

## ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ В ПОЄДНАННІ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ НА ПОКАЗНИКИ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ

*Статтю присвячено дослідженню ефективності поєданого застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації та препарату з метаболічною дією тіотриазоліну за умов змодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту на показники гуморального імунітету й ендогенної інтоксикації. Встановлено, що дане поєднання супроводжується зниженням у сироватці крові показників гуморального імунітету, причому за вмістом циркулюючих імунних комплексів Ig A ефективність є ідентичною, як і після окремого використання цих методів корекції, а за вмістом Ig M та Ig G – вищою (у середньому на 24,85 %,  $p < 0,001$  та 11,8 %,  $p < 0,005$ ). За цих умов нормалізується вміст у крові молекул середньої маси, суттєво знижується еритроцитарний індекс інтоксикації (у середньому на 24,4 %,  $p < 0,01$ ).*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий тетрахлорметановий гепатит, тіотриазолін, внутрішньошлункова оксигенація, гуморальний імунітет, ендогенна інтоксикація.

**ВСТУП.** Розробка патогенетично обґрунтованих методів лікування токсичних гепатитів належить до актуальних проблем сучасності. Це зумовлено невпинним зростанням частоти гострих отруєнь, які переважно виникають в осіб працездатного віку [4]. На сьогодні в Україні для корекції токсичних уражень печінки використовують низку гепатотропних препаратів, проте тільки один з них – тіотриазолін, за даними багатьох авторів, володіє властивостями “ідеального” гепатопротектора [7]. Він проявляє не тільки гепатопротекторну, але й оксидантну, протиішемічну, мембраностабілізувальну, імуномодельуючу та протизапальну активність [1].

Одним із провідних патогенетичних механізмів токсичного гепатиту є розвиток гіпоксії. Вона зумовлена насамперед цитоархітектонікою печінкової часточки, особливостями кровопостачання і характером її ураження гепатотропними токсинами [3]. Останнім часом з метою корекції гіпоксії внутрішніх органів при багатьох патологічних процесах в експерименті та клініці з успіхом використовують внутрішньошлункову оксигенацію, яка здатна підвищувати вміст кисню в печінковій вені й збільшувати його донесення до внутрішніх органів [2, 8]. Проте за умов токсичних уражень даний метод практично не вивчали. Немає даних про механізми впливу поєданого засто-

сування гепатопротектора з метаболічними властивостями тіотриазоліну і внутрішньошлункової оксигенотерапії при гострому токсичному ураженні на показники гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації.

Метою даного дослідження було з'ясувати ефективність та механізми саногенного впливу тіотриазоліну в поєднанні з внутрішньошлунковою оксигенацією за умов гострого тетрахлорметанового гепатиту на показники гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Досліди проведено на 92 нелінійних білих щурах-самцях масою 160–180 г. Тварин поділили на п'ять груп, у кожній з яких виконували по 2 серії експериментів: 1-ша група була контрольною (12 тварин); 2-гу групу склали 20 щурів, у яких моделювали гострий токсичний гепатит шляхом внутрішньошлункового введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,2 мл на 100 г маси тварини [6]; у наступних групах через добу після моделювання гепатиту впродовж 7 днів проводили корекцію, в 3-й групі протягом 8 год у шлунок вводили молекулярний кисень з об'ємною швидкістю 0,5 мл·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup> [2], у 4-й – внутрішньочеревно вводили 2,5 % розчин тіотриазоліну в дозі 9,07 мг·кг<sup>-1</sup>, яка відповідала середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини [5], у 5-й групі поєднували обидва методи корекції.

На 8-му добу з моменту застосування коригувального впливу під тіопентало-натрієвим знеболюванням тварин умертвляли і брали кров та тканину печінки для біохімічних досліджень (50 % щурів кожної групи).

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Результати досліджень показали, що на тлі використання тіотриазоліну вміст у крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) істотно зменшувався порівняно з нелікованими тваринами – на 22,6 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 1). Ще більше цей показник знижувався за умов поєднаного застосування корегувальних чинників – на 31,6 % ( $p < 0,001$ ).

Слід відмітити, що за ефективністю впливу на вміст ЦІК усі досліджувані методи корекції були практично однаковими, проте на тлі їх поєднаного застосування відмічали тенденцію до меншої величини порівняно з окремим їх використанням ( $p_{1-2} < 0,10$ ).

Вміст у сироватці крові Ig A на фоні корекції тіотриазоліном зменшувався на 12,0 % ( $p < 0,01$ ), після поєднаного застосування цього препарату та оксигенотерапії – на 15,3 % ( $p < 0,01$ ). Звертає на себе увагу той факт, що зниження досліджуваного показника виявилось найбільшим на тлі оксигенотерапії і було статистично достовірним порівняно з групою тварин, які отримували тіотриазолін (на 15,9 %,  $p_1 < 0,05$ ). Даний показник мав тенденцію до меншої величини порівняно з групою щурів, у яких застосовували в поєднанні досліджувані методи корекції ( $p_1 < 0,10$ ). Рівень Ig A у сироватці крові після використання тіотриазоліну та його комбінації з оксигенотерапією був практично однаковим і статистично достовірно не відрізнявся ( $p_2 > 0,05$ ).

Вміст у сироватці крові Ig G після всіх методів корекції статистично достовірно знижу-

вався ( $p < 0,001$ ). Як оксигенотерапія, так і введення тіотриазоліну зумовлювали практично ідентичний рівень цього показника ( $p_1 > 0,05$ ). Проте поєднане застосування досліджуваних методів корекції викликало статистично достовірно меншу величину вмісту Ig G у сироватці крові порівняно з оксигенотерапією (на 13,3 %,  $p_1 < 0,05$ ) та введенням тіотриазоліну (на 10,5 %,  $p_2 < 0,01$ ).

Рівень Ig M у сироватці крові на тлі досліджуваних методів корекції також знижувався ( $p < 0,01-0,001$ ). Застосування тіотриазоліну сприяло тенденції до зменшення величини досліджуваного показника порівняно з оксигенотерапією (на 10,6 %,  $p_1 < 0,10$ ). Після поєднаного застосування даної методики вміст у сироватці крові Ig M був найменшим і статистично вірогідним порівняно лише із самою оксигенотерапією (на 29 %,  $p_1 < 0,001$ ) та використанням монокорекції тіотриазоліном (на 20,6 %,  $p_2 < 0,001$ ).

Порівняння показників гуморального імунітету після комбінованого застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну з показниками контрольної групи показало, що вміст у сироватці крові Ig A та Ig G за умов корекції нормалізувався, інші показники перевищували рівень контрольної групи.

Таким чином, при застосуванні оксигенотерапії та тіотриазоліну для корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту відмічали статистично достовірне покращення показників гуморального імунітету. За більшістю з них ефективність цих методів корекції була практично однаковою. Виняток становив лише вміст у сироватці крові Ig A, який після оксигенотерапії зменшувався більш виражено, ніж після застосування тіотриазоліну. Поєднане використання цих методів корекції сприяло суттєвішому зниженню досліджуваних показ-

Таблиця 1 – Вплив різних методів корекції гострого токсичного гепатиту на показники гуморального імунітету ( $M \pm m$ )

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит+ оксигенотерапія (n=8)	Гепатит+ тіотриазолін (n=9)	Гепатит+оксигенотерапія+тіотриазолін (n=10)
ЦІК, ум. од.	101,2±4,0	81,1±5,7*	78,3±3,7** $p_1 > 0,05$	69,2±2,5*** $p_1 < 0,10$ $p_2 < 0,10$
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	0,150±0,002	0,111±0,006***	0,132±0,004** $p_1 < 0,05$	0,127±0,005** $p_1 < 0,10$ $p_2 > 0,05$
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	0,759±0,041	0,528±0,029***	0,512±0,009*** $p_1 > 0,05$	0,458±0,011*** $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	7,598±0,258	6,448±0,218**	5,767±0,240*** $p_1 < 0,10$	4,579±0,091*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка. Тут і в таблиці 2: результати достовірні ( $p < 0,001$ ) стосовно контрольної групи.

ників, причому, якщо за вмістом у сироватці крові ЦІК та Іg А відмічали лише тенденцію, то за вмістом у сироватці крові Іg G та Іg М – статистично достовірну відмінність.

На тлі поєднаного застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну відзначали найбільший ефект за рівнем ендогенної інтоксикації (табл. 2). Так, вміст у крові МСМ<sub>254</sub> був меншим, ніж у групі некорегованих тварин, на 14,0 % ( $p < 0,05$ ), МСМ<sub>280</sub> – на 31,5 % ( $p < 0,01$ ), ЕІІ – на 41,2 % ( $p < 0,001$ ). Слід відмітити, що вміст у крові МСМ<sub>254</sub> та ЕІІ були також істотно нижчими, ніж у групах щурів, які одержували саму оксигенотерапію та тіотриазолін: за вмістом МСМ<sub>254</sub> – на 8,2 і 6,2 % відповідно ( $p_{1,2} < 0,05$ ), за ЕІІ – на 25,8 і 22,9 % ( $p_{1,2} < 0,01$ ). У свою чергу, вміст у крові фракції МСМ<sub>280</sub> після поєднаного застосування досліджуваних корегувальних чинників був аналогічним, як після введення тіотриазоліну ( $p_2 > 0,05$ ), проте достовірно меншим, ніж після оксигенотерапії (на 20,0 %,  $p_1 < 0,001$ ).

При порівнянні отриманих результатів з результатами контрольної групи було з'ясовано, що поєднана терапія зумовлювала нормалізацію у крові вмісту МСМ різних фракцій, тоді як рівень ЕІІ продовжував залишатися статистично достовірно більшим (на 45,7 %,  $p < 0,01$ ).

Таким чином, використання тіотриазоліну з метою корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту супроводжувалося істотним зниженням, порівняно з некорегованими тваринами, вмісту в крові фракції МСМ<sub>280</sub> та ЕІІ. За величиною фракції МСМ<sub>280</sub> одержаний резуль-

тат був ефективнішим, ніж оксигенотерапія. Поєднане застосування обидвох методів лікування зумовлювало виражений позитивний ефект за всіма досліджуваними показниками, причому за вмістом у крові МСМ<sub>254</sub> та ЕІІ результат був істотно кращим, ніж після монотерапії киснем чи введення тіотриазоліну.

**ВИСНОВКИ.** 1. Застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну для корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту покращує показники гуморального імунітету. За більшістю з них ефективність цих методів корекції є однаковою, за винятком вмісту в крові Іg А, який після оксигенотерапії зменшувався більш виражено, ніж після використання тіотриазоліну. Поєднання обидвох методів корекції сприяє інтенсивнішому зниженню досліджуваних показників; причому, якщо за вмістом у сироватці крові ЦІК та Іg А відмічали лише тенденцію, то за вмістом у сироватці крові Іg G та Іg М – статистично достовірну відмінність.

2. Застосування тіотриазоліну з метою корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту супроводжується істотним зниженням, порівняно з некорегованими тваринами, вмісту в крові фракції МСМ<sub>280</sub> та ЕІІ. За величиною фракції МСМ<sub>280</sub> отриманий результат ефективніший, ніж оксигенотерапія. Комбіноване використання досліджуваних методів зумовлює виражений позитивний ефект за всіма досліджуваними показниками, причому за вмістом у крові МСМ<sub>254</sub> та ЕІІ результат істотно кращий, ніж після монотерапії киснем чи введення тіотриазоліну.

Таблиця 2 – Показники ендогенної інтоксикації під впливом різних методів корекції гострого токсичного гепатиту ( $M \pm m$ )

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит+ оксигенотерапія (n=8)	Гепатит+ тіотриазолін (n=9)	Гепатит+оксигенотерапія+тіотриазолін (n=10)
МСМ <sub>254</sub> , ум. од.	0,493±0,021	0,462±0,011	0,452±0,008 $p_1 > 0,05$	0,424±0,010* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
МСМ <sub>280</sub> , ум. од.	0,647±0,063	0,568±0,017	0,452±0,021** $p_1 < 0,001$	0,443±0,024** $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
ЕІІ, %	61,2±2,1	48,5±2,7**	46,7±1,5*** $p_1 > 0,05$	36,0±2,2*** $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрейчин М. А. Інфекційна захворюваність в Україні: ілюзії та реалії / М. А. Андрейчин // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 3. – С. 77–84.
2. Бабак О. Я. Достижения и перспективы гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // Суч. гастроентерологія. – 2009. – № 6 (50). – С. 6–24.

3. Гонський Я. І. Роль гіпоксії та протонного механізму парієтальних клітин у виникненні стресових та пептичних виразок; захисний і лікувальний ефект шлункової оксигенотерапії / Я. І. Гонський, В. В. Гнатів // Мед. хімія. – 2003. – № 3. – С. 18–22.

4. Дроговоз С. М. Преимущества силибинина в терапии заболеваний печени / С. М. Дроговоз, Е. Г. Щекна // Суч. гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С. 49–52.

5. Павлов Ч. С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – 16, № 4. – С. 65–78.

6. Хаджав У. Стресс-индуцированная альтерация печени у крыс / У. Хаджав, И. С. Выборова, Л. С. Васильева // Паллиативная медицина и реабилитация :

VII конгресс с международным участием : материалы конгресса. – 2005. – № 2. – С. 96.

7. HALT-C Trial Group/ Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial /L. B. Seeff, T. M. Curto, G. Szabo [et al.] // Hepatology. – 2008. – 47, № 2. – P. 605–612.

8. Keeffe E. B. Хронический гепатит С: тактика при неэффективности лечения / Е. В. Keeffe // Clin. Gastroenterol. Hepatol. Русское издание. – 2008. – 1, № 5. – С. 329–332.

**Р. М. Ляхович**

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

## **ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ТИОТРИАЗОЛИНОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА И ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

### **Резюме**

Статья посвящена исследованию эффективности сочетанного применения длительной внутрижелудочной оксигенации и препарата с метаболическим действием тиотриазолина в условиях смоделированного острого тетрахлорметанового гепатита на показатели гуморального иммунитета и эндогенной интоксикации. Установлено, что данное сочетание сопровождается снижением в сыворотке крови показателей гуморального иммунитета, причем по содержанию циркулирующих иммунных комплексов Ig A эффективность аналогична, как и после отдельного использования этих методов коррекции, а по содержанию Ig M и Ig G – выше (в среднем на 24,85 %,  $p < 0,001$  и 11,8 %,  $p < 0,005$ ). В этих условиях нормализуется содержание в крови молекул средней массы, существенно снижается эритроцитарный индекс интоксикации (в среднем на 24,4 %,  $p < 0,01$ ).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый тетрахлорметановый гепатит, тиотриазолин, внутрижелудочная оксигенация, гуморальный иммунитет, эндогенная интоксикация.

**R. M. Lyakhovych**

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVRESITY

## **THE LONG-TERM INTRAGASTRIC OXYGENATION COMBINED WITH FIGURES ON THIOTRIASOLINE HUMORAL IMMUNITY AND ENDOGENOUS INTOXICATION**

### **Summary**

The article adduces the research of effectiveness of the combined use of prolonged intragastric oxygenation and metabolic effect of the drug Thiotriazoline under simulated acute carbon tetrachloride hepatitis on humoral immunity and endogenous intoxication. It was found out that this combination is accompanied with a decrease in blood serum of humoral immunity indices, and for circulating immune complexes containing Ig A performance is identical, as after a single application of these methods of correction, and the contents of Ig M and Ig G-higher (on the average of 24,85,  $p < 0,001$  and 11,8 %,  $p < 0,005$ ). Under these conditions, normal blood levels of middle mass molecules significantly reduced erythrocyte index of intoxication (on the average 24,4 %,  $p < 0,01$ ).

**KEY WORDS:** acute carbon tetrachloride hepatitis, Thiotriazoline, intragastric oxygenation, humoral immunity, endogenous intoxication.

Отримано 14.01.13

**Адреса для листування:** Р. М. Ляхович, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна.