

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

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ У КОМБІНАЦІЇ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ НА СТАН ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ТА ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ У КОМБІНАЦІЇ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ НА СТАН ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНОЇ ТА ЖОВЧОВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ – В умовах змодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту досліджено ефективність поєднаного застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації та метаболічної терапії тіотриазоліном на стан жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки. Доведено, що введення молекулярного кисню у 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 істотно покращує утворення холатів у жовчі, порівняно із групами некорегованих тварин та тварин, яким проводили монооксигенотерапію та одноосібне введення тіотриазоліну, сприяє нормалізації усіх досліджуваних показників, у тому числі жовчовидільної функції печінки.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ В КОМБИНАЦИИ С ТИОТРИАЗОЛИНОМ НА СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ И ЖЕЛЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА – В условиях смоделированного острого тетрахлорметанового гепатита исследовано эффективность сочетанного применения внутривенной оксигенации и метаболической терапии тиотриазолином на состояние желчеобразовательной и желчевыделительной функции печени. Доведено, что введение молекулярного кислорода объемной скоростью $0,1 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{мин}^{-1}$ и тиотриазолина в виде 2,5 % раствора в дозе $9,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ на протяжении 8 ч длительностью 7 суток существенно улучшает создание холатов в желчи, по сравнению с группами некорегированных животных и животных, которым проводили монооксигенотерапию и одноособное введение тиотриазолина, способствует нормализации всех исследуемых показателей, в том числе желчевыделительной функции печени.

EFFECTIVENESS OF THE IMPACT OF INTRAGASTRIC OXYGEN THERAPY IN COMBINATION WITH THE THIO-TRIAZOLINE ON THE LIVER'S BILIARY CONDITION AGAINST THE BACKGROUND OF ACUTE TOXIC HEPATITIS – In a simulated acute tetrachlormethane hepatitis the effectiveness of combined use of intragastric oxygenation and metabolic thiotriazololn therapy on the liver's biliary condition was investigated. It was proved that the introduction of molecular oxygen into the stomach within 24 hours after the tetrachlormethane intoxication with a flow rate of $0.1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ and thiotriazololn in the form of 2.5 % solution at a dose of $9.07 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ for 8 hours during 7 days significantly improves the cholates production in bile compared to the groups of not correction animals undergoing monoxygen therapy and sole thiotriazololn introduction, helps to normalize all the parameters studied, including biliary liver function.

Ключові слова: жовчоутворювальна, жовчовидільна функції печінки, токсичний гепатит, тетрахлорметан, внутрішньошлункова оксигенотерапія, тіотриазолін.

Ключевые слова: желчеобразовательная, желчевыделительная функции печени, токсический гепатит, тетрахлорметан, внутривенная оксигенотерапия, тиотриазолин.

Key words: biliary liver function, toxic hepatitis tetrachlormethane, intragastric oxygenation, thiotriazololn.

ВСТУП Проблема захворювань печінки не втрачає своєї актуальності, про що свідчить значний відсоток хворих на гепатити різного генезу. Серед негативних наслідків цієї недуги перше місце займає фіброз печінки з наступним випаданням більшості її функцій та злякисне переродження органа. Відсоток тих, хто страждає та помирає від цирозу печінки, є надзвичайно високим, а методи застосовуваної корекції з метою запобігання його розвитку та прогресування не дають бажаних результатів [3, 17, 18].

Водночас, на тлі численних ланок патогенезу гепатитів різного походження важливе місце належить 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. Разом з тим, всі патогенетичні механізми їх формування ще до кінця не з'ясовані. Невирішеними також є питання, що стосуються впливу посиленого надходження кисню в шлунок на функціональний стан печінки як у нормі, так і в умовах розвитку гепатиту [7–9].

Останнім часом з метою корекції гіпоксії внутрішніх органів при багатьох патологічних процесах в експерименті та клініці з успіхом використовують внутрішньошлункову оксигенацію, що здатна підвищувати вміст кисню в печінковій вені й збільшувати його донесення до внутрішніх органів [2, 4, 11, 13], проте в умовах токсичних уражень даний метод практично не вивчали. Серед науковців побутує думка про можливий токсичний ефект кисню [1, 6, 10, 14], що спонукало нас до дослідження впливу тривалої шлункової оксигенації в поєднанні з метаболічною терапією на тлі експериментального гострого токсичного гепатиту. Немає також даних про вплив внутрішньошлункової оксигенації в комбінації з гепатопротекторною терапією на зміни показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки на фоні змодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту [5, 8, 12].

Метою роботи стало дослідити вплив внутрішньошлункової оксигенотерапії в поєднанні з гепатопротектором тіотриазоліном на показники жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки на тлі гострого токсичного гепатиту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ В експерименті використано 24 статевозрілих лінійних щурів-самців масою 160–180 г, яких поділили на 4 групи по 6 тварин у кожній. Першу групу склали інтактні тварини. У другій моделювали гострий токсичний гепатит за допомогою внутрішньошлункового введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану одноразово у дозі 0,2 мл чистої речовини на 100 г маси тварини [15]. У третій – через 24 год після введення токсину під внутрішньом'язовим кетаміновим наркозом за допомогою апарата “Інфузомат” катетером подавали в шлунок мо-

лекулярний кисень з об'ємною швидкістю $0,1 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ протягом 8 год впродовж 7 діб. У четвертій серії – шляхом поєднаного застосування оксигенації та внутрішньочеревної ін'єкції $2,5 \%$ розчину тіотриазоліну в дозі $9,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ в аналогічні терміни. Через добу після останнього сеансу оксигенації та введення препарату в тварин забирали кров та тканину печінки для біохімічних і морфологічних досліджень (10 особин), у решти 9 особин (1 загинула) досліджували жовчоутворювальну та жовчовидільну функції печінки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Під впливом тіотриазоліну вміст загальних жовчних кислот у жовчі тварин, уражених тетрахлорметаном, істотно збільшувався, порівняно із некорегованими тваринами – на $19,4 \%$ ($p < 0,01$); порівняно із тваринами, яким виконували внутрішньошлункову оксигенотерапію – на $12,0 \%$ ($p_1 < 0,01$) (табл. 1).

Аналогічно більшим, ніж у некорегованих тварин, виявився й вміст у жовчі холестеролу (на $16,0 \%$, $p < 0,05$). За іншими досліджуваними показниками жовчоутворювальної функції печінки істотних відмінностей між групами не відмічалося.

Поєднане застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну супроводжувалося вираженим корегувальним ефектом. Так, вміст у жовчі загальних жовчних кислот, порівняно із некорегованими тваринами, був вищим на $31,1 \%$ ($p < 0,001$); тваринами з оксигенотерапією – на $23,0 \%$ ($p_1 < 0,01$) та мав тенденцію до більшої величини, порівняно із тваринами, яким вводили тіотриазолін (на $9,8 \%$, $p_2 < 0,10$). Так само вищим після комбінованої терапії виявився вміст у жовчі прямого білірубину (на $19,3 \%$, порівняно із некорегованими тваринами, $p < 0,05$) та нижчим – непрямого білірубину – на $13,6 \%$ ($p < 0,05$). Внаслідок цього, комбінована

терапія зумовлювала вищий рівень холато-холестеролового співвідношення (на $34,0 \%$, $p < 0,01$) та ступеня кон'югації білірубину (на $14,2 \%$, $p < 0,01$).

Порівнюючи отриманий результат із результатом у контрольній групі, можна констатувати, що під впливом поєднаної корекції відмічалася нормалізація жовчоутворювальної функції печінки за усіма досліджуваними показниками.

Таким чином, в умовах корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту застосування тіотриазоліну зумовлювало істотне покращення утворення холатів у жовчі, порівняно із групами некорегованих тварин та тварин, яким проводили оксигенотерапію. Комбінована терапія сприяє нормалізації усіх досліджуваних показників.

На тлі тіотриазоліну відмічалася істотне збільшення швидкості жовчовиділення, порівняно із некорегованими тваринами, – на $32,2 \%$ ($p < 0,001$) (табл. 2).

Це, у свою чергу, зумовило статистично достовірне збільшення швидкості екскреції загальних жовчних кислот (на $58,0 \%$, $p < 0,001$), холестеролу (на $53,3 \%$, $p < 0,001$), загального білірубину та його прямої і непрямої фракцій (відповідно на $40,2$, $52,8$ та $24,9 \%$, $p < 0,001$).

Поєднане застосування досліджуваних корегувальних чинників ще більше сприяло зміні досліджуваних показників у напрямку їх нормалізації. Причому, за більшістю з них у цій групі відмічалися статистично достовірні відмінності, порівняно із групою, в якій застосовували лише оксигенотерапію, та спостерігалася тенденція до покращення за величинами швидкості екскреції загальних жовчних кислот і холестеролу, порівняно із групою, якій вводили лише тіотриазолін.

Порівнюючи отримані результати із групою контрольних тварин, з'ясувалося, що поєднане семиден-

Таблиця 1. Вплив різних методів корекції гострого токсичного гепатиту на показники жовчоутворювальної функції печінки ($M \pm m$)

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=5)	Гепатит + тіотриазолін (n=7)	Гепатит + оксигенотерапія + тіотриазолін (n=9)
Загальні жовчні кислоти, г·л ⁻¹	2,73±0,10	2,91±0,08	3,26±0,08** $p_1 < 0,01$	3,58±0,15*** $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,10$
Холестерол, г·л ⁻¹	0,25±0,01	0,26±0,02	0,29±0,01* $p_1 > 0,05$	0,25±0,01 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
Загальний білірубін, мкмоль·л ⁻¹	93,2±3,4	97,7±1,7	99,0±1,7 $p_1 > 0,05$	97,4±2,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Прямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	51,3±2,7	55,0±1,7	59,2±2,7 $p_1 > 0,05$	61,2±3,0* $p_1 < 0,10$ $p_2 > 0,05$
Непрямий білірубін, мкмоль·л ⁻¹	41,9±0,9	42,8±0,02	39,7±2,0 $p_1 > 0,05$	36,2±2,1* $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
Холато-холестероловий коефіцієнт	10,97±0,35	11,43±0,95	11,31±0,72 $p_1 > 0,05$	14,70±1,12** $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Ступінь кон'югації білірубину, %	54,90±0,95	56,17±0,78	59,76±2,13 $p_1 > 0,05$	62,67±2,22** $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примітка. Тут і в таблиці 2: p_1 – достовірність відмінностей показників порівняно з контрольною групою; p_2 – достовірність відмінностей показників з групою тварин із тетрахлорметановим гепатитом.

Таблиця 2. Вплив різних методів корекції гострого токсичного гепатиту. Відхилення показників жовчовидільної функції печінки (M±m)

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=8)	Гепатит + тіотриазолін (n=7)	Гепатит + оксигенотерапія + тіотриазолін (n=9)
Швидкість жовчовиділення, мл·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	1,512±0,027	1,770±0,053 ^{***}	1,999±0,057 ^{***} p ₁ <0,05	2,104±0,054 ^{***} p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	4,127±0,165	5,169±0,246 ^{**}	6,519±0,284 ^{***} p ₁ <0,01	7,546±0,394 ^{***} p ₁ <0,001 p ₂ <0,10
Швидкість екскреції холестеролу, мг·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	0,379±0,025	0,462±0,025 [*]	0,581±0,017 ^{***} p ₁ <0,01	0,524±0,025 ^{***} p ₁ >0,05 p ₂ <0,10
Швидкість екскреції загально-го білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	140,8±4,8	173,1±6,5 ^{**}	197,5±4,5 ^{***} p ₁ <0,01	205,5±9,1 ^{***} p ₁ <0,05 p ₂ >0,05
Швидкість екскреції прямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	77,4±3,6	97,4±4,7 ^{**}	118,3±6,0 ^{***} p ₁ <0,05	129,5±8,9 ^{***} p ₁ <0,01 p ₂ >0,05
Швидкість екскреції непрямого білірубину, мкмоль·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	63,4±1,7	75,7±2,3 ^{***}	79,2±4,0 ^{**} p ₁ >0,05	76,0±4,4 [*] p ₁ >0,05 p ₂ >0,05

не застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну зумовлювало нормалізацію досліджуваних показників, разом з тим, як окреме використання тіотриазоліну статистично достовірно відрізнялося від контрольної групи.

Таким чином, введення тіотриазоліну зумовлювало істотне покращення показників жовчовидільної функції печінки, яке перевищувало аналогічні на тлі оксигенотерапії, проте не досягало рівня контрольної групи. Після семиденного комбінованого застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну відмічалася нормалізація досліджуваних показників.

ВИСНОВКИ 1. Застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії, розпочатої через 24 год після введення тетрахлорметану по 8 год з інтенсивністю 0,5 мл·кг⁻¹·хв⁻¹, а також тіотриазоліну у вигляді 2,5 % розчину в дозі 9,07 мг·кг⁻¹ впродовж 7 днів істотно покращує утворення холатів у жовчі, порівняно із групами некорегованих тварин та тварин, яким проводили оксигенотерапію.

2. Поєднана терапія сприяє нормалізації усіх досліджуваних показників.

3. Введення тіотриазоліну зумовлювало суттєве поліпшення показників жовчовидільної функції печінки, які перевищували аналогічні на тлі оксигенотерапії, проте не досягали рівня контрольної групи.

4. Після семиденного комбінованого застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну відмічалася нормалізація досліджуваних показників.

Перспективи подальших досліджень У перспективі планується дослідження коригувального впливу ентеральної оксигенотерапії та тіотриазоліну, як патогенетично обґрунтованого чинника боротьби з гіпоксичним ураженням печінки за умов гострого токсичного гепатиту. Зокрема, слід поглибити вивчення механізмів позитивного впливу оксигенації та метаболічної терапії в умовах ураження тетрахлорметаном на показники гуморального імунітету, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту.

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. – 2012. – № 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 // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – № 1. – С. 33.
4. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике : метод. рекомендации / В. А. Визир, И. Н. Волошина, Н. А. Волошин [и др.]. – ЗГМУ, 2011. – 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. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2009. – 280 с.
8. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1999. – 311 с.
9. Конакова О. В. Ефективність застосування тіотриазоліну для лікування дітей, хворих на гострі вірусні гепатити А та В / О. В. Конакова // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – Т. 12, № 5. – С. 37–39.
10. Субклеточное распределение кислых гидролаз печени крыс при токсическом гепатите / Т. А. Короленко, А. Е. Кондакова Л. И. Иванова [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
11. Мороз В. М. Експериментальне обґрунтування патогенетичної терапії хронічної патології печінки / В. М. Мороз, Н. А. Рикало // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (2). – С. 236–241.
12. Никонов В. В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В. В. Никонов, А. Ю. Павленко // Медицина неотложных состояний. – 2009. – № 3–4. – С. 22–23.

13. 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.
14. Хаджав У. Стресс-індуцирована альтерація печені у крыс / У. Хаджав, І. С. Выборова, Л. С. Васильєва // Палліативна медицина і реабілітація : 7 конгрес с міжнародним участієм : матеріали конгресу. – 2005. – № 2. – С. 96.
15. Хроніческіе вірусніе гепатити в Російській Федерації / І. В. Шахгільдян, П. А. Хухлович, В. В. Романенко [и др] // Гепатологія. – 2008. – № 1. – С. 58–65.
16. Шульпекова Ю. О. Фактори риска і діагностика гепатоцеллюлярної карциноми / Ю. О. Шульпекова // Клиніческіе перспективи гастроентерології, гепатології. – 2008. – № 5. – С. 2–7.
17. 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. – № 2. – P. 605–612.
18. Keeffe E. B. Хроніческіи гепатит С: тактика при неефектності лічення / Е. В. Keeffe // Clin. Gastroenterol. Hepatol. Русское издание. – 2008. – Т. 1, № 5. – С. 329–332.

Отримано 30.07.13