

ВПЛИВ ВОДОРозчинного Холекальциферолу на Функціональний стан печінки та нирок

Л.І.Ануховська, канд. біол. наук, Інститут біохімії НАН,
М.М.Костюк, асист., В.В.Влізло, В.І.Головаха, В.В.Сахнюк,
І.В.Папченко, кандидати вет. наук, Білоцерківський ДАУ

Згідно з даними літератури, одноразова доза вітаміну D₃, яка не впливає на активність вітамін-D₃ – гідроксилазних систем і не має побічної дії, не повинна бути більшою 50-кратної кількості добової потреби. Крім того, відомо, що в організмі існує механізм захисту від надлишку вітаміну D, зокрема посилення процесу його етерифікації, оскільки ефірна форма вітаміну D більш інертна [1].

Гістологічно токсична дія високих доз холекальциферолу проявляється в атрофії ниркових капілярів, розширенні канальців, геморагіях, утворенням переродженої тканини, яка нагадує гіаліновий хрящ, клітинній інфільтрації з відкладанням ацидофільного та базофільного матеріалу [2]. Ураження нирок є одним із найперших симптомів D-гіпервітамінозу у експериментальних тварин [2, 3].

Метою нашої роботи було дослідження токсичного впливу ліповіду та традиційного жиророзчинного препарату - відехолу на показники функціонального стану печінки і нирок та їх гістоструктуру. Слід відзначити, що ліповід – це не новий препарат, а нова форма вітаміну D₃, який застосовується в олійному розчині, таблетованих чи водорозчинних формах у країнах усього світу. Добовою фізіологічною дозою ліповіду є 1 МО на кг маси тіла при його внутрішньом'язовому і 2 МО на кг маси тіла при підшкірному призначенні. Ця доза у 120 тис.–6 млн. разів менша ніж та, що, згідно з даними літератури, спричиняє токсичну дію.

Матеріали і методи. Дослідження токсичності ліповіду проводили на щурах лінії Wistar. У досліді були статевозрілі тварини: самці і самки, які протягом 30-ти діб до початку експерименту та протягом нього утримувались на вітамін D-дефіцитному раціоні, що спричиняло у щурів появу симптомів D-гіповітамінозу. Ідентифікацію D-гіповітамінозного стану у експериментальних тварин проводили за визначенням вмісту в сироватці крові загального кальцію, неорганічного фосфору, активності лужної фосфатази.

Щурам першої групи ліповід вводили в дозі 4 тис. МО вітаміну D₃ на 1 кг маси тіла, другій – 8, третій – 12 тис. МО на кг маси, що у 2 000, 4 000 та 8 000 разів вище фізіологічної дози. Щурам четвертої групи вводили відехол у розчині олії (комерційна форма препарату) в дозі 4 тис. МО на кг маси. Нарешті, одній групі щурів препарат не вводили (контроль). Через місяць від початку досліді під легким інгаляційним наркозом брали кров, а після розтину – паренхіматозні органи для гістологічного дослідження. Одержані результати обробляли статистично і порівнювали з даними контрольної і четвертої груп тварин.

Результати досліджень. Вміст загального білка у сироватці крові щурів усіх груп, яким вводили ліпівід, не різнився ($p < 0,2$), але був дещо вищим (на 4 %), ніж у контрольній групі ($77,1 \pm 2,0$), і становив у середньому 80 г/л. Після введення відехолу, його вміст вірогідно збільшувався, порівняно зі щурами контрольної групи, і становив $84,4 \pm 2,0$ г/л.

Білоксинтетична функція печінки у тварин дослідних груп після введення ліпівіду дещо змінювалась залежно від дози препарату. У крові щурів першої дослідної групи абсолютна та відносна кількість альбумінів мала тенденцію до збільшення, у третій групі, навпаки, - до зменшення, порівняно з контролем. Добре помітно, що із збільшенням дози ліпівіду, кількість альбумінів, порівняно з тваринами першої групи, має тенденцію до зменшення, тобто дози у 16-24 тис. разів більші за фізіологічні пригнічують білоксинтетичну функцію печінки. Відехол, навпаки, сприяв збільшенню кількості альбумінів у сироватці крові (рис. 1).

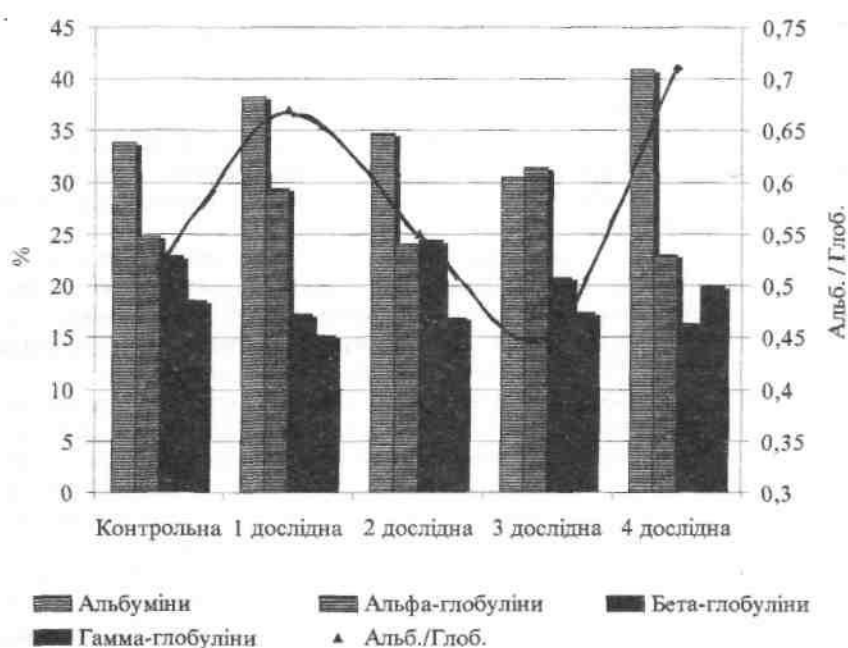


Рисунок 1 – Білкові фракції крові та альбуміно-глобулінове співвідношення у щурів контрольної та дослідної груп

Вміст α -глобулінів у крові щурів третьої групи, які отримували ліпівід у токсичній дозі, мав тенденцію до зростання, на відміну від β - і γ -глобулінів. В інших групах коливання вмісту глобулінових фракцій не відрізнялось від

контрольної. Білковий коефіцієнт у тварин усіх груп, окрім третьої, мав тенденцію до збільшення, порівняно з контрольною групою, а його зниження у третій групі спричинене гіпоальбумінемією та зростанням на цьому фоні α -глобулінів – білків «гострої» фази запалення.

Результати визначення активності трансаміназ як показників структури і функціонального стану гепатоцитів показують, що у тварин дослідних груп простежується тенденція до незначного зростання елімінації АСТ та АЛТ у кров з підвищенням дози ліповіду у першій (на 13 та 10 %) і третій (на 9 та 11 %) групах.

Активність трансаміназ у тварин, яким вводили ліповід у дозі навіть у 24 тис. разів більшій за фізіологічну, нижча, порівняно з активністю ферментів у тварин, яким застосовували традиційний жиророзчинний препарат відехол у шість разів меншій дозі. Порівнюючи зміни активності АСТ і АЛТ, можна констатувати, що зміни структури та функції клітинної мембрани гепатоцитів неістотні у щурів 1-ї та 2-ї груп, порівняно з контрольними тваринами, оскільки в активності ферментів відсутня вірогідна різниця. Зростання активності АЛТ у тварин дослідних груп не перевищує активності АСТ, а це вказує на відсутність гострих захворювань печінки. Проте зниження коефіцієнта де Рітіса (відношення активності АСТ/АЛТ), який в нормі становить 1,33, вказує на наявність змін у структурі гепатоцитів. Отже, порушення функціонального стану печінкових клітин у тварин, яким вводили водорозчинний холекальциферол, виражені менше, ніж у тварин, яким вводили олійний розчин відехолу.

Активність ГТТ як показника холестазу в усіх дослідних групах мала тенденцію до зниження, особливо у тварин другої групи (на 66 %), щодо контролю. Тобто, ліповід позитивно впливав на клітинні мембрани жовчних протоків, де локалізується ГТТ, знижуючи їх проникність, та сприяв більш інтенсивній секреції жовчі і зниженню явищ холестазу.

Сечовина як продукт білкового обміну синтезується, головним чином, у печінці, а екскретується більша її частина через нирки. Зростання вмісту сечовини у крові (на 24 %), відносно показника контрольної групи, спостерігали лише у тварин третьої групи, яким вводили ліповід у дозі, що у 24 тис. разів перевищує фізіологічну потребу. Виявлені зміни виникають через порушення морфологічної структури нефронів і, як наслідок, фільтраційної спроможності нирок. Рівень сечовини у сироватці крові щурів четвертої групи був незначно нижчим (на 0,67 ммоль/л, або 7 %) від третьої, але на 15 % більшим, порівняно з рівнем контрольної групи ($p < 0,5$). Вірогідність цих результатів підтверджується гістологічним дослідженням нирок, у яких виявили дистрофічні зміни клубочків (коркового шару). Вірогідної різниці поміж інших груп немає, що є ознакою фізіологічного функціонування печінки і нирок.

При гістологічному дослідженні паренхіматозних органів щурів контрольної групи виявили, що просвіт звивистих канальців нирок заповнений великою кількістю білкових мас, злушченими клітинами епітелію. Більшість канальців кори у стані білкової зернистої дистрофії. Судинні клубочки помірно наповнені кров'ю. Місцями в корі спостерігали застійну гіперемію. Зна-

чна частина печінкових клітин перебуває у стані білкової зернистої дистрофії. В окремих тварин виявили одиничні некротизовані клітини.

Зміни гістоструктури нирок та печінки тварин 1- та 2-ї дослідних груп були подібними до контрольної.

У тварин третьої дослідної групи в корковій і мозковій речовині нирок відмічалась застійна гіперемія. Практично всі каналці перебували у стані зернистої дистрофії і були заповнені білковою масою. Невелика кількість білкових мас містилась у капсулі клубочка і частково зміщувала його вбік. Капіляри клубочків інтенсивно наповнені кров'ю. У двох екземплярів спостерігалась некротизація структур коркової і мозкової речовини нирок на 50 %. Реакція з боку інтерстиціальної тканини у відповідь на некротичну масу відсутня. У печінці подекуди спостерігалась застійна гіперемія. Усі клітини паренхіми перебували у стані зернистої дистрофії. Серед них виявилися окремі змертвілі клітини з лізованим ядром (клітини тіні). Балкова структура печінки частково розмита, згладжена.

У тварин четвертої дослідної групи епітелій звивистих та прямих каналців нирок знаходився у стані зернистої дистрофії. Просвіт каналців заповнений білковою масою, а в окремих каналцях - гіаліновими циліндрами. Деякі каналці некротизовані, спостерігалась втрата зв'язків між їх клітинами (дезкомплексація). Капіляри клубочків наповнені кров'ю. Між капсулою і судинним клубочком нефронів розміщувалися білкові маси. Подекуди в зоні некрозу каналців відмічалась проліферація клітин інтерстиціальної сполучної тканини. В паренхімі печінки місцями розвивалась застійна гіперемія. Майже усі гепатоцити знаходилися у стані значно вираженої білкової зернистої дистрофії, балкова будова порушена, а подекуди зустрічалися одиничні некротизовані гепатоцити. У окремих особин відмічено підвищену кількість ретикулярних (купферівських) клітин у міжбалкових синусах і зонах триад.

Отже, патоморфологічні зміни нирок і печінки після введення водорозчинного препарату вітаміну D₃ - ліповіду у дозах 4 і 8 тис. МО на кг маси тіла майже не відрізнялися від змін у шурів контрольної групи.

Після введення препарату у дозі 12 тис. МО на кг маси тіла та традиційного жиророзчинного препарату вітаміну D₃ - відохолу у дозі 4 тис. МО на кг маси помітні зміни гістоструктури каналців нирок та паренхіми печінки.

Висновки. Введення водорозчинного холекальциферолу шурам дослідних груп у дозах 4 і 8 тис. МО на 1 кг маси тіла не спричиняло вірогідних змін білоксинтетичної функції печінки та видільної - нирок. При застосуванні ліповіду у дозі 12 000 МО вітаміну D₃, що у 24 000 разів більше за фізіологічну, простежується тенденція до їх пригнічення, що обумовлено морфологічними змінами печінки і нирок.

1. Бауман В.К. Биохимия и физиология витамина D.- Рига: Зинатне, 1989. – 378 с.

2. Пляскова Л.М. О поражении почек при гипервитаминозе D₂ у детей раннего возраста // Вопр. охраны материнства и детства.- 1968.- № 2. – С. 7 – 10.

3. Zamzam A., Hassan N., Hussein G. Histological study of the effect of hypervitaminosis D on some organs of albino rat // J. Egyptian Med. Assoc. – 1987. – Vol. 70.- № 1. – P. 23 – 33.

The influence of watersoluble Holiciferol on liver and kidney functional state

L. Apuchovska, M. Kostuk, V. Vlizlo, V. Golovacha, V. Sakchuk, I. Papchenko.

Inserting the watersoluble Holiciferol to rats do not cause distinctive changes the functions of liver and kidney. Bat inserting of lipovidi in dosage 12 000 IU of vitamini D₃, that is 24 000 time more then physiological level was obtained the tendention to decreasing the function of liver and kidney. These changes were caused by morphological transgressions.

**ФРАКЦІЙНИЙ СКЛАД БІЛКІВ КРОВІ КОРІВ
ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ РЕЗИСТЕНТНІСТЮ
НОВОНАРОДЖЕНИХ ТЕЛЯТ**

І.Н.Вовк, А.Я.Красневич, Д.С.Вигнан, кандидати біол. наук,
Львівська акад. вет. медицини ім. С.З.Гжицького

Значна концентрація тварин на фермах негативно впливає на їх резистентність. Це створює певні проблеми щодо збереження молодняку, оскільки між резистентністю корів і виникненням шлунково-кишкових хвороб у телят існує взаємозв'язок [1]. Тому в системі заходів профілактики захворювань телят важливу роль відіграє оцінка обмінних процесів і стану здоров'я корів. У зв'язку з цим проведено біохімічні дослідження деяких показників білкового обміну нетелей, корів і новонароджених телят як клінічно здорових, так і з розладами шлунково-кишкового тракту.

Матеріалом для дослідження була венозна кров тварин, підібраних за принципом аналогів. У телят кров брали через 48 год після народження. У сироватці крові визначали загальний білок біуретовим реактивом, білкові фракції турбідиметричним методом [2], імунні білки - цинк-сульфатним тестом (ЦСТ) [3].

Таблиця 1 – Білковий склад крові нетелей, корів і народжених від них телят

Тварини	Загальний білок, г/л	Білкові фракції, %				Імунні білки, од. ЦСТ
		альбу- міни	α- глобуліни	β- глобуліни	γ- глобуліни	
Нетелі*	86,8 ± 2,5	46,4 ± 1,0	8,2 ± 1,1	26,5 ± 1,3	18,8 ± 1,1	***
Корови* тільні	91,6 ± 8,4	39,5 ± 8,4	5,5 ± 0,7	27,5 ± 3,4	27,4 ± 5,6	***
Корови** розтелені	95,3 ± 2,5	38,6 ± 2,9	8,9 ± 0,9	22,9 ± 1,4	29,5 ± 2,4	***
Телята** здорові	66,3 ± 3,6	49,1 ± 3,5	6,6 ± 0,9	25,6 ± 1,7	18,7 ± 2,3	24,4 ± 3,7
Телята* хворі	56,1 ± 1,7	65,4 ± 0,7	9,6 ± 2,0	14,4 ± 1,9	10,5 ± 1,0	12,2 ± 0,8

Примітка. * - M ± m; n = 5; ** - n = 15; *** - імунні білки не визначалися