

РОЗВАНТАЖУВАЛЬНО-ДІЄТИЧНА ТЕРАПІЯ: КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МЕХАНІЗМУ ДІЇ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

©О. Є. Кузів, Л. В. Радецька, І. В. Смачило, Т. В. Бойко,
А. І. Хоміцька, З. П. Мандзій, А. З. Миколенко, Г. В. Лихацька

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України*

РЕЗЮМЕ. У повідомленні наведені клінічні дані, отримані при вивченні ефективності розвантажувально-дієтичної терапії (РДТ) у поєднанні з ентеросорбцією у пацієнтів з гепатобіліарною та гастродуоденальною патологією та в експерименті.

Мета – дослідити динаміку клініко-лабораторних показників у пацієнтів з гастроентерологічними захворюваннями у процесі РДТ у поєднанні з ентеросорбцією та її вплив за експериментального токсичного гепатиту.

Результати. У процесі дослідження вивчали ефективність РДТ у поєднанні з ентеросорбцією у пацієнтів з гепатобіліарною та гастродуоденальною патологією. РДТ проводили за загальноприйнятою методикою. Експериментальну частину роботи виконано на статевозрілих білих щурах. Аналіз отриманих даних свідчить про суттєве поліпшення як низки клінічних симптомів, так і лабораторних даних. Описані зміни структури і активності ріт-клітин при експериментальному токсичному гепатиті на тлі харчової депривації у поєднанні з ентеросорбцією, які продемонстрували активацію процесів репаративної регенерації печінкових структур.

Висновки. Метод РДТ викликав суттєве поліпшення клінічних симптомів та лабораторних параметрів у хворих із гастроентерологічною патологією, а також мав позитивний вплив на функціональний стан та морфологічні зміни печінки за токсичного гепатиту в експериментальних тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: розвантажувально-дієтична терапія; гастроентерологічні захворювання; морфологія; ріт-клітини печінки; ентеросорбція; щури.

Вступ. У 2016 році Нобелівську премію в галузі фізіології і медицини отримав вчений Есінорі Осумі за вивчення механізму аутофагії. Японський біолог протягом двадцяти років займався дослідженням клітинної аутофагії [1–3]. Йому вдалося виділити гени, які відповідають за аутофагію в дріжджах і описати схожі процеси в клітинах інших організмів. "Відкриття видатного вченого Есінорі Осумі заклали новий напрямок в розумінні аутофагії як частини різних фізіологічних процесів – від пристосування до голоду до реакції на зараження", – йдеться в прес-релізі Каролінського інституту, який вручав премію. Зазначається, що відкриття вченого привели до активізації вивчення аутофагії в науковому середовищі.

Хочемо поділитись досвідом 30-річного практичного застосування методу лікувального голодування – РДТ, розробленого та впровадженого у клінічну практику професором П. П. Кузівим та його школою, а також іншими українськими вченими, у пацієнтів з різною патологією внутрішніх органів [4–6]. Одним із провідних механізмів РДТ є саме процес аутолізу, вивчений та описаний професором П. П. Кузівим ще у 90-х роках. У даній статті наведено результати застосування РДТ у хворих із патологією органів травлення, адже протягом останнього десятиліття зростає частота цих захворювань, хронізація їх перебігу, труднощі у лікуванні, що обумовлено погіршенням екології, виникненням дисбалансу в харчуванні, забруд-

ненням продуктів харчування ксенобіотиками, харчовими добавками, генетично модифікованими продуктами.

Мета – дослідити вплив методу РДТ на динаміку клінічних симптомів та лабораторних показників у хворих із гастроентерологічною патологією, та структурно-функціональні зміни печінки за токсичного гепатиту в експериментальних тварин.

Матеріал і методи дослідження. У повідомленні наведені клінічні та експериментальні дані, отримані при вивченні ефективності РДТ у поєднанні з ентеросорбцією у 403 пацієнтів з гепатобіліарною і панкреатичною патологією (хронічний некалькульозний холецистит (106 осіб), хронічний панкреатит (73 особи), хронічний гепатит (38 осіб)) та захворюваннями гастродуоденального сегменту (хронічний гастродуоденіт (87 осіб), пептична виразка дванадцятипалої кишки (46 осіб), хронічний неатрофічний гастрит (53 особи). Переважали пацієнти віком від 21 до 60 років (92,5 %).

У пацієнтів зі вказаними формами патології виявляли також супутні захворювання – неврозоподібні стани (33,4 %), медикаментозну і харчову алергію (16,1 %), ожиріння (31,3 %), остеохондроз (11,2 %), артеріальну гіпертензію (8,0 %).

РДТ проводили за загальноприйнятою методикою, тривалість розвантажувального періоду складала 14–21 день (повне утримання від їжі з постійним вживанням води у кількості 2–3 л/добу).

Ентеросорбцію проводили з використанням вископористого мікросферичного вугільного сорбенту СКНП-2 у добовій дозі 30–45 г, починаючи з 3–5 дня розвантажувального періоду, протягом 7–10 днів. Отримані у процесі роботи дані біохімічних досліджень оброблені статистично, різниця показників вважалася достовірною при $P < 0,05$ за критеріями Стюдента.

Експериментальну частину роботи виконано на 220 зрілих білих щурах. Токсичний гепатит викликали за допомогою класичної гепатотропної отрути – чотирехлористого вуглецю, 50 % розчин якого на олії вводили підшкірно в дозі 2 г суспензії на кг маси тіла тварини протягом 4-х днів. Сорбент СКНП-2 призначали в дозі 0,2 г/кг маси тіла тварини шляхом його введення у шлунок за допомогою зонда протягом усього періоду харчової депривації. Експерименти проводили відповідно до “Правил використання експериментальних тварин” та з дотриманням міжнародних принципів Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин (Страсбург, 1985). Перебіг токсичного гепатиту під впливом 3–7-денної харчової депривації у поєднанні з ентеросорбцією контролювали мікроскопічно та ультрамікроскопічно (електронний мікроскоп УЕМВ-100М).

Результати й обговорення. Аналіз отриманих у результаті динамічного спостереження клінічних та експериментальних даних дозволив прийти до висновку про суттєве поліпшення як низки клінічних та лабораторних симптомів захворювань, так і функціонального стану (у роботі наводяться дані, отримані у вихідному стані і в кінці періоду відновного харчування).

В обстежених пацієнтів констатовано суттєве зменшення клінічних (слабкість, сонливість, свербіж шкіри, нудота, відсутність апетиту) та лабораторних (зменшення сироваткових рівнів загального білірубину з $(26,12 \pm 0,41)$ мкмоль/л до $(15,14 \pm 0,17)$ мкмоль/л, $P < 0,01$; АлАТ – з $(1,71 \pm 0,12)$ ммоль/л до $(0,69 \pm 0,08)$ ммоль/л, $P < 0,01$; АсАТ – з $(1,28 \pm 0,09)$ ммоль/л до $(0,45 \pm 0,10)$ ммоль/л, $P < 0,05$; загального холестерину – з $(5,54 \pm 0,28)$ ммоль/л до $(3,75 \pm 0,27)$ ммоль/л, $P < 0,01$; бета-ліпопротеїдів – з $(4,71 \pm 0,26)$ ммоль/л до $(3,67 \pm 0,21)$ ум. од., $P < 0,05$; циркулюючих імунних комплексів – з $(67,70 \pm 5,21)$ ум. од. до $(42,78 \pm 1,24)$ ум. од., $P < 0,05$ та підвищення – альбумінів з $(40,4 \pm 2,1)$ % до $(47,3 \pm 1,4)$ %, $P < 0,05$), імуноглобуліну А з $(2,74 \pm 0,42)$ г/л до $(3,43 \pm 0,60)$ г/л, $P < 0,05$).

Вивчення секреторної функції шлунка на фоні РДТ дозволило констатувати, що у пацієнтів із підвищеною кислотоутворювальною функцією достовірно знизилася об’єм секрету з $(108,9 \pm 6,17)$ мл до $(86,6 \pm 5,23)$ мл, $P < 0,05$), рівень загальної кислотності з $(77,5 \pm 3,22)$ ммоль/л до $(58,2 \pm 3,81)$ ммоль/л,

$P < 0,01$), дебіт-години соляної кислоти з $(4,61 \pm 0,41)$ мекв до $(2,72 \pm 0,50)$ мекв, $P < 0,05$).

У пацієнтів зі зниженою кислотоутворювальною функцією спостерігалася достовірне підвищення об’єму базальної секреції. Загальна кислотність і дебіт-година соляної кислоти достовірно зростали як у базальному секреті (відповідно до $(58,2 \pm 3,8)$ ммоль/л, $P < 0,01$ і $(2,39 \pm 3,33)$ мекв, $P < 0,001$), так і після стимуляції (відповідно до $(91,2 \pm 3,3)$ ммоль/л, $P < 0,05$ і $6,81 \pm 1,21$ мекв, $P < 0,001$).

У пацієнтів з нормальною кислотоутворювальною функцією шлунка під впливом РДТ спостерігалася лише тенденція до зниження базальної і стимульованої секреції, а також дебіт-години соляної кислоти за практично незмінних величин загальної кислотності.

У пацієнтів з хронічним гастритом, гастродуоденітом, пептичною виразкою дванадцятипалої кишки до призначення курсу РДТ термографічна картина складалася з вогнищ гіпертермії великих і середніх розмірів з нечіткими контурами переважно в епігастрії, над пупком або дещо зліва з температурним градієнтом у межах 0,7–1,6 град. Цельсія (97,1 %). Наприкінці розвантажувального періоду у 118 із 186 пацієнтів з хронічними захворюваннями гастродуоденальної зони спостерігалася повне зникнення вогнищ гіпертермії, у 45 – часткове, і лише у 23 пацієнтів змін термограми не зареєстровано.

У тварин з експериментальним токсичним гепатитом морфологічно уже на 5-й день виявлялися ділянки переважно жирової дистрофії, некрозу паренхіми, а також поодинокі вогнища регенерації гепатоцитів. Найбільш глибокій альтерації піддавалися центролобулярні ділянки, вогнища яких заміщувалися молодою сполучною тканиною. Запальні лімфогістіоцитарні інфільтрати звичайно розміщувалися вздовж синусоїдів або у вогнищах некрозу окремих гепатоцитів. При електронно-мікроскопічному дослідженні в центральних відділах часточок виявлялися розширення, вакуолізація, фрагментація і лізис елементів гранулярної цитоплазматичної сітки, деструкція значної кількості мітохондрій, наявність крупних та дрібних ліпідних крапель у цитоплазмі. В багатьох гепатоцитах виявляли значні ділянки цитолізу довкола ядра та хроматоліз ядер. Глибоких змін зазнавали також стінки внутрішньочасточкових гемокапілярів, у перисинусоїдальних просторах і між гепатоцитами розміщувалися колагенові фібрили.

Уже після тридобової депривації у поєднанні з ентеросорбцією на тлі запальних і дистрофічних змін відмічалася інтенсивна регенерація тканинних елементів печінки. Центральні та інтермедіальні ділянки часточок регенерували раніше. При цьому явища автофагії були виражені суттєвіше,

відбувалося значне нагромадження зерен ліпофусцину на тлі гіперпластичних процесів з боку мітохондрій і ендоплазматичної сітки. Ядра у певної частини клітин мали неправильну форму, в нуклеоплазмі спостерігався значний хроматоліз і наявність ліпідних структур. Жовчні капіляри і синусоїди були розширені, зірчасті макрофаги (клітини Купфера) виявляли ознаки високої функціональної активності.

На 7-му добу харчової депривації у поєднанні з ентеросорбцією процес відновлення паренхіми печінки відбувався ще інтенсивніше. Вогнища регенерації збільшувалися, майже зникли вогнища лімфогістіоцитарної інфільтрації, молода сполучна тканина виявлялася лише в ділянці порталних судин. Субмікроскопічне вивчення структури печінки показало, що харчова депривація у поєднанні з ентеросорбцією на фоні токсичного ураження печінки суттєво стимулювала процес репаративної регенерації печінкових клітин. Ця регенерація здійснювалася шляхом гіперплазії у поєднанні з гіпертрофією мембранозних компонентів клітин, що створювало відповідну структурну основу для компенсаторно-пристосувальної перебудови гепатоцитів. Значно рідше, ніж у попередній термін спостережень, виявляли дистрофічні та дегенеративно змінені клітини. Одночасно реєструвалася висока активність клітин Купфера – в їх цитоплазмі зростала кількість лізосом, фагосом та трубчастих структур під цитолемою.

Особливо цікаві, на наш погляд, зміни активності так званих ріт-клітин (NK-клітини, природні кілери), які прикріплюються до зірчастих макрофагів і ендотеліальних клітин з боку просвітів синусоїдів за допомогою псевдоподій. Ріт-клітини є тканинною формою великих грануловмісних лімфоцитів крові, які, крім природної кілерної активності, мають і ендокринну функцію. Завдяки цьо-

му ріт-клітини, залежно від стану гепатоцитів, можуть виявляти протилежні ефекти. Наприклад, при захворюваннях печінки вони, як кілери, руйнують уражені гепатоцити, а у періоді одужання, вони, як ендокриноцити APUD-системи, стимулюють проліферацію печінкових клітин.

У процесі харчової депривації спостерігався їх перерозподіл – активний “вояж” у просвіт синусоїдів та підвищення функціональної активності, про що свідчать домінування еухроматину в ядрі, великий розмір ядерця, його сітчаста структура та локалізація впритул до каріолеми. Серед них частіше траплялися клітини, у цитоплазмі яких було 2–3 крупні осміофільні гранули з однорідним електроннощільним матриксом. Описані вище зміни структури і активності ріт-клітин на тлі харчової депривації у поєднанні з ентеросорбцією розцінюємо як прояв їх ендокринної функції, тобто активне стимулювання процесу регенерації печінкових структур.

Висновки. 1. На сьогоднішній день накопичені численні дані багатоцентрих досліджень щодо ефективного лікування гастроентерологічних захворювань, однак застосування у практику ефективних методів впливу на реактивність та резистентність організму, їх наукове обґрунтування, знаходяться на неналежному рівні.

В основі лікувального ефекту РДТ при вказаній патології лежать процеси автолізу нежиттєздатних клітинних структур, активне звільнення організму від кінцевих токсичних продуктів метаболізму, за одночасної стимуляції репаративних процесів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є вивчення механізмів автофагії з метою відкриття нових структур, що регулюють цей процес, і розробки ліки, які зможуть його гальмувати чи прискорювати, тим самим лікувати хвороби та/або продовжувати життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction / K. Take-shige, M. Baba, S. Tsuboi [et al.] // *Journal of Cell Biology*. – 1992. – 119. – P. 301–311.
2. A protein conjugation system essential for autophagy / N. Mizushima, T. Noda, T. Yoshimori [et al.] // *Nature*. – 1998. – 395. – P. 395–398.
3. A ubiquitin-like system mediates protein lipida-tion / Y. Ichimura, T. Kirisako, T. Takao [et al.] // *Nature*. – 2000. – 408. – P. 488–492.
4. Розвантажувально-дієтична терапія в клініці внутрішніх захворювань // *Мат. наук. міжнар. симпозіуму 25–26 жовтня 2001 року*. – Тернопіль, 2001.

5. Товт-Коршинська М. І. Вплив розвантажувально-дієтичної терапії у поєднанні з фітотерапією на психо-емоційний стан хворих на бронхіальну астму / М. І. Товт-Коршинська, С. О. Рудакова, О. В. Зимокова [та ін.] // *Фітоапітерапія: здобутки і перспективи* : Матеріали міжнародної науково-практичної конференції; за ред. О. М. Ганич. – Ужгород: Говерла, 2012. – 404с
6. Поручіков В. В. Сучасні аспекти оздоровчого голодування / В. В. Поручіков, О. С. Якименко, Р. А. Соломін // *Інноваційні пріоритети у розвитку науки* : збірник наукових матеріалів XXVII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Вінниця, 18 лютого 2019 року. – [Вінниця, 2019]. – Ч. 3. – С. 19–21.

REFERENCES

1. Takeshige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T., and Ohsumi, Y. (1992). Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. *Journal of Cell Biology*, 119, 301-311.
2. Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, Y., Ishii, T., George, M.D., Klionsky, D.J., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. (1998). A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature*, 395, 395-398.
3. Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao, T., Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N., Mizushima, N., Tanida, I., Komina-mi, E., Ohsumi, M., Noda, T. and Ohsumi, Y. (2000). A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature*, 408, 488-492.
4. (2001). Rozvantazhuval'no-diyetychna terapiya v klinitsi vnutrishnikh zakhvoryuvan' [Unloading and diet therapy in the clinic of internal diseases]. *Mat. nauk. mizhnar. sympoziumu 25-26 zhovtnya 2001 roku – Materials of science international symposium on October 25-26, 2001*. [in Ukrainian]
5. Tovt-Korshinska, M.I., Rudakova, S.O., Zymokosova, O.V., Smagina, L.K., Okal L.A. (2012). Vplyv rozvantazhuval'no-diyetychnoy terapiyi u poyednanni z fitoterapiyeyu na psykhoemotsiynny stan khvorykh na bronkhial'nu astmu [The effect of unloading and dietary therapy in combination with phytotherapy on the psychoemotional state of patients with bronchial asthma]. *Fitoterapiya: dosyahnennya ta perspektyvy. Materialy mizhnarodnoyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi – Phytotherapy: achievements and prospects. Materials of the international scientific and practical conference*. Uzhgorod: Hoverla, 2012. [in Ukrainian]
6. Poruchikov, V.V., Yakymenko, S., Solomin, R.A. (2019). Modern aspects of health fasting. *Innovatsiyni perevahy u rozvytku nauky : zbirnyk naukovykh materialiv XXVII Mizhnarodnoyi naukovo-praktychnoyi internet-konferentsiyi – Innovative priorities in the development of science: a collection of scientific materials of the XXVII International Scientific and Practical Internet Conference*. Vinnytsia, 2019, Part 3, 19-21.

FASTING THERAPY: CLINICAL-LABORATORY AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF THE MECHANISM OF ACTION DURING PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE ORGANS

©O. Ye. Kuziv, L. V. Radetska, I. V. Smachylo, T. V. Boiko,
A. I. Khomitska, Z. P. Mandziy, A. Z. Mykolenko, H. V. Lykhatska

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

SUMMARY. The report contains clinical and experimental data obtained by studying the effectiveness of fasting therapy (FT) in combination with enterosorption in patients with pathology of the hepatobiliary and gastroduodenal systems.

The aim – to investigate the dynamics of clinical and laboratory indicators and experimental data in patients with gastroenterological diseases in the process of unloading-diet therapy.

Results. In the course of the study, the effectiveness of FT in combination with enterosorption in patients with pathologies of the gastroduodenal and hepatobiliary systems was studied. FT was carried out according to the generally accepted methodology. The experimental part of the work was performed on mature white rats. The analysis of the obtained data made it possible to come to the conclusion about a significant improvement of both clinical and laboratory symptoms of diseases, as well as the functional state of the digestive system. We also described changes in the structure and activity of pit cells at experimental toxic hepatitis on the background of food deprivation in combination with enterosorption, which demonstrated the activation of regeneration processes of liver structures.

Conclusions. The FT method significantly improved clinical symptoms and laboratory parameters, and also had a positive effect on the functional state and morphological changes of the digestive organs in patients with gastroenterological pathology.

KEY WORDS: fasting therapy; gastroenterological diseases; morphology; liver pit-cells; enterosorption; rats.

Отримано 17.10.2024

Електронна адреса для листування: radetska@tdmu.edu.ua