 1 (238). – С. 97–102. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).*

10. Скірак З. С. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну в співставленні з біохімічними показниками при гострому токсичному тетрахлорметановому гепатиті / З. С. Скірак // Фундаментальна та клінічна медицина : матеріали наук. конф. присвячено 90-річчю з дня народження К. С. Кабака. – К., 2014. – С. 95–96.

11. Скірак З. С. Зв'язувальна функція сироваткового альбуміну при гострому токсичному гідразиновому гепатиті / З. С. Скірак // Довкілля та здоров'я : зб. матеріалів наук.-практ. конф., 25 квіт. 2014 р. – Тернопіль, 2014. – С. 55–56.

12. Андрейчин С. М. Оцінка ендогенної інтоксикації при гострому токсичному алкогольному гепатиті / С. М. Андрейчин, З. С. Скірак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : зб. матеріалів наук.-практ. конф., 21 трав. 2014 р. – Тернопіль, 2014. – С. 102–103. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував тези до друку).*

13. Андрейчин С. М. Динаміка показників ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації на тлі корекції глутаргіном при гострому токсичному тетрахлорметановому гепатиті / С. М. Андрейчин, З. С. Скірак // Актуальні питання експериментальної і клінічної біохімії та фармакології : матеріали всеукр. наук.-

практ. конф., 9–10 жовт. 2014 р. // Мед. хімія. – 2014. – Т. 16, № 3 (60). – С. 115–116. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував тези до друку).*

14. Скірак З. С. Вплив глутаргіну на рівень ендогенної інтоксикації в умовах гострого алкогольного, гідразинового та тетрахлорметанового гепатитів / З. С. Скірак // Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології : матеріали VI пленуму наук. т-ва патофізіологів України та наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 23–25 верес. 2014 р. – Вінниця, 2014. – С. 97–99.

15. Скірак З. С. Показники ліпопероксидації та зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в динаміці гострого токсичного гідразинового гепатиту / З. С. Скірак, С. М. Андрейчин // Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології : матеріали VI пленуму наук. т-ва патофізіологів України та наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, 23–25 верес. 2014 р. – Вінниця, 2014. – С. 99–101. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував тези до друку).*

16. Скірак З. С. Показники ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації на тлі лікування глутаргіном при гострому токсичному гідразinovому гепатиті / З. С. Скірак, С. М. Андрейчин // Сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації захворювань внутрішніх органів : зб. матеріалів міжобласної наук.-практ. конф., 23–24 жовт. 2014 р. – Тернопіль, 2014. – С. 53–55. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував тези до друку).*

17. Андрейчин С. М. Вплив глутаргіну на показники ендогенної інтоксикації та ліпопероксидації при гострому токсичному алкогольному гепатиті / С. М. Андрейчин, З. С. Скірак // Сучасні аспекти діагностики, лікування і реабілітації захворювань внутрішніх органів : зб. матеріалів міжобласної наук.-практ. конф., 23–24 жовт. 2014 р. – Тернопіль, 2014. – С. 7–9. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував тези до друку).*

18. Скірак З. С. Динаміка зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в умовах гострого токсичного алкогольного гепатиту / З. С. Скірак // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : зб. матеріалів наук.-практ. конф., 31 жовт.–1 листоп. 2013 р. // Здобутки клініч. і експерим. медицини. – 2013. – № 2 (19). – С. 282–283.

19. Пат. на корисну модель № 54297 Україна, МПК А61К 31/185, А61К 38/18 (2009.01). Спосіб антитоксичної терапії / Скірак З. С., Андрейчин С. М. – заявник і патентовласник Терноп. держ. мед. ун-т імені І.Я. Горбачевського № u 2010 02916 ; заявл. 15.03.10 ; опубл. 10.11.10, Бюл. № 21. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував патент до подання).*

20. Скірак З. С. Антитоксична терапія при експериментальному гепатиті комбінованим застосуванням глутаргіну і реамберину / З. С. Скірак, С. М. Андрейчин // Реєстр галузевих нововведень. – К., 2011. – Реєстр. № 185/34/11. – С. 140–141. *(Здобувач виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував матеріал до подання).*

АНОТАЦІЯ

Скірак З.С. Порухення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну при токсичних гепатитах. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.04 – біохімія. – Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопіль, 2016.

У дисертації доведена роль порушення зв'язувальної функції сироваткового альбуміну в патогенезі гострих токсичних гепатитів, викликаних алкоголем, солянокислим гідразинном і тетрахлорметаном.

Встановлено, що на тлі моделювання гострого токсичного гепатиту, незалежно від його походження, зв'язувальна функція сироваткового альбуміну статистично вірогідно знижується. Виникають порушення маркерів гепатотоксичності, які наростають від алкогольного до тетрахлорметанового ураження. За цих умов зв'язувальна функція сироваткового альбуміну позитивно корелює з вмістом загального білка й альбуміно-глобуліновим співвідношенням та негативно – з показниками цитолізу та холестазу. Кількість кореляцій та їх сила збільшуються з 2 до 7 доби після моделювання токсичних уражень печінки і пропорційні тяжкості гепатиту. Застосування глутаргіну з метою корекції гострого токсичного ураження печінки різного походження на 7 добу, крім зменшення порушень маркерів гепатотоксичності, супроводжується істотним збільшенням зв'язувальної функції сироваткового альбуміну. Ефективність глутаргіну за умов гострого токсичного тетрахлорметанового гепатиту найбільш виражена.

Ключові слова: зв'язувальна функція сироваткового альбуміну, гострий токсичний гепатит, глутаргін.

АННОТАЦИЯ

Скирак З.С. Нарушение связующей функции сывороточного альбумина при токсических гепатитах. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.00.04 – биохимия. – Государственное высшее учебное заведение «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МОЗ Украины», Тернополь, 2016.

В диссертации доказана роль нарушения связующей функции сывороточного альбумина в патогенезе острых токсических гепатитов, вызванных этанолом, солянокислым гидразином и тетрахлорметаном.

Экспериментальное исследование выполнено на 167 нелинейных белых половозрелых крысах-самцах массой 200–300 г. Их разделили на 4 группы. Первую группу составили интактные животные, во второй моделировали острое токсическое поражение этанолом, в третьей – солянокислым гидразином, в четвертой – тетрахлорметаном. Крыс с моделируемыми гепатитами выводили из эксперимента на 2 и 7 сутки. В сыворотке крови исследовали связующую функцию сывороточного альбумина, содержание общего белка, альбуминов и глобулинов, активность ферментов аланин- и аспартатаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, содержание общего билирубина и тимоловую пробу.

Также оценивали уровень эндогенной интоксикации по концентрации в сыворотке крови фракций молекул средней массы, величину эритроцитарного индекса интоксикации, а также интенсивность процессов липидной перекисидации.

В отдельных подгруппах животных на фоне токсических гепатитов различного происхождения проводили коррекцию глутаргином из расчета 0,083 мг на 100 г массы. Препарат вводили подопытным животным внутривентриально с 1 по 7 день эксперимента.

Установлено, что в патогенезе острого токсического поражения печени важную роль играет нарушение связующей функции сывороточного альбумина, показатель которого на 2 день после моделирования острых токсических гепатитов различного происхождения существенно снижается по сравнению с контролем. В этих условиях в сыворотке крови статистически достоверно уменьшаются содержание общего белка, альбумино-глобулиновый коэффициент, возрастает активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, повышаются содержание общего билирубина и показатель тимоловой пробы. Степень нарушений маркеров острого токсического гепатита увеличивается от алкогольного до тетрахлорметанового поражения печени. На 7 день исследуемые показатели снижаются пропорционально тяжести поражения, возрастает количество показателей, не достигающих уровня контроля.

В условиях острого токсического гепатита, независимо от вида токсиканта, связующая функция сывороточного альбумина положительно коррелирует с содержанием общего белка, после моделирования солянокислым гидразином и тетрахлорметаном – с альбумино-глобулиновым коэффициентом, она отрицательно коррелирует с показателями цитолиза и холестаза. Количество корреляций и их сила возрастают со 2 по 7 сутки после введения токсикантов, что пропорционально тяжести гепатита.

Острое токсическое поражение печени сопровождается выраженным эндотоксикозом и ростом интенсивности липоперекисидации. На 2 сутки после интоксикации в крови увеличиваются содержание фракций молекул средней массы, первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов и эритроцитарный индекс интоксикации. Они отрицательно коррелируют со связующей функцией сывороточного альбумина. На 7 день исследуемые показатели уменьшаются, однако продолжают значительно превышать уровень контроля. В этих условиях увеличиваются количество и сила корреляционных связей. Выявленные нарушения, количество и сила корреляций растут от острой этаноловой интоксикации к тетрахлорметановой.

Применение глутаргина с целью коррекции острого токсического гепатита разного происхождения на 7 сутки сопровождается однонаправленным положительным эффектом, который проявляется существенным увеличением связующей функции сывороточного альбумина, что помогает достичь уровня контрольной группы независимо от происхождения поражения. В этих условиях наблюдают уменьшение нарушений содержания общего белка, альбумино-глобулинового коэффициента, маркерных ферментов цитолиза и холестаза, а также уровня тимоловой пробы. При остром токсическом тетрахлорметановом гепатите на 7 сутки уменьшаются число достоверных корреляций и их сила. Сравнительный

анализ значимости глутаргина в коррекции острых токсических гепатитов указывает на высокую его эффективность в условиях тетрахлорметанового гепатита.

Ключевые слова: связующая функция сывороточного альбумина, острый токсический гепатит, глутаргин.

ANNOTATION

Skirak Z. S. Disorder of serum albumin connective function during toxic hepatitis. – Manuscript copyright.

The dissertation submitted to State Higher Educational Establishment «Ternopil State Medical University named after I.Ya. Horbachevsky of Ministry of Health of Ukraine», Ternopil, 2016, for a Candidate of Medicine degree by speciality 03.00.04 – biochemistry.

It was determined the role of serum albumin connective tissue function disorder in pathogenesis of acute toxic hepatitis caused by alcohol, hydrazine hydrochloride and tetrachlormethane.

It was ascertained that during acute toxic hepatitis simulation, inspite of its origin, connective function of serum albumin statistically authentically decreases. The disorders of liver toxic markers occur which increase from alcohol to tetrachlormethane damage. Under these circumstances connective function of serum albumin correlates positively with general albumin amount and albumin-globulin correlation, and negatively with cytolysis and cholestasis. The amount of correlations and their intensity increases from thesecond to seventh day after simulation and is proportional to hepatitis gravity. Usage of Glutargin to correct acute toxic liver damage of different etiology on the seventh day is accompanied with significant increasing of serum albumin connective function, inspite of liver toxicity markers disorders. The effect of Glutargin is higher during acute toxic tetrachlormethane hepatitis.

Key words: connective function of serum albumin, acute toxic hepatitis, Glutargin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ГГТП	– гамаглутамілтранспептидаза
ГТАГ	– гострий токсичний алкогольний гепатит
ГТГГ	– гострий токсичний гідразиновий гепатит
ГТТГ	– гострий токсичний тетрахлорметановий гепатит
ДК	– дієнові кон'югати
ЕП	– еритроцитарний індекс інтоксикації
ЗФСА	– зв'язувальна функція сироваткового альбуміну
КК	– коефіцієнт кореляції
ЛФ	– лужна фосфатаза
МДА	– малоновий діальдегід
МСМ	– молекули середньої маси
МСМ ₂₅₄	– молекули середньої маси при довжині хвилі 254 нм
МСМ ₂₈₀	– молекули середньої маси при довжині хвилі 280 нм
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів