

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ НА ТЛІ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА ЕНТЕРАЛЬНОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ

©Р.М. Ляхович

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”

РЕЗЮМЕ. В умовах тетрахлорметанового гепатиту досліджено ефективність тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії. Доведено, що введення кисню у шлунок через 24 год після інтоксикації тетрахлорметаном з інтенсивністю $0,5 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ протягом 8 год впродовж 7 днів супроводжується вираженим гепатопротекторним ефектом, про що свідчить зниження вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, зміни в напрямку нормалізації показників антиоксидантної системи.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, тетрахлорметан, гепатит, внутрішньошлункова оксигенотерапія.

Вступ. Проблема гепатитів є актуальною в сучасній гастроентерології. Вони широко поширені серед населення й нерідко супроводжуються розвитком цирозу печінки. За останніми даними, захворюваність на гепатити в Україні зросла на 76,6 %, а розвиток цирозу печінки – на 75,6 % [10]. У патогенезі ураження печінки провідне місце займає гіпоксія, яка виникає внаслідок розвитку запального процесу, набряку органа і розладів мікроциркуляції [11, 12]. Цьому сприяють анатомо-функціональні особливості органа, стимуляція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи, яка має місце при інтоксикаціях будь-якого ґенезу [3, 13]. На цьому тлі виникає спазм артеріол і зниження кровопостачання органів шлунково-кишкового тракту з одночасним посиленням енергетичного обміну організму, стимуляцією тканинного катаболізму, для забезпечення якого потреба в кисні зростає ще більше [9].

Гіпоксія є провідним патогенетичним механізмом ураження печінки тетрахлорметаном. Головними її проявами є активація вільнорадикального окиснення фосfolіпідів клітинних мембран із втратою їх функцій, виснаження антиоксидантної системи, розвиток дистрофічно-некротичних змін печінкової часточки переважно централобулярної зони, яка кровопостачається змішаною артеріальною і венозною кров'ю [5]. Тому логічним було припустити потенційну ефективність артеріалізації притікаючої до печінки венозної крові у корекції гострого токсичного ураження печінки тетрахлорметаном.

Мета дослідження – з'ясувати стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту на тлі гострого токсичного гепатиту, корегованого ентеральною оксигенацією.

Матеріал і методи дослідження. В експерименті використано 18 статевозрілих не-

лінійних щурів-самців масою 160-180 г, яких розділили на 3 групи по 6 тварин у кожній. Першу групу склали інтактні тварини. У другій моделювали гострий токсичний гепатит за допомогою внутрішньошлункового введення 50 % олійного розчину CCl_4 у дозі 0,2 мл на 100 г маси тварини [4]. У третій – через 24 год після введення токсину під кетаміновим наркозом за допомогою апарата “Інфузомат” катетером вводили у шлунок молекулярний кисень з об'ємною швидкістю $0,5 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ протягом 8 год впродовж 7 діб. На восьму добу тварин забивали і встановлювали вміст у сироватці крові дієнових і трієнових кон'югатів (відповідно ДК, ТК) [6], ТБК-активних продуктів ПОЛ [1], активність супероксиддисмутази (СОД) [2], каталази [8] і вміст церулоплазміну [7]. Для нівелювання впливу кетаміну на одержані результати його аналогічно вводили й тваринам першої та другої груп. Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Результати й обговорення. Як видно з таблиці 1, у здорових тварин концентрація ДК у сироватці крові становила $(5,46 \pm 0,24) \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$, ТК – $(4,36 \pm 0,14) \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$, ТБК-активні продукти ПОЛ, – $(3,68 \pm 0,35) \text{ мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$.

Гостре токсичне ураження печінки тетрахлорметаном супроводжувалося активацією вільнорадикального окиснення, що проявлялося статистично достовірним збільшенням у сироватці крові як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ. Порівняно з контрольною групою, концентрація ДК сироватки крові збільшувалася у 2,2 раза ($p_1 < 0,001$), ТК – у 2,1 раза ($p_1 < 0,001$). Аналогічно підвищувався і вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ – у 2,1 раза порівняно з контрольною групою ($p_1 < 0,001$).

Таблиця 1. Показники перекисного окиснення ліпідів на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту і ентеральної оксигенотерапії ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (інтактні) (n=6)	Тетрахлорметановий гепатит (n=6)	Тетрахлорметановий гепатит + ентеральна оксигенотерапія (n=6)
ДК, мкмоль·л ⁻¹	5,46±0,24	12,29±0,69 p ₁ <0,001	5,53±0,14 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
ТК, мкмоль·л ⁻¹	4,36±0,14	9,19±0,49 p ₁ <0,001	5,61±0,17 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·л ⁻¹	3,68±0,35	7,88±0,29 p ₁ <0,001	2,58±0,16 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001

Примітка. Тут і в табл. 2: p₁ – достовірність відмінностей показників порівняно з контрольною групою; p₂ – достовірність відмінностей показників порівняно із групою тварин з тетрахлорметановим гепатитом.

У тварин з тетрахлорметановим гепатитом, корегованих ентеральною оксигенацією, відмічались менші відхилення досліджуваних показників ПОЛ. Так, вміст у сироватці крові ДК був статистично достовірно меншим порівняно із групою уражених тварин без корекції кисневою терапією, досягаючи величини (5,53±0,14) мкмоль·л⁻¹ (p₂<0,001) й істотно не відрізнявся від контрольної групи (p₁>0,05). У свою чергу, концентрація в сироватці крові ТК теж знижувалася і становила (5,61±0,17) мкмоль·л⁻¹, що виявилось на 39,0 % меншим, порівняно із групою з некорегованим гепатитом (p₂<0,001). Проте одержана величина не досягала рівня контрольних груп і продовжувала залишатися на 28,7 % більшою (p₁<0,001). Рівень ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові внаслідок ентеральної оксигенації на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту досягав величини (2,58±0,16) мкмоль·л⁻¹, що виявилось істотно меншим, ніж у некорегованих тварин (на 67,2 %, p₂>0,001).

Звертає на себе увагу той факт, що одержана величина ставала на 29,9 % меншою, ніж у контрольній групі, що виявилось статистично достовірним (p₁<0,05).

Показники антиоксидантного захисту на тлі застосування ентеральної оксигенації у тварин з гострим токсичним гепатитом наведені в таблиці 2.

З таблиці видно, що у контрольній групі активність СОД сироватки крові становила (0,048±0,006) ум.од.·мг⁻¹, каталази – (0,042±0,002) мкат·л⁻¹, вміст у сироватці крові церулоплазміну – (12,77±0,81) мг·л⁻¹. На тлі введення тетрахлорметану порівняно з контрольною групою відмічалось зростання активності у сироватці крові СОД – в 6,4 раза (p₁<0,001). В цих експериментальних умовах відмічалось підвищення й активності каталази сироватки крові – у 3,5 раза (p₁<0,001) та церулоплазміну – в 1,4 раза (p₁<0,001).

Застосування оксигенотерапії на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту порівняно з некорегованими тваринами супроводжувалося стати-

Таблиця 2. Показники антиоксидантного захисту на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту і ентеральної оксигенотерапії ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (інтактні) (n=6)	Тетрахлорметановий гепатит (n=6)	Тетрахлорметановий гепатит + ентеральна оксигенотерапія (n=6)
СОД, ум.од.·мг ⁻¹	0,048±0,006	0,301±0,011 p ₁ <0,001	0,105±0,006 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Каталаза, мкат·л ⁻¹	0,042±0,002	0,149±0,008 p ₁ <0,001	0,084±0,014 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
Церулоплазмін, мг·л ⁻¹	12,77±0,81	17,93±0,44 p ₁ <0,001	9,41±0,35 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001

стично достовірним зниженням активності СОД у сироватці крові (на 65,1 %, $p_2 < 0,001$). Одержана величина не досягала рівня тварин контрольної групи й виявилася у 2,2 раза більшою ($p_1 < 0,001$). Активність каталази у сироватці на тлі ентеральної оксигенотерапії теж була меншою, ніж у некорегованих тварин – в 1,8 раза ($p_2 < 0,01$), проте не досягала рівня контролю ($p_1 < 0,001$). У свою чергу концентрація церулоплазміну в сироватці крові уражених тварин з ентеральною оксигенотерапією порівняно з некорегованими статистично достовірно знижувалася (на 47,5 %, $p_2 < 0,001$). Одержаний показник виявився істотно нижчим, ніж у контрольній групі (на 26,3 %, $p_1 < 0,05$).

Одержані результати свідчать про те, що застосування запропонованого методу на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту супроводжується меншими відхиленнями вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ. До восьмої доби під впливом оксигенотерапії практично на рівні норми знаходиться концентрація у сироватці крові ДК, а вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ стає нижчим від рівня інтактних тварин. Показники антиоксидантної системи і цих експериментальних умов змінюються в бік нормалізації, хоча не досягають рівня контрольних тварин. Отже, оксигенотерапія, розпочата через 24 год після введення токсину, супроводжується вираженим гепатопротекторним ефектом на тлі отруєння тетрахлоретаном, що, очевидно, пов'язано із зростанням надходження кисню до печінки за рахунок артеріалізації венозної крові.

Як свідчать дані літератури, механізм інтоксикації тетрахлорметаном полягає в утво-

ренні впродовж перших годин радикалу $\text{CCl}_3\cdot$, який ковалентно зв'язується з білками і ліпідами клітинних мембран і є пусковим механізмом вільнорадикального окиснення. В умовах локального підвищення вмісту кисню утворюється більш реакційно здатний радикал $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$, який зв'язується із більшістю макромолекул гепатоцитів, утворюючи перекисні дієнільні радикали і володіє більшою токсичністю [3]. Після одноразового введення тетрахлорметану найбільші відхилення відмічаються через 24 год з подальшим стиханням явищ інтоксикації. Можна припустити, що з цього моменту в організмі отруєних тварин мобілізуються наявні захисні адаптаційно-компенсаторні механізми, на тлі яких додаткове надходження кисню зменшує явища гіпоксії, сприяє швидшій елімінації метаболітів ксенобіотика та ендогенних токсинів.

Висновок. Застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії, розпочатої через 24 год після введення тетрахлорметану по 8 год впродовж 7 днів з інтенсивністю $0,5 \text{ мл}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{хв}^{-1}$, супроводжується вираженим гепатопротекторним ефектом, про що свідчить зниження вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів, зміни в напрямку нормалізації показників антиоксидантного захисту.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі слід поглибити вивчення механізмів позитивного впливу оксигенотерапії в умовах ураження тетрахлорметаном та порівняти його ефективність з відомими гепатопротекторами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41–43.

2. Влияние природных ингибиторов радикальных материй на аутоокисление адреналина / О. С. Брусов, А. М. Герасимов, Л. Ф. Панченко, О. С. Брусов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1976. – № 1. – С. 33.

3. Губский Ю. И. Коррекция химического поражения печени / Ю. И. Губский. – К. : Здоров'я, 1989. – 168 с.

4. Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дрогатов, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. – К. : ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с.

5. Зильбер А. П. Печеночная недостаточность // В кн. : Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. – М. : Медицина, 1984. – С. 364.

6. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2000. – 280 с.

7. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1982. – 311 с.

8. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / [Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

9. Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса / Л. Е. Панин. – Новосибирск : Наука, 1983. – 233 с.

10. Харченко Н. В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки / Н. В. Харченко // Ліки. – 2004. – № 3. – С. 14–18.

11. Arulkumaran K.S.G. Cassia roxburghii seeds protect Liver against Toxic effects of Ethanol and Carbontetrachloride in rats / K.S.G. Arulkumaran, A. Rajasekaran, R. Ramasamy and al. // Int. J. Pharm. Tech. Res. – 2007. – Vol. 1(2). – P. 246–273.

12. Oinonen T., Lindros K.O. Zonation of hepatic cytochrome P-450 expretion and regulation // Biochem. J. – 1998. – V. 329, № 1. – P. 17–35.

13. Weber L.W., Boll M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model // Crit. Rev. Toxicol. – 2003. – Vol. 33. – P. 105–136.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, короткі повідомлення, події, хроніка, дати

THE CONDITION OF THE PEROXIDATION OF LIPIDS AND THE ANTIOXIDANT PROTECTION ON BACKGROUND OF THE ENTERAL OXYGEN THERAPY AND TOXICAL HEPATITIS

R.M. Liakhovych

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

SUMMARY. In conditions of tetrachloromethane hepatitis has been investigated the effectiveness of the long intragastric oxygen therapy. It has been proved, that the leading of oxygen into the stomach through 24 hours after the intoxication by tetrachloromethane with the intensity of $0,5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ during 8 hours for 7 days accompanies by a hepatoprotective effect, that witnesses about the lowering of the contents of the products of the peroxidation lipids, changes in direction of normalization the indicators of the antioxidant system.

KEY WORDS: peroxidation of lipids, antioxidant protection, tetrachloromethane, hepatitis, intragastric oxygen therapy.