

УДК 616.36-008.5-092.9-085:577.1

**В.І. Десятерик,  
Д.В. Мамчур,  
О.В. Котов,  
С.М. Дронов,  
В.І. Жилюк**

## **КОРЕЛЯЦІЯ ОКРЕМИХ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ ТА КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ L-ЛІЗИНУ ЕСЦИНАТУ ТА ГЛУТАРГІНУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
вул. Дзержинського, 9, Дніпро, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
e-mail: mamchur.doc@mail.ru

**Ключові слова:** експериментальна механічна жовтяниця, супероксиддисмутаза, малоновий діальдегід, окисна модифікація білка, білірубін, печінкові трансамінази, кореляційний зв'язок

**Key words:** experimental obstructive jaundice, superoxide dismutase, malonic dialdehyde, oxidative modification of proteins, bilirubin, hepatic transaminases, correlation

**Реферат.** Корреляция отдельных биохимических показателей функционального состояния печени в условиях экспериментальной механической желтухи и курсового введения L-лизина эсцината и глутаргина. Десятерик В.И., Мамчур Д.В., Котов А.В., Дронов С.Н., Жилюк В.И. Целью настоящего исследования служило определение корреляционных связей между показателями состояния оксидантно-антиоксидантного напряжения в крови экспериментальных животных, а также содержанием билирубина и активностью ферментов в условиях экспериментальной механической желтухи. Исследования проведены на 84 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, массой 180-230 г. Животные были распределены на 4 группы: интактные (n=12), контроль (n=24), L-лизина эсцинат (0,5 мг/кг, n=24) и Глутаргин (40 мг/кг, n=24). Выделение и перевязка общего желчного протока проводились ниже конfluence в условиях общей анестезии. Исследуемые препараты вводились 1 раз в сутки, внутривентриально. Оценку эффективности проводимой терапии проводили на 4 и 10-е сутки эксперимента. Содержание малонового диальдегида (МДА), альдегид- (АФГ) и кетонфенилгидразонов (КФГ), билирубина, а также активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, аспартат- (АлАТ) и аланинаминотрансферазы (АсАТ) в крови определяли с использованием общепринятых методик. Проведенными исследованиями определены коррелятивные связи между традиционными показателями (билирубин, АсАТ, АлАТ) и показателями, характеризующими состояние оксидантно-антиоксидантного напряжения (МДА, АФГ, КФГ, СОД, каталаза). Установлена высокая степень корреляции между ними. Результаты позволяют опосредованно оценивать интенсивность процессов окислительного метаболизма в печени, что может быть использовано в клинике для оценки степени тяжести больных с прогрессирующей механической желтухой.

**Abstract.** The correlation between individual biochemical parameters of functional state of the liver in experimental obstructive jaundice and course administration of L-lysine escinate and glutargine. Desjateryk V.I., Mamchur D.V., Kotov O.V., Dronov S.M., Zhyliuk V.I. The aim of this study was to determine the correlations between markers of oxidant-antioxidant stress in the blood of experimental animals, as well as the content of bilirubin and activity of enzymes in experimental obstructive jaundice. Studies were conducted on 84 adult male Wistar rats (180-230 g). Animals were divided into 4 groups: intact (n = 12), control (n = 24), L-lysine escinate (0,5 mg/kg, n = 24) and glutargin (40 mg/kg, n = 24). The isolation and ligation of the common bile duct below confluence was carried out under general anesthesia. The test preparations were administered 1 time per day, intraperitoneally. Evaluation of the treatment efficacy was carried out on 4th and 10th day of the study. The content of malonic dialdehyde (MDA), aldehyde- (APH) and ketone-phenylhydrazones (CPH), bilirubin and the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, aspartate aminotransferase (ALT) and alanine aminotransferase (AST) in the blood were determined using conventional techniques. The correlation links between common markers (bilirubin, AST, ALT) and indicators characterizing oxidant-antioxidant stress (MDA, APH, CPH, SOD, catalase) were determined in the study. High rate of correlation between them was established. The results allow to evaluate indirectly the intensity of oxidative metabolism processes in the liver, which can be used in clinical practice to assess the severity degree of the patients with progressive obstructive jaundice.

При механічній жовтяниці причинами виникнення ендогенної інтоксикації можуть бути

продукти фізіологічного обміну речовин у високих концентраціях (лактат, піруват, сечова

кислота, сечовина, креатинін, білірубін, глюко- ронід тощо), «вторинні» продукти метаболізму, накопичення яких в організмі є наслідком при- гнічення функцій природної детоксикації та екскреції, і бактеріохолія внаслідок тривалого (гострого або хронічного) порушення відтоку жовчі, яка характерна для ретенційного типу ендогенної інтоксикації [1, 3].

На фоні порушеного печінкового енергообмі- ну швидко приєднуються системні метаболічні порушення, які в сукупності з прогресуванням ендогенної інтоксикації призводять до розвитку гострої післяопераційної печінкової не- достатності, котра є визначальною для наслідків хвороби [6].

Однією з ланок патогенезу механічної жовтя- ниці, що прогресує, є порушення мікроцир- куляції, яке призводить до зниження перфузії печінкової тканини, викликає розвиток дис- балансу між доставкою кисню і ступенем його споживання тканинами. Такі патологічні зміни ініціюють анаеробне окиснення, підвищуючи тим самим концентрацію вільних радикалів у тканинах. Основою виникнення та розвитку оксидантного стресу є гіперпродукція активних форм кисню (АФК). АФК за умов антиок- сидантної недостатності окиснювально модифі- кують білки, ліпіди, ДНК мембран та інші органели клітин, сприяють розвитку енерго- дефіциту. Сумарний ефект окиснювальної модифі- кації макромолекул, енергетичного дефіциту та порушення транспорту кисню зумовлює ком- плекс змін, які спочатку призводять до суттєвих порушень активності клітини, а потім і до їх загибелі [7].

Клінічне використання показників, які ха- рактеризують стан процесів окиснювального метаболізму в тканинах печінки, зокрема актив- ність супероксиддисмутази (СОД) та каталази, а також вміст малонового діальдегіду (МДА), альдегідних та карбоксильних груп аміно- кислотних залишків – альдегідфенілгідразонів (АФГ) та кетонфенілгідразонів (КФГ) є досить проблематичним і пов'язане зі значними еко- номічними витратами. Уникнути виконання таких «специфічних», однак нестандартних і одночасно інформативно значущих досліджень, можливо лише у випадку встановлення наявності кореляційних зв'язків між вказаними та «тра- диційними, стандартними» показниками (вміст у крові білірубину та активність ферментів).

Мета нашого дослідження полягала у визна- ченні кореляційних зв'язків між показниками стану оксидантно-антиоксидантної напруги в крові експериментальних тварин та вмістом

білірубину й активністю ферментів за умов експериментальної механічної жовтяниці.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідженні було використано 84 ста- тевозрілі щури-самці лінії Вістар, вагою 180- 230 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при вільному доступі до води та їжі в умовах інвертованого світла 8.00-20.00 при тем- пературі  $22 \pm 2$  °С.

Дослідження проведені на базі кафедри фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро). Всі екс- перименти (анестезія, введення лікарських засобів, виведення тварин з експерименту тощо) повною мірою відповідали принципам Євро- пейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Тварини були розподілені на дві основні групи (n=48), групу контролю (n=24) та групу інтактних тварин (n=12). Усі тварини основних та контрольної груп були прооперовані за умов загальної анестезії шляхом лапаротомії в правому підбер'ї. Виділення загальної жовчної протоки та її подальша перев'язка проводилася нижче конfluence [4]. Хірургічне втручання здійснювали після попередньої 24-годинної депривації їжі, при збереженому доступі до води.

У групі інтактних тварин ніякі втручання та маніпуляції не виконувались.

З метою вивчення активності процесів вільнорадикального окиснення у печінці по мірі прогресування жовтяниці та встановлення впливу досліджуваних лікарських засобів з наявною гепатопротекторною активністю на пе- ребіг цих процесів, з першої доби після опера- тивного втручання, щурам першої основної групи (n=24), 1 раз на добу, внутрішньо- очеревино, вводили L-лізіну есцинат у дозах, загальноприйнятих для доклінічних досліджень: 0,5 мг/кг («L-лізіну есцинат<sup>®</sup>», розчин для ін'єкцій, ампули 0,5 мг/5мл, «Корпорація «Арте- ріум», АТ «Галичфарм», Україна). Щурам другої основної групи (n=24) також 1 раз на добу внутрішньоочеревино вводили глутаргін у дозі 40 мг/кг («Глутаргін», розчин для ін'єкцій, ам- пули 200 мг/5 мл, «Здоров'я», Україна). Тваринам контрольної групи внутрішньоочеревино вводили фізіологічний розчин в об'ємі 5 мл/кг. Оцінку ефективності експериментальної терапії до- сліджували на 4-у та 10-у доби після моделюван- ня механічної жовтяниці.

По мірі прогресування жовтяниці оцінювався стан окиснювального метаболізму в гомогенатах печінки. Маркерами окиснювального стресу слугували: активність ферментів системи антиоксидантного захисту - супероксиддисмутази (СОД) та каталази, а також вміст кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів – малонового діальдегіду (МДА) та рівні продуктів окисної модифікації білкових молекул – альдегідфенілгідразонів (АФГ) і карбоксифенілгідразонів (КФГ). Для цього на 4-у (n=12) та 10-у (n=12) доби тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Після проведення декапітації проводили забір крові та екстракцію тканин печінки, з яких готували гомогенати. Вміст МДА [2], АФГ і КФГ [9], а також активність СОД [8] і каталази [5] визначали спектрофотометрично за допомогою загальноприйнятих методів. Вміст білірубину та активність ферментів (АлАТ, АсАТ) у крові визначали за загальноприйнятими методиками, з

використанням напівавтоматичного біохімічного аналізатора «НТІ Biochem SA» (США).

Дані, отримані під час експерименту, обробляли методами біостатистики за допомогою програми STATISTICA 6.1 (серійний номер AGAR 909 E415822FA). Встановлення достовірності міжгрупових відмінностей проводилося за допомогою t-критерію Стьюдента, критерію рангових сум Вілкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test), критерію Манна-Уїтні та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Для перевірки гіпотези про значущість вибірових коефіцієнтів кореляції враховували обмеженість об'єму вибірки, пов'язану з кількістю використаних щурів, та застосовували перетворення Фішера.

Відмінності вважали статистично достовірними при рівні  $p \leq 0,05$ .

У випадку лінійної залежності між випадковими величинами їх взаємозв'язок визначався значеннями коефіцієнтів кореляції  $\rho$ , які наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Рівні взаємозв'язку між випадковими величинами**

Модуль коефіцієнта кореляції	Взаємозв'язок між величинами
$0,00 \leq \rho < 0,20$	Зв'язок практично відсутній
$0,20 \leq \rho < 0,50$	Існує слабкий зв'язок
$0,50 \leq \rho < 0,75$	Існує середній зв'язок
$0,75 \leq \rho < 0,95$	Існує сильний зв'язок
$0,95 \leq \rho \leq 1,00$	Зв'язок практично функціональний

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Встановлено, що по мірі прогресування жовтяниці в експериментальних тварин рівень білірубину в крові збільшувався майже в 2 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками групи інтактних тварин (табл. 3). Також зростали і значення активності трансаміназ (табл. 2). Так, на 4-у добу дослідження активність АлАТ зростала на 75,0% ( $p < 0,05$ ), а на 10-у добу вона вже на 233,6% ( $p < 0,05$ ) переважала показники групи інтактного контролю. Водночас активність АсАТ також збільшувалась на 65,9% ( $p < 0,05$ ) та 119,6% ( $p < 0,05$ ) у відповідні проміжки часу.

Рівень СОД на 4-у добу моделювання жовтяниці статистично достовірно знижувався на 40% ( $p < 0,05$ ), а на 10-у добу – на 72,7% ( $p < 0,05$ )

порівняно з відповідними показниками групи інтактних щурів. Однонаправлений характер змін реєстрували також і щодо активності каталази (табл. 2). Водночас вміст МДА, а також альдегідних та карбоксильних продуктів окиснювальної модифікації білка в тканині печінки характеризувався статистично значущим зростанням (табл. 2). Зокрема, на 4 і 10-у доби досліджень зростання рівнів АФГ становило 208,5% ( $p < 0,05$ ) та 328% ( $p < 0,05$ ) відповідно. При цьому збільшення концентрації КФГ, які вважаються більш токсичними, реєстрували на рівні 321,9% ( $p < 0,05$ ) і 343,2% ( $p < 0,05$ ) відповідно, у вказані проміжки часу (табл. 3).

**Оцінка інтенсивності процесів ПОЛ у печінці щурів і активності трансаміназ у сироватці крові за умов експериментального еквіваленту механічної жовтяниці**

Показник	Статист. показник	Інтактні щури	Механічна жовтяниця (контроль)	L-лізину есцинат	Глутаргін	
СОД, акт.од./мг білка	4-а доба	$M \pm m$ %	0,040±0,0030	0,024±0,0021 -40,0%**	0,029±0,0018 +20,8%	0,025±0,0024 +4,2%
	10-а доба	$M \pm m$ %	0,077±0,0032	0,021±0,0058 -72,7%**	0,033±0,0060 +57,1%*	0,029±0,0019 +38,1%*
МДА, нМоль/мг білка	4-а доба	$M \pm m$ %	0,096±0,0011	0,143±0,0025 +48,9%**	0,119±0,0007 -16,8%	0,125±0,0025 -12,6%
	10-а доба	$M \pm m$ %	0,116±0,0016	0,191±0,0012 +64,6%**	0,152±0,0004 -20,4%	0,185±0,0006 -3,1%
АлАТ, мкмоль/год×мл	4-а доба	$M \pm m$ %	0,28±0,022	0,49±0,012 +75,0%**	0,33±0,033 -32,6%*	0,39±0,041 -20,4%
	10-а доба	$M \pm m$ %	0,33±0,020	1,10±0,036 +233,6%**	0,67±0,077 -39,1%*	0,61±0,074 -44,5%*
АсАТ, мкмоль/год×мл	4-а доба	$M \pm m$ %	0,47±0,022	0,78±0,030 +65,9%**	0,56±0,023 -28,2%*	0,63±0,029 -19,2%
	10-а доба	$M \pm m$ %	0,51±0,020	1,12±0,030 +119,6%**	0,70±0,021 -37,5%*	0,72±0,028 -35,7%*

Примітки: 1. \* –  $p < 0,05$  (відмінності достовірні відносно показників контролю); 2. \*\* –  $p < 0,05$  (відмінності достовірні відносно показників інтактних).

При застосуванні L-лізину есцинату та глутаргіну за умов експериментальної механічної жовтяниці, на 4-у та 10-у добу спостерігали такі зміни вищезазначених показників.

Так, вже на 4-у добу прогресування жовтяниці на фоні введення L-лізину есцинату відмічали зростання активності СОД на 20,8% ( $p > 0,05$ ); а 10-денний курс терапії препаратом сприяв статистично значущому збільшенню показників активності ферменту на 57,1% ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою контролю. Активність каталази підвищувалася на 70,4% ( $p < 0,05$ ) на 4-у добу експерименту і залишалася на вказаному рівні ( $p < 0,05$ ) до 10-ї доби. Вміст МДА на фоні експериментального холестазу, за умов курсової терапії препаратом протягом 10 діб змінювався в бік редукції патологічного підвищення, проте дещо меншою мірою, ніж вищезазначених показників стану системи антиоксидантного захисту ( $p < 0,05$ ). Водночас, L-лізину есцинат сприяв зменшенню на 35,2% ( $p < 0,05$ , 4-а доба) і 53,4% ( $p < 0,05$ , 10-а доба) вмісту білірубину. При зіставленні з інтактними тваринами, наприкінці дослідження, концентрація білірубину тільки на 35% перевищувала показники інтактних тварин,

тоді як у тварин контрольної групи зростання вмісту цього метаболіту становило 190% ( $p < 0,05$ ).

Стабілізаційний вплив глутаргіну щодо продуктів окиснювальної модифікації білка був дещо слабшим: зниження АФГ реєструвалося на рівні 14,6% ( $p > 0,05$ ) та 49,8% ( $p < 0,05$ ) на 4 та 10-у добу, а КФГ - 30,2% ( $p < 0,05$ ) та 18,4% ( $p > 0,05$ ) відповідно порівняно з відповідними показниками контролю. При цьому стабілізаційний вплив засобу щодо вмісту МДА за таких умов експерименту практично не виявлявся, обмежуючись незначним коливанням на рівні 12,6% ( $p > 0,05$ , 4-а доба) та 3,1% ( $p > 0,05$ , 10-а доба) (табл. 2, 3).

Враховуючи вищенаведені дані щодо зміни дослідних показників на тлі прогресуючої механічної жовтяниці, для кореляційного аналізу нами були відібрані такі, найбільш значущі показники: СОД, АФГ, АлАТ, АсАТ і білірубін. Разом з цим, необхідно підкреслити, що інформація, яка була здобута за допомогою саме цих показників, у деякому сенсі дублюється, тобто визначені показники є взаємно залежними. Така інформація дозволяє з більшою ймовірністю ставитись до результатів дослідження.

**Оцінка процесів окиснювальної модифікації білка в печінці щурів і рівня білірубину в сироватці крові за умов експериментального еквіваленту механічної жовтяниці**

Показник	Статист. показник	Інтактні щури	Механічна жовтяниця (контроль)	L-лізину есцинат	Глутаргін	
АФГ, у.о./г білка	4-а доба	M ± m %	5,77±0,15	17,8±0,80 +208,5%**	10,4±0,36 -41,6%*	15,2±0,17 -14,6%
	10-а доба	M ± m %	5,35±0,18	22,9±1,23 +328,0%**	8,37±0,78 -63,4%*	11,5±0,83 -49,8%*
КФГ, у.о./г білка	4-а доба	M ± m %	7,3± 0,2	30,8±1,22 +321,9%**	15,1±0,30 -50,9%*	21,5±0,53 -30,2%*
	10-а доба	M ± m %	8,1±0,44	35,9±0,85 +343,2%**	14,6±0,92 -59,3%*	29,3±0,99 -18,4%
Білі-рубін, мкмоль/л	4-а доба	M ± m %	32,5±3,21	101,2±9,34 +211,3%**	65,6±3,11 -35,2%*	81,2±4,89 -19,7%
	10-а доба	M ± m %	40,1±2,44	116,3±10,87 +190,0%**	54,2±2,78 -53,4%*	78,3±4,33 -32,7%*

Примітки: 1. \* – p < 0,05 (відмінності достовірні відносно показників контролю), 2. \*\* – p < 0,05 (відмінності достовірні відносно показників інтактних).

З метою дослідження взаємозв'язку між відібраними показниками були обчислені парні коефіцієнти кореляції, значення яких наведені на рисунках 1-4.

Аналіз цих даних показав, що між показниками СОД, АФГ та АлАт, АсАт і білірубіном у визначені часові інтервали та при різних видах досліджень існував виражений зв'язок ( $0,75 \leq |\rho| < 0,95$ ). Виняток мав місце для групи

контролю: на 4-у добу експерименту коефіцієнт кореляції між АсАт і АФГ становив -0,533, що вказувало на середній зв'язок ( $0,50 \leq |\rho| < 0,75$ ), а коефіцієнт кореляції між білірубіном і СОД становив -0,418, що підтверджувало слабкий зв'язок ( $0,20 \leq |\rho| < 0,50$ ). У свою чергу, при лікуванні глутаргіном на 4-у добу коефіцієнт кореляції між АФГ і білірубіном становить 0,658, що вказує на середній зв'язок ( $0,50 \leq |\rho| < 0,75$ ).

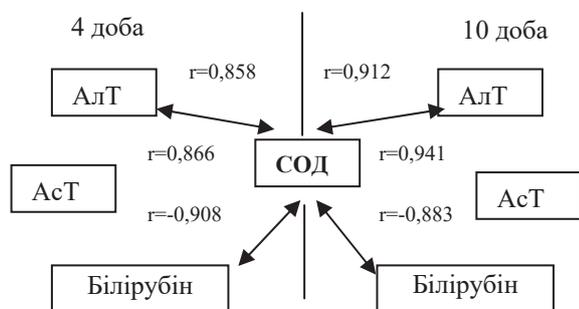
**Значення меж довірчих інтервалів коефіцієнтів кореляції між відібраними показниками СОД, АФГ та АлТ, АсТ і білірубіном**

Час	4-а доба							
	Інтактні щури		Контроль		Глутаргін		L-лізину есцинат	
	СОД	АФГ	СОД	АФГ	СОД	АФГ	СОД	АФГ
АлАт	(0,83;0,97)	(-0,98;-0,91)	(0,74;0,95)	(-0,82;-0,30)	(0,67;0,94)	(-0,99;-0,93)	(0,78;0,96)	(-0,98;-0,88)
АсАт	(0,76;0,95)	(-0,97;-0,83)	(0,93;0,99)	(-0,77;-0,17)	(0,71;0,94)	(-0,91;-0,57)	(0,84;0,97)	(-0,97;-0,84)
Білірубін	(0,75;0,95)	(-0,89;-0,51)	(-0,70;-0,02)	(0,93;0,98)	(-0,96;-0,80)	(0,35;0,84)	(-0,97;-0,87)	(0,51;0,89)
Час	10-а доба							
АлАт	(0,84;0,97)	(-0,96;-0,79)	(0,86;0,97)	(-0,99;-0,93)	(0,81;0,96)	(-0,99;-0,98)	(0,86;0,97)	(-0,99;-0,98)
АсАт	(0,75;0,95)	(-0,89;-0,52)	(0,88;0,98)	(-0,98;-0,89)	(0,87;0,97)	(-0,94;-0,70)	(0,85;0,97)	(-0,93;-0,68)
Білірубін	(0,62;0,92)	(-0,87;-0,44)	(-0,98;-0,91)	(0,94;0,99)	(-0,95;-0,76)	(0,59;0,91)	(-0,96;-0,78)	(0,73;0,94)

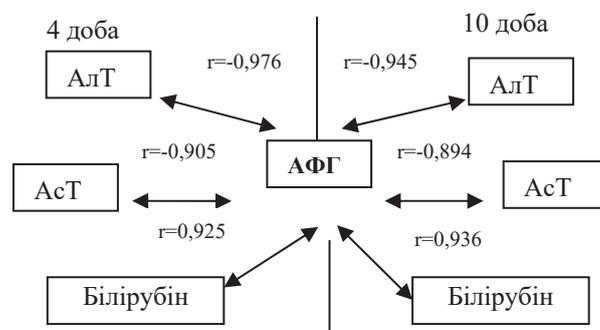
Враховуючи, що кількість спостережень обмежена ( $n = 12$ ), ми скористалися статистичними методами для перевірки достовірності отриманих величин. Розрахунки показали, що з довірчою ймовірністю  $P=0,9$  можна стверджувати, що коефіцієнти кореляції є значущими, крім коефіцієнта кореляції між білірубіном і СОД для групи контролю на 4-у добу. Однак при рівні значущості  $\alpha=0,2$ , з довірчою ймовірністю  $P=0,8$  коефіцієнт кореляції між СОД і білірубіном для групи контролю на 4-у добу є значущим.

Зважаючи на те, що наведені коефіцієнти кореляції є значущими, знайдені межі довірчих інтервалів для коефіцієнтів кореляції, наведених на рисунках 1-4 (табл. 4).

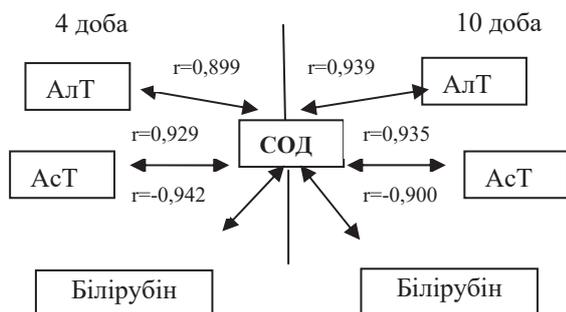
Згідно з наведеними результатами, в основному довірчі інтервали відповідали сильному



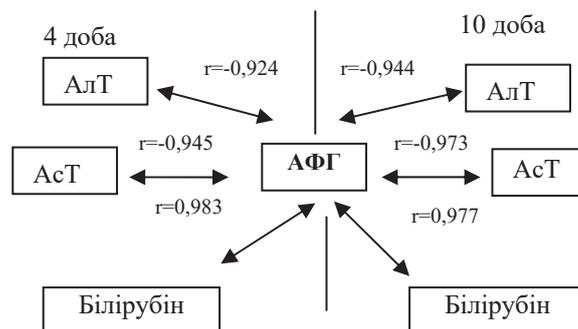
**Рис. 1.** Кореляційний зв'язок між СОД та АлТ, АсТ, білірубіном на 4-у та 10-у доби експерименту у щурів, яких лікували глутаргіном



**Рис. 2.** Кореляційний зв'язок між АФГ та АлТ, АсТ, білірубіном на 4-у та 10-у доби експерименту у щурів, яких лікували глутаргіном



**Рис. 3.** Кореляційний зв'язок між СОД та АлТ, АсТ, білірубіном на 4-у та 10-у доби експерименту у щурів, яких лікували L-лізином есцинатом



**Рис. 4.** Кореляційний зв'язок між АФГ та АлТ, АсТ, білірубіном на 4-у та 10-у доби експерименту у щурів, яких лікували L-лізином есцинатом

Таким чином, статистичний аналіз кореляційних зв'язків між СОД, АФГ, з одного боку, та АлТ, АсТ і білірубіном, з другого, виявився

зв'язку, оскільки знаходились у межах  $[0,75;1)$  (табл. 4). Разом з тим, серед довірчих інтервалів, які пов'язані з білірубіном, зустрічались такі, які відповідали середньому зв'язку, оскільки знаходились у межах  $[0,5;1)$ . Встановлені відмінності серед меж довірчих інтервалів коефіцієнтів кореляції в основному пов'язані з невеликим обсягом статистичного матеріалу (кількість експериментальних тварин у кожному з дослідів становила 12).

Представлені нижче рисунки підтверджують виражений кореляційний зв'язок між СОД, АФГ, з одного боку, та АлТ, АсТ і білірубіном, з іншого, на 4-у та 10-у доби експерименту у щурів, яким проводили експериментальну терапію L-лізином есцинатом та глутаргіном (рис. 1-4).

патологічні порушення, які виникають у печінці за умов механічної жовтяниці, ніж вважалося раніше. Зростання рівня білірубину та ферментів у крові на тлі прогресуючої механічної жовтяниці свідчить про тяжкі порушення мікроциркуляції в печінці, з прогресуванням процесів анаеробного окиснення, гіперпродукцією активних форм кисню, який, у свою чергу, окиснювально модифікує білки, ліпіди, ДНК, мембрани та інші органели клітин, сприяє розвитку енергодефіциту та призводить до суттєвих змін активності клітини з подальшою їх загибеллю. Крім того, проведений нами кореляційний аналіз показав, що для оцінки ефективності використання тих чи інших гепатопротекторів немає необхідності використовувати будь-які інші «специфічні» показники, ніж «звичайні, традиційні», такі як АсТ, АлТ та рівень білірубину. Саме ці показники, змінюючись у динаміці, здатні об'єктивно демонструвати ефективність

або неефективність протекторної терапії, яка проводиться хворим на механічну жовтяницю.

### ВИСНОВКИ

1. Статистичний аналіз біохімічних показників стану печінки за умов експериментальної механічної жовтяниці та їх зміни, залежно від використаних для лікування препаратів, свідчить про сильний кореляційний зв'язок між показниками білірубину і ферментів, з одного боку, та величинами, що характеризують окиснювальний метаболізм печінки, з другого.

2. Одержані результати надають додаткову можливість за традиційними показниками функціонального стану печінки (білірубін, АлТ, АсТ) опосередковано судити про окиснювальний метаболізм у печінці та її антиоксидатний стан, що може бути використано в клініці в якості важливого доповнення до клінічної оцінки стану тяжкості хворих з механічною жовтяницею, що прогресує.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гальперин Э.И. Темп декомпресии желчных протоков при механической желтухе опухолевой этиологии / Э.И. Гальперин, А.Е. Котовский, О.Н. Момунова // Хирургия. – 2011. – № 8. – С. 33-40.
2. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов / М.С. Гончаренко, А.М. Латинава // Лаб. дело. – 1985. – № 1. – С. 60–61.
3. Десятерик В.І. Профілактика печінкової недостатності у хворих на механічну жовтяницю / В.І. Десятерик, Д.В. Мамчур // Клініч. хірургія. – 2014. – № 3. – С.60-64.
4. Количественная оценка гибели гепатоцитов и динамика некоторых биохимических параметров крови и желчи при экспериментальной механической желтухе / В.Г. Давыдов, С.В. Бойчук, Р.Ш. Шаймарданов [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 18. – № 1. – С. 25-31.
5. Метод определения активности каталазы /

М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

6. Ничитайло М.Ю. Критичні моменти післяопераційного періоду в хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями після хірургічних методів внутрішньої біліарної декомпресії / М.Ю. Ничитайло, А.І. Годлевський, С.І. Саволук // Харків. хірургічна школа. – 2012. – № 3. – С. 71-74.

7. Применение препарата Гепа-Мерц при механической желтухе неопухолевого генеза / В.В. Лаптев, С.А. Румянцева, А.Ю. Цкаев [и др.] // Ліки України. – 2010. - №139. – С. 87 – 91.

8. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С.Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лаб. дело.– 1985. – № 11. – С. 678-681.

9. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. – Oxford: Clarendon Press, 1999. – 320 p.

### REFERENCES

1. Gal'peryn EY, Kotovskiy AE, Momunova ON. [Rate of biliary ducts' decompression by the tumorous obstructive jaundice]. *Hirurgiya*. 2011;8:33-40. Russian.
2. Goncharenko MS, Latinova AM. [Method for evaluation of lipid peroxidation]. *Laboratornoe delo*. 1985;1:60-61. Russian.
3. Desjateryk VI, Mamchur DV. [Prophylaxis of hepatic insufficiency in patients with mechanical jaundice]. *Klinichna hirurgija*. 2014;3:60-64. Ukrainian.
4. Davydov VG, Boychuk SV, Shaymardanov RSh, Valeyeva IKh, Minnebayev MM. [Quantitative assessment of hepatocytes destruction and biochemical

changes of blood and bile at experimental mechanical jaundice]. *Rossyjskij zhurnal gastroenterology, hepatology, koloproktology*. 2007;18(1):25-31. Russian.

5. Koroljuk MA, Yvanova LY, Majorova YG, Tokarev VE. [Method for determining catalase activity]. *Laboratornoe delo*. 1988;1:16-19. Russian.

6. Nychytajlo MJu, Godlevs'kyj AI, Savoljuk SI. [Critical postoperative period in patients with non-tumor obstructive jaundice after surgical internal biliary decompression]. *Harkivs'ka hirurgichna shkola*. 2012;3:71-74. Ukrainian.

7. Laptev VV, Rumiantseva SA, Tskayev AYu, Givirovska NE, Cherniakov AV, Smirnova NA, Malkova EV. [Administration of Hepa-Merz Preparation in Treatment of Surgical obstructive Jaundice of Benign Genesis]. *Liky Ukrainy*. 2010;139:87-91. Russian.

8. Chevary S, Chaba I, Sekei I. [The role of superoxide dismutase in cellular oxidative processes and

methods for its estimation in biological materials]. *Laboratornoe delo*. 1985;11:678-681.

9. Halliwell B. *Free radical in Biology and Medicine* / B. Halliwell, M.C. Yutteridge. Oxford: Clarendon Press. 1999;320.

Стаття надійшла до редакції  
30.09.2016



УДК 615.273:615.9:616-092.9

**О.А. Брейдак**

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА ГОНАДОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ДІАЗОЛІНУ

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
кафедра гігієни та профілактичної токсикології  
вул. Пекарська, 69, Львів, 79000, Україна  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
Department of Hygiene and Preventive Toxicology  
Pekarska str., 69, Lviv, 79000, Ukraine  
e-mail: breydak2010@rambler.ru*

**Ключові слова:** діазолін, гонадотоксичність

**Key words:** diazolin, gonadotoxic

**Реферат.** Експериментальна оцінка гонадотоксичного дії діазоліну. Брейдак О.А. Проведена оцінка гонадотоксичного ефекту діазоліну відповідно до методичними рекомендаціями "Методи експериментального дослідження по установленню порогів дії промислових ядов на генеративну функцію з метою гігієнічного нормування". Експерименти проводили на білих нелінійних крысах-самцях. Препарат вводили внутрішньогрудочно в течение 72 суток в дозі 100 мг/кг і 20 мг/кг, що становило відповідно 1/100 DL<sub>50</sub> і 1/500 DL<sub>50</sub>. Для оцінки стану статевих залоз використовували макроскопічні дослідження семенників (зовнішній огляд, вага, розміри), функціональні і морфологічні показники. Отримані в ході експериментів параметри порівнювали як з результатами контрольної групи, так і з величинами норми у лабораторних тварин. Вплив діазоліну в дозі 100 мг/кг (1/100 DL<sub>50</sub>) призводило збільшення загальної кількості сперматозоїдів з одночасним зниженням їх подвижності, окислювально-відновлювальних процесів, осмотичної і кислотної резистентності. Однак ці зміни не досягали статистичної достовірності. Кількість мертвих сперматозоїдів і їх патологічних форм і показники сперматозоїдного епітелію знаходились в межах контролю. Таким чином, діазолін в дозах 20 мг/кг (1/500 DL<sub>50</sub>) і 100 мг/кг (1/100 DL<sub>50</sub>) не проявляє гонадотоксичного дії.

**Abstract.** Experimental evaluation of gonadotoxic action of diazolin. Breydak O.A. Evaluation of gonadotoxic effect of diazolin was conducted according to the methodical recommendations. "Methods of experimental studies to establish thresholds of action of industrial poisons on the generative function for the purpose of hygienic regulation". Experiments were carried out on nonlinear white male rats. The preparation was introduced intragastrically within 72 days in a dose of 100 mg / kg (experimental group 1) and 20 mg / kg (2 experimental group), which made up 1/100DL<sub>50</sub> and 1/500 DL<sub>50</sub>. For the assessment of sexual glands microscopic studies of the testes (external examination, weight,