

РОЛЬ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА - 1 ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Рыкало Надежда Анатольевна

д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой патофизиологии, Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, Украина, г. Винница

Яровенко Людмила Александровна

старший лаборант кафедры патологической физиологии Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, Украина, г. Винница

Денесяк Андрей Сергеевич

студент 4-го курса медицинского факультета, Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, Украина, г. Винница
E-mail: lyudka-salabaj@yandex.ru

THE ROLE OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR IN CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION IN EXPERIMENT

Rikalo Nadiya

Head of the Department of Pathological Physiology, Doctor of Medical Sciences, associate professor of Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine Vinnitsia

Jarovenko Ludmila

Senior Laboratory Department of Pathological Physiology Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine Vinnitsia

Denesyak Andrej

Student 4th year medical faculty, Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine Vinnitsia

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты исследований по изучению возрастных особенностей уровня инсулиноподобного фактора роста-1 сыворотки крови, который характеризует уровень репаративной регенерации ткани печени у половозрелых и неполовозрелых крыс-самок при хроническом алкогольном повреждении. Установлено снижение концентрации IGF-1 при хронической алкогольной интоксикации, что характеризует повреждение печени, и увеличение его уровня на фоне медикаментозной коррекции L-аргинином L-глутаматом.

ABSTRACT

This article presents the results of studies on the age characteristics of the level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in blood serum, which is characterized the level of reparative regeneration of liver tissue in mature and immature female rats with chronic alcoholic liver damage. The decrease of concentration of IGF-1 in chronic alcoholic intoxication, which is characterized liver damage and increase its level in case of L-arginin L-glutamate administration were found.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация; алкогольное повреждение печени; репаративная регенерация ткани печени; инсулиноподобный фактор роста-1.

Keywords: chronic alcohol intoxication; alcohol liver damage; reparative regeneration of liver tissue; insulin-like growth factor-1.

В последнее десятилетие внимание многих ученых направлено на изучение и исследование влияния инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) на функционирование органов и систем организма. Это обусловлено тем, что IGF-1 имеет одну из ведущих ролей в процессах энергетического метаболизма и физиологической регенерации тканей и органов [1, с. 5; 5, с. 66; 8, с. 42].

С накоплением данных о патогенезе и диагностике патологии связанной с повреждением печени при алкогольной интоксикации, возрастает количество маркеров, которые объясняют формирования и прогрессирования данного заболевания. По мнению [2, с. 28; 9, 493; 10, с. 3, 11, с. 2173], одним из них является IGF-1 — медиатор активности гормона роста, известный как соматомедин С. Этот фактор является полипептидным цитокином, который подобен по структуре и активности к инсулину и проинсулину: в мышцах стимулирует транспорт аминокислот и глюкозы, усиливает чувствительность клеток к инсулину, в жировой ткани — стимулирует транспорт глюкозы, ее окисление до углекислого газа, включение глюкозы в липиды, подавление липолиза висцерального жира и образование большого количества свободных жирных кислот, поэтому IGF-1 долгое время рассматривался только как фактор

роста. Со временем стало известно, что он обладает выраженным анаболическим эффектом, это открытие повысило интерес ученых к изучению данного цитокина [3, с. 68]. Также интересно влияние IGF-1 на процессы фиброзирование в печени, поскольку, неэффективна репаративная регенерация печени может способствовать прогрессированию фиброза печени, и как следствие — развития цирроза [6, с. 703]. Недостаточная эффективность репаративных процессов может служить предпосылкой хронизации патологического процесса, осложнять течение заболевания и повышать смертность больных по сравнению со здоровыми лицами [8, с. 43].

Цель работы: установить возрастные особенности повреждения и репаративной регенерации ткани печени крыс-самок при хронической алкогольной интоксикации и влияния IGF-1 на данные процессы.

Материалы и методы исследования. Проведено экспериментальное исследование, в котором использовали нелинейные белые половозрелые и неполовозрелые крысы-самки. Все животные содержались на стандартном рационе вивария Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985), «Общих этических принципов экспериментов на животных», принятых Первым Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001).

В первую группу (I) вошли неполовозрелые (возраст 1,5 месяца, n = 40 животных), во вторую группу (II) отобраны половозрелые (6 месяцев, n = 40 животных) крысы-самки. Данные возрастные группы, в свою очередь, были разделены на следующие 4 подгруппы: 1-я подгруппа — интактные крысы (контроль, n = 10 животных, идентичного пола и возраста, содержались в одинаковых условиях без алкоголизации), 2-я подгруппа — крысы с хроническим алкогольным поражением печени (ХАПП, n = 10 животных), моделирование было проведено по методике Г.А. Ковальова и А.Ю. Петренко (2004). Алкоголизация животных включала 2 этапа: 1 этап — привыкание

животных к этанолу. Животных размещали в индивидуальных клетках размерами 20x30x15 см, которые были оснащены мерными поилками, в течение первой недели крысам в составе рациона, как единственный источник жидкости, без ограничений в корме, вместо воды в поилках животные получали 5 % раствор этанола, на вторую неделю 5 % раствор этанола заменялся 15 % раствором; 2 этап — интенсивная алкоголизация, в течение 12 недель животные ежедневно получали 96 % раствор этанола на стандартный кусочках белого хлеба, из расчета 14—18 г/кг массы тела в сутки [4, с. 15]. Подгруппа № 3 — животные с ХАПП (n = 10), которым параллельно с этанолом начиная со второй недели эксперимента ежедневно, в течение 11 недель, интрагастрально вводили «Кверцетин» (Quercetin, ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», г. Киев) из расчета 100 мг/кг [7, с. 53; 12, с. 435], 4-ая подгруппа – животные с ХАПП (n = 10), которым интрагастрально ежедневно в течение 11 недель, начиная со второй недели интенсивной алкоголизации, вводили «Глутаргин» (L-аргинина L-глутамат, Glutargin, ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», г. Харьков) из расчета 35 мг/кг [6, с. 703]. Пересчет среднетерапевтической лечебной дозы кверцетина и L-аргинина L-глутамат, рекомендованной для человека на 1 кг массы тела, на массу тела крысы проводили по константе биологической активности (Рыболовлева Ю.Р., 1979).

После завершения срока эксперимента животных в условиях эвтаназии под легким эфирным наркозом декапитировали и проводили забор цельной крови. Иммуноферментным методом определили уровень IGF-1 в сыворотке крови, используя набор ИФА (DIAMEB, DRG, Германия). Статистическую обработку результатов проводили по методике Манна-Уитни, которая позволяет выявлять различия в значении параметра между малыми выборками.

Результаты и обсуждение.

Результаты исследования концентрации IGF-1 сыворотки крови у экспериментальных животных с хронической алкогольной интоксикацией приведены в табл. 1. Установлено, что у неполовозрелых крыс с ХАПП по

сравнению с интактными животными уровень IGF-1 снизился почти на 20 %, при этом статистически достоверных изменений не обнаружено, а у половозрелых — на 55 %, $p \leq 0,005$.

Уровень IGF-1 после патогенетической коррекции ХАПП препаратом кверцетином по сравнению с патологией, был у неполовозрелых крыс-самок I группы достоверно повышенный на 15 %, а у половозрелых крыс II группы уменьшился на 25 % ($p \leq 0,05$), а по сравнению с контролем эти показатели уменьшились у неполовозрелых крыс-самок на 4 % ($p > 0,05$), но так и не достигли показателей уровня IGF-1 интактных крыс, и у половозрелых — на 65 % ($p \leq 0,05$).

Установлено изменения концентрации IGF-1 при влиянии L-аргинина L-глутамат. Доказано достоверное повышение его уровня на 27 % по сравнению с животными с ХАПП, которые не получали лечения, у неполовозрелых экспериментальных крыс-самок. L-аргинин L-глутамат по сравнению с кверцетином, имеет более выраженный положительный эффект, поскольку показатели IGF-1 превышают показатели интактной подгруппы животных на 15 % ($p > 0,05$). У половозрелых животных уровень IGF-1 также достоверно увеличен на 15 % ($p \leq 0,05$), показателей животных с патологией, поэтому мы можем отметить более положительное влияние на репаративную регенерацию печени при ХАПП именно L-аргинина L-глутамата по сравнению с кверцетином.

Таблица 1.

Уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в сыворотке крови у животных различных групп при хроническом алкогольном поражении печени

Группа	Подгруппа	$M \pm m$	p_1	p_2	p_3	p_4
I группа неполовозрелые крысы	Контроль, n=10	12,4±2,0 3	—	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
	ХАПП, n=10	10,2±0,5 4	$p \leq 0,05$	—	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$
	ХАПП+Кверцетин, n=10	11,9±0,6 0	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$	—	$p \leq 0,05$

	ХАПП+L-аргинин L-глутамат, n=10	14,0±1,0 9	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5	—
II группа половозрелые крысы	Контроль, n=10	32,8±4,7 4	—	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5
	ХАПП, n=10	14,8±3,8 7	p<0,0 5	—	p<0,0 5	p<0,0 5
	ХАПП+Кверцетин, n=10	12,6±2,1 5	p<0,0 5	p<0,0 5	—	p<0,0 5
	ХАПП+L-аргинин L-глутамат, n=10	16,9±5,1 3	p<0,0 5	p<0,0 5	p<0,0 5	—

Примечание:

1. p_1 — показатель статистической значимости разницы показателей различных подгрупп по сравнению с контролем.

2. p_2 — показатель статистической значимости разницы показателей различных подгрупп по сравнению с патологией (ХАПП).

3. p_3 — показатель статистической значимости разницы показателей различных подгрупп по сравнению с ХАПП при коррекции кверцетином.

4. p_4 — показатель статистической значимости разницы показателей различных подгрупп по сравнению с ХАПП при коррекции L-аргинина L-глутаматом.

Выводы:

1. Установлено снижение IGF-1 в сыворотке крови у обеих возрастных группах при ХАПП, что подтверждает повреждение ткани печени.

2. Доказано повышение репаративной регенерации печени при использовании L-аргина L-глутамата для коррекции ХАПП.

Список литературы:

1. Березовский В.А. Качество жизни и биофизическая медицина / В.А. Березовский // Фізіологічний журнал. — 2008. — Т. 54, — № 2. — с. 5—17.
2. Инсулиновая резистентность: молекулярно-генетические механизмы развития, диагностика и коррекция при сахарном диабете тип 2: Пособие для врачей / М.И. Балаболкин, И.И. Дедов, Е.М. Клебанова [и др.]. М., 2007. — С. 28—29.

3. Журавльова Л.В. Зв'язок метаболічних показників з рівнем інсуліноподібного фактору росту-1 у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2-го типу / Л.В. Журавльова, О.В. Огнєва // Буковинський медичний вісник. — Том 16, — № 4 (64). — 2012. — С. 68—71.
4. Ковалёв Г.А. Экспериментальная модель алкогольного поражения печени у самок крыс / Г.А. Ковалёв, А.Ю. Петренко // Вісн. Харк. нац. ун-ту. — 2004. — № 617. — С. 15—18.
5. Митрушкин Д.И. Состояние системы инсулинподобного фактора роста у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца / Д.И. Митрушкин // Серце і судини: Укр. наук.-практ. журн. — 2008. — № 1. — С. 66—69.
6. Мороз В.М. Вплив гепатопротекторів на клітинні механізми репаративної регенерації тканини печінки при хронічному токсичному гепатиті та цирозі у статевонезрілих щурів / В.М. Мороз, Н.А. Рикало // Журнал АМН України. — 2010. — Т. 16, — № 4. — С. 701—712.
7. Пахомова А. Вплив кверцетину на умовну реакцію в Т-подібному лабіринті та на рівень перикисного окиснення ліпідів в мозку і печінці алкоголізованих щурів / А. Пахомова, Т. Говоруха, Є. Решетнік // Біологія. — 2009. — № 54. — С. 53—56.
8. Сиволап В.Д. Активність цитокінів, рівень лептину та інсуліноподібного фактора росту у хворих на інфаркт міокарда з метаболічним синдромом / В.Д. Сиволап, Н.С. Михайловська // Український терапевтичний журнал. — 2008. — № 2. — С. 42—47.
9. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients / D. Garcia-Galiano, I. Espejo, J.L. Montero [et al.] // Obesity Surgery. — 2007. — Vol. 17 (4). — P. 493—503.
10. Relationships Between IGF-1 and IGFBP-1 and Adiposity in Obese African-American and Latino Adolescents / Tanya L. Alderete, Courtney E. Byrd-

Williams, Claudia M. Toledo-Corral [et al.] // *J. Obesity*. — 2010. — № 5. — P. 1—6.

11. Role of the endocrine system in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease / K. Hagymasi, P. Reismann, K. Racs [et al.] // *Orv. Hetil*. — 2009. — № 150 (48). — P. 2173—2181.
12. Suzuki Y., Ishihara M., Segami T., Ito M. // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1998. — V. 78, — № 4. — P. 435—441.