



УДК 616.36:615.849.1

ВЛИЯНИЕ ТЕЛЕГАММАТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ МАРКЕРОВ ПЕЧЕНОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ОБЛУЧЕНИИ ПЕЧЕНИ КРЫС

А.А. ВИНОГРАДОВ
Д.А. СТРЮКОВ

ГУ «Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко», Украина

e-mail: alexanvin@yandex.ru

В статье описываются результаты исследования по изучению влияния телегамматерапии на показатели маркеров печеночной патологии в сыворотке крови крыс. Установлено, что при локальном облучении области печени наблюдаются выраженные нарушения в обмене веществ, которые проявляются увеличением активности сывороточных ферментов, связанных с деятельностью печени, угнетаются процессы в желчеобразовании. Кроме этого в печени изменяются белковый, жировой и углеводный обмены. Сделан вывод, что изменения показателей маркеров печеночной патологии в сыворотке крови определяются функциональным участием гепатоцитов в ответе на лучевое воздействие.

Ключевые слова: телегамматерапия, печень, биохимические исследования.

Лечение опухолей печени относится к наиболее сложному разделу клинической онкологии. По данным экспертов ВОЗ в мире ежегодно умирает более 1 млн. человек от рака печени. Первичный рак печени стоит на восьмом месте в ряду наиболее распространённых опухолей в мире. Более 90% всех злокачественных новообразований печени составляют вторичные или метастатические злокачественные опухоли. В печень метастазируют все виды злокачественных опухолей, за исключением первичных опухолей мозга. По локализации метастатического рака печень занимает первое место среди всех органов. При аутопсии метастазы в печени выявляются у 30–50% всех онкологических больных. Считается, что общее число больных с метастазами в печень составляет одну треть от количества всех онкологических больных [9], и если учесть в целом плохой прогноз, то метастатический рак печени – чрезвычайно значимая и актуальная медицинская проблема.

Все виды лечения метастатических опухолей печени, известные в настоящее время, малоэффективны. Поэтому многие врачи общей практики и даже многие онкологи относятся к пациентам с вторичным опухолевым поражением печени как к изначально инкурабельным больным, которым проводят только симптоматическую терапию. Крайне изредка удаётся хирургическим путём удалить крупные солитарные метастазы. Химиоэмболизация, регионарная химиотерапия, чрезкожная деструкция метастазов этанолом – тоже всего лишь паллиативные методы. С учётом изложенного выше, становится понятным актуальность исследований, направленных на увеличение эффективности лечения злокачественных опухолей печени [4, 6, 7, 18].

На сегодняшний день дистанционная лучевая терапия является наиболее доступным и простым, в техническом плане, методом, который даже при множественных метастазах в печень у ряда больных позволяет получить определенный положительный эффект в виде не только уменьшения выраженности симптомов заболевания, но и увеличения продолжительности жизни [2]. Но до сих пор нет единого мнения о целесообразности использования лучевой терапии при лечении таких пациентов.

При анализе литературы, обращает внимание большое количество разногласий на данную проблему. Есть мнение, что лучевая терапия, как правило, неэффективна и может быть использована лишь в послеоперационном периоде [7, 14]. Противоположное мнение опирается на данные об успешном применении лучевой терапии у больных с метастазами опухоли в печень [4, 13]. Сегодня широкому использованию дистанционной лучевой терапии в лечении метастазов опухоли в печень препятствует опасение вызвать лучевое повреждение печени. Тем не менее, практически нет данных о биохимических нарушениях в ранних сроках после облучения.

Цель исследования.

Изучить влияния телегамматерапии (ТГТ) на показатели маркеров печеночной патологии в сыворотке крови при локальном облучении печени крыс. Настоящая публикация является частью научно-исследовательской работы кафедры анатомии, физиологии человека и животных ГУ



«Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко» под номером государственной регистрации 0198U002641 «Механизмы адаптации к факторам окружающей среды».

Материал и методы исследования.

Исследования проводились на 15 половозрелых крысах-самцах линии Вистар с массой 220-280 г, содержащихся на стандартном рационе вивария с естественной сменой дня и ночи. Животные были разделены на две группы (контрольная – 5 животных и опытная – 10 животных). При проведении экспериментов ежедневно наблюдали за общим состоянием животных, потреблением корма и воды; один раз в неделю определяли массу тела.

Животные опытной группы прошли курс локальной лучевой терапии на область печени под аппаратом «Луч-1» (СОД 30 Гр. за 10 фракций).

Условия облучения: облучение области печени выполняли с одного переднего прямого поля 4x4 см, угол 0°, РИП 75 см, 1 раз в день, 5 дней в неделю.

Общий срок наблюдения за животными составил 20 дней, в течение которых у всех подопытных и контрольных крыс клиническое состояние не выходило за пределы физиологической нормы, потребление корма и воды также соответствовали нормальным потребностям.

На пятые сутки после последней фракции облучения опытной группы крысы обеих групп были выведены из эксперимента с соблюдением правил биоэтики. Забор крови у животных для биохимического анализа производился при помощи шприца из сердца в объеме 5 мл. В соответствии с заданием нашей работы исследовались критерии токсичности гепатоцитов: уровень общего белка, альбумина и церулоплазмينا (ЦП), общего и прямого билирубина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего холестерина и триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП); активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатамино-трансферазы (АСТ), щелочная фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛД), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и панкреатической α-амилазы. Анализы крови выполняли на автоматическом клиническом анализаторе «Sapphire» (Япония – фирма «Tokyo Boeki ltd») с использованием стандартного набора реактивов польской фирмы «Corma».

Содержание крыс и уход за ними (включая анестезиологическое обеспечение и эвтаназию) осуществляли с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных», которые используются для экспериментальных и других научных целей [15].

Статистическую обработку результатов исследований проводили методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «Statlab» и «Microsoft Exel».

Результаты исследования и их обсуждение.

Полученные результаты свидетельствовали о сравнительно небольшом уменьшении (на 4,9% по отношению к контрольной группе) количества общего белка, увеличении количества альбуминов на 7,3% у животных опытной группы. Уровень церулоплазмينا в сыворотке крови значительно повышался – на 40,8% в сравнении с контролем (табл. 1).

Таблица 1

Динамика уровня общего белка и его фракций после телегамматерапии

Группа животных	Общий белок (г/л)	Альбумин (г/л)	Церулоплазмин (мг/дл)
Контрольная	77,0±3,22	36,1±0,89	54,5±2,27
Опытная	73,2±2,12	38,8±0,85	75,7±4,87

После облучения у животных повышался уровень общего и прямого билирубина в сыворотке крови на 305,9% и 8,4% соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровня общего и прямого билирубина после телегамматерапии

Группа животных	Общий билирубин (мкмоль/л)	Прямой билирубин (мкмоль/л)
Контрольная	26,7±1,80	6,5±0,09
Опытная	81,4±25,71	46,3±24,73*

Примечание. * – не достоверные показатели.



В процессе исследования выявлено изменение показателей азотистого обмена. Уровень мочевины у животных опытной группы понижался на 15% в сравнении с контролем, а креатинина и мочевой кислоты – повышался на 10,8% и 377% соответственно (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей маркеров азотистого обмена после телегамматерапии

Группа животных	Мочевина (ммоль/л)	Креатинин (мкмоль/л)	Мочевая кислота (мкмоль/л)
Контрольная	9,2±0,55	60,3±0,41	76,4±5,91
Опытная	7,8±0,79	66,8±6,69	364,7±66,14

После телегамматерапии в сыворотке крови были выявлены изменения уровня маркеров липидного обмена. Уровень общего холестерина понижался на 26% по сравнению с контролем, а триглицеридов – на 285%. Уровень фракций липопротеинов изменялся неоднозначно: уровень ЛПВП понижался на 58%, а ЛПНП и ЛПОНП – повышался на 19,5% и 285% соответственно (табл. 4).

Таблица 4

Динамика показателей маркеров липидного обмена после телегамматерапии

Группа животных	ОХ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	ЛПОНП (ммоль/л)
Контрольная	1,96±0,159	0,89±0,127	0,99±0,05	0,42±0,016	0,31±0,023
Опытная	1,45±0,404	3,42±2,862	0,42±0,146	0,50±0,174	0,91±0,625

Исследование ферментной активности в сыворотке крови выявило у животных опытной группы повышение активности всех изучаемых ферментов. Активность АЛТ и АСТ повышалась на 135% и 33,6% в сравнении с контролем, а ГГТ – на 327%. Активность ЩФ, ЛДГ и α-амилазы повышалась на 52,8%, 62% и 46% соответственно (табл. 5).

Таблица 5

Динамика показателей маркеров ферментной активности после телегамматерапии

Группа животных	АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	ЩФ (Ед/л)
Контрольная	123,4 ±13,31	287,7 ±13,02	135,1 ±7,13
Опытная	290,3 ±17,47	384,3 ±87,11	206,3 ±104,99
Группа животных	ЛДГ (Ед/л)	ГГТ (Ед/л)	α-амилаза (Ед/л)
Контрольная	1305,2 ±25,82	28,6 ±0,80	526,1 ±24,48
Опытная	2112,0 ±513,01	122,0 ±38,54	767,8 ±130,38

Заключение.

В процессе исследования установлено, что после курса телегамматерапии на область печени происходили существенные изменения биохимических показателей в сыворотке крови, которые были характерны для печеночной патологии. Мы поддерживаем мнение ряда исследователей, которые указывают на необратимые изменения паренхимы печени при локальном ее облучении (поглощенная доза 40 Гр и более) [3, 11].

Одним из важных показателей функционального состояния печени является динамика уровня общего белка сыворотки крови и отдельных его фракций [8]. При патологических состояниях отмечается увеличение альбуминов и ЦП вследствие изменения их синтеза в печени [9]. Кроме этого, оказывает влияние и антиоксидантная активность ЦП, которая, по-видимому, объясняет его активизацию, связанную с образованием свободных радикалов и активных форм кислорода под действием ионизирующего облучения [1, 8]. По-видимому, данный белок участвует в запуске механизмов повышения радиорезистентности организма, и в частности печени, к ионизирующему облучению. Но решение этот вопрос требует направленных исследований.

После облучения у животных повышался уровень общего и прямого билирубина в сыворотке крови. Это могло быть связано с повышением катаболизма гемоглобина, превышающе-



го способность печени экскретировать билирубин, или с повреждением печени, которое вело к нарушению секреции билирубина в желчь [16, 17]. Увеличение количества билирубина в группе могло быть связано и с нарушением билирубин-выделительной функцией печени.

Понижение уровня мочевины в плазме можно трактовать как нарушение функции обезвреживания аммиака в печени. Мочевина синтезируется в печени при реакции дезаминирования аминокислот и понижение ее уровня после телегамматерапии можно связать с нарушением синтетической функции печени, обусловленной гибелью гепатоцитов [10].

Печень – центральный орган метаболизма липидов, клетки которого обладают хорошо выраженной сетью мембран и набором органелл. В печени утилизируется до 60% всех жирных кислот. Она участвует в синтезе и распаде фосфолипидов, синтезе ТГ и холестерина [5]. Понижение уровня общего холестерина после телегамматерапии связано с понижением уровня ЛПВП, которые ответственны за метаболизм липидов. Показатели липопротеинового спектра сыворотки крови указывают на наличие взаимосвязи между увеличением уровня ЛПОНП, которые являются главной транспортной формой эндогенных ТГ, и увеличением содержания триглицеридов в сыворотке крови облученных животных. Повышение уровня ЛПНП в сыворотке крови облученных животных указывает на развитие холестаза, который вызван лучевым поражением печени. Полученные в процессе исследования данные указывали на изменение липидного обмена под действием радиационного облучения печени. Дислипидемия проявлялась понижением содержания общего холестерина и ЛПВП на фоне повышения уровня ТГ, ЛПНП и ЛПОНП в сыворотке крови животных опытной группы, что является признаками гибели гепатоцитов.

Аминотрансферазы участвуют в метаболизме аминокислот. Изменение их активности указывает на грубые изменения в печени. Изменение активности АЛТ является достоверным признаком поражения печени [1, 5, 8]. У животных опытной группы активность аминотрансферозных ферментов повышалась с выраженным акцентом на повышение активности АЛТ.

Повышение активности ЩФ и ГГТ связано с развитием воспалительного процесса в гепатоцитах [6,12] под действием телегамматерапии, а повышение активности α -амилазы – с изменениями в поджелудочной железе и воспалительными процессами в брюшной полости.

Выводы.

После телегамматерапии изменение биохимических показателей сыворотки крови связаны с нарушением обмена веществ инициируемого грубым поражением печени.

Литература

1. Комаров, Ф. И. Биохимические показатели в клинике внутренних болезней / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин. – М.: «МЕДпресс-информ». – 2002. – С. 134-136.
2. Лазаревич, Н. В. Радиобиология: курс лекций: в 4 ч. – Ч. 3. Радиобиология животных и человека / Н. В. Лазаревич, И. И. Сергеева, С. С. Лазаревич. – Горки: БГСХА, 2012. – 103 с.
3. Лекции по клинической онкологии: учеб. пособие/ [Г. В. Бондарь, С. В. Антипова, А. Ю. Попович и др.] – Луганск: Луганская областная типография, 2009. – 586 с.
4. Литвиненко, А. А. Лечение метастатических опухолей печени / А. А. Литвиненко, С. А. Лялькин // Проблемы медицины. – 2000. – № 4. – С. 12-15.
5. Некоторые аспекты биологического действия малых доз радиации / [В. Я. Готлиб, И. И. Пелевина, Е. Ф. Конопля и др.] // Радиобиология. – 1991. – Т. 31, № 3. – С. 318-325.
6. Семикоз, Н. Г. Метастатическое поражение печени: варианты комбинированного лечения / Н. Г. Семикоз, М. Л. Тараненко, Н. Г. Куква // УРЖ. – 2007. – № 2 – С. 185-186.
7. Современные подходы к лечению больных с метастатическими опухолями печени / [С. А. Шалимов, А. А. Литвиненко, С. А. Лялькин и др.] // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2001. – №3 (11). – С. 8-19.
8. Физиология человека / под ред. В. М. Покровского, Г. Ф. Коротько. 2-е изд., перераб. и доп. – Москва, 2003. – 656 с.
9. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
10. Яралова, П. В. Роль печени в патогенезе острой лучевой болезни / П. В. Яралова, Л. Б. Пинчук // Радиобиология. – 1976. – Т. 16., № 2. – С. 245-248.
11. Ярмоненко, С. П. Радиобиология человека и животных: учеб. пособие / С. П. Ярмоненко. – М.: Высш. шк., 2004. – 549 с.
12. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin / [M. W. Whitehead, N. D. Hawkes, I. Hainsworth, J. G. Kingham // Gut. – 1999. – Vol. 45. – P. 129-133.
13. Biochemical and cellular mechanism of low-dose effects / [L. E. Feinendegen, V. P. Bond, J. Booz et al.] // Intern. Radiat. Biol. – 1988. – Vol. 53 (1). – P. 23-37.
14. Gopal, D. V. Abnormal findings on liver function tests. Interpreting results to narrow the diagnosis and establish a prognosis / D. V. Gopal, H. R. Rosen // Postgrad Med. – 2000. – Vol. 107. – P. 100-114.



15. European convention for the protection of vertebral animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
16. Johnston, D. E. Special considerations in interpreting liver function tests / D. E. Johnston // Am. Fam. Phys. – 1999. – Vol. 59. – P. 2223-2230.
17. Kamath, P. S. Clinical approach to the patient with abnormal liver test results / P. S. Kamath // Mayo. Clin. Proc. – 1996. – Vol. 71. – P. 1089-1095.
18. Pratt, D. S. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients / D. S. Pratt, M. M. Kaplan // N Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1266-1271.

INFLUENCE OF KILOCURITHERAPY ON THE INDEXES OF MARKERS OF HEPATIC PATHOLOGY IN THE WHEY OF BLOOD AT THE LOCAL IRRADIATION OF LIVER OF RATS

A.A. VINOGRADOV
D. A. STRYUKOV

*Lugansk Taras Shevchenko
national university,
Ukraine*

e-mail: alexanvin@yandex.ru

The paper describes the results of a study on the impact on the performance radiotherapy markers of liver disease in the blood serum of rats. We found that when the local radiation on the liver, there are marked disturbances in metabolism that manifest increase in the activity of serum enzymes associated with the activity of the liver, bile production processes are inhibited. In this modified protein, lipid and carbohydrate metabolism in the liver. It was concluded that changes in indicators of liver disease markers in blood serum determined functional participation of hepatocytes in response to radiation exposure.

Key words: local irradiation, liver biochemical parameters.