

© Р. М. ЛЯХОВИЧ

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського"

Ефективність впливу внутрішньошлункової оксигенотерапії в поєднанні з тіотриазоліном на зниження летальності тварин, зміни маси тіла та функціональний стан їхньої печінки на тлі гострого токсичного гепатиту

R. M. LYAKHOVYCH

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky"

THE EFFECTIVE INFLUENCE OF INTRAGASTRIC OXYGEN THERAPY COMBINED WITH THIOTRIASOLIN ON THE REDUCING OF ANIMAL MORTALITY, WEIGHT CHANGES AND THE FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER ON THE BASIS OF AN ACUTE TOXIC HEPATITIS

В умовах змодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту досліджено ефективність поєднаного застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації та метаболічної терапії тіотриазоліном. Доведено, що введення молекулярного кисню в шлунок через 24 год після інтоксикації тетрахлорметаном з об'ємною швидкістю $0,1 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$ та тіотриазоліну у вигляді 2,5 % розчину в дозі $9,07 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ протягом 8 год упродовж 7 діб супроводжується зниженням летальності тварин на 25 %, вираженим гепатопротекторним ефектом за показниками кінцевої маси тіла, вмісту білка та активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові за винятком вмісту в сироватці крові загального білка та активністю АлАТ, ефективність лікування за якими є ідентичною, як і після застосування самого тіотриазоліну. На тлі поєднаної терапії настає нормалізація в сироватці крові вмісту загального білка, активності амінотрансфераз, масового коефіцієнта печінки та відмічається тенденція до нормалізації вмісту глікогену в печінці.

The effectiveness of combined application of long-term intragastric oxygenation and the metabolic thiotriazolin therapy in the conditions of modeled acute carbon tetrachloride hepatitis was studied. It is proved that introduction of molecular oxygen into the stomach in 24 hours after carbon tetrachloride intoxication with volume rate $0,1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ and 2,5 % thiotriazolin solution in dose of $9,07 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ for 8 hours during 7 days results in 25 % decrease of animal mortality, expressed hepatoprotective effect by the final body weight indexes, protein content and the activity of alanine aminotransferase and aspartatamynotransferase in serum except content in serum of total protein and the activity of alanine aminotransferase, the effectiveness of treatment by which is identical with the use of thiotriazolin alone. On the basis of combined therapy normalizes the content of total protein in serum, the activity of aminotransferases, mass ratio of liver, and is noticed the tendency in normalization of glycogen content in the liver.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Проблема токсичних гепатитів є актуальною в сучасній гастроентерології. Збільшення захворюваності на цю патологію серед населення та розвиток тяжких наслідків, зокрема цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, зростає з кожним роком [1, 3, 17, 18, 19].

Серед численних ланок патогенезу гепатитів різного походження важливе місце відводиться тканинній гіпоксії [15, 16, 20], яка є наслідком ряду відхилень, спровокованих дією патологічного агента, і замикає хибне коло, стимулюючи надмірне утворення вільних радикалів і виснаження ендогенних механізмів гомеостатичного регулювання. Водночас всі патогенетичні механізми їх формування

ще до кінця не з'ясовані. Невирішеними також є питання, які стосуються впливу посиленого надходження кисню в шлунок на функціональний стан печінки як у нормі, так і в умовах розвитку гепатиту.

Останнім часом з метою корекції гіпоксії внутрішніх органів при багатьох патологічних процесах в експерименті та клініці з успіхом використовується внутрішньошлункова оксигенація, яка здатна підвищувати вміст кисню в печінковій вені і збільшувати його донесення до внутрішніх органів [2, 4, 11, 13], проте в умовах токсичних уражень даний метод майже не вивчали. Серед науковців побутує думка про можливий токсичний ефект кисню [6, 7, 9, 10, 14], що спонукало нас до дослідження впливу тривалої шлункової оксигенації в поєднанні

з метаболічною терапією на фоні експериментального гострого токсичного гепатиту. Немає також даних про вплив внутрішньошлункової оксигенації в комбінації з гепатопротекторною терапією на летальність, зміну маси тіла тварин та функціональний стан їхньої печінки на фоні змодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту [5, 8, 12].

Мета роботи: дослідити вплив внутрішньошлункової оксигенотерапії в поєднанні з гепатопротектором тіотриазоліном на летальність тварин, зміну маси тіла, вміст загального білка, активність ферментів цитолізу і холестази та глікогенсинтезувальної їх печінки на тлі гострого токсичного гепатиту.

Матеріали і методи. Дослідження на 20 тваринах були спрямовані на порівняння корегувальної ефективності гострого токсичного гепатиту, викликаного тетрахлорметаном, шляхом внутрішньошлункової оксигенотерапії із застосуванням тіотриазоліну в дозі $9,01 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ внутрішньочерев-

но та їх поєднанням. Корекцію розпочинали через 1 добу після моделювання гострого токсичного гепатиту, яка тривала впродовж 7-ми днів. На 8-й день у тварин досліджували функціональні й морфологічні зміни.

Результати досліджень та їх обговорення. Загибель тварин в умовах гострого токсичного гепатиту становила 45,0 % (рис. 1). Після корекції досліджуваного патологічного процесу внутрішньошлунковою оксигенотерапією цей показник знизився до 25 %, однак результат виявився статистично не достовірним ($p > 0,05$). Після корекції гострого токсичного гепатиту тіотриазоліном летальність тварин мала тенденцію до зменшення із 45,0 до 20,0 % ($p < 0,10$), проте в умовах поєданого застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну загибель піддослідних тварин виявилась статистично достовірно меншою, ніж у групі некорегованих киснем тварин (9 разів, $p < 0,01$).

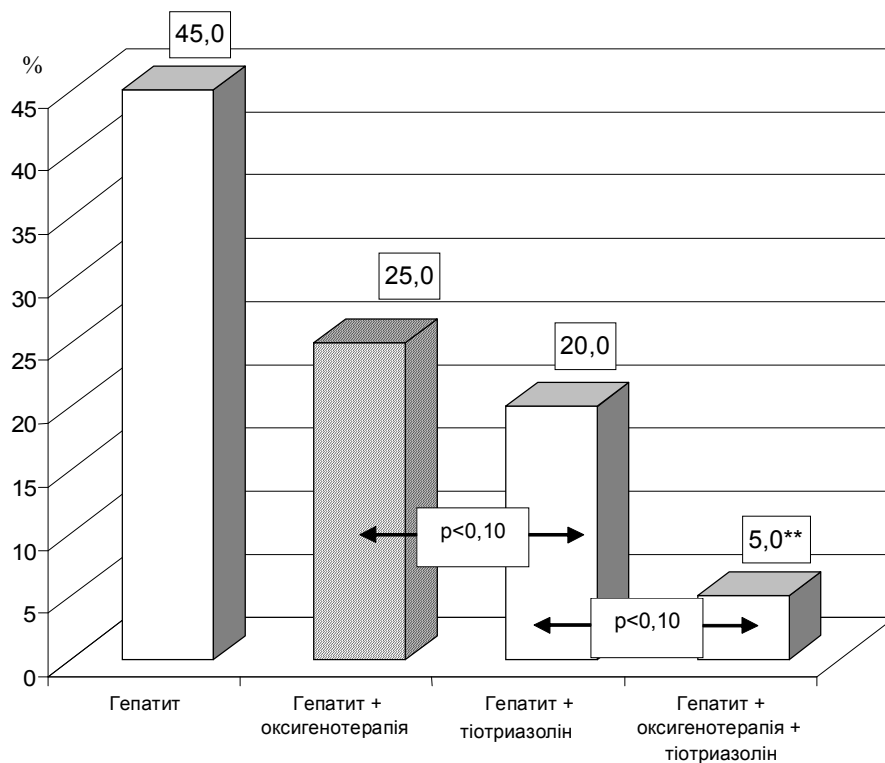


Рис. 1. Летальність тварин із гострим токсичним гепатитом після різних методів корекції (** – $p < 0,01$ стосовно групи тварин із гепатитом).

Звертає на себе увагу той факт, що порівняно із групою, якій з корегувальною метою застосовували внутрішньошлункову оксигенотерапію, на тлі поєднання досліджуваних корегувальних чинників відмічали зниження летальності тварин (у 5 разів, $p < 0,10$).

Початкова маса експериментальних тварин різних дослідних груп була практично однаковою і

статистичною достовірністю між групами порівняння не відрізнялася (табл. 1).

У кінці експерименту на тлі гострого токсичного гепатиту маса тварин знижувалася. Після застосування тіотриазоліну вона була більшою, ніж у тварин, які не підлягали корекції киснем, на 4,4 % ($p < 0,01$), після поєданої корекції із внутрішньошлунковою оксигенотерапією – на 6,4 % ($p < 0,001$). Звер-

Таблиця 1. Вплив різних методів корекції гострого токсичного гепатиту на масу тіла, вміст загального білка, маркери цитолізу та холестазу ($M \pm m$)

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=8)	Гепатит + тіотриазолін (n=9)	Гепатит + оксигенотерапія + тіотриазолін (n=10)
Маса початкова, г	172,5±1,7	172,8±1,9	173,8±1,3 $p_1 > 0,05$	172,5±1,7 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Маса кінцева, г	163,2±1,9	165,7±1,7	170,3±1,2** $p_1 < 0,05$	173,7±1,2*** $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,10$
Маса печінки, г	7,76±0,17	7,20±0,28	7,06±0,14* $p_1 < 0,05$	6,21±0,08*** $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,001$
Загальний білок, г·л ⁻¹	60,33±0,18	63,25±0,65** $p_1 < 0,05$	64,78±0,43*** $p_1 < 0,10$	66,30±0,75*** $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
АлАТ, од·л ⁻¹	131,0±7,9	112,6±2,4* $p_1 < 0,05$	100,4±2,9** $p_1 < 0,01$	95,7±1,1** $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
АсАТ, од·л ⁻¹	287,7±18,0	197,9±5,2*** $p_1 < 0,001$	166,0±2,4*** $p_1 < 0,001$	155,7±2,2*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
ЛФ, ммоль·л ⁻¹ ·год ⁻¹	3,21±0,12	2,66±0,10** $p_1 < 0,05$	2,54±0,10** $p_1 > 0,05$	2,06±0,06*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$

Примітки: 1) * – результат достовірний стосовно групи тварин із гепатитом (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$);
2) p_1 – достовірність відмінностей порівняно із групою тварин, корегованих внутрішньошлунковою оксигенотерапією;
3) p_2 – достовірність відмінностей порівняно із групою тварин, корегованих тіотриазоліном.

тає на себе увагу той факт, що на тлі застосування тіотриазоліну маса тварин була більше збереженою, ніж після внутрішньошлункової оксигенотерапії ($p_1 < 0,05$), а після поєднання досліджуваних методів корекції маса тварин зростала ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,10$).

Маса печінки ставала достовірно меншою, порівняно із тваринами з самим гепатитом, після застосування тіотриазоліну та його поєднання із оксигенотерапією. В останньому випадку маса печінки виявилася статистично достовірно меншою, ніж у групах тварин, яким застосовували інші методи корекції.

Вміст загального білка у сироватці крові тварин на тлі некорегованого гепатиту був найнижчим. Всі використані методи лікування зумовлювали зростання цього показника, що виявилось статистично достовірним ($p < 0,01$ – $0,001$). Після введення тіотриазоліну відмічали збільшення вмісту загального білка в сироватці крові порівняно із оксигенотерапією ($p_1 < 0,10$). На тлі поєднання обох методів корекції даний показник виявився істотно більшим, ніж після самої оксигенотерапії ($p_1 < 0,01$), та статистично достовірно не відрізнявся від аналогічного в групі, яка отримувала тіотриазолін ($p_2 > 0,05$).

Активність у сироватці крові АлАТ під впливом досліджуваних методів терапії знижувалася: на тлі

застосування тіотриазоліну – на 23,4 % ($p < 0,001$), що виявилось також меншим, порівняно із групою тварин, яким проводили оксигенотерапію (на 10,8 %, $p_1 < 0,01$). При поєднанні обох методів корекції було констатовано кращий результат. Активність АлАТ у сироватці крові ставала меншою, ніж у групі нелікованих тварин, на 26,9 % ($p < 0,001$), на тлі внутрішньошлункової оксигенотерапії – на 15,0 % ($p_1 < 0,001$) і статистично достовірно не відрізнялася від групи тварин, яка отримувала тіотриазолін ($p_2 > 0,05$).

Під впливом досліджуваних методів лікування зміни активності АсАТ у сироватці крові були аналогічними. На тлі застосування тіотриазоліну цей показник зменшувався, порівняно з однотипними показниками у некорегованих тварин, на 42,3 % ($p < 0,001$); тваринами, яким проводили внутрішньошлункову оксигенотерапію – на 16,1 % ($p_1 < 0,001$). Поєднане застосування цих методів зумовлювало нижчу активність АсАТ у сироватці крові, порівняно з тваринами із некорегованою патологією, на 45,9 % ($p < 0,001$), тваринами з оксигенотерапією – на 21,3 % ($p_1 < 0,001$), тваринами, яким вводили тіотриазолін – на 6,2 % ($p_2 < 0,01$).

У свою чергу, активність лужної фосфатази теж знижувалася в умовах корекції: після тіотриа-

золіну – на 20,9 % ($p < 0,01$), що майже не відрізнялося від аналогічної на тлі внутрішньошлункової оксигенотерапії ($p_1 > 0,05$). Поєднане застосування досліджуваних методів зумовлювало ще більш низький рівень активності ЛФ у сироватці крові: на 35,8 %, порівняно з групою тварин, які не підлягали лікуванню ($p < 0,001$), на 22,6 %, порівняно з тваринами із внутрішньошлунковою оксигеноте-

рапією ($p_1 < 0,001$), та на 18,9 %, порівняно з тваринами, які отримували тіотриазолін ($p_2 < 0,01$).

Масовий коефіцієнт печінки внаслідок досліджуваних методів корекції знижувався (рис. 2). На тлі тіотриазоліну даний показник був меншим, порівняно із несанованими тваринами, на 10,3 % ($p < 0,05$); після поєданого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенотерапії – на 21,8 % ($p < 0,01$).

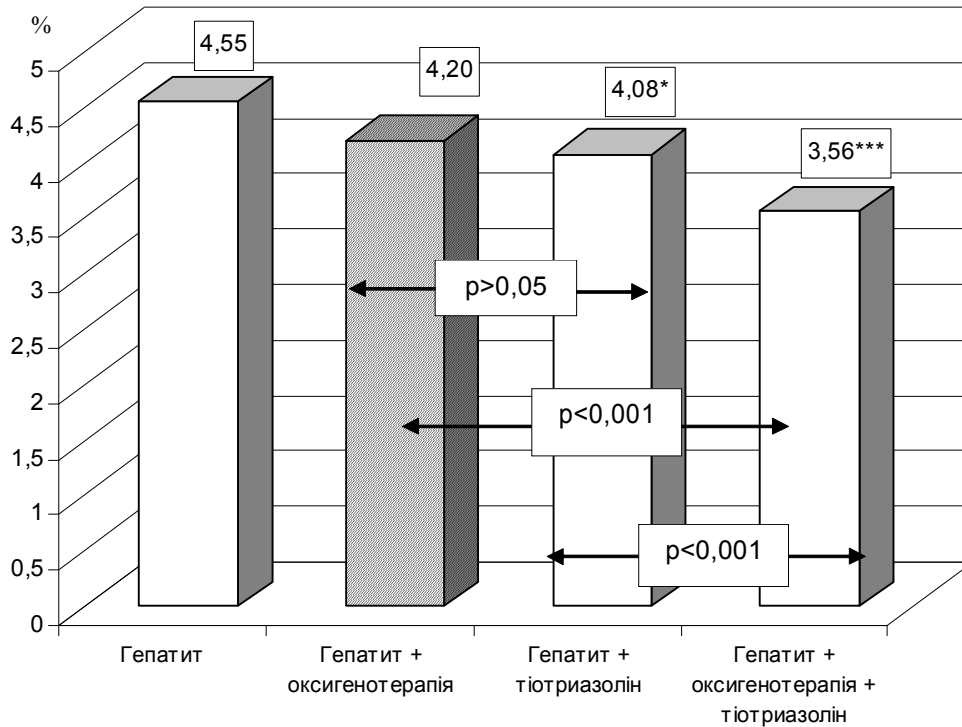


Рис. 2. Відхилення показників масового коефіцієнта печінки під впливом різних методів корекції гострого токсичного гепатиту.

Примітка. Тут і на рисунку 3: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ стосовно групи з гепатитом.

Між групами тварин, яким застосовували оксигенотерапію та тіотриазолін, статистично значущих відмінностей за величиною масового коефіцієнта печінки не спостерігали ($p > 0,05$). Разом з тим, поєднане лікування зумовлювало менший масовий коефіцієнт печінки, порівняно з іншими методами корекції: внутрішньошлунковою оксигенотерапією – на 15,2 % ($p < 0,001$), введенням тіотриазоліну – на 12,7 % ($p < 0,001$).

Вміст глікогену в тканині печінки (рис. 3) на тлі досліджуваних методів лікування підвищувався. Так, після застосування тіотриазоліну він був більшим на 47,4 % ($p < 0,001$), порівняно із тваринами, які не підлягали корекції, а також достовірно вищим, порівняно із тваринами, яким проводили внутрішньошлункову оксигенацію (на 30,2 %, $p < 0,01$).

Після комбінованого лікування ефект виявився найбільшим. Досліджуваний показник на 58,9 %

перевищував групу тварин, які не підлягали корекції, на 40,4 % – групу тварин з оксигенотерапією, на 7,9 % – групу тварин із тіотриазоліном ($p < 0,001$).

При порівнянні отриманих результатів від поєданого застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії та введення тіотриазоліну виявилось, що запропонований метод комбінованої корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту зумовлював нормалізацію в сироватці крові вмісту загального білка, активності амінотрансфераз, масового коефіцієнта печінки, тенденцію до нормалізації вмісту глікогену в печінці. Разом з тим, істотно нижчою виявилася маса тіла піддослідних тварин та вищою активність ЛФ.

Висновки. 1. Поєднане застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну на тлі змодельованого гострого токсичного гепатиту приводить до суттєвого зниження летальності тварин.

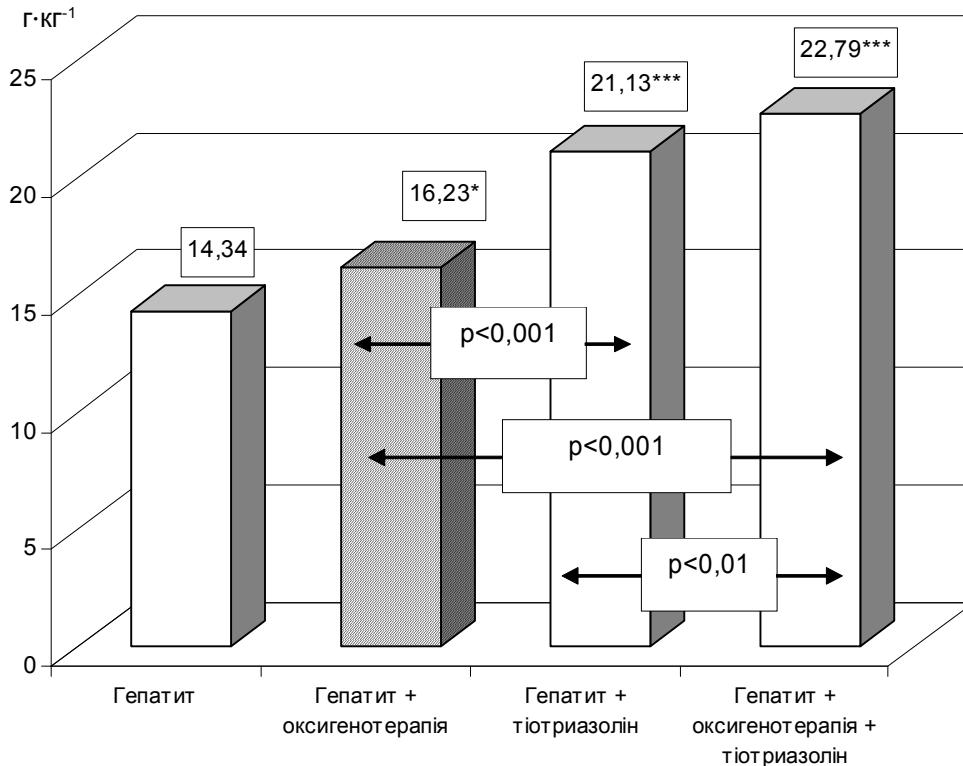


Рис. 3. Відхилення вмісту глікогену в печінці під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенотерапії гострого токсичного гепатиту.

2. Застосування тіотриазоліну виявляє кращий гепатопротекторний ефект, ніж внутрішньошлункова оксигенотерапія за показниками кінцевої маси тіла, вмісту білка та активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові. Вміст глікогену в тканині печінки є ідентичним за активністю у сироватці крові ЛФ та масовим коефіцієнтом печінки.

3. Поєднання обох методів корекції за більшістю із наведених показників володіє найвищим гепатопротекторним ефектом за винятком вмісту в сироватці крові загального білка та активністю АлАТ, ефективність лікування за якими є ідентичною, як і після застосування самого тіотриазоліну.

4. На тлі поєднаної терапії настає нормалізація в сироватці крові вмісту загального білка, активності амінотрансфераз, масового коефіцієнта печінки та відмічається тенденція до нормалізації вмісту глікогену в печінці.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі слід поглибити вивчення механізмів позитивного впливу оксигенації та метаболічної терапії у тварин в умовах їх ураження тетрахлорметаном на показники пероксидного окиснення ліпідів, гуморального імунітету, жовчовидільної та жовчоутворювальної функцій печінки.

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 // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 6 (50). – С. 6–24.
3. Брусов О. С. Влияние природных ингибиторов радикальных материй на аутоокисление адреналина / О. С. Брусов, А. М. Герасимов, Л. Ф. Панченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. – № 1. – С. 33.
4. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике : метод. рекомендации / [Визир В. А., Волошина И. Н., Волошин Н. А. и др.]. – ЗГМУ, 2006. – 13 с.

5. Гнатів В. В. Безперервна шлункова оксигенація в хірургічному лікуванні виразкової хвороби / В. В. Гнатів, І. І. Басистюк, А. Д. Беденюк // Клінічна хірургія. – 2003. – № 12. – С. 9–10.
6. Гнатів В. В. Спосіб безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії (аутоексперимент) / В. В. Гнатів // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – № 1. – С. 66–70.
7. Динаміка перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту на тлі ішемічно-реперфузійного пошкодження шлунка та гострої кровотечі в експерименті / А. А. Гудима, І. Я. Дзюбановський, Ю. І. Бондаренко, М. І. Антонюк // Вісник наукових досліджень. – 2010. – № 2. – С. 70–72.
8. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2000. – 280 с.

9. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 311 с.
10. Конакова О. В. Эффективность застосування тіотриазоліну для лікування дітей, хворих на гострі вірусні гепатити А та В / О. В. Конакова // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 37–39.
11. Короленко Т. А. Субклеточное распределение кислых гидролаз печени крыс при токсическом гепатите / Т. А. Короленко, А. Е. Кондакова, В. Г. Титова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1975. – Т. LXXX, № 7. – С. 34–36.
12. Метод определения активности каталазы / М. А. Королук, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
13. Мороз В. М. Експериментальне обґрунтування патогенетичної терапії хронічної патології печінки / В. М. Мороз, Н. А. Рикало // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (2). – С. 236–241.
14. Никонов В. В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В. В. Никонов, А. Ю. Павленко // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 3–4. – С. 22–23.
15. Смачило І. І. Процеси окислення при ішемічно-реперфузійному ушкодженні печінки у хворих на обтураційну жовтяницю / І. І. Смачило // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 2. – С. 62–66.
16. Хаджав У. Стресс-индуцированная альтерация печени у крыс / У. Хаджав, И. С. Выборова, Л. С. Васильева // Паллиативная медицина и реабилитация: 7 конгресс с международным участием : материалы конгресса. – 2005. – № 2. – С. 96.
17. Хронические вирусные гепатиты в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, П. А. Хухлович, В. В. Романенко [и др.] // Гепатология. – 2008. – № 1. – С. 58–65.
18. Шульпекова Ю. О. Факторы риска и диагностика гепатоцеллюлярной карциномы / Ю. О. Шульпекова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 5. – С. 2–7.
19. 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. – Vol. 47. – N 2. – P. 605–612.
20. Keeffe E. В. Хронический гепатит С: тактика при неэффективности лечения / E. В. Keeffe // Clin. Gastroenterol. Hepatol. Русское издание. – 2008. – Т. 1, № 5. – С. 329–332.

Отримано 02.04.13