

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”

ЛЯХОВИЧ Роман Мар’янович

УДК 616.36-002.1-08-616-085+615.835.3+546.132

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТРИВАЛОЇ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ
ОКСИГЕНАЦІЇ І МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В КОРЕКЦІЇ ГОСТРОГО
ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Тернопіль – 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського».

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Гнатів Володимир Володимирович**, державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», професор кафедри хірургії з анестезіологією № 2.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Бондаренко Юрій Іванович**, державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», професор кафедри патологічної фізіології;

доктор медичних наук, професор **Роговий Юрій Євгенович**, Буковинський державний медичний університет, завідувач кафедри патологічної фізіології.

Захист відбудеться 23 лютого 2012 року о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 19 січня 2012 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

І.М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема токсичних і вірусних 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 (Шульпекова Ю. О., 2005, Андрейчин М. А., 2008, Шахгильдьян И. В., Хухлович П. А., Романенко В. В. и др., 2008, Бабак О.Я., 2009, Keefe E. V., 2008).

Серед численних ланок патогенезу гепатитів різного походження важливе місце відводиться гіпоксії (Хаджав У. и др., 2005; Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., 2006), яка є наслідком ряду відхилень, спровокованих дією патологічного агента, сприяє надмірному утворенню вільних радикалів і виснаженню ендогенних механізмів гомеостатичного регулювання.

З метою лікування токсичних гепатитів традиційно застосовують гепатопротектори (Дроговоз С. М., Щекина Е. Г., 2008, Мороз В. М., Рикало Н. А., 2010, Seeff L. V., Curto T. M., Szabo G. et al., 2008), які покращують та відновлюють функції клітинних мембран, протидіють руйнуванню клітин, пригнічують активність вільнорадикального окиснення і сприяють посиленню антиоксидантного захисту організму, зумовлюючи таким чином одночасне подолання патогенних механізмів, спричинених гіпоксією. Виходячи з цього, логічним було б припустити, що усунення гіпоксичних проявів шляхом посилення постачання кисню здатне подолати низку патогенних механізмів ушкодження печінки, зумовлених гіпоксією, а отже й першопричиною, що її зумовила.

Як показали дослідження, така можливість існує завдяки розробці методу шлункової оксигенації, коли кисень надходить у шлунок через тонкий зонд тривалий час (Гнатів В.В., 2003). Доведено, що безперервне та тривале введення у шлунок молекулярного кисню є безпечним та ефективним засобом попередження гіпоксичного ураження тканини шлунка. При цьому ознак токсичного ураження тканин киснем не було, а відмічався виражений саногенний ефект у комплексному лікуванні хворих на пептичну виразку (Гнатів В.В., Басистюк І.І., Беденюк А.Д., 2003), а також в експериментах на щурах зі стресовою виразкою шлунка (Гонський Я.І., Гнатів В.В., 2003).

Серед науковців побутує думка про можливий токсичний ефект кисню (Смачило І.І., 2007, Гудима А.А. та ін., 2010), що спонукало нас до дослідження впливу тривалої шлункової оксигенації в комбінації з метаболічною терапією на фоні змодельованого гострого токсичного гепатиту.

На сьогодні метаболічна терапія належить до ключових напрямків боротьби з гіпоксією, ішемічним та реперфузійним синдромами (Визир В.А., Волошина И.Н., Волошин Н.А. и др., 2006, Никонов В. В., Павленко А. Ю., 2009). Одним із метаболічних препаратів є тіотриазолін, який наділений багатьма рисами “ідеального” гепатопротектора (Конакова О. В., 2010). Він є

класичним антиоксидантом. За умов гіперперфузії тіотриазолін ефективно запобігає швидкому виснаженню енергетичних ресурсів клітин та переходу їх метаболізму на енергетично менш вигідний анаеробний шлях окиснення глюкози за рахунок посилення компенсаторної активації анаеробного гліколізу та активації процесів окиснення у циклі Кребса.

У доступній літературі недостатньо даних про вплив посиленого надходження кисню на функціональний стан печінки як у нормі, так і в умовах розвитку гепатиту. Метаболічна та гепатопротекторна активність тіотриазоліну робить його перспективним середником для поєднання із тривалою внутрішньошлунковою оксигенацією в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту, що вимагає спеціального дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми “Медико-інформаційне дослідження експериментальної патології внутрішніх органів при різних функціональних умовах та її корекція”(№ державної реєстрації 0107U114462) ННІ моделювання та аналізу патологічних процесів Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”. Автор є співвиконавцем даної НДР. Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ та АМН України “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол № 76 від 17 грудня 2009 року).

Мета дослідження: з'ясувати роль гіпоксії в патогенезі гострого тетрахлорметанового гепатиту та патогенетично обґрунтувати поєднане застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації і метаболічної терапії в його корекції.

Завдання дослідження:

1. Дослідити динаміку показників кисневого обміну, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у тварин з тетрахлорметановим гепатитом.
2. Вивчити вплив шлункової оксигенації на показники функціонального стану печінки, імунологічної резистентності та ендогенної інтоксикації організму здорових тварин.
3. Установити особливості, перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації у тварин з гострим тетрахлорметановим гепатитом на тлі тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії.
4. Дослідити жовчоутворювальну та жовчовидільну функцію та гістологічні відхилення печінки в умовах гострого токсичного гепатиту та його корекції внутрішньо шлунковою оксигенотерапією.
5. Установити ефективність поєданого застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації та тіотриазоліну за білок- та глікогенсинтезувальною функцією печінки, показниками цитолізу, перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту.
6. Вивчити поєднаний вплив тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії та

тіотриазоліну на показники гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту

7. З'ясувати закономірності жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки під впливом тривалої внутрішньошлункової оксигенації в комбінації із тіотриазоліном на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Об'єкт дослідження: гострий тетрахлорметановий експериментальний гепатит.

Предмет дослідження: функціональні, морфологічні та морфометричні зміни в печінці щурів з гострим тетрахлорметановим гепатитом та їх корекція тривалою внутрішньошлунковою оксигенацією в комбінації з тіотриазоліном.

Методи дослідження: функціональні – для визначення поглинання тваринами кисню та жовчовидільної функції печінки; біохімічні – для визначення ступеню насичення киснем крові у стегновій і ворітній венах; для вивчення жовчоутворювальної і глікогенсинтезувальної функцій печінки; для оцінки процесів цитолізу і холестазу, інтенсивності ендогенної інтоксикації, пероксидного окиснення ліпідів та активності антиоксидантної системи; морфологічні і морфометричні – для аналізу ступеня ушкодження печінки; математичні – для статистичної обробки результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено, що одним із провідних патогенетичних механізмів перебігу гострого тетрахлормета-нового гепатиту є гіпоксія. Найсуттєвіші відхилення більшості показників кисневого обміну та функціонального стану печінки (зниження сатурації ворітної вени, підвищення споживання кисню тваринами, зростання інтенсивності цитолізу, перекисного окиснення ліпідів та ферментної ланки антиоксидантного захисту) настають через 24 години після моделювання патології і в подальшому змінюються фазово з наступним піком через 48 годин.

Показано, що семиденна внутрішньошлункова оксигенація у здорових тварин супроводжується активацією ферментної ланки антиоксидантного захисту, істотним зниженням у сироватці крові вмісту первинних і вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, циркулюючих імунних комплексів та ендотоксинів. Також на цьому тлі прослідковується зменшення у сироватці крові активності амінотрансфераз.

Доведено, що під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації у сироватці крові тварин із гострим тетрахлорметановим гепатитом знижується активність маркерних ферментів цитолізу та холестазу, показників ферментної ланки антиоксидантного захисту, зростає вміст загального білка і вільних SH-груп; знижується вміст дієнових кон'югатів, ТБК - активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів і церулоплазміну. Настає покращення показників гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації. Суттєво зростають показники жовчовидільної функції та змінюються морфометричні показники печінки, проте не досягають рівня, як у тварин

групи контролю.

З'ясовано, що поєднане застосування семиденної внутрішньо-шлункової оксигенації та тіотриазоліну для корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту супроводжується вірогідно вищою ефективністю за більшістю із досліджуваних показників.

Практичне значення отриманих результатів. У роботі розкрито закономірності відхилень показників, які характеризують кисневий обмін в динаміці гострого тетрахлорметанового гепатиту, що дозволило вибрати термін 24 год після інтоксикації як оптимальний для проведення з корегувальною метою тривалої внутрішньошлункової оксигенації. Доведено, що даний метод в поєднанні з препаратом метаболічної та гепатопротекторної дії тіотриазоліном супроводжується найвищою лікувальною ефективністю в умовах токсичного ураження тетрахлорметаном. Отримані результати можуть стати теоретичною основою для подальшого доклінічного вивчення впливу тривалої внутрішньо-шлункової оксигенації в поєднанні з препаратами метаболічної дії з метою корекції патології органів шлунково-кишкового тракту.

Результати досліджень впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології та екстреної медичної допомоги і медицини катастроф з курсом військової підготовки ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», на кафедрах патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», на кафедрі військової терапії Української військово-медичної академії, на кафедрі гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно розробив основні теоретичні і практичні положення роботи. Самостійно виконав літературний і патентний пошуки за темою дисертаційної роботи, опанував методики досліджень і провів експерименти, здійснив статистичну обробку отриманих результатів, написав усі розділи дисертаційної роботи та публікації, разом із керівником сформулював основні наукові положення та висновки. За безпосередньої участі автора виконано усі втручання на лабораторних тваринах (тривала внутрішньошлункова оксигенація та введення тіотриазоліну) та вивчено жовчоутворювальну, жовчовидільну та глікогенсинтезувальну функції печінки, а також біохімічні дослідження, здійснено забір матеріалу для морфологічних досліджень. Експериментальна частина роботи виконана на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2007 р.). Гістологічне дослідження та мікрофото зйомка здійснена на кафедрі загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського».

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належить виконання експериментальних досліджень, статистична обробка та узагальнення отриманих даних, підготовка матеріалів до друку. У тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертації оприлюднені: на XIII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2009); підсумкових науково-практичних конференціях “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” (Тернопіль, 2009, 2010); у VIII-х читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2009).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових робіт, із них 4 – у наукових фахових виданнях, 4 – у матеріалах і тезах конференцій, конгресів, 1-патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 171 сторінці, ілюстрована 20 таблицями і 18 рисунками. Структура дисертації складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, який налічує 268 найменувань вітчизняної та зарубіжної літератури, додатків. Бібліографічний опис та додатки викладені на 40 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Усі дослідження виконано на базі Центральної науково-дослідної лабораторії Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2007 р.). В експериментах використано 140 нелінійних білих щурів-самців масою 160-180 г., які знаходились на стандартному раціоні харчування.

Експерименти проводили в ранкові години (з 9⁰⁰ до 11⁰⁰) у спеціально відведеному приміщенні при температурі 18-22°C, відносній вологості 40-60 % і освітленості 250 лк із дотриманням загальних правил і положень Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001), Закону України “Про захист тварин від жорстокої поведінки” (2006), Комісією з питань біоетики Державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” порушень біоетичних норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол засідання № 4 від 6 квітня 2011 року).

У першій серії експериментів (табл. 1) досліджували вплив гострої інтоксикації тетрахлорметаном на показники кисневого обміну (сатурація киснем крові стегнової та портальної вени, поглинання тканинами кисню), перекисне окиснення ліпідів (вміст дієнових кон’югатів (ДК), трієнових кон’югатів (ТК) та тіобарбітурової кислоти-активних продуктів ПОЛ сироватки

крові), антиоксидантного захисту (активність супероксиддис-мутази (СОД) та SH-групи тканини печінки, активність каталази сироватки крові), цитолізу (активності у сироватці крові аланін- і аспартат-аміотрансфераз (АлАТ, АсАТ) через 12 год (7 тварин), 24 год (7 тварин), 36 год (7 тварин) та 48 год (7 тварин) після інтоксикації тетрахлоретаном. Контрольну групу склали 8 тварин. Гепатит моделювали шляхом внутрішньошлункового введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану одноразово у дозі 0,2 мл чистої речовини на 100 г маси тварини (Т.А. Короленко, А.Е. Кондакова, В.Г. Титова, 1975).

Таблиця 1

Розподіл експериментальних тварин

Серія №	Модель	Кількість тварин	Схема експерименту
1	Гострий гепатит	36	Дослідження через 12, 24, 36 і 48 год після інтоксикації
2	Здорові тварини + внутрішньошлункова оксигенація	12	Дослідження через 168 годин
3	Гострий гепатит + внутрішньошлункова оксигенація	40	Дослідження через 168 годин
4	Гострий гепатит + тіотріазолін	20	Дослідження через 168 годин
5	Гострий гепатит + внутрішньошлункова оксигенація + тіотріазолін	20	Дослідження через 168 годин
Контрольна група		12	Дослідження через 168 годин

У другій серії експериментів (12 тварин) досліджували вплив внутрішньошлункової оксигенації на показники функціонального стану печінки, імунологічної резистентності та ендогенної інтоксикації організму здорових тварин (див. табл. 1). Під внутрішньом'язовим кетаміновим наркозом (4-6мг/1кг маси тіла) за допомогою апарата "Інфузомат" катетером у шлунок тварин вводили молекулярний кисень з об'ємною швидкістю $0,1 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ протягом 8 год упродовж 7 діб. Для визначення дози кисню та методики введення нами було проведено попереднє дослідження, яке не виявило ураження шлунка та паренхіми печінки, а навпаки проявляло протекторний вплив в умовах модельованої гострої виразки шлунка (Гнатів В. В. та ін., 2008). На восьму добу після внутрішньом'язового введення тіопенталу (10-12мг/кг маси тіла) 6 тварин декапітували і брали кров та тканину печінки для досліджень. У решти 6 тварин визначали жовчо-утворювальну, жовчовидільну та глікогенсинтезувальну функції печінки. Контрольну групу склали 12 тварин, яким протягом 7 днів по 8 год щоденно проводили кетаміновий наркоз.

У третій серії експериментів (40 тварин) досліджували вплив тривалої

внутрішньошлункової оксигенації на функціональний стан організму тварин та морфологічні зміни печінки в умовах корекції гострого тетрахлор-метанового гепатиту (див. табл. 1). Основну групу склали 20 тварин, яким через 24 год після введення тетрахлорметану проводили тривалу внутрішньо-шлункову оксигенацію за описаним вище методом. Тварин контрольної групи (20 особин) після моделювання токсичного гепатиту щоденно вводили у кетаміновий наркоз. Через добу після останнього сеансу корекції у частини тварин основної групи, що вижили, забирали кров і тканину печінки для біохімічних та морфологічних досліджень (6 особин), у решти (5 особин) – досліджували жовчоутворювальну, жовчовидільну та глікогенсинтезувальну функції печінки.

У четвертій серії експериментів (20 тварин) досліджували ефективність тіотриазоліну в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту (див. табл. 1). Вітчизняний препарат тіотриазолін у вигляді 2,5 % розчину у дозі $9,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, яка відповідала середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини (И. А. Мазур и др., 2006) вводили внутрішньоочеревинно одноразово в один і той же час в першій половині дня. Курс введення складав 7 днів. Через добу після останнього введення препарату в частини тварин, що вижили, забирали кров та тканину печінки для біохімічних і морфологічних досліджень (9 особин); а у решти (7 особин) – досліджували жовчоутворювальну, жовчовидільну та глікогенсинтезувальну функції печінки.

У п'ятій серії експерименту (20 тварин) досліджували ефективність тривалої внутрішньошлункової оксигенації в поєднанні з тіотриазоліном у корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту. Через добу після останнього сеансу оксигенації та введення препарату у 7 тварин, що вижили, забирали кров та тканину печінки для біохімічних і морфологічних досліджень (10 особин), у решти (9 особин) – досліджували жовчоутворювальну, жовчовидільну та глікогенсинтезувальну функції печінки.

Контрольну групу склали 12 тварин, яких щоденно на 8 год вводили у кетаміновий наркоз, а на 8 добу визначали основні досліджувані показники.

Визначення насичення (сатурації) киснем крові в стегновій та ворітній венах здійснювали шляхом її забору в анаеробних умовах в кількості 1 мл та обчисленні за допомогою "Oxymetr unistat" у відсотках. Визначення поглинання тваринами кисню проводили за допомогою сконструйованого нами пристрою (патент на корисну модель № 58434). Активність аланінамінотрансфераз та аспартатамінотрансфераз (АЛАТ і АсАТ) у сироватці крові визначали уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000. Визначення активності маркера холестази – лужної фосфатази (ЛФ) та вмісту загального білка в сироватці крові виконували за допомогою набору реактивів ТОВ НВП "Філісіт-Діагностика" (Україна). Вміст дієнових кон'югатів (ДК) визначали в сироватці крові за методикою В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудной (1983). Визначення вмісту ТБК-активних продуктів здійснювали у сироватці крові за методом Z. Placer (1968). Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали у гомогенаті

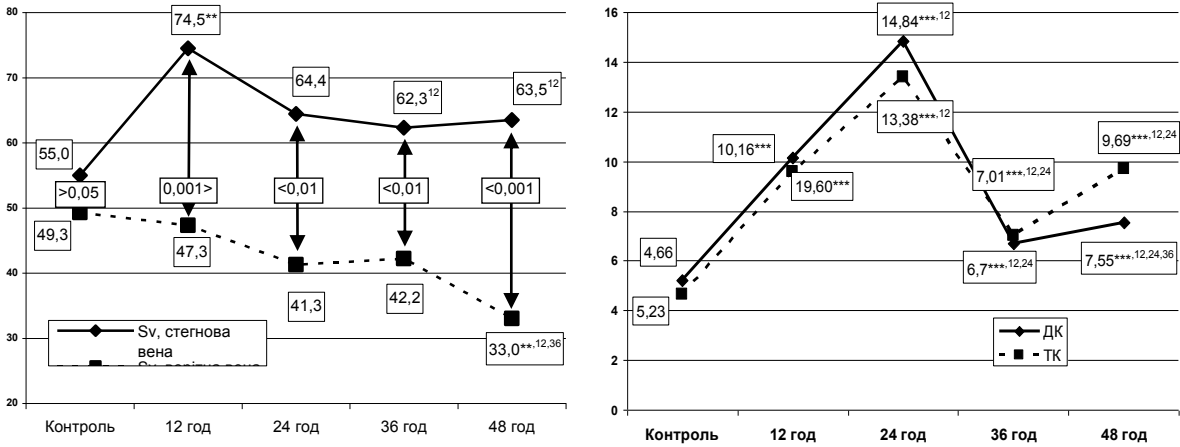
печінки за методом, описаним С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей (1985). Активність каталази визначали у сироватці крові за методикою М.А. Королюка і співавт. (1988). Для оцінки вмісту SH-груп в гомогенаті печінки використовували метод G.L. Elman (1959). Вміст імуноглобулінів класів А, М і G (Ig A, Ig M, Ig G) та циркулюючих комплексів (ЦК) визначали у сироватці крові біохімічним методом (Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. (1978). Концентрацію молекул середньої маси фракцій, визначених при довжині хвилі 254 і 280 нм (МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀) оцінювали за методом Н.И. Габриеляна і співавт. (1981) у модифікації В.К Осиповича, З.А. Туликовой и И.М. Маркелова (1987). Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ) визначали за методом А.А. Тогайбаева, А.В. Кургузкіна, Р.М. Рикун і Р.М. Крибжанова (1988). Жовчоутворювальну і жовчовидільну функції печінки оцінювали на основі методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських препаратів (О. В. Стефанов, 2001). Визначення глікогенсинтезувальної функції проводили за методикою, описаною М. И. Прохоровой і З. Н. Тупиковой (1995).

Для гістологічного дослідження забирали шматочки печінки, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і заливали в парафін. Зрізи отримували на санному мікротомі. Препарати фарбували гематоксиліном та еозином, за якими вивчали структуру печінки у нормі, а також характер і глибину морфологічних змін після інтоксикації тетрахлорметаном та його корекції (А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич, 2000).

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з розрахунком середнього арифметичного, середнього квадратичного відхилення та похибки середньої арифметичної. Для встановлення достовірності відмінностей середніх величин розраховували критерій t Стьюдента (Лакин Г. Ф., 1990). Відмінності вважали достовірними при вірогідності нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі досліджень було встановлено динаміку кисневого обміну та показників функціонального стану тварин в умовах гострого ураження печінки тетрахлорметаном. У тварин викликали експериментальний токсичний гепатит із наступним обстеженням через 12, 24, 36 і 48 год (рис. 1).

Експерименти показали, що у контрольних тварин сатурація крові киснем у стегновій та ворітній венах була практично однаковою. Після введення тетрахлорметану у стегновій вені сатурація киснем зростала (через 12 год – на 35,4 %, $p < 0,01$), у ворітній навпаки, зменшувалася, що через 48 год ставало статистично достовірним стосовно контролю (на 38,1 %, $p < 0,01$). Протягом усього терміну спостереження сатурація киснем ворітної вени виявилася істотно нижчою, ніж стегнової. Відмічалось зниження споживання кисню тваринами через 12 год після введення тетрахлорметану та підвищення через 24-36 год, що виявилось статистично достовірно більшим, порівняно із дванадцятигодинним терміном ($p < 0,05$).



А Б

Рис 1. Сатурація (%) крові стегнової і ворітної вени (А) та вміст первинних продуктів ПОЛ (мкмоль·л⁻¹) сироватки крові в динаміці гострого тетрачлорметанового гепатиту (* – достовірність відмінностей порівняно із контрольною групою: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; ^{12,24,36} – відмінності порівняно із групами відповідно на 12, 36 і 48 годину статистично достовірні: $p < 0,05$).

Зменшення споживання кисню та зростання насичення гемоглобіну киснем в крові стегнової вени через 12 годин після ініціації гепатиту є свідченням пригнічення основного обміну в цей період обстеження з наступним його зростанням.

У відповідь на введення тетрачлорметану наставало істотне відхилення маркерних ферментів цитолізу, показників ПОЛ та антиоксидантного захисту. Виявлено стійку закономірність, яка полягала у тому, що в динаміці інтоксикації тетрачлорметаном спостерігалось два піки зростання активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові та досліджуваних первинних і вторинних продуктів ПОЛ – через 24 і 48 год. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ при цьому через 24 год підвищувався у 5,4 раза ($p < 0,001$), через 48 год – у 3,0 раза ($p < 0,001$). При цьому амплітуда відхилень досліджуваних показників виявилася істотно більшою через 24 годин після введення токсиканта, ніж через 48 год.

У відповідь на введення тетрачлорметану активність СОД гомогенату печінки та каталази сироватки крові зростали з першим піком також через 24 год і другим, нижчим – через 48 год (активність каталази відповідно у 9,0 раза та у 5,2 раза, $p < 0,001$). Уміст у гомогенаті печінки SH-груп зростав через 24 год ($p < 0,001$), проте у наступні терміни спостереження статистично достовірно знижувався, не досягаючи рівня у тварин контрольної групи.

Таким чином, отримані дані є свідченням розвитку гіпоксичних процесів у портальній системі на фоні досліджуваної патології печінки, зростання ПОЛ та компенсаторної відповіді організму на цей процес у вигляді активації антиоксидантного захисту. Після деякої нормалізації функцій печінки через 36 год з моменту ініціації захворювань ми спостерігали суттєве погіршення

функціонального стану печінки. Можна припустити, що термін 36 год є критичним з точки зору наступного розвитку реоксигенаційного синдрому, що спонукало нас до застосування кисню з корегувальною метою швидше, а саме в терміні 24 год після інтоксикації тетрахлорметаном.

Встановивши оптимальний строк проведення оксигенотерапії, ми дослідили вплив тривалої шлункової оксигенації на функціональний стан організму здорових тварин. Експерименти показали, що після щоденної восьмигодинної внутрішньошлункової оксигенації впродовж семи днів у здорових тварин виникала тенденція до зменшення маси тіла та збільшення масового коефіцієнта печінки, у сироватці крові суттєво знижувалися активності амінотрансфераз (АлАТ – на 22,8 %, АсАТ – на 24,7 % ($p < 0,01$)), у тканині печінки спостерігалася тенденція до зменшення вмісту глікогену. Вміст білка і активність ЛФ сироватки крові практично не змінювалися.

У цих експериментальних умовах істотно знижувався вміст у сироватці крові первинних і вторинних продуктів ПОЛ (вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ – на 32,3 %, $p < 0,01$), збільшувалися активність СОД гомогенату печінки (у 4,1 раза, $p < 0,001$) та каталази сироватки крові (у 3,9 раза, $p < 0,001$), істотно знижувався вміст ЦП (на 35,3 %, $p < 0,001$). Рівень SH-груп гомогенату печінки під впливом внутрішньошлункової оксигенації суттєво не змінювався.

Отриманий результат свідчить про те, що додаткове надходження кисню до печінки супроводжувалося прискоренням окисно-відновних процесів, на що вказувало зниження вмісту глікогену. Крім цього, у тканині печінки збільшувався вміст активних форм кисню, що проявлялося зростанням активності ключових ферментів, які їх деактивують: СОД і каталази. У свою чергу, активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту у здоровому організмі тварин призводила, очевидно, до зниження вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ.

Під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації відмічалася тенденція до зменшення швидкості жовчовиділення, достовірно знижувалася швидкість екскреції холатів та прямого білірубіну (на 23,9 %, $p < 0,01$). Разом з тим, внутрішньошлункова оксигенація викликала вірогідне зниження у сироватці крові ЦК (на 64,2 %, $p < 0,001$), Ig A та Ig M та супроводжувалася вираженим зменшенням ендогенної інтоксикації (вміст у крові фракції МСМ₂₅₄ зменшувався на 26,7 % ($p < 0,01$), фракції МСМ₂₈₀ – на 27,7 % ($p < 0,05$), ЕП – на 29,1 % ($p < 0,01$)), що можна пов'язати з інтенсифікацією окисно-відновних процесів у печінці, наявністю активних форм кисню, які прискорюють утилізацію антигенів та ендотоксинів.

В цілому можна вважати, що надходження артеріалізованої венозної крові до печінки активує сукупність механізмів, які в умовах інтоксикації можуть здійснювати саногенний вплив. Це необхідно було перевірити в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Нами виявлено, що під впливом внутрішньошлункової оксигенотерапії порівняно із показниками групи експериментальних тварин, які не піддавалися оксигенаційній корекції (табл. 2), вищим у сироватці крові виявився вміст загального білка, нижчими активність маркерних

ферментів цитолізу (АлАТ – на 14,0 %, $p<0,05$; АсАТ – на 31,2 %, $p<0,001$) та холестазу (ЛФ – на 17,1%, $p<0,01$), суттєво більшим вміст глікогену в печінці (на 13,2 %, $p<0,05$). Маса тіла тварин наприкінці експерименту та масовий коефіцієнт печінки практично не відрізнялися від такого у тварин, які не підлягали корекції. Слід відмітити, що досліджуваний метод корекції не викликав нормалізації жодного із досліджуваних показників.

Таблиця 2

**Основні маркери гепатотоксичності після семиденної внутрішньошлункової
оксигенотерапії, застосування тіотриазоліну та їх поєднання у тварин при гострому
токсичному гепатиті ($M\pm m$)**

Показник	Контроль (n=6)	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=8)	Гепатит + тіотриазолін (n=9)	Гепатит + оксигенотерапія + тіотриазолін (n=10)
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·л ⁻¹	3,68±0,35	7,88±0,23*	2,58±0,16* [#]	4,60±0,10* [#] $p_1<0,001$	3,88±0,06 [#] $p_1<0,001$ $p_2<0,01$
СОД, ум.од.кг ⁻¹	0,048±0,006	0,301±0,011*	0,105±0,006* [#]	0,073±0,003* [#] $p_1<0,001$	0,060±0,004* [#] $p_1<0,001$ $p_2<0,05$
ЦК, ум.од.	53,7±0,9	101,2±4,0*	81,1±5,7* [#]	78,3±3,7* [#] $p_1>0,05$	69,2±2,5* [#] $p_1<0,10$ $p_2<0,10$
ЕП, %	24,7±1,6	61,2±2,1*	48,5±2,7* [#]	46,7±1,5* [#] $p_1>0,05$	36,0±2,2* [#] $p_1<0,01$ $p_2<0,01$
АлАТ, од·л ⁻¹	93,9±0,7	131,0±7,9*	112,6±2,4* [#]	100,4±2,9* [#] $p_1<0,01$	95,7±1,1 [#] $p_1<0,001$ $p_2>0,05$
Загальні жовчні кис- лоти, г·л ⁻¹	3,63±0,07	2,73±0,10*	2,91±0,08*	3,26±0,08* [#] $p_1<0,01$	3,58±0,15 [#] $p_1<0,01$ $p_2<0,10$
Швидкість жовчови- ділення, мл·год ⁻¹ ·кг ⁻¹	2,227±0,098	1,512±0,027*	1,770±0,053* [#]	1,999±0,057 [#] $p_1<0,05$	2,104±0,054* $p_1<0,001$ $p_2>0,05$

ЛФ, ммоль·л ⁻¹ ·год ⁻¹	1,78±0,08	3,21±0,12*	2,66±0,10*#	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 контрольної групи ($p \leq 0,05$).

2. # – результат достовірний стосовно групи тварин з гепатитом ($p \leq 0,05$).

2. p – достовірність відмінностей порівняно із групою тварин з гепатитом.

2. p₁ – достовірність відмінностей порівняно із групою тварин, корегованих внутрішньошлунковою оксигенотерапією.

3. p₂ – достовірність відмінностей порівняно із групою тварин, корегованих тіотріазоліном.

Отримані результати свідчать про те, що семиденна внутрішньо-шлункова оксигенотерапія за більшістю із наведених показників проявляла виражений корегувальний вплив. Можна припустити, що саногенні механізми, які відмічалися на тлі застосування тривалої внутрішньо-шлункової оксигенації здоровим тваринам, проявили себе й на тлі гострого токсичного ураження тетрахлорметаном. Зокрема, це вплив на стабілізацію клітинних мембран. Разом з тим прослідковується й інший механізм – більш раціональне використання глікогену в метаболічних процесах.

В основі цих явищ, ймовірно, лежить істотне зниження інтенсивності вільнорадикального окиснення. На тлі тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії наставали достовірні зміни досліджуваних показників у бік їх покращення. Знижувалися у сироватці крові вміст ДК і ТБК-активних продуктів ПОЛ (відповідно на 55,0 і 67,2 %, $p < 0,001$). Спостерігалось суттєве зниження порівняно з тваринами, що не піддавалися корекції, активності СОД тканини печінки та каталази сироватки крові (відповідно на 65,1 і 43,6 %, $p < 0,001$), підвищувався рівень SH-груп у гомогенаті печінки (нап 45,4 %, $p < 0,01$), значно зменшувався (нижче контрольної групи) вміст ЦП сироватки крові.

Отже, в умовах гострого токсичного ураження печінки тетрахлорметаном, надходження артеріалізованої крові не призводить до погіршення стану печінки, а зменшує прояви патогенних механізмів, в основі яких лежить гіпоксія органа.

Разом з тим печінка не була спроможною утилізувати ендотоксини, вміст яких (MCM₂₅₄, MCM₂₈₀) суттєво не відрізнявся від такого у тварин, які не були кореговані медикаментозно.

В умовах внутрішньошлункової оксигенотерапії відмічалось істотне покращення показників гуморального імунітету. Можна припустити, що в основі отриманого ефекту лежить збільшення спроможності печінки експериментальних тварин утилізувати продукти антигенної природи, які утворюються внаслідок метаболізму тетрахлоретану (Гнатюк М.С., Гудима А.А., 2000).

Ефективність кисневої терапії спостерігалась й за показниками функціонального стану

печінки – жовчовидільною функцією. Більшість досліджуваних показників жовчовидільної функції зростали, проте не досягали рівня контрольної групи. Киснева терапія супроводжувалася покращенням функціональної здатності мембран гепатоцитів, а також сприяла відтоку жовчі за рахунок зменшення набряку органа й збереженої його балкової структури, про що свідчили морфометричні та гістологічні дослідження печінки. В умовах гострого токсичного гепатиту збільшувався діаметр гепатоцитів та їх ядер, зростали ядерно-цитоплазматичні і стромально-паренхіматозні відношення, значно зростав відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів, знижувався відносний об'єм двоядерних гепатоцитів. Після внутрішньошлункової оксигенотерапії в напрямку норми зменшувалися діаметр гепатоцитів та ядерно-цитоплазматичні відношення, які істотно не відрізнялися від контрольних. Істотно покращувалися такі показники, як діаметр ядер гепатоцитів, стромально-паренхіматозні відношення, відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів, відносний об'єм двоядерних гепатоцитів, які ставали достовірно меншими від аналогічних досліджуваних показників у групі некорегованих киснем тварин, проте не досягали рівня показників у тварин контрольної групи.

Отже, внутрішньошлункове ведення кисню сприяло збереженню гістологічної структури печінки, зменшенню набряку, що цілком узгоджується з отриманими функціональними і біохімічними змінами.

В окремих групах тварин вивчали гепатопротекторну активність застосування самого тіотриазоліну та його комбінації із тривалою внутрішньошлунковою оксигенотерапією впродовж семи днів. Корекцію розпочинали через 24 год після ведення тетрахлоретану (див. табл. 2).

Встановлено, що застосування самого тіотриазоліну проявляло вищий гепатопротекторний ефект, ніж внутрішньошлункова оксигенотерапія за показниками: маса тіла в кінці експерименту, вміст білка та активності АлАТ (на 10,8 %, $p < 0,01$) і АсАТ (на 16,1 %, $p < 0,001$) у сироватці крові, вміст глікогену у тканині печінки; було ідентичним за активністю у сироватці крові ЛФ та масовим коефіцієнтом печінки. Поєднання обох методів корекції за більшістю із наведених показників володіло найвищим гепатопротекторним ефектом за виключенням вмісту у сироватці крові загального білка та активністю АлАТ, ефективність корекції за якими була ідентичною, як і після застосування самого тіотриазоліну. На тлі поєднаної терапії наставала нормалізація в сироватці крові вмісту загального білка, активностей амінотрансфераз, масового коефіцієнта печінки та відмічалася тенденція до нормалізації вмісту глікогену в печінці.

Отже, поєднане застосування досліджуваних методів корекції сприяло меншому ураженню мембран ендоплазматичного ретикулуму, де відбуваються основні білоксинтетичні процеси, зумовлювало економне використання глікогену та його ресинтез, знижувало набряк тканини печінки.

Одним із ключових механізмів дії досліджуваних методів корекції є антиоксидантний

вплив. Наші результати показали, що застосування самого тіотриазоліну в умовах корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту супроводжувалося покращанням більшості досліджуваних показників ПОЛ та антиоксидантного захисту. Показники антиоксидантного захисту в цих експериментальних умовах більше наближалися до норми, порівняно із застосуванням монотерапії киснем. Проте кращий результат було отримано внаслідок застосування комбінованої корекції. В цих експериментальних умовах, порівняно із групою тварин, що отримувала тіотриазолін статистично достовірно меншими виявилися концентрації ДК та ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові (відповідно на 12,8 і 15,6 %, $p < 0,01$), знижувалися активності СОД та каталази.

Отже, в умовах патології головним механізмом саногенної дії тривалої внутрішньошлункової оксигенації є гальмування вільнорадикального окиснення шляхом підтримання на вищому рівні активності СОД. Тіотриазоліну притаманний комплексний вплив на досліджувані показники, очевидно, пов'язаний із його метаболічною дією та здатністю нейтралізувати вільні радикали. На тлі поєднаного застосування тіотриазолін істотно модифікує корегувальний ефект тривалої внутрішньошлункової оксигено-терапії.

В умовах примінення монооксигенотерапії та самого тіотриазоліну в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту відмічалось статистично достовірне зниження вмісту в сироватці крові ЦІК та імуноглобулінів класів А, М та G. За більшістю з них ефективність цих методів корекції була практично однаковою. Їх поєднане застосування сприяло істотному зниженню досліджуваних показників, причому, якщо за вмістом у сироватці крові ЦІК та Ig A відмічалась лише тенденція, то за вмістом у сироватці крові Ig G та Ig M – статистично достовірна відмінність (відповідно на 10,5 %, $p < 0,01$ і 20,6 %, $p < 0,001$)

Аналогічно у крові знижувався й вміст фракцій МСМ. Застосування з метою корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліну супроводжувалося істотним зниженням, порівняно з тваринами, які не підлягали корекції, вмісту у крові фракції МСМ₂₈₀ та ЕІІ. За величиною фракції МСМ₂₈₀ отриманий результат виявився ефективнішим, ніж оксигенотерапія. Поєднане застосування досліджуваних методів зумовлювало виражений позитивний ефект за усіма досліджуваними показниками, причому за вмістом у крові МСМ₂₅₄ та ЕІІ результат був істотно кращим, ніж після монотерапії киснем чи тіотриазоліном.

В умовах корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліном наставало істотне покращення утворення холатів у жовчі, збільшення ступеня кон'югації білірубіну, порівняно із групами некорегованих тварин та тварин, яким проводили оксигенотерапію. Поєднана терапія призводила до нормалізації практично всіх показників жовчоутворювальної функції печінки, зокрема, сприяла ще більшому утворенню холатів, що викликало істотне збільшення холато-холестеролового співвідношення (на 30,0 %, $p < 0,05$). Після семиденного поєднаного застосування

оксигенотерапії та тіотриазоліну відмічалось суттєве покращення показників жовчовидільної функції печінки, що узгоджується із попередніми даними, які засвідчили стабілізацію клітинних мембран, зменшення набряку, що сприяло відтоку жовчі.

Таким чином, проведене нами дослідження свідчить про те, що в патогенезі гострого токсичного ураження тетрахлорметаном значну роль відіграє механізм гіпоксичного ураження тканин. Підтвердженням цього припущення є виражений позитивний гепатопротекторний вплив від застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації, яку розпочинали через 24 год після моделювання токсичного гепатиту впродовж семи днів по 8 год. Отримані результати показали вищу ефективність від поєданого застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації та вітчизняного препарату тіотриазоліну.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні патогенетичної ролі гіпоксії у перебігу гострого тетрахлорметанового гепатиту та ефективності тривалої внутрішньошлункової оксигенації в комбінації з препаратом метаболічної дії тіотриазоліном.

1. В умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту (0,2 мл 50% розчину на 100 г маси) найбільші відхилення більшості показників, які характеризують кисневий обмін (сатурація і споживання кисню), перекисне окиснення, антиоксидантний захист та функціональний стан печінки настають через 24 год після моделювання патології. Через 36 год більшість показників змінюються в бік норми, а через 48 год знову погіршуються з найбільшим (в 1,5 раза) зменшенням сатурації киснем крові ворітної вени ($p < 0,001$).

2. Семиденна внутрішньошлункова оксигенація здорових тварин супроводжується активацією ферментної ланки антиоксидантного захисту (активність супероксиддисмутази тканини печінки зростає у 4,1 раза, $p < 0,001$), істотним зниженням у сироватці крові вмісту первинних і вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів (вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ знижується на 32,3 %, $p < 0,01$), циркулюючих імунних комплексів та ендотоксинів. На цьому тлі виникає виражений мембраностабілізуювальний ефект, що проявляється зниженням у сироватці крові активності амінотрансфераз (аланінамінотрансферази – на 22,8 %, аспаратамінотрансферази – на 24,7 %, $p < 0,01$).

3. Під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації у тварин з гострим токсичним гепатитом у сироватці крові знижується активність маркерних ферментів цитолізу та холестази (аланінамінотрансферази – на 14,0 %, аспаратамінотрансферази – на 31,2 %, $p < 0,05$) та холестази (лужної фосфатази – на 17,1 %, $p < 0,01$), ферментної ланки антиоксидантного захисту, зростає вміст загального білка та вільних SH-груп, знижується вміст у сироватці крові дієвих кон'югатів

та ТБК-активних продуктів ПОЛ (відповідно на 55,0 і 67,2 %, $p < 0,001$). Відмічається істотне покращення показників гуморального імунітету та зниження еритроцитарного індексу інтоксикації.

4. Після застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії на тлі гострого токсичного гепатиту показники жовчоутворювальної функції практично не змінюються, в той час, як істотно зростають показники жовчовидільної функції (швидкість жовчовиділення збільшується на 17,1 %, $p < 0,001$), які не досягають рівня досліджень у тварин контрольної групи. В цих умовах в напрямку норми змінюються діаметр гепатоцитів та ядроно цитоплазматичні відношення, істотно покращуються стромально-паренхіматозні відношення, відносний об'єм пошкоджених гепатоцитів знижується на 27,4 % ($p < 0,001$), відносний об'єм двоядерних гепатоцитів зростає на 27,1 % ($p < 0,001$) порівняно із тваринами, які не піддавалися корекції киснем, проте не досягають рівня показників, як у тварин групи контролю.

5. Поєднане застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації та тіотриазоліну порівняно із монотерапією в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту зумовлює нормалізацію в сироватці крові вмісту загального білка, активності амінотрансфераз, масового коефіцієнта печінки, інгібує пероксидне окиснення ліпідів, покращує антиоксидантний захист, а також сприяє ресинтезу глікогену (в середньому на 24,1 %, $p < 0,001$).

6. В умовах корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту поєднаний вплив тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну супроводжується зниженням у сироватці крові показників гуморального імунітету, причому за вмістом циркулюючих імунних комплексів та Ig A ефективність є ідентичною, як і після окремого застосування цих методів корекції, а за вмістом Ig M та Ig G – вищою (у середньому на 24,8 %, $p < 0,001$ та 11,8 %, $p < 0,05$). В цих умовах нормалізується вміст у крові молекул середньої маси, суттєво знижується еритроцитарний індекс інтоксикації (у середньому на 24,4 %, $p < 0,01$).

7. Поєднане застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації та тіотриазоліну в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту сприяє нормалізації показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки, в той час як на тлі окремого введення тіотриазоліну більшість досліджуваних показників істотно відрізняються від отриманих результатів у групі контрольних тварин. Характерною рисою поєднаної корекції є збільшення синтезу холатів та підвищення холато-холестеролового співвідношення (у середньому на 16,4 та 29,3 %, $p < 0,05$), що вказує на зниження літогенних властивостей жовчі.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Способи корекції регіонарної гіпоксії при патології шлунка і печінки / В. В. Гнатів, М. А. Андрейчин, Р. М. Ляхович, Ю. В. Сорока // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 69–73.

(Здобувач здійснив експериментальну частину роботи, статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку).

2. Ляхович Р. М. Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидант-ного захисту на тлі токсичного гепатиту та ентеральної оксигенотерапії // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 2. – С. 63-65. (Здобувач самостійно виконав дослідження, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення та висновки).

3. Ляхович Р. М. Повторне оксидантне ураження печінки при експериментальному гепатиті та панкреонекрозі у щурів / Р. М. Ляхович, Ю. І. Сушко // Медична хімія. – 2011. – № 1. – С. 54-58. (Здобувач провів огляд літератури, брав участь у зборі матеріалу, проведенні досліджень, підвів висновки, підготував до друку).

4. Ляхович Р. М. Вплив комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту / Р. М. Ляхович, В. В. Гнатів, А. А. Гудима // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – № 1 (23). – С. 135–137. (Здобувач самостійно виконав дослідження, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення та висновки).

5. Патент UA 58434 МПК: G09B 23/28 Спосіб визначення поглинання кисню організмом /Доброродній А. В., Ляхович Р. М., Овсєнко К. О., Савчук С. О., Цетнар Д. О. – № u 201011778; заявл. 04.10.2010; опубл. 11.04.2011, Бюл. № 7. – 4 с. (Здобувач самостійно провів патентний пошук, виконав дослідження, статистично опрацював отримані результати, оформив матеріали).

6. Ляхович Р. М. Ефективність ентеральної оксигенації гострого тетра-хлорметанового гепатиту / Р. М. Ляхович, В. В. Гнатів // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: підсумкова науково-практична конференція, 4 червня 2009 р.: зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2009. – С. 116. (Здобувач самостійно виконав дослідження, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення та висновки).

7. Ляхович Р. М. Дослідження ефективності ентеральної оксигенації крові на тлі гострого токсичного ураження печінки в експерименті / Р. М. Ляхович // XIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених, 27-29 квітня 2009 р.: матеріали конгр. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2009. – С. 247. (Здобувач самостійно провів огляд літератури, брав участь у зборі матеріалу, проведенні досліджень, підвів висновки, підготував до друку).

8. Ляхович Р. М. Патогенетичне обґрунтування ентеральної оксигенації крові для корекції гіпоксії в умовах гострого токсичного ураження печінки в експерименті / Р. М. Ляхович, В. В. Гнатів // VIII читання ім. В.В. Підвисоцького : Бюлетень матеріалів наукової конференції, 28-29 травня 2009 р. – Одеса, 2009. – С. 114. (Здобувач самостійно виконав дослідження, статистично опрацював отримані результати, сформулював положення та висновки).

9. Ляхович Р. М. Роль ентеральної оксигенації в корекції гострого токсичного гепатиту в

експерименті / Р. М. Ляхович, В. В. Гнатів // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: підсумкова науково-практична конференція, 17 червня 2010 р.: зб. матеріалів конф. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. – С. 134. (Здобувач провів огляд літератури, брав участь у зборі матеріалу, проведенні досліджень, підвів висновки, підготував до друку).

АНОТАЦІЯ

Ляхович Р.М. Патогенетичне обґрунтування тривалої внутрішньо-шлункової оксигенації та метабтерапії в корекції гострого тетрахлор-метанового гепатиту. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальність 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Тернопіль, 2012.

Дисертація присвячена дослідженню впливу тривалої внутрішньо-шлункової оксигенації та гепатопротектора тіотриазоліну в лікуванні змодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Встановлено, що гіпоксія є одним із провідних механізмів в патогенезі гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Продемонстровано, що тривала внутрішньошлункова оксигенація супроводжується істотним зниженням у сироватці крові вмісту первинних і вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів.

Доказано, що на тлі семиденної внутрішньошлункової оксигенації у сироватці крові тварин із змодельованим гострим токсичним гепатитом суттєво знижується активність маркерних ферментів цитолізу та холестазу, ферментативної ланки антиоксидантного захисту.

Вияснено, що поєднане застосування семиденної внутрішньошлункової оксигенації та тіотриазоліну для корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту супроводжується вірогідно вищою ефективністю за більшістю із досліджуваних показників.

Ключові слова: патогенез, гострий тетрахлорметановий гепатит, ко-рекція, тіотриазолін, внутрішньошлункова оксигенація.

АННОТАЦИЯ

Ляхович Р.М. Патогенетическое обоснование длительной внутри-желудочной оксигенации и метаболической терапии в коррекции острого тетрахлорметанового гепатита. –На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. - Государственное высшее учебное заведение

«Тернопольський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Тернопіль, 2012.

Дисертація посвячена вивченню тривалої внутрішньочеревної оксигенації і гепатопротектора тиаотриазоліна в ліченні смодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Вивчення проводились на 140 нелінійних білих крысах-самцях в п'яти серіях експериментів. В першій серії (36 тварин) проводили вивчення через 12, 24, 36, 48 годин після інтоксикації тетрахлор-метаном. Во другій серії (12 тварин) вивчали вплив внутрішньочеревної оксигенації на функціональний стан організму здорових тварин. Третя серія (40 тварин) посвячена вивченню тривалої внутрішньочеревної оксигенації в умовах гострого токсичного гепатиту. В четвертій серії (20 тварин) вивчали ефективність тиаотриазоліна в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту. В п'ятій серії експеримента (20 тварин) проводили вивчення ефективності тиаотриазоліна в поєднанні з тривалою внутрішньочеревною оксигенацією на фоні смодельованого гострого токсичного гепатиту.

Встановлено, що гіпоксія є одним з ведучих механізмів в патогенезі гострого тетрахлорметанового гепатиту. Більшість відхилень показателів кислородного обміну і функціонального стану печінки (підвищення використання кислорода тваринами, зниження сатурації крові в воротній вені, збільшення інтенсивності процесів цитолізу, перекисного окислення ліпідів і ферментативного ланки антиоксидантної захисти) в дальнішому носили фазовий характер з максимальним піком через 24 години, з наступним зниженням показателів через 48 годин після моделювання патологічного процесу. Вперше продемонстровано, що тривала внутрішньочеревна оксигенація супроводжується суттєвим зниженням в сироватці крові вмісту первинних і вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів, циркулюючих імунних комплексів і ендотоксинів, активацією ферментативного ланки антиоксидантної захисти. На цьому фоні спостерігається виражений мембраностабілізуючий ефект, що в дальнішому проявляється зниженням в сироватці крові амінотрансфераз.

Доказано, що на фоні семидневної внутрішньочеревної оксигенації в сироватці крові тварин з смодельованим гострим токсичним гепатитом суттєво знижується активність маркерних ферментів цитолізу і холестази, ферментативного ланки антиоксидантної захисти, зростає вміст загального білка, SH- груп; знижується вміст дієнових кон'югатів, ТБК- активних продуктів перекисного окислення ліпідів і церулоплазміна. Спостерігається покращення гуморального імунітету і ендогенної інтоксикації. Суттєво зростають показателі жєлєчевидільної функції і морфометричні показателі печінки, які, однак, не досягають рівня, як і у тварин груп контролю.

Выяснено, что сочетанное применение семидневной внутри-желудочной оксигенации и тиотриазолина для коррекции острого тетрахлорметанового гепатита сопровождается снижением в сыворотке крови показателей гуморального иммунитета, причем за содержанием циркулирующих иммунных комплексов Ig A эффективность идентичная, как и после отдельного применения этих методов коррекции, а за содержанием Ig M и Ig M - высшей. В этих условиях нормализуется уровень в крови молекул средней массы, существенно снижается эритроцитарный индекс интоксикации.

Установлено, что сочетанное применение длительной внутри-желудочной оксигенации и тиотриазолина в условиях острого токсического гепатита способствует нормализации показателей желчеобразовательной и желчевыделительной функции, в то время как на фоне отдельного введения тиотриазолина большинство исследуемых показателей существенно отличается от данных цифр в группе контроля.

Ключевые слова: патогенез, острый тетрахлорметановый гепатит, коррекция, тиотриазолин, внутрижелудочная оксигенация.

ANNOTATION

Lyakhovych R. M. Pathogenetic grounding of continued intragastric oxygenation and metabolic therapy in the correction of acute tetrachlormethane hepatitis. – Manuscript.

Thesis for the degree of candidate of medical sciences on the speciality 14.03.04. – Pathological Physiology. – Higher Medical Educational Establishment “I. Y. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, 2012.

The thesis is devoted to the investigation of the influence of continued intragastric oxygenation and hepatoprotector thiotriazoline in the treatment of modelled acute tetrachlormethane hepatitis.

It was established that hypoxia is one of the leading mechanisms in pathogenesis of acute tetrachlormethane hepatitis.

It was demonstrated that continued intragastric oxygenation is accompanied by a significant content reduction of primary and secondary products of peroxide oxidation of lipids.

It was proved time that in the course of seven-day intragastric oxygenation in the serum of animals with modelled acute toxic hepatitis the activity of marker enzymes of cytolysis and cholestasis and enzymic stage of antioxidant defense is reduced.

It was clarified that the combined application of seven-day intragastric oxygenation and thiotriazolin in the correction of acute tetrachlormethane hepatitis is accompanied by credibly higher effectiveness according to the majority of the parameters under investigation.

Key words: pathogenesis, acute tetrachlormethane hepatitis, correction, thiotriazolin, intragastric oxygenation.