

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

На правах рукопису

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

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
доктор медичних наук, професор  
ГНАТІВ Володимир Володимирович

Тернопіль – 2012

## ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. РОЛЬ ПОРУШЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ В ПАТОГЕНЕЗІ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ (огляд літератури).....	13
1.1. Внутрішньопечінкові механізми розвитку гіпоксії гепатоцитів .....	13
1.2. Механізми розвитку позапечінкової гіпоксії гепатоцитів, пов'язані з патологією печінки .....	21
1.3. Сучасні напрямки боротьби з гіпоксією печінки в умовах токсичних уражень .....	24
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	36
2.1. Формування груп експериментальних тварин.....	36
2.2. Визначення показників кисневого обміну та поглинання тваринами кисню.....	39
2.3. Лабораторні методи дослідження.....	40
РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ СЕМИДЕННОЇ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ НА МАСОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗДОРОВИХ ТВАРИН.....	45
3.1. Зміни маси тіла, вмісту загального білка, активність ферментів цитолізу і холестази та глікогенсинтезувальної функції печінки після семиденної внутрішньошлункової оксигенації.....	45
3.2. Відхилення показників пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту після семиденної внутрішньошлункової оксигенації.....	48
3.3. Зміни показників гуморального імунітету та ендогенної	

інтоксикації після семиденної внутрішньошлункової оксигенації.....	49
3.4. Зміни показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки після семиденної внутрішньошлункової оксигенації...	51
<b>РОЗДІЛ 4. ПАТОЛОГІЧНЕ ВІДХИЛЕННЯ ПОКАЗНИКІВ У ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН НА ТЛІ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА КОРИГУВАЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ СЕМИДЕННОЇ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ .....</b>	<b>54</b>
4.1. Динаміка кисневого обміну та біохімічні маркери ураження печінки тварин в умовах тетрахлорметанового гепатиту.....	54
4.2. Зміни маси тіла, вмісту загального білка, активність ферментів цитолізу і холестазу та глікогенсинтезувальної функції печінки у тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації.....	63
4.3. Відхилення показників пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту в тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації.....	66
4.4. Зміни показників гуморального імунітету в тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації.....	68
4.5. Особливості показників ендогенної інтоксикації у тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації.....	70
4.6. Зміни показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки у тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації.....	71
4.7. Морфологічні та морфометричні зміни у тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації.....	74

РОЗДІЛ 5. ЕФЕКТИВНІСТЬ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ В ПОЄДНАННІ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ У КОРЕКЦІЇ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ.....	85
5.1. Загибель тварин, зміни маси тіла, вмісту загального білка, активність ферментів цитолізу і холестазу та глікогенсинтезувальної функції печінки тварин з гострим токсичним гепатитом під впливом поєднання внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну.....	85
5.2. Зміни показників пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту тварин з гострим токсичним гепатитом під впливом поєднання внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну .....	91
5.3. Відхилення показників гуморального імунітету тварин з гострим токсичним гепатитом під впливом поєднання внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну.....	95
5.4. Особливості показників ендогенної інтоксикації тварин з гострим токсичним гепатитом під впливом поєднання внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну.....	98
5.5. Показники жовчоутворювальної функції печінки тварин із гострим токсичним гепатитом в поєднанні внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну.....	99
5.6. Зміни показників жовчовидільної функції печінки тварин з гострим токсичним гепатитом під впливом поєднаної внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну.....	101
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	106
ВИСНОВКИ.....	124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	126
ДОДАТКИ.....	159

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АлАТ	–	аланінамінотрансфераза;
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза;
АТФ	–	аденозинтрифосфат;
ДК	–	дієнові кон'югати;
ЕП	–	еритроцитарний індекс інтоксикації;
ЛФ	–	лужна фосфатаза;
МСМ	–	молекули середньої маси;
ПОЛ	–	пероксидне окиснення ліпідів;
СОД	–	супероксиддисмутаза;
ТК	–	триєнові кон'югати;
ЦП	–	церулоплазмін.

## ВСТУП

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 [1].

Серед численних ланок патогенезу гепатитів різного походження важливе місце відводиться тканинній гіпоксії [2–4], що є наслідком ряду відхилень, спровокованих дією патологічного агента, і замикає хибне коло, стимулюючи надмірне утворення вільних радикалів і виснаження ендогенних механізмів гомеостатичного регулювання.

З метою лікування токсичних гепатитів традиційно застосовують гепатопротектори [5–9], зокрема, рослинні поліфенольні засоби та препарати “есенціальних” фосфоліпідів, які покращують та відновлюють функції клітинних мембран, протидіють руйнуванню клітин, пригнічують активність вільнорадикального окиснення і сприяють посиленню антиоксидантного захисту організму [10, 11], 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 першопрчиною, що її зумовила.

Як показали дослідження ряду авторів, така можливість існує завдяки розробці методу пролонгованої шлункової оксигенації, коли кисень надходить у шлунок через тонкий зонд тривалий час (декілька годин) [12, 13]. Автори вперше довели, що безперервне та тривале введення у шлунок молекулярного кисню з об’ємною швидкістю  $0,1 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$  є безпечним та ефективним засобом попередження гіпоксичного ураження тканини шлунка. Ними не спостерігалися ознаки токсичного ураження киснем, а відмічався виражений саногенний ефект у комплексному лікуванні хворих із неускладненою

пептичною виразкою [14, 15], із пенетруючою виразкою [16–18], із пептичною виразкою, ускладненою кровотечею [19], пептичною виразкою, ускладненою прободінням [20, 21], а також в експериментах на щурах зі стресовою виразкою шлунка [22, 23].

*Актуальність теми.* У доступній літературі недостатньо даних про те, як впливає посилене надходження кисню на функціональний стан печінки як у нормі, так і в умовах розвитку гепатиту. Серед науковців побутує думка про можливий токсичний ефект кисню [24], який в умовах патології печінки може формувати реперфузійний синдром [25, 26].

Ще одним аргументом стосовно обмеженого застосування кисню в умовах введення саме тетрахлорметану став той факт, що підвищення локальної концентрації кисню у тканинах може призвести до трансформації трихлорметилового радикала в значно активніший радикал  $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$  [27]. Останній має здатність взаємодіяти із більшістю молекул гепатоцитів, у тому числі з ліпідами, утворюючи пероксидні дієнільні радикали  $\text{R}\cdot$  і  $\text{RO}_2\cdot$ . Усе сказане вище спонукало нас до дослідження впливу тривалої шлункової оксигенації в поєднанні з метаболічною терапією на тлі змодельованого гострого токсичного гепатиту.

На сьогодні метаболічна терапія належить до ключових напрямків боротьби з гіпоксією, ішемічним та реперфузійним синдромами [28–31]. Одним із метаболічних препаратів є тіотриазолін, який наділений багатьма рисами “ідеального” гепатопротектора [32]. Він є класичним антиоксидантом. За умов гіпоперфузії тіотриазолін ефективно усуває дисбаланс в системі аденінових нуклеотидів АТФ-АДФ-АМФ, запобігає швидкому виснаженню енергетичних ресурсів клітин та переходу їх метаболізму на енергетично менш вигідний анаеробний шлях окиснення глюкози. За умов тканинної гіпоксії тіотриазолін ефективно корегує зміни в циклі Кребса [33, 34].

Метаболічна та гепатопротекторна активність тіотриазоліну робить його перспективним середником для поєднання із тривалою внутрішньошлунковою оксигенацією в корекції гострого тетрахлорметанового

гепатиту.

*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 Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Автор є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи. Тема дисертаційної роботи затверджена вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 10 від 19 лютого 2008 року) та проблемною комісією МОЗ 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, пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в тварин з тетрахлорметановим гепатитом.

2. Вивчити вплив шлункової оксигенації на показники функціонального стану печінки, імунологічної резистентності та ендогенної інтоксикації організму здорових тварин.

3. Дослідити особливості морфофункціонального стану печінки, пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, функціонального стану печінки, гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації у тварин з гострим тетрахлорметановим гепатитом на тлі тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії.

4. Вивчити ефективність поєданого застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації та тіотриазоліну за показниками



пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту.

5. Дослідити поєднаний вплив тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну на показники гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту.

6. Вивчити закономірності жовчоутворювальної, жовчовидільної та глікогенсинтезувальної функцій печінки під впливом тривалої внутрішньошлункової оксигенації в поєднанні 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 внутрішньолунковою оксигенацією у поєднанні з тіотриазоліном.

*Методи дослідження:* функціональні – для визначення поглинання тваринами кисню та жовчовидільної функції печінки; біохімічні – для визначення ступеня 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; для дослідження показників гуморального імунітету – вміст імуноглобулінів А, М, G, циркулюючих імунних комплексів; морфологічні й морфометричні – для аналізу ступеня ушкодження печінки; математичні – для статистичної обробки результатів.

*Наукова новизна одержаних результатів.* Встановлено, що одним із провідних патогенетичних механізмів перебігу гострого тетрахлорметанового гепатиту є гіпоксія. Найзначніші відхилення більшості показників кисневого обміну та функціонального стану печінки (зниження сатурації ворітної вени, підвищення споживання кисню тваринами, зростання інтенсивності цитолізу, пероксидного окиснення ліпідів та ферментної ланки

антиоксидантного захисту) настають через 24 год після моделювання патології і в подальшому змінюються фазово з наступним піком через 48 год.

Показано, що семиденна внутрішньошлункова оксигенація 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. На цьому тлі виникає виражений мембраностабілізуювальний ефект, що проявляється зниженням 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 холестази, ферментної ланки антиоксидантного захисту, зростає вміст загального білка та вільних SH-груп, спостерігається зниження вмісту дієнових кон'югатів, ТБК-активних продуктів пероксидного окиснення ліпідів та церулоплазміну. Настає поліпшення показників гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації. Суттєво зростають показники жовчовидільної функції та морфометричні показники печінки, які не досягають рівня контролю.

З'ясовано, що поєднане застосування семиденної внутрішньошлункової 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. Переконливо доведено, що даний метод в поєднанні з препаратом метаболічної та гепатопротекторної дії тіотриазоліном супроводжується

найвищою ефективністю в умовах токсичного ураження тетрахлорметаном. Отримані результати можуть стати теоретичною основою для подальшого доклінічного вивчення впливу тривалої внутрішньошлункової оксигенації в поєднанні з препаратами метаболічної дії з метою корекції патології органів шлунково-кишкового тракту.

Результати досліджень впроваджені у наукову роботу в Центральній науково-дослідній лабораторії (Додаток А1) і навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології (Додатки Б1, Б2) та екстреної медичної допомоги і медицини катастроф з курсом військової підготовки (Додатки В1, В2) ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”, на кафедрах патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (Додаток Г1, Г2), патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету (Додатки Д1, Д2, Д3), військової терапії Української військово-медичної академії (Додаток Е1), гігієни та екології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (Додаток Є1).

*Особистий внесок здобувача.* Автор самостійно розробив основні теоретичні й практичні положення роботи. Самостійно виконав літературний і патентний пошуки за темою дисертаційної роботи, опанував методики досліджень і виконав експерименти, здійснив статистичну обробку отриманих результатів, написав 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), 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 Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (свідоцтво про атестацію № 000478 від 17.12.2007 р.).

Гістологічне дослідження та мікрофотозйомку здійснено на кафедрі загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією, травматологією та ортопедією Тернопільського державного медичного університету 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 читаннях імені В. В. Підвисоцького (Одеса, 2009).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, із них 4 – у наукових журналах, включених ВАК України до переліку фахових видань, 4 – у матеріалах і тезах конференцій, конгресів, а також 1 патент на корисну модель.

РОЗДІЛ 1  
РОЛЬ ПОРУШЕНЬ КИСНЕВОГО ГОМЕОСТАЗУ В ПАТОГЕНЕЗІ  
ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ  
(огляд літератури)

1.1. Внутрішньопечінкові механізми розвитку гіпоксії гепатоцитів

Проблема гепатитів є актуальною в сучасній гастроентерології. Зростання захворюваності серед населення та розвиток тяжких наслідків, зокрема цирозу та гепатоцелюлярної карциноми зростає з кожним роком. Так, за останні 5 років кількість випадків гепатиту в Україні зросла на 76,6 %, а розвиток цирозу печінки — на 75,6 % [1]. Причини розвитку гепатитів різноманітні: інфекція (віруси), зловживання алкоголем, тривалий прийом лікарських засобів, що мають гепатотоксичну дію (протитуберкульозні, протипухлинні та ін.), порушення імунної системи, обміну речовин, контакт із хімічними токсикантами на виробництві та в побуті тощо [35].

Традиційно, основне місце в лікуванні гепатитів посідають гепатопротектори [5–9]. Сьогодні в нашій країні зареєстровано понад 80 різних препаратів, які зараховано до цієї групи [36]. В основному до них належать рослинні поліфенольні засоби та препарати “есенціальних” фосфоліпідів, що покращують та відновлюють функції клітинних мембран і забезпечують гальмування процесу руйнування клітин, пригнічують активність вільнорадикального окиснення і сприяють посиленню антиоксидантного захисту організму [36, 37].

Біофлавоноїди забезпечують найефективніший захист від окиснювального стресу, який має місце при інтоксикаціях різного походження [38–43]. Так, при дії тетрахлоретану і алкоголю біофлавоноїди підтримують активність природної антиоксидантної системи організму, здійснюють корегувальну дію на дихальний ланцюг мітохондрій, енергетичний обмін, а також забезпечують збалансовану й узгоджену роботу

систем детоксикації як в умовах інгібування (під впливом тетрахлорметану), так і в умовах індукції (під дією етанолу) мікросомальної монооксигеназної системи [44–46]. В основі механізму дії біофлавоноїдів лежить антиокиснювальний ефект в основному за рахунок сполук, які вміщують гідрокси та метокси групи [47], активація ферментативної ланки ендогенної антиоксидантної системи. Проте ефективність їх дії в умовах токсичних уражень є не завжди достатньою [48], що спонукає до пошуку більш ефективних засобів впливу на інші ланки патогенезу токсичних уражень печінки.

В окремих публікаціях серед численних ланок патогенезу гепатиту крім збільшення вмісту активних форм кисню, інтенсифікації вільнорадикального окиснення ліпідів, важливе місце відводиться тканинній гіпоксії [2–4], яка є наслідком ряду відхилень, спровокованих дією патологічного агента, і замикає хибне коло, стимулюючи ще більше утворення вільних радикалів і виснаження ендогенних механізмів гомеостатичного регулювання.

Гіпоксію печінки при гепатитах різного походження спричиняють механізми, які умовно можна об'єднати у шість основних груп: анатомічні, судинні, токсичні, метаболічні, стресорні, фармакологічні.

Анатомічні механізми підтверджує той факт, що токсичні ураження печінки мають насамперед певні топографічні особливості, пов'язані зі структурною та функціональною неоднорідністю цього органа. Кровозабезпечення печінки на 75 % здійснюється венозною кров'ю портальної вени і лише на 25 % – печінковими артеріями [49]. Тому навіть у нормі до печінки надходить “відпрацьована” кров, яка відтікає від внутрішніх органів з наявністю зниженого вмісту кисню ( $SvO_2$  – 70 %) порівняно з кисневим забезпеченням ( $SaO_2$  – 96 %) більшості інших органів. Більшість кисню і поживних речовин надходить при цьому до гепатоцитів, які розташовані в першій зоні ацинуса, і прилягають до портального тракту, порівняно з гепатоцитами другої і, особливо, третьої зон [50].

Перипортальні гепатоцити (зона 1) містять більше мітохондрій і в них інтенсивніше перебігають енергетичні процеси, бета-окиснення жирних кислот, обмін амінокислот і синтез сечовини, глюконеогенез. У перивенозних гепатоцитах (зона 3) більшою мірою представлені процеси окиснювального метаболізму ксенобіотиків при відносному дефіциті антиоксидантних і кон'югуювальних ферментів. У цій зоні окиснювальний метаболізм речовин каталізує цитохром P-450-залежна монооксигеназна система та інші ферменти [51]. Цитохром P-450 представлений набором білків (більше 100 родин), близьких за будовою, але різних за субстратною специфічністю [50]. Завдяки реакціям окиснення багато ксенобіотиків, первинно нетоксичних для печінки, здатні перетворюватися на токсичні метаболіти [50–52].

У реакціях другої фази утворені метаболіти кон'югуються з ендогенними молекулами, що призводить до зменшення токсичності, підвищення водорозчинності й полегшує виведення ксенобіотиків нирками [51, 53]. Саме цим пояснюється той факт, що ушкодження печінки ксенобіотиками частіше має централобулярну локалізацію, торкаючись гепатоцитів перивенозної зони [54–59].

Аналогічну ситуацію спостерігають і внаслідок гострого отруєння тетрахлорметаном. Унаслідок його метаболізму ізоферментами цитохрому P-450 утворюються більш токсичні продукти (трихлорметиловий радикал) [60, 61], здатні ініціювати перекисне окиснення мембранних фосфоліпідів із значним зростанням вмісту проміжних і кінцевих продуктів перекисного окиснення [62–67]. В експерименті на тваринах із гострим токсичним ураженням тетрахлорметаном доведено, що впродовж першого тижня інтоксикації загальна структура печінкових часточок не порушується. Проте виникає повнокров'я кровоносних судин, набряк гепатоцитів печінкових балок. У центральній частині часточок зазвичай зміни більш виражені, ніж у периферійній. На 14–21-шу добу гемодинамічні розлади поглиблюються, наростає глибина дистрофічних процесів у гепатоцитах. Така топографія ураження характерна для токсичної дистрофії печінки [68–71].

За даними [72] у мікропрепаратах печінки тварин із гострим токсичним ураженням тетрахлорметаном відмічають дифузну зернисту, вакуольну дистрофію гепатоцитів, численні дрібні, місцями більш поширені інфільтрати з нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів. Завдяки інфільтрації перипортальних просторів знижується інтенсивність кровотоку в ацинусі. Аналогічні морфологічні зміни отримано й іншими авторами [73, 74].

У свою чергу, набряк гепатоцитів, інфільтрація перипортальних і перисинусоїдальних просторів обмежують кровотік у печінковій часточці, що є додатковим механізмом, який сприяє гіпоксії гепатоцитів.

За даними [75], на тлі тетрахлорметанового гепатиту виникають істотні порушення печінкового кровообігу, які виявлялися за допомогою реографії печінки. Зазначений метод дозволяє інтегративно кількісно оцінити приплив та відтік крові до досліджуваної ділянки. Знижується показник загального кровонаповнення печінки – реографічний систолічний індекс, швидкість наповнення судин великого і малого діаметра, а також швидкість припливу крові в досліджувану ділянку. Відмічають тенденцію до підвищення реографічного діастолічного і дикротичного індексів. Все це свідчить про зниження кровонаповнення печінки, збільшення опору печінкових судин, порушення процесу відтоку крові.

Найвираженіші порушення печінкового кровообігу виникають в кінцевій стадії хронічної дії токсинів і зумовлені процесом фіброгенезу [76]. Розвиток фіброзу печінки супроводжується відкладенням компонентів екстрацелюлярного матриксу, таких як колаген I, III, IV типів, ламінін, фібронектин у просторах Діссе, призводить до утворення базальної мембрани ендотеліоцитів внутрішньочасточкових венозних капілярів. Закриття функціональних міжклітинних просторів, через які в нормі здійснюються процеси обміну між гепатоцитами і кров'ю, що потрапляє за системою ворітної вени, описане в літературі, як “феномен капіляризації синусоїдів”. Ці зміни зумовлюють порушення процесів обміну між кров'ю, що потрапляє через систему ворітної вени, і гепатоцитами, що призводить до розвитку гіпоксії і



залучення останніх в процес фіброгенезу. У результаті активного зменшення кількості пресинусоїдальних зірчастих клітин і розширення просторів Діссе, заповнених колагеновими волокнами, виникає блок кровотоку, що надходить за системою ворітної вени, підвищується тиск у ворітній вені, розвивається синдром портальної гіпертензії і задіюються функціональні порто-кавальні шунти. Найбільші зміни виникають у гепатоцитах третьої функціональної зони, які піддаються найвищому впливу гіпоксії [77–83].

На тлі інтоксикацій різного походження може виникнути венооклюзивна хвороба, яка характеризується тромбозами еферентних печінкових венул, що призводить до централобулярних некрозів, порушення відтоку крові, розвитку цирозу і печінкової недостатності [84].

Окремі автори припускають, що в основі венооклюзивної хвороби лежить вибіркоче ураження ліками синусоїдальних ендотеліальних клітин, запальна реакція і активація згортання крові. Крім промислових токсинів, венооклюзивну хворобу здатні викликати медикаменти (циклофосфамід, азатіоприн, бусульфан, мелфалан, тиотеф, етопозид) і загальне радіоактивне опромінення. Венооклюзивне ураження стало серйозною проблемою використання імуносупресивної терапії при пересадці кісткового мозку, що зустрічається з частотою 27–28 %. У частини пацієнтів воно стає причиною смерті або вимагає накладання портосистемних шунтів і навіть пересадки печінки. Венооклюзивну хворобу викликають деякі піролізидинові алкалоїди рослин, які використовують у народній медицині, зокрема монокроталін, сенецефілін, алкалоїди геліотропу, що у ряді країн Сходу є причиною тяжких уражень печінки, включаючи синдром Бадда-Кіарі [85]. Аналогічні відхилення можуть давати й пероральні контрацептиви, тамоксифен, андрогени, даназол, іноді азатіоприн. На їхньому тлі можуть виникати крупні, заповнені кров'ю порожнини в паренхімі печінки, що вистилаються синусоїдальними клітинами [55]. Контрацептиви можуть також призвести до синдрому Бадда-Кіарі через їх тромбогенні властивості. Зрозуміло, що ступінь ураження гепатоцитів, розлади печінкового кровообігу, а відтак й інтенсивність гіпоксії залежить від

гепатотоксичності тієї чи іншої отруйної речовини.

Одним із вагомих чинників, які визначають гепатотоксичність, попри структуру токсичного субстрату, є генетичні відмінності в активності метаболізувальних ферментів гепатоцитів, зокрема ізоферментів цитохрому P-450. В особин з низькою активністю процесів метаболізму токсичні субстрати мають дуже довгий період напіввиведення, що, відповідно, зумовлює вищі прояви токсичності [86–90]. Якщо внаслідок метаболізму утворюються більш токсичні продукти в особин з прискореними процесами метаболізму, розвиток гепатотоксичних проявів цього токсиканта будуть більшими. Дефіцит ферментів кон'югації (ізоферментів M1 і T1 глутатіон-Странферази) сповільнює другу фазу знешкодження токсичних речовин [56].

У роботах окремих авторів показано, що гепатоцити щурів із високою активністю цитохрому P-450<sup>2e1</sup> чутливіші до чотирихлористого вуглецю і парацетамолу, ніж клітини з низькою активністю [91–93]. Індуктори цього ферменту (етанол, ацетон, голодування) підсилюють, а інгібітори (діетилдитіокарбамат і диметилсульфоксид) послаблюють токсичність цих речовин.

Важливим патогенетичним механізмом розвитку гіпоксії гепатоцитів на тлі гострих токсичних уражень є порушення дихальної активності мітохондрій [94]. Згідно з працею M. R. Duchen (2004) токсичне ураження щурів тетрахлорметаном у дозі 4 г/кг маси тварини через 24 год призводило до зменшення швидкості сукцинат- і глутаматзалежного дихання, спряженого із фосфорилюванням [95]. Коефіцієнт дихального контролю наближувався до 1, коефіцієнт фосфорилювання різко зменшувався. Одночасно спостерігали окиснення внутрішньомітохондріального глутатіону, зростання активності глутатіонпероксидази, виражену інактивацію сукцинатдегідрогенази і підвищення рівня оксиду азоту в плазмі крові щурів. Механізм окиснювального ушкодження мітохондрій при інтоксикаціях пов'язують із виснаженням пулу внутрішньомітохондріального глутатіону, окиснювальною модифікацією мітохондріальних ферментів [96–98].

За даними Ю. І. Губського (1989), вплив будь-якого токсину носить стресогенний характер [99]. Як відомо, в умовах стресу підвищення резистентності організму відбувається шляхом посилення катаболічних реакцій і активації енергетичного обміну. Крім цього, при стресових станах виділення катехоламінів зумовлює генералізований артеріолоспазм – централізацію кровообігу, при якій значно зменшується кровопостачання та кисневе забезпечення насамперед тканин шлунково-кишкового тракту і печінки; у цих органах провідним механізмом ушкоджень виступає вторинна тканинна гіпоксія [100, 101].

У виникненні стресових уражень важливу роль відіграють також глюкокортикоїди, деякі простагландини, серотонін, рівень яких при стресі значно підвищується [102]. Ці біологічно активні речовини стимулюють енергетичний обмін організму, активуючи тканинний катаболізм, для забезпечення якого потреба у кисні зростає ще більше [103]. Виникає невідповідність між потребою гепатоцитів у кисні та спроможністю дихальної і серцево-судинної систем її забезпечувати, поглиблюється енергетичний та структурний дефіцит органа.

Крім наведених механізмів реагування на дію стресорного чинника, провідною ланкою є активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Оксидативний стрес, що виникає в результаті посилення ПОЛ, є універсальним чинником патогенезу багатьох захворювань [104–106].

В умовах стресу після стадії первинної інгібіції ПОЛ, зумовленої антиоксидантними властивостями катехоламінів та кортикостероїдів, які здатні перехоплювати вільні радикали, в подальшому спостерігають посилення ПОЛ. Останнє зумовлене модифікуванням клітинних мембран завдяки накопиченню легкоокиснюваних ліпідів, надлишковим утворенням вільних радикалів у результаті порушення мікроциркуляції та дисбалансу станів “гіпоксія-гіпероксія”, поступовим виснаженням біоантиоксидантів, інгібуванням активності супероксиддисмутази радикалами та продуктами ПОЛ, аутоокисненням катехоламінів і генерацією внаслідок цього вільних

радикалів [107, 108]. У цих умовах активація ПОЛ є додатковим механізмом, який призводить до ушкодження мембран гепатоцитів, пригнічення різних функцій печінки, розвитку гепатиту [109–115]. Підтвердженням цьому є дослідження окремих авторів, які довели, що в умовах стресу виникають виражені порушення функціональної активності печінки: достовірно знижується швидкість жовчовиділення, інтенсивність екскреції загальних жовчних кислот, загального і прямого білірубину, концентрації в печінці глікогену, підвищується тривалість видалення з крові бромсульфалеїну [116–118]. У деяких роботах констатується розвиток ендогенної інтоксикації за рахунок блокування ферментних систем печінки, які знешкоджують ендо- та екзотоксини [119].

Отже, в умовах стресу будь-якого походження, у тому числі токсичного, настають розлади кровообігу в печінці, виникає невідповідність між потребами гепатоцитів у кисні та здатністю його забезпечити, розвивається оксидативний стрес, порушення функціональної здатності печінки, дистрофічні ураження гепатоцитів, переважно централобулярної зони.

Додатковими критеріями, які підтверджують розвиток гіпоксії на тлі токсичного ураження печінки, є виражена ефективність від застосування в цих випадках не лише антиоксидантів, але й фармакологічних препаратів: антигіпоксантів і попередників утворення макроергічних сполук. У лікуванні уражень печінки хворих на туберкульоз позитивно себе зарекомендували рибоксин і пірацетам. Встановлено антигіпоксичну та антифібротичну активність рибоксину, яка зумовлена поліпшенням капілярного кровотоку в печінці. У свою чергу, антигіпоксичний вплив пірацетаму в декілька разів знижує гепатотоксичність ізоніазиду і рифампіцину. Крім цього, пірацетам в експерименті повністю попереджає розвиток жирової дистрофії печінки в умовах протитуберкульозної терапії [120]. Ось чому антиоксиданти і попередники макроергів (цитохром С, цитомак, рибоксин та ін.), включено поряд із антиоксидантами у перелік засобів для лікування гепатитів [121].

Таким чином, наведені дані, які відображають механізми гіпоксичного ураження гепатоцитів на тлі інтоксикацій, змушують вести пошук додаткових корегувальних чинників, спрямованих на боротьбу з гіпоксією. Разом з тим, етіопатогенетичні чинники токсичних та, особливо, інфекційних гепатитів супроводжуються низкою екстрапечінкових відхилень, ряд з яких здатний формувати дихальну, ішемічну та циркуляторну гіпоксію, про що піде мова у наступному підрозділі.

## 1.2. Механізми розвитку позапечінкової гіпоксії гепатоцитів, пов'язані з патологією печінки

На підставі клініко-морфологічних даних виділяють дві групи патогенетичних механізмів розвитку позапечінкових уражень при вірусних гепатитах [122–127]. Перша група представлена патологією, зумовленою реакціями гіперчутливості сповільненого типу, що поєднуються з імунокомплексними реакціями, які викликають ураження суглобів, легень, скелетних м'язів, а також міокардит, перикардит, панкреатит, гастрит, хворобу Шегрена, тубулоінтерстиціальний нефрит.

Друга група – патологія переважно імунокомплексного генезу. Вона зумовлена, головним чином, васкулітами, що розвиваються внаслідок ушкоджувальної дії імунних комплексів, які містять антигени вірусу й антитіла до них. Залежно від калібру судин, залучених у патологічний процес, виникають різні ураження: синдром, подібний до сироваткової хвороби, шкірні васкуліти, синдром Рейно, полінейропатія, ураження нирок, вузликосий періартеріїт, змішана кріоглобулінемія.

Патологічні імунні реакції відмічають й на тлі токсичних гепатитів. Патологічно уражені тетрахлорметаном гепатоцити можуть викликати продукцію гуморальних чинників, які змінюють її функцію. Констатують достовірне зниження показників клітинного імунітету і неспецифічних

чинників захисту при наростанні концентрації імуноглобулінів класу М (Ig M) та G (Ig G), кількості В-лімфоцитів і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [128–130]. При цьому прискорюється ПОЛ в еритроцитах, руйнуються їх мембрани, зменшується кисневотранспортна функція крові [131].

На тлі гострої токсичної дистрофії печінки деколи і без явищ гепатаргії при тяжких формах захворювання розвиваються значні зміни кардіогемодинаміки, які включають зокрема ознаки, характерні для міокардиту [132].

Під впливом інфекційно-токсичних чинників у хворих на вірусний гепатит виникають як морфологічні, так і функціональні порушення в різних відділах головного мозку, переважно в енцефало-гіпоталамо-стовбуровій системі. Функціональна неповноцінність гіпоталамо-стовбурового відділу головного мозку вторинно призводить до порушення кірково-підкіркових взаємовідносин і адаптаційної діяльності організму, внаслідок чого спостерігають розлади судинної регуляції, гормональна дисфункція, страждає діяльність інших органів і систем, у тому числі й серця, виникають глибокі дистрофічні зміни в серцевому м'язі й енергодинамічна недостатність серця [132]. У 77,2 % хворих на хронічний гепатит відмічаєть патологічні зміни діастолічної функції лівого шлуночка, що зумовлена порушенням розслаблення міокарду та зростанням жорсткості, що може свідчити про розвиток метаболічної кардіоміопатії. Зміни ворітно-печінкового кровообігу в цих умовах залежать від типу центральної гемодинаміки. При її гіпер- і еукінетичних типах підвищення регіонарного печінкового судинного опору супроводжується збільшенням кровотоку в печінковій артерії й одночасно у ворітній вені, що забезпечує зберігання незмінного порто-артеріального співвідношення, хоча й із початковими ознаками венозного застою в органі. Властиве гіпокінетичному типу центральної гемодинаміки подальше підвищення печінкового судинного опору в поєднанні зі зниженим серцевим викидом призводить до зменшення печінкового артеріального кровотоку і

викликає порушення нормального порто-артеріального співвідношення [133, 134]. На тлі хронічного аутоімунного гепатиту в гострій фазі можливі зміни в легенях, у тому числі плеврит, мігруючі легеневі інфільтрати, фіброзуючий альвеоліт. Виникають зміни з боку крові – анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія (рідко), гіпереозинофільний синдром [135].

Відомо, що порушення мікроциркуляторного русла в умовах гепатиту настає не тільки в ураженому органі, а носить системний характер і супроводжується розладами мікроциркуляції в тканинах та органах цілісного організму [136–140], що без сумніву може лежати в основі порушень дифузії газів у печінці.

За даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви, для хворих на хронічний гепатит характерні істотні порушення мікроциркуляції, які пов'язані з характером змін центральної гемодинаміки. При гіперкінетичному типі центральної гемодинаміки мають місце тільки зміни її внутрішньо і позасудинної ланки у вигляді ознак погіршення реологічних властивостей крові й периваскулярного набряку. При еукінетичному типі до них приєднується синдром спастико-атонічної дистонії мікросудин, який при хронічному гепатиті зростає за своєю вираженістю і супроводжується редукцією капілярного русла і порушенням кровотоку в мікросудинах [141, 142].

В умовах гострого вірусного гепатиту кон'юнктивальна ангіоскопія дозволяє виявити позасудинні, судинні й внутрішньосудинні порушення мікроциркуляції. Кон'юнктивальний індекс при тяжкому перебігу вірусного гепатиту склав 20,9 бала (при нормі 3,4 бала), при легкому – 11,0 балів [143].

На тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту окремі дослідники проводили оцінку стану позапечінкового мікроциркуляторного русла за виживанням шкірного клаптя на живильній ніжці [144, 145]. Було встановлено, що площа життєздатної частини клаптя шкіри на тлі досліджуваної патології суттєво зменшувалася, порівняно з контрольними тваринами, що, ймовірно, було пов'язано зі значними порушеннями процесів

мікроциркуляції у шкірі [136].

Одним з механізмів зазначених явищ є порушення обміну в печінці вазоактивних сполук: реніну, ангіотензину II, вазоактивних інтестинальних поліпептидів та ін., які безпосередньо беруть участь у регуляції судинного тону, а відтак й ефективності мікроциркуляторного русла [146].

Системний аналіз впливу різноманітних токсикантів на внутрішньо- та позапечінкові механізми гіпоксії [147, 148] дозволяє констатувати, що в механізмі будь-якого отруєння обов'язковою складовою частиною патогенезу буде одна із форм гіпоксії. Яскравим підтвердженням цьому є реакція організму на токсичний вплив багатьох фармакологічних засобів [149–154].

1.3. Сучасні напрямки боротьби з гіпоксією печінки в умовах токсичних уражень

Традиційним способом підвищення надходження кисню до органа є збільшення перфузійного тиску, об'ємного кровотоку і об'єму транспортованого газу ( $DO_2$ ). Для його забезпечення застосовують комплексну інтенсивну терапію: адекватну інфузійно-трансфузійну та оксигенотерапію, інотропну підтримку, корекцію судинного тону фармакологічними засобами тощо [49].

Підвищити парціальний тиск кисню в альвеолах, крові й тканинах можна також за допомогою гіпербаричної оксигенації. Ряд авторів провів глибоке дослідження ефективності комплексного лікування хворих з патологією органів шлунково-кишкового тракту сеансами гіпербаричної оксигенації та відмітили нормалізацію метаболічних процесів в організмі [155, 156]. Однак таке лікування вимагає спеціального обладнання. Попри високу ефективність оксигенації тканин безпосередньо під час проведення сеансу гіпербаричної оксигенації запасів кисню в організмі створити



неможливо, адже після завершення кожного сеансу концентрація кисню у тканинах організму протягом кільканадцяти хвилин знижується до попередніх значень [157].

Альтернативним способом органної оксигенації печінки є малопоточна трансмембранна оксигенація крові через реканалізовану пупкову вену [158]. Однак така методика є інвазивною, хворим необхідно проводити оперативне втручання, що потребує відповідного обладнання і навичок.

Разом з тим, можна застосовувати і простіший метод – оксигенувати вісцеральні органи парапультмонально, вводячи кисень безпосередньо у просвіт шлунково-кишкового тракту.

Літературні джерела засвідчують, що ще наприкінці XVIII століття Beddos пробував вводити таким способом кисень пацієнтам при захворюваннях шлунково-кишкового тракту [159]. Згідно з твердженням Virro, близько 5 % кисню, спожитого у стані спокою, надходить в організм через слизову оболонку шлунка і кишечника. Я. Г. Діллон у своїх дослідженнях виявив, що крім легеневого, існує ще й шлунково-кишкове дихання. Зокрема, деякі з найпростіших хребетних (ланцетник) використовують виключно цей спосіб дихання.

Вперше лікувальні сеанси шлункової оксигенотерапії застосовували пацієнтам для дегельмінтизації [160]. При цьому відмітили, що хворі із супутньою пептичною виразкою після введення у шлунок кисню відчували себе значно краще: у них зменшувались болі та диспептичні розлади, нормалізовувались випорожнення; пацієнти просили продовжувати їм курс лікування киснем.

Беззондову ентеральну оксигенацію, проведення якої полягало у заковтуванні хворими кисню у вигляді піни, запропонував у 1968 р. Н. Н. Сиротінін; цю методику вдосконалила О. О. Маркова (1969) та активно впроваджувала В. С. Данилишина (1972) для лікування хворих із ожирінням [161].

Ф. С. Каплан успішно використовував внутрішньошлункову

оксигенотерапію для консервативного лікування 600 хворих із пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки [159]. Вводячи кисень щоденно через зонд (фракційно – сеансами по 200 мл через кожних 5 хв у загальному об'ємі 800–1200 мл/добу), він через 24–30 днів відмічав значне поліпшення загального стану пацієнтів та загоєння пептичних виразок. Кисень, введений таким шляхом, позитивно впливає не тільки на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту, а й, проникаючи у венозну кров, артеріалізує її. Оксигенована кров зі шлункових вен збирається у ворітній системі і перфузує печінку, забезпечуючи різноманітні оксидазні й оксигеназні реакції органа та підвищуючи адаптаційні можливості гепатоцитів. Було висунуто припущення, що такий механізм ліквідації органної гіпоксії можна використовувати для лікування хворих із патологією гепатобіліарної системи [162]. Яскравим його підтвердженням стали роботи ряду авторів, які вперше довели, що в умовах критичних станів, що супроводжуються венозною гіпоксемією, існує можливість шляхом ентеральної оксигенації відновлювати насичення змішаної венозної крові киснем до нормоксії [163, 164]. Ними розроблено технологію ентерального застосування кисню в критичних хворих залежно від рівня зниження насичення змішаної венозної крові киснем.

Виявлено, що проведення ентеральної оксигенації пацієнтам із хірургічною патологією органів черевної порожнини сприяє прискоренню ліквідації гепатоспланхнічної та гастроінтестинальної недостатності [165], а також знижує можливість розвитку повторних ушкоджень і сприяє зменшенню летальності у випадку розлитого гнійного перитоніту [166–169]. У пацієнтів, які отримували кисень ентерально, позитивною була динаміка білірубінемії та ферментемії. Підвищені значення білірубіну, АлАТ і АсАТ у них вже на 3-й день проведення ентеральної оксигенації ставали нижчими, ніж у контрольній групі, і ця тенденція зберігалася до кінця дослідження. Відновлення перистальтики кишок, відсутність стоків із шлунка і природне відходження газів у більшості

пацієнтів основної групи (77 %) відбувалося на добу швидше, ніж у групі контролю.

Застосування методу ентеральної оксигенації у хворих із гепатоспланхнічною недостатністю, викликаною синдромом холестазу, сприяє усуненню проявів печінкової енцефалопатії, зниженню гепатоінтестинальної недостатності та ранньому відновленню моторної функції шлунково-кишкового тракту. Це відбувається завдяки ліквідації венозної гіпоксемії і гіпоксичної венозної вазоконстрикції, що покращує іотропну спроможність міокарда, та призводить до збільшення транспорту і споживання кисню. Ентеральна оксигенація дозволяє суттєво зменшити тривалість інтенсивного лікування хворих із гепатоспланхнічною недостатністю, що ускладнює холестаз [163, 167].

У роботах окремих авторів показано, що ентеральна та внутрішньочеревна оксигенація впливає на характер транслокації кишкової мікрофлори, який проявляється стримуванням прогресування септичного процесу [170–172]. Однак методики ентеральної оксигенації, описані у науковій літературі, ґрунтуються на фракційному введенні кисню (відповідно, антигіпоксичний ефект діє короткотривало). Логічніше було б вводити кисень безперервно протягом усього періоду дії патогенних чинників на організм.

Свій внесок у розв'язання проблеми пролонгованого введення кисню здійснив у 2006 році В. В. Гнатів. Ним доведено, що безперервне та тривале введення у шлунок молекулярного кисню з об'ємною швидкістю  $0,1 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$  є безпечним та ефективним засобом попередження гіпоксичного ураження тканин шлунка та печінки [12, 13]. При цьому об'єктивні ознаки токсичного ураження киснем відсутні.

У хворих із неускладненою пептичною виразкою застосування запропонованого способу виявило, що безперервне та тривале введення кисню у порожнину шлунка суб'єктивно добре переноситься пацієнтами. Вони відмічають ліквідацію болю та диспептичних розладів, активацію

моторної функції кишок, відчуття повного харчового насичення. Основний обмін, стан гемодинаміки, вміст в артеріальній та венозній крові кисню не відрізнялися від норми. У пацієнтів ендоскопічно спостерігали епітелізацію ушкодженої слизової оболонки при супутньому ерозивному гастриті та дуоденіті – затухання явищ запалення, які наставали суттєво швидше, ніж у хворих без оксигенотерапії [14, 15].

У хворих із пенетруючою виразкою застосування безперервної тривалої (24–36 год) шлункової оксигенотерапії в комплексній передопераційній підготовці сприяло поліпшенню загального самопочуття: стихав біль, зменшувалося вздуття живота, зростала частота перистальтичних рухів кишок і амплітуда кривої, нормалізувалося випорожнення. При супутніх явищах ерозивного гастриту та дуоденіту стихали явища запалення, що підтверджувалося ендоскопічно. Зазначені позитивні зміни виникали достовірно швидше, ніж у хворих без кисневої внутрішньошлункової терапії [16–18].

У хворих із пептичною виразкою, ускладненою кровотечею, усунення в післяопераційному періоді регіонарної гіпоксії безперервною тривалою інсуфляцією кисню супроводжувалося більш раннім відновленням перистальтики та очищенням шлунково-кишкового тракту від продуктів розпаду крові. У пацієнтів з перших годин після операції з'являлися перистальтичні рухи кишок, через 24 год – регулярна перистальтика [19].

На тлі пептичної виразки, ускладненої прободінням, застосування безперервної шлункової оксигенотерапії в післяопераційному періоді через зонд для інтубації кишок зумовлювало профілактичний (попередження стресових ерозій та виразок) та лікувальний (відновлення моторно-евакуаторної функції шлунка і кишок) ефекти [20, 21]. Зазначені моторні функції шлунка і кишок виникали на 16–18 год швидше, ніж у хворих контрольної групи.

В експериментах на щурах було показано, що проведення безперервної шлункової оксигенотерапії впродовж часу моделювання гострої стресової

виразки шлунка супроводжується вираженим протекторним ефектом: відсутністю стресових ерозій та виразок, поліпшенням структурної організації покривного епітелію, посиленням компенсаторних процесів у слизовій оболонці шлунка та печінкових клітинах [22, 23]. Останній факт має особливе значення. Адже між шлунком, дванадцятипалою кишкою і печінкою існує тісний анатомічний взаємозв'язок, функціональна взаємодія, відносна спільність кровопостачання і нейрогуморальної регуляції. Саме це зумовлює високу частоту ураження цих органів шлунково-кишкового тракту при хронічних дифузних захворюваннях печінки [173]. Також на тлі ураження шлунка створюються передумови для розвитку супутньої патології гепатобіліарної зони [174].

Взаємозумовленість патології шлунка, дванадцятипалої кишки та печінки підтверджено у роботах багатьох авторів [175–177]. За даними [178], у 84,6 % хворих із пептичною виразкою було встановлено супутню патологію гепатобіліарної системи. Констатують, що в міру зростання частоти рецидивів патології шлунка і дванадцятипалої кишки, прогресують і морфофункціональні зміни гепатобіліарної системи [179]. З іншого боку, на тлі хронічних дифузних захворювань печінки пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки зустрічають в 9,5–16,7 % випадків і досягає 23,5–27,0 % у хворих на цироз печінки [180–183]. За даними інших авторів, у хворих із пептичною виразкою дванадцятипалої кишки при тривалості захворювання від 10 до 32 років явища холецистопанкреатиту зустрічають у 55,9 % випадків [184].

Зазначені статистичні дані наводять на думку про спільність ланок патогенезу ураження слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої кишки та паренхіми печінки. Підтвердженням цього є дані про те, що у хворих із пептичною виразкою шлунка і дванадцятипалої кишки може розвиватися хронічний неспецифічний реактивний гепатит, що не пов'язаний в анамнезі зі зловживанням алкоголем, перенесеним вірусним гепатитом і впливом гепатотропних токсинів. Отже, наявні зміни морфофункціонального стану

печінки повністю залежать від активності виразкового процесу [185]. В експерименті показано, що на тлі галактозамінового гепатиту виявляється зниження резистентності слизової оболонки шлунка до ушкодження етанолом [186].

У роботах [175, 187, 188] відмічають, що одним із ймовірних механізмів розвитку хронічного неспецифічного реактивного гепатиту на тлі пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки є дисгормонозумовлені дискінезії цих органів з одночасним втягуванням у патологічний процес жовчовивідних шляхів. Це відображає провідну роль порушення відтоку жовчі, зокрема її внутрішньопечінкового застою в генезі патологічного процесу печінки.

Ураження слизової оболонки шлунка відмічають й у хворих на цироз печінки [189–195]. Одним із головних чинників ураження слизової оболонки шлунка на тлі цієї патології печінки автори вважають порталну гіпертензію, яка зумовлює виникнення ізольованого гіпердинамічного стану кровообігу у верхньому відділі шлунка, розвиток циркуляторно-гіпоксичних розладів його слизової оболонки [196–199].

Серед спільних механізмів ушкодження слизової оболонки шлунка і гепатоцитів у роботах ряду авторів виділяють інтенсифікацію ПОЛ внаслідок розвитку системного оксидантного стресу на тлі недостатності антиоксидантної системи [200–204], порушення обмінних процесів і накопичення ендогенних токсинів, здатних здійснювати руйнівну дію на клітинні структури і метаболізм [205].

Наведені результати дозволяють припустити, що при наявності спільних патогенетичних механізмів ураження слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки та печінки існують і спільні методи лікування. Підтвердженням цього є виражений корегувальний ефект з боку цих органів від застосування препаратів, що володіють антиоксидантними, гепатопротекторними і детоксикаційними властивостями. Зокрема, доведено одночасно позитивний вплив на печінку й уражену слизову оболонку шлунка

і дванадцятипалої кишки глутаргіну [206], есенціале [207, 208], силібініну [209], гепабене [210], супероксиддисмутази [211], тіотриазоліну [25, 26].

У даний час для лікування гіпоксії все частіше використовують препарати метаболічної дії, до яких відносять антиоксиданти і антигіпоксанти. Адаптація клітини до умов існування, що змінюються внаслідок патології, полягає в перебудові обміну речовин і енергії. Поліпшити енергоструктурний статус клітини в умовах гіпоксії, зумовленої критичними порушеннями вітальних функцій, можливо таким чином [2-4]:

- обмеженням процесів вільнорадикального окиснення;
- підвищенням ефективності використання мітохондріями дефіцитного кисню унаслідок попередження відокремлення окиснення і фосфорилювання, стабілізації мембран мітохондрій;
- послабленням інгібування реакцій циклу Кребса, особливо підтримкою активності сукцинатоксидазної ланки;
- відшкодуванням втрачених компонентів дихального ланцюгу;
- формуванням штучних редокс-систем, що шунтують переобтяжений електронами дихальний ланцюг;
- економізацією використання кисню і зниженням кисневого запиту тканин, або послабленням дихального контролю в мітохондріях, або інгібуванням шляхів його споживання, що не є необхідними для екстреної підтримки життєдіяльності в критичних станах (ферментативне окиснення, що не фосфорилує, терморегуляторне, мікросомальне тощо, неферментативне окиснення ліпідів);
- збільшенням освіти АТФ в ході гліколізу без збільшення продукції лактату;
- зниженням витрат АТФ кліткою на процеси, що не визначають екстрену підтримку життєдіяльності в критичних ситуаціях (різні синтетичні відновні реакції, функціонування енергозалежних транспортних систем тощо);
- введенням ззовні високоенергетичних з'єднань.

Як свідчать дані багатьох досліджень, одним із ефективних препаратів з одночасно гепатопротекторною та метаболічною дією є оригінальний український препарат тіотриазолін. Дослідженнями багатьох авторів показано, що “Тіотриазолін” володіє антиоксидантними, імуномодулювальними властивостями, здатний нормалізувати обмінні процеси та посилювати енергетичне забезпечення тканин печінки. Анаболічний вплив, пригнічення інтенсивності ПОЛ і цитолізу вважають основними відмінними позитивними рисами тіотриазоліну від решти гепатопротекторів [212, 213].

Тіотриазолін потужно індукує систему біохімічної детоксикації печінки, завдяки чому зменшується токсичність плазми крові й посилюється детоксикаційна функція нирок, збільшується кліренс ендогенних токсинів. Поряд з цим стимулюються чинники антиоксидантного захисту, внаслідок чого зменшується вміст у крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ, пригнічуються процеси катаболізму та протеолізу (знижується вміст молекул середньої маси в сироватці крові); знижується імунозапальна та аутоімунна агресія проти печінкової тканини, підвищується неспецифічна імунореактивність організму [214, 215].

На сьогодні підтверджено протизапальну ефективність тіотриазоліну. У процесі лікування швидко зникають симптоми запалення і значно знижуються рівні маркерів запального процесу: лейкоцитоз, сіалові кислоти, С-реактивний білок [216, 217]. Паралельно з усуненням запального процесу після призначення тіотриазоліну зменшувалися явища холестазу.

Тіотриазолін підсилює утворення жовчі в печінці, сприяє випорожненню жовчного міхура при застійних явищах, покращує фізико-хімічні й колоїдні властивості жовчі, нормалізує ліпідний, вуглеводний, білковий обмін [218].

У контексті метаболічного впливу заслуговують на увагу також дані про те, що тіотриазоліну притаманна здатність підсилювати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення



окиснювальних процесів у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ, стабілізувати метаболізм клітин [219-222].

Виходячи із вищенаведених даних, видається цілком реальним отримати виражений позитивний ефект від внутрішньошлункового застосування кисню у комбінації з тіотриазоліном в умовах гострого токсичного ураження печінки, що практично не висвітлено у публікаціях і вимагає спеціального дослідження.

### Резюме

На основі проведеного аналізу літератури, присвяченої проблемі порушень кисневого гомеостазу на тлі гепатитів, можна констатувати, що гепатит є актуальною проблемою для України, його частота невпинно зростає, а кількість несприятливих наслідків, зокрема цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, становлять серйозну медико-соціальну проблему. Незважаючи на значний обсяг медикаментозних засобів для корекції гепатитів, їх ефективність є не завжди достатньою, що спонукає до пошуку ефективних засобів впливу на інші ланки патогенезу токсичних уражень печінки. Останнім часом серед численних ланок патогенезу гепатитів різного походження, крім збільшення вмісту активних форм кисню, інтенсифікації вільнорадикального окиснення ліпідів, важливе місце відводиться тканинній гіпоксії, яка є наслідком ряду відхилень, спровокованих дією патологічного агента, замикає хибне коло, стимулюючи ще більше утворення вільних радикалів і виснаження ендогенних механізмів гомеостатичного регулювання.

Аналіз опублікованих даних щодо механізмів розвитку гіпоксії тканини печінки на тлі гепатитів дозволяє умовно формалізувати їх у шість основних груп: анатомічні (пов'язані із анатомо-фізіологічними особливостями кровопостачання ацинуса, розвитком набряку гепатоцитів та інфільтрації

перисудинних просторів); судинні (викликані порушенням кровопостачання печінки та відтоку крові); токсичні (зумовлені крім молекулярної будови токсиканта особливостями його розпаду під впливом ізоферментів цитохрому Р-450 та, відповідно, токсичними проявами); метаболічні (пов'язані із погіршенням засвоєння кисню завдяки ураженню токсикантами ферментних систем мітохондрій); стресорні (зумовлені відповіддю на дію токсиканта як стресогенного чинника); фармакологічні (пов'язані із гепатопротекторними властивостями антигіпоксантів та стимуляторами утворення макроергічних сполук).

Існують позапечінкові механізми, які пов'язані з імунокомплексними реакціями і зумовлюють розвиток гіпоксичного ураження печінки шляхом порушення діяльності серця, пошкодження легеневої тканини та мікросудини. Їх поява зумовлена головним чином дією вірусів, проте аналогічні імунні порушення виникають і на тлі токсичних уражень печінки. Вагомим позапечінковим проявом порушення морфофункціонального стану печінки є розлади мікроциркуляції органів і систем організму, що стимулюють розвиток гіпоксичних уражень.

Системний аналіз впливу різноманітних токсикантів на внутрішньо- та позапечінкові механізми гіпоксії дозволяє констатувати, що в механізмі будь-якого отруєння обов'язковою складовою частиною патогенезу буде одна із форм гіпоксії. Серед напрямків корекції гіпоксії останнім часом значну увагу приділяють безперервній тривалій оксигенації шлунка. Ряд публікацій присвячений застосуванню цього методу при гепатоспланхнічній та гастроінтестинальній недостатності, корекції пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, ускладненої кровотечею, перфорацією і пенетрацією, націлює на можливість його застосування з метою корекції гострого токсичного ураження печінки, що вимагає спеціального дослідження.

Поряд із збільшенням надходження кисню важливе значення має забезпечення його ефективної утилізації, що можливе шляхом застосування

“Тіотриазоліну” – препарату з гепатопротекторними та метаболічними властивостями.

Все вищесказане й зумовлює доцільність проведення цього дослідження.

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Формування груп експериментальних тварин

Усі дослідження виконані на базі Центральної науково-дослідної лабораторії ДВНЗ “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 на тваринах проводили в ранковій годині (з 9<sup>00</sup> до 11<sup>00</sup>) в спеціально відведеному приміщенні при температурі 18–22 °С, 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), а також заключення комісії з питань біоетики ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського” (протокол № 4 від 6 квітня 2011 року).

У першій серії експериментів досліджували вплив гострої інтоксикації тетрахлорметаном на показники кисневого обміну (сатурація киснем крові стегнової та портальної вен, поглинання тваринами кисню), ПОЛ (вміст дієнових кон'югат (ДК), триєнових кон'югат (ТК) та ТБК-активних продуктів ПОЛ сироватки крові), антиоксидантного захисту (активність супероксиддисмутази (СОД) та SH-групи тканини печінки, активність каталази сироватки крові), цитолізу (активності у сироватці крові аланін- і аспаратамінотрансфераз (АлАТ, АсАТ)) через 12 год (7 тварин), 24 год (7 тварин), 36 год (7 тварин) та 48 год (7 тварин) після інтоксикації тетрахлорметаном; контрольну групу склали 8 тварин. Гепатит моделювали

шляхом введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану одноразово внутрішньошлунково у дозі 0,2 мл чистої речовини на 100 г маси тварини [223].

У другій серії експериментів (12 тварин) досліджували вплив внутрішньошлункової оксигенації на показники функціонального стану печінки, імунологічної резистентності та ендогенної інтоксикації організму здорових тварин. Під внутрішньом'язовим кетаміновим наркозом із розрахунку 4–6 мг на кг маси тіла щура за допомогою апарата “Інфузомат” катетером у шлунок тварин вводили молекулярний кисень з об'ємною швидкістю  $0,5 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$  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 [224]. На 8-му добу під тіопенталонатрієвим знеболюванням (20–40 мг на кг маси тіла щура) 6 тварин декапітували і брали кров та тканину печінки для досліджень. У решти 6 тварин визначали жовчоутворювальну, жовчовидільну та глікогенсинтезувальну функції печінки. Контрольну групу склали 12 тварин, яких впродовж 7 днів по 8 год щоденно вводили у 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 тетрахлорметанового гепатиту. Основну групу склали 20 тварин, яким через 24 год після введення тетрахлорметану проводили тривалу внутрішньошлункову 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, які вижили, забирали кров і тканину печінки для біохімічних та морфологічних досліджень (6 особин), в решти (5 особин) – досліджували жовчоутворювальну, жовчовидільну та глікогенсинтезувальну функції печінки.

У четвертій серії експериментів (20 тварин) досліджували ефективність тіотриазоліну в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту. Препарат у вигляді 2,5 % розчину в дозі  $9,07 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ , що відповідала середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини [212], вводили внутрішньочеревно одноразово в один і той самий час у першій половині дня. Курс введення складав 7 днів. В експериментах використовували препарат “Тіотриазолін” (Україна). Через добу після останнього введення препарату в частини тварин, які вижили, забирали кров та тканину печінки для біохімічних та морфологічних досліджень (9 особин); а у решти (7 особин) – досліджували жовчоутворювальну, жовчовидільну та глікогенсинтезувальну функції печінки.

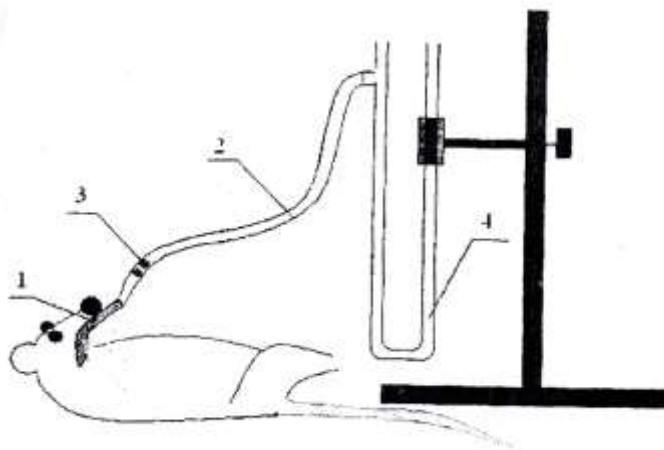
У п’ятій серії експерименту (20 тварин) досліджували ефективність тривалої внутрішньошлункової оксигенації в комбінації з тіотриазоліном у корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту. Через добу після останнього сеансу оксигенації та введення препарату в тварин забирали кров та тканину печінки для біохімічних і морфологічних досліджень (10 особин), у решти 9 особин (1 загинула) – досліджували жовчоутворювальну, жовчовидільну та глікогенсинтезувальну функції печінки.

Усіх тварин зважували на початку та в кінці експерименту і визначали масовий коефіцієнт печінки, як відношення маси печінки до маси тіла на кінець експерименту (у %), зростання якого свідчить про розвиток набряку у тканині органа [225].

## 2.2. Визначення показників кисневого обміну та поглинання тваринами кисню

Визначення насичення (сатурації) киснем крові в стегновій та ворітній венах здійснювали шляхом її забору в анаеробних умовах у кількості 1 мл та обчисленні за допомогою оксиметра “Unistat” у відсотковому відношенні.

Визначення поглинання тваринами кисню здійснювали за допомогою сконструйованого пристрою. Суть цього методу полягає у вимірюванні перепаду тиску вуглекислого газу в дихальному контурі. Методику визначення проводили за наступною схемою: білому щурові під внутрішньом’язовим кетаміновим наркозом вводять інтубаційну трубку (1) і герметизують. Останню сполучають герметично із магістральною трубкою (2), виконаною із пружно-еластичного матеріалу (поліхлорвінілу). Попередньо всередину магістральної трубки (2) вводять адсорбент – натронне вапно, як поглинач вуглекислого газу у вигляді пористих кульок (3). Далі магістральну трубку сполучають із водяним манометром (4) і приступають до реєстрації процесу поглинання газу твариною в ході її дихання. Споживання кисню обчислювали в мл на хвилину. Ця методика запатентована (патент на корисну модель № 58434, зареєстрований в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 11.04.2011). Схема пристрою додається.



### 2.3. Лабораторні методи дослідження

2.3.1. Визначення активності ферментів цитолізу АлАТ, АсАТ. Активність АлАТ і АсАТ у сироватці крові визначали уніфікованим методом для аналізатора біохімічного Humalyzer 2000 і виражали в Од·л<sup>-1</sup>.

2.3.2. Визначення активності маркера холестазу – лужної фосфатази (ЛФ). Визначення активності цього ферменту виконували за допомогою набору реактивів ТОВ НВП “Філісіт-Діагностика” (Україна). Метод ґрунтується на здатності ЛФ розщеплювати 4-нітрофенілфосфат з утворенням 4-нітрофенолу. Фенол з 4-амінофеназоном при наявності періодату натрію набуває червоного забарвлення, інтенсивність якого пропорційна активності ферменту. Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 630 нм. Результат представляли у мілімолях на літр за годину (ммоль·л<sup>-1</sup>·год<sup>-1</sup>).

2.3.3. Визначення загального білка. Визначення вмісту загального білка в сироватці крові виконували за допомогою набору реактивів ТОВ НВП “Філісіт-Діагностика” (Україна). Принцип ґрунтується на тому, що білки в лужному середовищі утворюють комплекс для фотометричного визначення з розчином двовалентної міді (біуретова реакція). Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації білка. Результат виражали у грамах на літр (г·л<sup>-1</sup>).

2.3.4. Визначення показників ПОЛ. Достатню інформацію про інтенсивність ПОЛ дає визначення вмісту дієнових кон’югат і речовин, що вступають у реакцію з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-активні продукти ПОЛ) [225].

Вміст дієнових кон’югат визначали в сироватці крові за методикою В. Б. Гаврилова, М. И. Мишкорудной (1983). Суть її полягає в тому, що екстраговані гептано-ізопропіловою сумішшю гідропероксиди дають максимум поглинання при довжині хвилі 232 нм. Отриманий результат розраховували в умовних одиницях на грам маси печінки (ум.од.·г<sup>-1</sup>).

Визначення вмісту ТБК-активних продуктів здійснювали у сироватці крові за методом Z. Placer (1968), який базується на здатності вторинних продуктів ПОЛ, зокрема малонового діальдегіду, при взаємодії з тіобарбітуровою кислотою в кислому середовищі утворювати забарвлений



комплекс, оптичну щільність якого реєструють при довжині хвилі 532 нм. Отриманий результат виражали у мікромольх на літр (мкмоль/л).

2.3.5. Визначення показників антиоксидантної системи. Активність СОД визначали у гомогенаті печінки. Принцип методу ґрунтується на здатності ферменту інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Кількість ферменту, що здатна інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 ум.од. активності [226].

Активність каталази визначали у сироватці крові за методикою М. А. Королюка і співавт. (1988). Принцип ґрунтується на здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс, інтенсивність якого обернено пропорційна активності каталази у досліджуваному субстраті. Результат виражали в мілікаталах на літр (мкат·л<sup>-1</sup>).

Для оцінки вмісту SH-груп у гомогенаті печінки використовували метод G. L. Elman (1959) [227]. Принцип методу полягає у взаємодії 5,5'-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з SH-групами досліджуваного субстрату. При цьому утворюється тіонітрофенильний аніон, кількість якого прямо пропорційна вмісту SH-груп. Їх концентрацію виражали в мілімольх на кілограм тканини печінки ( млмоль/кг).

Вміст у сироватці крові церулоплазміну (ЦП) визначали за методикою, описаною в довіднику [228]. Принцип методу ґрунтується на окисненні п-фенілендіаміну при наявності церулоплазміну, що призводить до утворення забарвлених продуктів. Кількість церулоплазміну (мг·л<sup>-1</sup>) прямо пропорційна інтенсивності забарвлення.

2.3.6. Визначення показників гуморального імунітету. Вміст імуноглобулінів класів А, М і G визначали у сироватці крові біохімічним методом [229]. Суть методу полягає у фракціонуванні білків сироватки крові органічними розчинниками і буферними розчинами. Білково-буферні комплекси, що утворюються, змінюють оптичну щільність середовища. Фотометрію проводили при довжині хвилі 440 нм. Вміст імуноглобулінів

виражали у грамах на літр ( $\text{г}\cdot\text{л}^{-1}$ ).

Концентрацію ЦК у сироватці крові визначали преципітацією їх розчином поліетиленгліколю-6000 і виражали в умовних одиницях (ум.од.) [229].

2.3.7. Визначення показників ендogenous інтоксикації. Концентрацію МСМ визначали за методом Н. И. Габриеляна та співав. (1981) у модифікації В. К Осиповича, З. А. Туликовой и И. М. Маркелова (1987) [230] в сироватці крові після її обробки 0,6 Н розчином хлористоводневої кислоти. Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 254 і 280 нм. Вміст МСМ виражали в одиницях екстинкції.

В основі методу визначення еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ) лежить уява про еритроцит як адсорбент, тобто здатність еритроцитарної мембрани поглинати і пропускати забарвлені речовини [231]. Обчислення даного показника проводили за наступною методикою. В пробірку, що містить 1 мл 3,8 % розчину цитрату натрію, поміщали 4 мл цільної крові. Переміщували і відділяли еритроцити шляхом центрифугування впродовж 10 хв при 3000 об/хв. Сироватку видаляли. Переносили 1 мл еритроцитарної маси в пробірку, що містить 3 мл метиленової синьки (0,025 %), виготовленої на фізрозчині. Переміщували та інкубували 10–12 хв при кімнатній температурі. Після цього центрифугували 10 хв при частоті обертання 3000 об/хв. Надосадову рідину відбирали і фотоколориметрували при 630 нм проти фізіологічного розчину. Кількість поглинутого барвника (в %) вираховували за наступною формулою:

$$A = 100 - \frac{C \times 100}{B}, \quad (2.1)$$

де А – кількість поглинутого барвника, %,

В – оптична щільність вихідного розчину (метиленова синька) в одиницях екстинкції,

С – оптична щільність розчину барвника після інкубації з еритроцитами, одиниці екстинкції,

100 – відсоток щільності мембрани в нормі.

2.3.8. Визначення показників жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки. Жовчоутворювальну і жовчовидільну функції печінки оцінювали на основі методичних рекомендацій з доклінічного вивчення лікарських препаратів [225, 232]. У тварин в стані наркозу катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. Розташування катетера у загальній жовчній протоці в усіх експериментах стандартизувалося, оскільки подразнення проксимальної чи дистальної його частини по-різному впливає на інтенсивність виділення жовчі [233].

В отриманій жовчі за методикою В. П. Мирошніченко та співавт. (1978) визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу, розраховували їх питому швидкість виділення в міліграмах за годину на кілограм маси тварини ( $\text{мг} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ). Крім цього, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом: сумарні жовчні кислоти/холестерол.

У жовчі визначали також концентрацію загального, прямого і непрямого білірубіну за методом Ван ден Берга в модифікації М. П. Скакуна. Розраховували питому швидкість їх екскреції у мікромолях за годину на кілограм маси тварини ( $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ). Крім цього, обчислювали ступінь кон'югації білірубіну за співвідношенням:

$$C_k = \frac{C_{\text{пб}}}{C_{\text{зб}}} \cdot 100 (\%), \quad (2.2)$$

де  $C_k$  – ступінь кон'югації,

$C_{\text{пб}}$  – концентрація прямого білірубіну ( $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ),

$C_{\text{зб}}$  – концентрація загального білірубіну ( $\text{мкмоль} \cdot \text{год}^{-1} \cdot \text{кг}^{-1}$ ).

2.3.9. Визначення глікогенсинтезувальної функції печінки. Стан глікогенсинтезувальної функції печінки оцінювали за рівнем вмісту глікогену в печінці й визначали у наважках тканини масою 25 мг [234]. Тканину печінки гомогенізували з етанолом для екстракції глюкози. В подальшому осаджували білки 5 % розчином оцтової кислоти. Надосадову рідину, що вміщує глікоген, нагрівали з концентрованою сірчаною кислотою.

В цих умовах відбувався гідроліз глікогену до глюкози, яка взаємодіяла з концентрованою сірчаною кислотою. Інтенсивність забарвлення оцінювали фотоелектроколориметрично при зеленому світлофільтрі й виражали в грамах на кілограм тканини печінки ( $\text{г}\cdot\text{кг}^{-1}$ ).

2.3.10. Морфологічні методи дослідження. Для гістологічного дослідження забирали шматочки печінки, які фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну і заливали в парафін. Зрізи отримували на санному мікроскопі. 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 тривалою внутрішньошлунковою оксигенацією [235]. Використовували мікроскоп ЛОМО Биолам И і систему цифрового виводу зображень гістологічних препаратів. При вивченні морфологічної організації досліджуваних органів звертали увагу на зміни паренхіми й основних структурних компонентів.

2.3.11. Статистичні методи. Отриманий цифровий матеріал розміщували у базі даних, сформованих в електронних таблицях Microsoft Excel. У кожному варіаційному ряді розраховували середнє арифметичне, середнє квадратичне відхилення для числа спостережень менше 30 та похибку середньої арифметичної. Для встановлення достовірності відмінностей середніх величин розраховували t-критерій Стьюдента [236]. Відмінності вважали достовірними при вірогідності нульової гіпотези не більше 5 % ( $p < 0,05$ ).

Наведені у розділі результати знайшли своє відображення у працях [224, 237].

### РОЗДІЛ 3

## ВПЛИВ СЕМИДЕННОЇ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ НА МАСОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЗДОРОВИХ ТВАРИН

Можливість постачання кисню до печінки з корегувальною метою через шлунок зумовлює потребу в з'ясуванні особливостей функціонального стану органа в умовах збільшення надходження кисню понад фізіологічну норму. З цією метою було вивчено ряд показників функціонального стану організму тварин в умовах проведення внутрішньошлункової оксигенації впродовж 7 днів по 8 год.

3.1. Зміни маси тіла, вмісту загального білка, активність ферментів цитолізу і холестазу та глікогенсинтезувальної функції печінки після семиденної внутрішньошлункової оксигенації

Внаслідок семиденної внутрішньошлункової оксигенації маса тіла лабораторних тварин змінювалася: в контролі (інтактні тварини) – у напрямку зростання, в дослідних тварин (семиденна шлункова оксигенотерапія) – у напрямку зниження (табл. 3.1). Ці відхилення в кожній із груп були статистично не достовірні. Проте маса тварин обох груп у кінці експерименту все ж відрізнялася: на тлі шлункової оксигенації вона була меншою на 5,8 %. Результат виявився статистично достовірним ( $p < 0,01$ ).

Величина маси печінки після сеансу внутрішньошлункової оксигенотерапії між контрольною та дослідною групами істотно не відрізнялася.

Вміст у сироватці крові загального білка між групами порівняння теж суттєво не відрізнявся. Разом з тим, активність АлАТ і АсАТ під впливом внутрішньошлункової оксигенації статистично достовірно зменшувалася

(відповідно на 22,8 %,  $p < 0,001$  і на 24,7 %,  $p < 0,01$ ).

Активність ЛФ під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації статистично достовірно не змінювалася.

Таблиця 3.1

**Зміни маси тіла, вмісту загального білка, активність ферментів цитолізу та холестазу під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації (M±m)**

Показник	Контроль (n=6)	Внутрішньо- шлункова оксигенація (n=6)	p
Маса початкова, г	175,4±1,8	173,3±1,9	>0,05
Маса кінцева, г	179,2±1,4	168,8±2,1	<0,01
Маса печінки, г	6,07±0,18	6,23±0,12	>0,05
Загальний білок, г·л <sup>-1</sup>	67,69±0,97	66,95±2,58	>0,05
АлАТ, од·л <sup>-1</sup>	93,9±0,7	72,5±2,9	<0,001
АсАТ, од·л <sup>-1</sup>	147,9±9,9	111,4±2,4	<0,01
ЛФ, ммоль·л <sup>-1</sup> ·год <sup>-1</sup>	1,78±0,08	1,86±0,06	>0,05

Масовий коефіцієнт печінки (рис. 3.1) під впливом досліджуваного методу мав тенденцію до збільшення з (3,41±0,12) до (3,67±0,03) г·кг<sup>-1</sup> ( $p < 0,10$ ).

У свою чергу, вміст глікогену в тканині печінки (рис. 3.2) статистично достовірно знижувався з (24,08±0,56) у контрольній групі до (21,50±0,49) г·кг<sup>-1</sup> у групі, в якій проводили внутрішньошлункову оксигенацію ( $p < 0,01$ ).

%

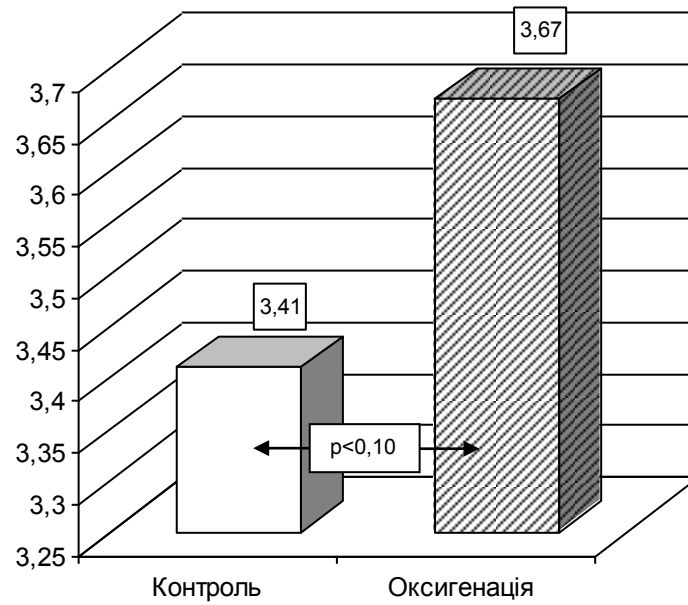


Рис. 3.1. Відхилення показників масового коефіцієнта печінки під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації.

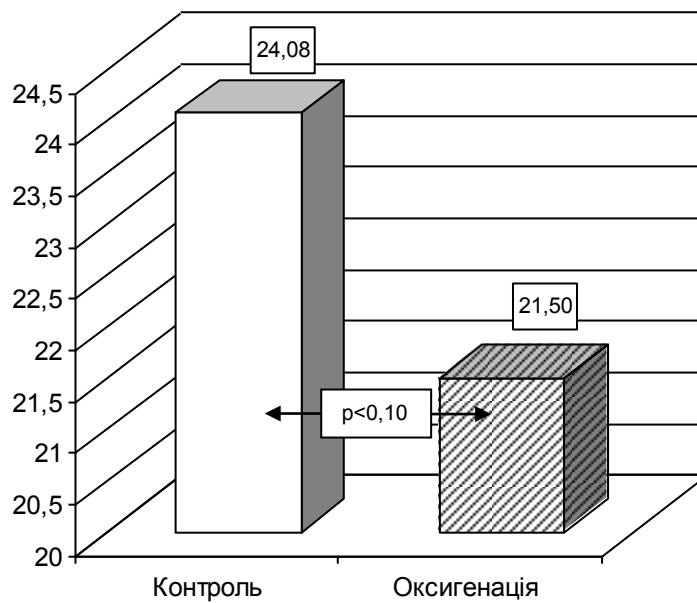
г·кг<sup>-1</sup>

Рис. 3.2. Відхилення рівня вмісту глікогену в печінці під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації.

Таким чином, семиденна внутрішньошлункова оксигенація

зумовлює тенденцію до зменшення маси тіла та збільшення масового коефіцієнта печінки, суттєво впливає на зниження активності амінотрансфераз у сироватці крові та вмісту глікогену в тканині печінки, і практично не впливає на масу печінки, вміст білка та активність ЛФ сироватки крові.

3.2. Відхилення показників пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту після семиденної внутрішньошлункової оксигенації

Під впливом внутрішньошлункової оксигенації у сироватці крові істотно зменшувався вміст первинних і вторинних продуктів ПОЛ (табл. 3.2). Так, концентрація ДК у сироватці крові на тлі застосування кисню знижувалася на 40,3 % ( $p < 0,001$ ), ТК – на 24,0 % ( $p < 0,01$ ), ТБК-активних продуктів ПОЛ – на 32,3 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 4.2).

Таблиця 3.2

**Відхилення показників ПОЛ та антиоксидантного захисту під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=6)	Внутрішньо- шлункова оксигенація (n=6)	p
ДК, мкмоль·л <sup>-1</sup>	5,46±0,24	3,26±0,26	<0,001
ТК, мкмоль·л <sup>-1</sup>	4,36±0,14	3,32±0,26	<0,01
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·л <sup>-1</sup>	3,68±0,35	2,49±0,13	<0,01
СОД, ум.од.мг <sup>-1</sup>	0,048±0,006	0,196±0,021	<0,001
Каталаза, мкат·л <sup>-1</sup> ,	0,042±0,002	0,165±0,042	<0,001
ЦП, мг·л <sup>-1</sup>	12,77±0,80	8,26±0,21	<0,001
SH-групи, мкмоль·г <sup>-1</sup>	0,53±0,06	0,43±0,03	>0,05

Цілком вірогідно, що наведені зміни зумовлені істотним зростанням



ферментативної ланки антиоксидантного захисту, спрямованої на утилізацію активних форм кисню СОД гомогенату печінки та каталази сироватки крові. Як показав експеримент, активність СОД статистично достовірно збільшувалася у 4,1 раза ( $p < 0,001$ ), каталази – у 3,9 раза ( $p < 0,001$ ).

У свою чергу, вміст в сироватці крові ЦП знижувався з  $(12,77 \pm 0,80)$  мг·л<sup>-1</sup> у групі контрольних тварин до  $(8,26 \pm 0,21)$  мг·л<sup>-1</sup> на тлі внутрішньошлункової оксигенації. Результат виявився статистично достовірним ( $p < 0,001$ ). Під впливом кисню вміст у гомогенаті печінки SH-груп знижувався, проте результат статистично вірогідно не відрізнявся від показників, як у тварин контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, семиденна внутрішньошлункова оксигенація зумовлює істотне зниження вмісту в сироватці крові первинних і вторинних продуктів ПОЛ, збільшення активності СОД гомогенату печінки та каталази сироватки крові на тлі істотного зниження вмісту ЦП. Рівень SH-груп гомогенату печінки під впливом внутрішньошлункової оксигенації істотно не змінюється.

### 3.3. Зміни показників гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації після семиденної внутрішньошлункової оксигенації

Семиденна внутрішньошлункова оксигенація зумовлювала також відхилення показників гуморального імунітету (табл. 3.3). Як видно з таблиці, на тлі введення у шлунок кисню відмічали значне зменшення вмісту у крові ЦК у 2,8 раза ( $p < 0,001$ ). Аналогічно знижувався й вміст у сироватці крові Ig A – з  $(0,129 \pm 0,05)$  г·л<sup>-1</sup> до  $(0,048 \pm 0,005)$  г·л<sup>-1</sup>, що виявилось статистично значущим ( $p < 0,001$ ).

Рівень Ig G сироватки крові під впливом внутрішньошлункової оксигенації зменшувався (на 12,0 %), проте результат виявився статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.3

**Вплив семиденної внутрішньошлункової оксигенації на показники  
гуморального імунітету (M±m)**

Показник	Контроль (n=6)	Внутрішньошлункова оксигенація (n=6)	p
ЦіК, ум.од.	53,7±0,9	19,2±1,8	<0,001
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	0,129±0,05	0,048±0,005	<0,001
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	0,409±0,038	0,360±0,037	>0,05
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	4,968±0,015	4,345±0,259	<0,05

У свою чергу, вміст в сироватці крові Ig M знижувався з (4,968±0,015) до (4,345±0,259) г·л<sup>-1</sup>, що виявилось статистично достовірним (p<0,05).

Показники ендогенної інтоксикації під впливом внутрішньошлункової оксигенотерапії також зменшувалися (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Вплив семиденної внутрішньошлункової оксигенації на показники  
ендогенної інтоксикації (M±m)**

Показник	Контроль (n=6)	Внутрішньошлункова оксигенація (n=6)	p
MCM <sub>254</sub> , ум.од.	0,401±0,017	0,294±0,016	<0,01
MCM <sub>280</sub> , ум.од.	0,390±0,041	0,282±0,025	<0,05
ЕІІ, %	24,7±1,6	17,5±1,3	<0,01

Вміст у крові фракції MCM<sub>254</sub> зменшувався на 26,7 % (p<0,01), фракції MCM<sub>280</sub> – на 27,7 % (p<0,05), ЕІІ – на 29,1 % (p<0,01).

Таким чином, внутрішньошлункова оксигенація викликає істотне зниження у сироватці крові ЦіК, Ig A та Ig M, практично не впливає на вміст Ig G та супроводжується вираженим зменшенням ендогенної інтоксикації.

3.4. Зміни показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки після семиденної внутрішньошлункової оксигенації

Як видно з таблиці 3.5, під впливом внутрішньошлункової оксигенації відмічали тенденцію до зниження вмісту в жовчі загальних жовчних кислот (на 8,0 %,  $p < 0,10$ ). Практично не змінювався вміст у жовчі холестеролу, загального і непрямого білірубін. Не спостерігали відхилень й за холато-холестероловим співвідношенням.

Таблиця 3.5

**Показники жовчоутворювальної функції печінки під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=6)	Внутрішньо- шлункова оксигенація (n=6)	p
Загальні жовчні кислоти, $г \cdot л^{-1}$	$3,63 \pm 0,07$	$3,34 \pm 0,11$	$< 0,10$
Холестерол, $г \cdot л^{-1}$	$0,27 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,02$	$> 0,05$
Загальний білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	$99,1 \pm 4,7$	$96,2 \pm 4,1$	$> 0,05$
Прямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	$64,7 \pm 3,6$	$55,6 \pm 1,9$	$< 0,05$
Непрямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	$34,4 \pm 7,7$	$40,6 \pm 3,1$	$> 0,05$
Холато-холесте- роловий коефіцієнт	$13,64 \pm 0,56$	$13,14 \pm 1,02$	$> 0,05$
Ступінь кон'югації білірубін, %	$65,07 \pm 2,90$	$58,02 \pm 1,83$	$< 0,10$

Разом з тим, відмічали зниження вмісту прямого білірубін у жовчі, що виявилось статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) і зумовило тенденцію до зменшення ступеня кон'югації білірубін (на 10,8 %,  $p < 0,10$ ).

Аналіз жовчовидільної функції печінки (табл. 3.6) показав, що під впливом внутрішньошлункової оксигенації відмічали зменшення швидкості жовчовиділення (на 13,2 %,  $p < 0,10$ ). Це зумовило істотне

зниження швидкості екскреції загальних жовчних кислот (на 19,7 %,  $p < 0,05$ ), швидкості екскреції прямого білірубину (на 23,9 %,  $p < 0,01$ ) та тенденцію до зниження швидкості екскреції загального білірубину (на 15,0 %,  $p < 0,10$ ).

Таблиця 3.6

**Вплив семиденної внутрішньошлункової оксигенації на показники жовчовидільної функції печінки ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=6)	Внутрішньо- шлункова оксигенація (n=6)	P
Швидкість жовчовиділення, мл·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	2,227±0,098	1,933±0,081	<0,10
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	8,069±0,360	6,483±0,422	<0,05
Швидкість екскреції холестеролу, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	0,599±0,044	0,500±0,031	>0,05
Швидкість екскреції загального білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	219,4±9,8	186,4±12,5	<0,10
Швидкість екскреції прямого білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	142,0±6,1	108,0±7,4	<0,01
Швидкість екскреції непрямого білірубину, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	77,3±8,4	78,3±6,7	>0,05

Швидкість екскреції холестеролу та непрямого білірубину між групами порівняння не відрізнялася ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, семиденна внутрішньошлункова оксигенація зумовлює зміни в жовчоутворювальній функції печінки: статистично достовірно знижується вміст у жовчі прямого білірубину, відмічається зниження вмісту в

жовчі загальних жовчних кислот та ступеня кон'югації білірубину. Зміни жовчовидільної функції під впливом кисню характеризуються зменшенням швидкості жовчовиділення, швидкості екскреції загального білірубину та істотним зменшенням швидкості екскреції загальних жовчних кислот та прямого білірубину.

На основі проведених досліджень сформульовано такі проміжні висновки:

1. Семиденна внутрішньошлункова оксигенація у здорових щурів зумовлює тенденцію до зменшення маси тіла тварин та збільшення масового коефіцієнта печінки, суттєво впливає на зниження активності амінотрансфераз у сироватці крові та вмісту глікогену в тканині печінки і практично не впливає на вміст білка й активність ЛФ сироватки крові.

2. В цих експериментальних умовах виникає істотне зниження вмісту в сироватці крові первинних і вторинних продуктів ПОЛ, збільшення активності СОД гомогенату печінки та каталази сироватки крові на тлі істотного зниження вмісту ЦП. Рівень SH-груп гомогенату печінки під впливом внутрішньошлункової оксигенації суттєво не змінюється.

3. Внутрішньошлункова оксигенація викликає вірогідне зниження у сироватці крові ЦК, Ig A та Ig M, практично не впливає на вміст Ig G та супроводжується вираженим зменшенням значень маркерів ендогенної інтоксикації.

4. Під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації знижується вміст у жовчі прямого білірубину, загальних жовчних кислот, ступеня кон'югації білірубину, швидкості жовчовиділення, та швидкості екскреції загального білірубину з істотним зниженням швидкості екскреції загальних жовчних кислот та прямого білірубину.

Отримані результати опубліковані у науковій праці [238].

РОЗДІЛ 4  
ПАТОЛОГІЧНЕ ВІДХИЛЕННЯ ПОКАЗНИКІВ У ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН  
НА ТЛІ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ ТА КОРИГУВАЛЬНА  
ЕФЕКТИВНІСТЬ СЕМИДЕННОЇ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ  
ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ

З метою з'ясування ролі гіпоксії в патогенезі тетрахлорметанового гепатиту та визначення оптимальних термінів оксигенотерапії з моменту введення тетрахлорметану на першому етапі було проведено спеціальний експеримент, спрямований на вивчення динаміки окремих скринінгових показників гепатопротекторної активності, поглинання кисню та ступеня насиченості крові у стегновій і портальній венах в динаміці розвитку гострих явищ гепатиту впродовж 2-х діб з інтервалом через 12 год. Даний експеримент дозволив вибрати оптимальний термін початку оксигенотерапії після гострого отруєння досліджуваним токсикантом.

На другому етапі було досліджено ефективність внутрішньошлункової оксигенотерапії в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту.

4.1. Динаміка кисневого обміну та біохімічні маркери ураження печінки тварин в умовах тетрахлорметанового гепатиту

Як видно з рисунку 4.1, через 12 год з моменту введення тетрахлорметану сатурація киснем крові стегнової артерії істотно зростала порівняно із контрольною групою – на 35,4 % ( $p < 0,01$ ). У наступні періоди відмічали нормалізацію досліджуваного показника, причому через 36 і 48 год він виявився істотно нижчим, ніж через 12 год – відповідно на 16,4 і 14,8 % ( $p < 0,05$ ).

%

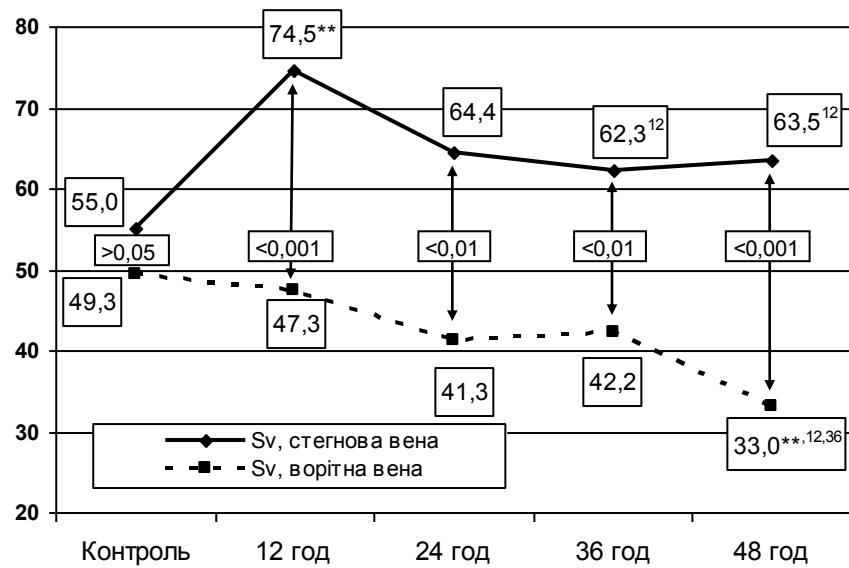


Рис. 4.1. Сатурація крові стегнової і ворітної вени в динаміці гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Примітки. Тут і на інших рисунках:

- \* – достовірність відмінностей порівняно із контрольною групою тварин (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ );
- <sup>12,24,36</sup> – відмінності, порівняно із групами, відповідно на 12; 36 і 48 год статистично достовірні,  $p < 0,05$ .

У свою чергу, сатурація киснем крові ворітної вени впродовж 12; 24 і 36 год знижувалася, порівняно із контрольною групою тварин, проте результат виявився статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ). Через 48 год відмічали істотне зменшення досліджуваного показника – на 40,0 % ( $p < 0,05$ ), причому його величина також виявилася статистично достовірно нижчою, порівняно з аналогічним, на 12 і 36 год спостереження (відповідно на 20,1 та 21,8 %,  $p < 0,05$ ).

При порівнянні сатурації киснем крові стегнової та ворітної вен з'ясувалося, що у контрольній групі тварин не відмічали статистично вірогідних відмінностей у величинах цього показника. Проте після введення тетрахлорметану в усі терміни насичення киснем крові ворітної вени виявили істотно нижчим: через 12 год – на 36,5 % ( $p < 0,001$ ), через 24 год – на 35,9 %

( $p < 0,01$ ), через 36 год – на 32,3 % ( $p < 0,01$ ), через 48 год – на 99,5 % ( $p < 0,001$ ).

Аналіз поглинання тваринами кисню показав (рис. 4.2), що через 12 год з моменту введення тваринам тетрахлорметану, величина досліджуваного показника знижувалася, а через 24–48 год – зростала. Незважаючи на те, що відмінності, порівняно із контрольною групою тварин були, статистично не достовірними, інтенсивність поглинання кисню на 24 год була більшою ніж на 12 год на 27,5 % ( $p < 0,05$ ), через 36 год – на 27,3 % ( $p < 0,05$ ), через 48 год – на 36,2 % ( $p < 0,05$ ).

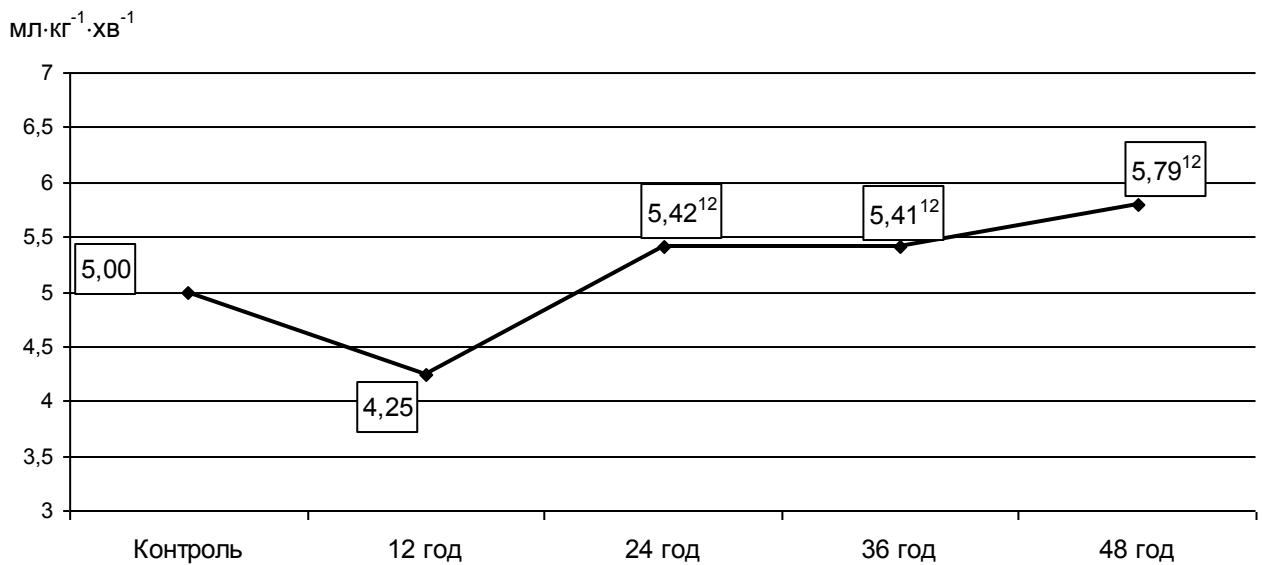


Рис. 4.2. Поглинання тваринами кисню в динаміці гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Таким чином, у тварин контрольної групи сатурація крові киснем у стегновій та ворітній венах виявилась практично однаковою. Після введення тетрахлорметану в стегновій вені сатурація киснем зростає, у ворітній навпаки, зменшується, що через 48 год стає статистично достовірним. Протягом усього терміну спостереження сатурація киснем ворітної вени статистично достовірно менша, ніж стегнової. Через 24; 36 і 48 год після введення тетрахлорметану в уражених тварин відмічають статистично достовірно більше поглинання кисню, ніж через 12 год.

В усі терміни після введення тетрахлорметану активність маркерних



ферментів цитолізу АлАТ і АсАТ була статистично достовірно вищою від показників у групі контрольних тварин. Звертає на себе увагу той факт, що обидва досліджуваних показники в динаміці інтоксикації тетрахлоретаном змінювалися хвилеподібно, досягаючи першого максимуму через 24 год, другого – через 48. Як видно з рисунку 4.3, активність у сироватці крові АлАТ через 24 год перевищувала показники контрольної групи у 8,1 раза ( $p < 0,001$ ), АсАТ – у 3,6 раза ( $p < 0,001$ ). Величини досліджуваних показників були статистично достовірно більшими, ніж на 12 год експерименту ( $p < 0,05$ ).

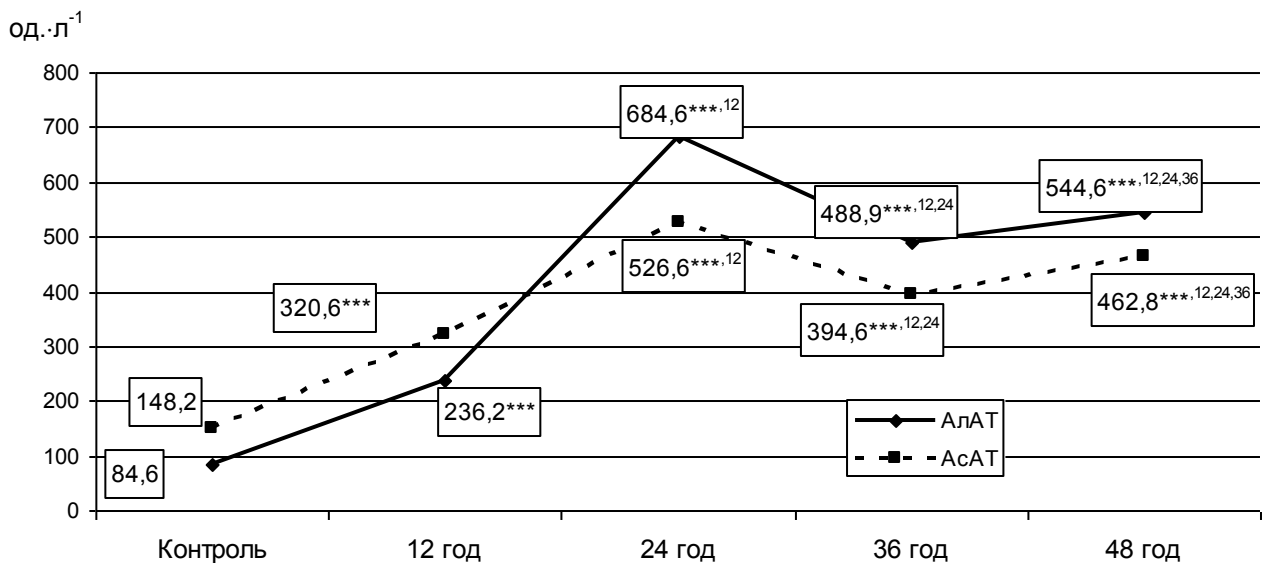


Рис. 4.3. Активність маркерних ферментів цитолізу сироватки крові в динаміці гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Через 24 год показники активності у сироватці крові АлАТ перевищували показники у тварин групи контролю у 6,4 раза ( $p < 0,001$ ), АсАТ – у 3,1 раза ( $p < 0,001$ ). Величини досліджуваних показників у цей період спостереження були статистично достовірно більшими, ніж на 12 і 36 год спостереження, проте меншими, ніж на 24 год спостереження: АлАТ відповідно на 20,4 % ( $p < 0,05$ ), АсАТ – на 12,1 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, у динаміці інтоксикації тетрахлорметаном відмічають два піки зростання активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові – через 24 і 48 год. Амплітуда відхилень досліджуваних показників істотно більша через

24 год після введення токсиканта.

Як видно з рисунку 4.4, після введення тетрахлорметану вміст у сироватці крові первинних продуктів ПОЛ, ДК і ТК статистично достовірно збільшувався ( $p < 0,001$ ). Відмічали хвилеподібне зростання даних показників з першим піком через 24 год і другим – через 48 год після ураження тетрахлорметаном. Так, вміст у сироватці крові ДК через 24 год перевищував аналогічний у групі контрольних тварин у 3,2 раза ( $p < 0,001$ ), ТК – у 2,6 раза ( $p < 0,001$ ); через 48 год – відповідно в 1,6 раза ( $p < 0,001$ ) і в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ). В ці терміни спостереження величини досліджуваних показників були статистично достовірно більшими, ніж у термін 12 і 36 год.

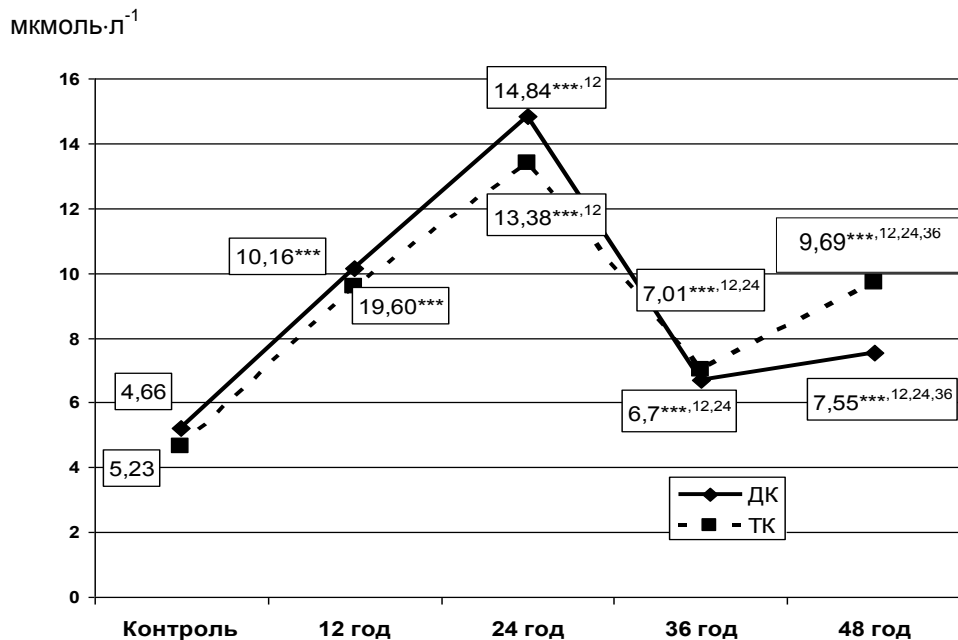


Рис. 4.4. Вміст первинних продуктів ПОЛ сироватки крові в динаміці гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Звертає на себе увагу той факт, що перший пік зростання ПОЛ виявився статистично достовірно більшим, ніж другий. Вміст у сироватці крові ДК через 24 год перевищував аналогічний показник через 48 год на 96,5 % ( $p < 0,05$ ), ТК – на 38,1 % ( $p < 0,05$ ). Слід відмітити, що через 48 год ступінь підвищення вмісту в сироватці крові ТК був більшим (на 18,5 %), ніж ДК (на 12,9 %).

Динаміка вмісту в сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ була аналогічною (рис. 4.5), проте відмічали деякі особливості. Перший пік

зростання показника спостерігали через 24 год. У цей термін його величина збільшилася стосовно тварин контрольної групи у 5,4 раза ( $p < 0,001$ ). Другий пік зростання відмічали через 48 год. Величина досліджуваного показника була більшою від інтактних тварин у 3,0 рази ( $p < 0,001$ ) й на 44,4 % меншою, від аналогічного, зафіксованого через 24 год після введення токсиканта ( $p < 0,05$ ). Відмінною рисою динаміки ТБК-активних продуктів ПОЛ від ДК та ТК є те, що через 12 і 36 год вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ повертався до рівня тварин контрольної групи і статистично достовірно від неї не відрізнявся.

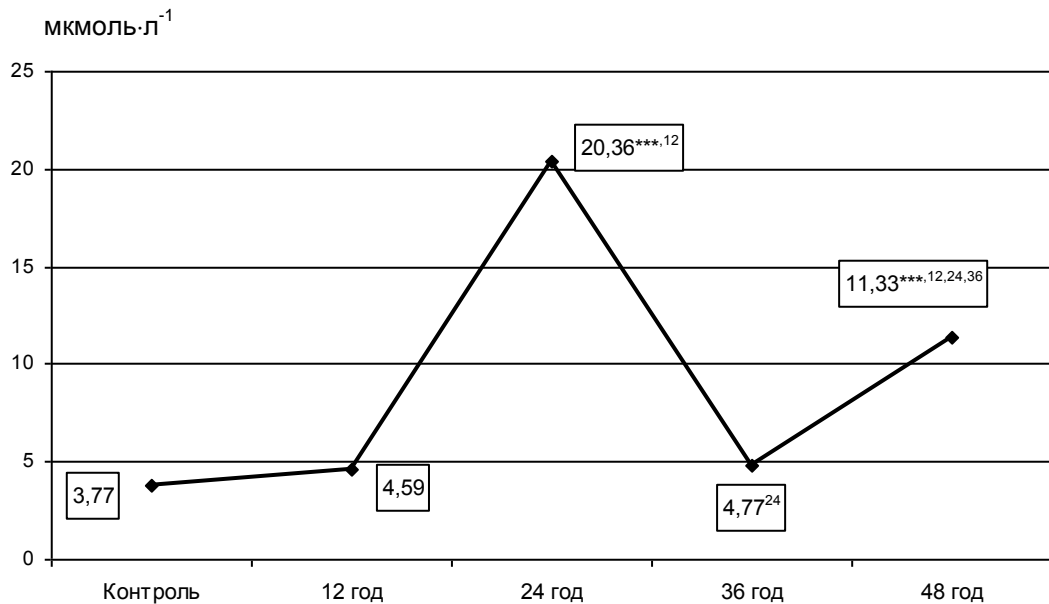


Рис. 4.5. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ сироватки крові в динаміці гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Таким чином, у відповідь на введення тетрахлорметану відмічають активацію ПОЛ, що проявляється істотним збільшенням у сироватці крові первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Їх зростання носить фазовий характер із першим піком через 24 год, другим – через 48 год, який за амплітудою є істотно меншим. Характерною рисою динаміки вмісту в сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ є зниження їх до рівня показників, як у групі інтактних тварин через 12 і 36 год після введення тетрахлорметану.

Як видно з рисунку 4.6, активність СОД тканини печінки через 12 год після введення тетрахлорметану істотно не змінювалася порівняно із тваринами групи контролю.

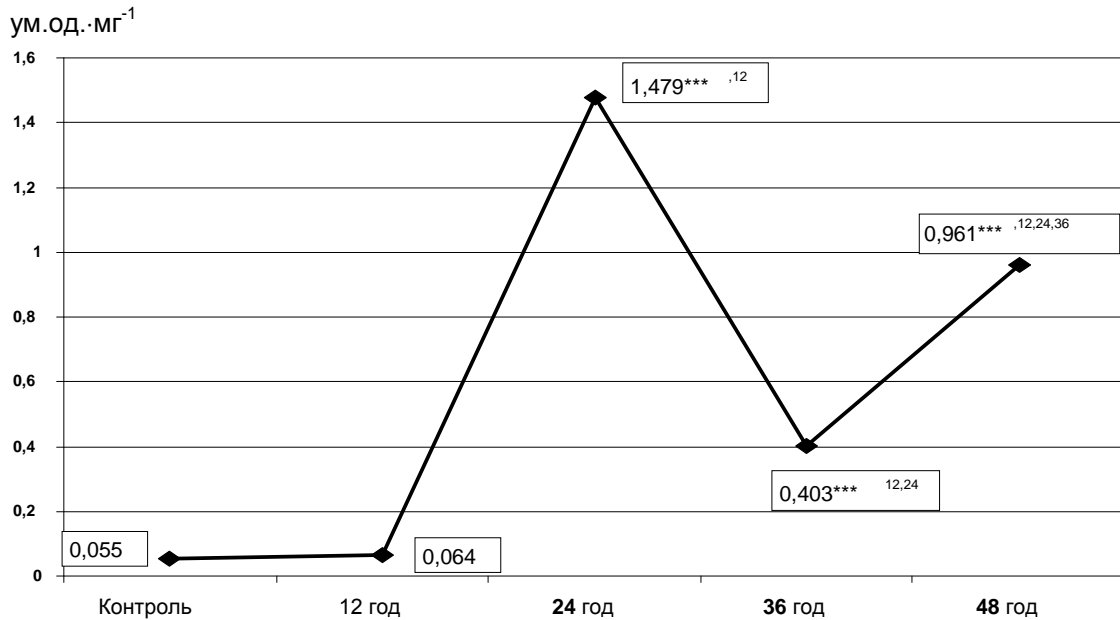


Рис. 4.6. Активність СОД сироватки крові в динаміці гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Через 24 год відмічали її зростання у 26,9 раза ( $p < 0,001$ ) з наступним зниженням через 36 год до рівня ( $0,403 \pm 0,042$ ) ум.од.·мг<sup>-1</sup>, який виявився істотно більшим від показника тварин групи контролю (у 7,3 раза ( $p < 0,001$ ), 12-годинного терміну спостереження (у 6,3 раза,  $p < 0,05$ ) та меншим від 24-годинного терміну спостереження (у 3,7 раза,  $p < 0,05$ ). Через 48 год відмічали другий пік зростання активності цього ферменту, який збільшувався до ( $0,961 \pm 0,098$ ) ум.од.·мг<sup>-1</sup>, що виявилось істотно більшим від показників у інтактних тварин та 12- і 36-годинного термінів спостереження (відповідно у 17,5; 15,0 та 2,4 раза,  $p < 0,05$ ) та меншим від 24-годинного терміну спостереження (в 1,5 раза,  $p < 0,05$ ).

Подібною була й динаміка активності каталази у сироватці крові (рис. 4.7). Зростання величини досліджуваного показника відмічали вже через 12 год після отруєння тварин тетрахлорметаном (у 2,9 раза,  $p < 0,001$ ).

Перший пік активності відмічали через 24 год у 9,0 рази ( $p < 0,001$ ). Другий пік активності був через 48 год у 5,2 рази ( $p < 0,001$ ).

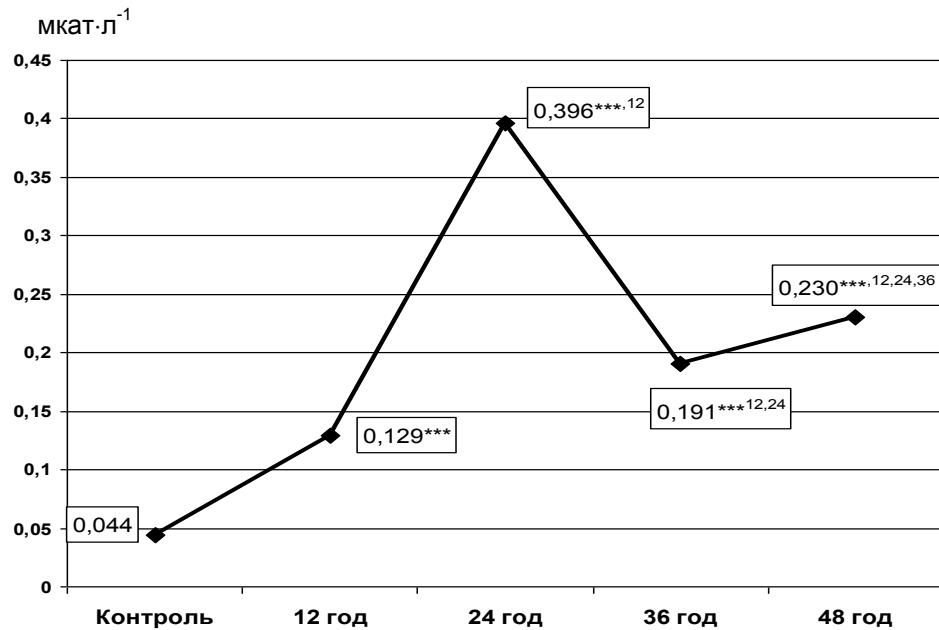


Рис. 4.7. Активність каталази сироватки крові в динаміці гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Слід відмітити, що на другому піку активності величина досліджуваного показника статистично достовірно перевищувала 12- і 36-годинні терміни спостереження (відповідно в 1,8 та 1,2 рази,  $p < 0,05$ ), проте була нижчою від 24-годинного терміну спостереження (в 1,7 рази,  $p < 0,05$ ).

Динаміка вмісту SH-груп у гомогенаті печінки мала свої особливості (рис. 4.8). Через 12 год після введення токсиканта не відмічали статистично значущих відхилень порівняно із показниками у тварин контрольної групи.

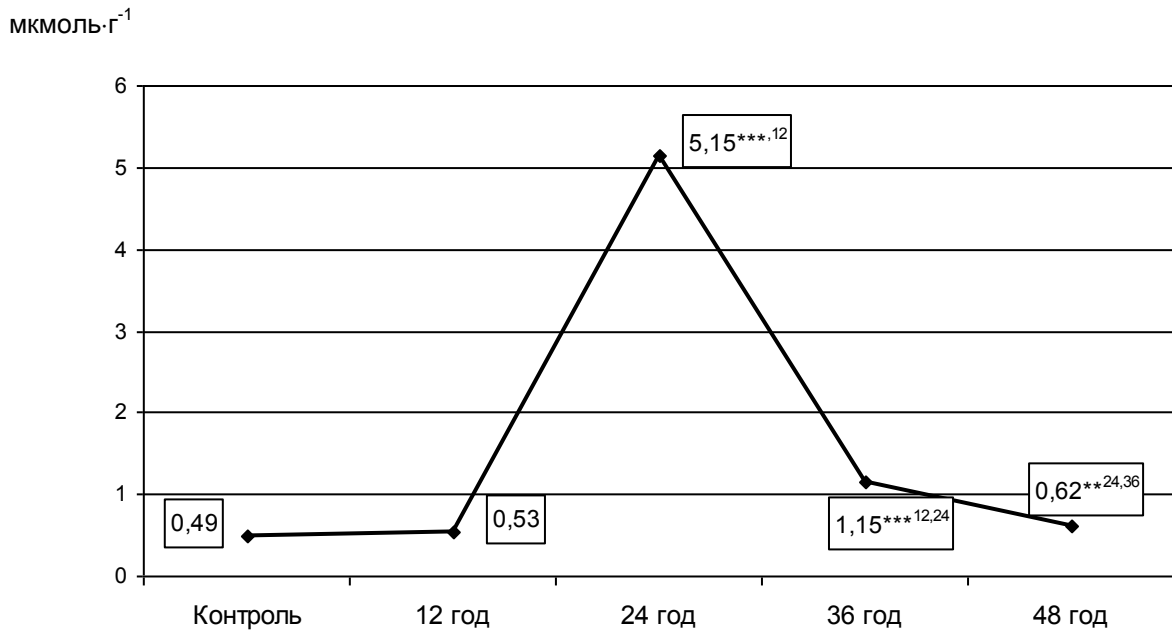


Рис. 4.8. Вміст SH-груп гомогенату печінки в динаміці гострого тетрахлорметанового гепатиту.

Через 24 год відмічали стрімке зростання вмісту досліджуваної речовини в гомогенаті печінки (у 10,5 раза,  $p < 0,05$ ). У подальшому вміст SH-груп гомогенату печінки знижувався, порівняно із попереднім терміном спостереження, у 4,5 раза ( $p < 0,001$ ), проте залишався істотно більшим від показників у тварин групи контролю (у 2,3 раза,  $p < 0,05$ ) та 12-годинного терміну спостереження (у 2,2 раза,  $p < 0,05$ ).

Через 48 год відмічали подальше зниження вмісту SH-груп гомогенату печінки, який все ж залишався статистично достовірно більшим, ніж у тварин групи контролю (на 26,5 %,  $p < 0,01$ ) і меншим, ніж на 24- і 36 годинні терміни спостереження (відповідно у 8,3 раза,  $p < 0,001$  та на 46,1 %,  $p < 0,05$ ).

Таким чином, після введення тетрахлорметану активність СОД гомогенату печінки та каталази сироватки крові зростали з першим піком через 24 год і другим, нижчим – через 48 год. Вміст у гомогенаті печінки SH-груп зростав через 48 год, проте у наступні терміни спостереження статистично достовірно знижувався, не сягаючи рівня, як у інтактної групи тварин.

4.2. Зміни маси тіла, вмісту загального білка, активність ферментів цитолізу і холестазу та глікогенсинтезувальної функції печінки у тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації

Як видно з таблиці 4.1, вихідна маса тварин, які увійшли у контрольну і дослідну групи, була практично однаковою і статистично достовірно не відрізнялася. У ході восьмидобового експерименту в тварин з гепатитом маса тіла зменшувалася й була на 8,9 % нижчою від аналогічної у групі контрольних тварин ( $p < 0,001$ ). Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії маса тіла тварин знижувалася меншою мірою, проте порівняно із інтактною групою, була статистично достовірною (на 7,5 %,  $p < 0,001$ ) й істотно не відрізнялася від лабораторного показника у тварин, які не підлягали корекції.

Маса печінки в умовах ураження тетрахлоретаном зростала (на 27,8 %,  $p < 0,001$ ), в умовах застосування оксигенотерапії ступінь підвищення був меншим, проте статистично достовірно відрізнявся від рівня у тварин групи контролю (на 18,6 %,  $p < 0,01$ ), однак відмінності були не достовірними стосовно групи тварин, яким оксигенотерапію не проводили.

Вміст у сироватці крові загального білка на тлі гострого тетрахлорметанового гепатиту суттєво зменшувався (на 10,9 %,  $p < 0,001$ ).

Активність амінотрансфераз у сироватці крові в умовах гострого токсичного гепатиту істотно зростала: АлАТ – на 39,5 % ( $p < 0,001$ ), АсАТ – на 94,5 % ( $p < 0,001$ ). Після внутрішньошлункової оксигенотерапії активність зазначених ферментів у сироватці крові ставала меншою, порівняно із не-лікованими тваринами: АлАТ – на 14,0 % ( $p < 0,05$ ), АсАТ – на 17,1 % ( $p < 0,01$ ), проте продовжувала перевищувати аналогічні показники групи контрольних тварин: АлАТ – на 19,9 % ( $p < 0,001$ ), АсАТ – на 33,8 % ( $p < 0,001$ ).

Активність ЛФ в умовах гострого токсичного гепатиту зростала на 80,3 %

й була статистично достовірно більшою, ніж у групі **контрольних** тварин ( $p < 0,001$ ). Після внутрішньошлункової оксигенотерапії цей показник знижувався і був на 17,1 % меншим від показника у групі нелікованих тварин ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 4.1

**Вплив семиденної внутрішньошлункової оксигенотерапії гострого токсичного гепатиту на масу тіла і печінки, вміст загального білка, маркери цитолізу та холестазу ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=6)	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=8)
Маса початкова, г	175,4±1,8	172,5±1,7	172,8±1,9 $p > 0,05$
Маса кінцева, г	179,2±1,4	163,2±1,9 <sup>***</sup>	165,7±1,7 <sup>***</sup> $p > 0,05$
Маса печінки, г	6,07±0,18	7,76±0,17 <sup>***</sup>	7,20±0,28 <sup>**</sup> $p > 0,05$
Загальний білок, г·л <sup>-1</sup>	67,69±0,97	60,33±0,18 <sup>***</sup>	63,25±0,65 <sup>**</sup> $p < 0,001$
АлАТ, од·л <sup>-1</sup>	93,9±0,7	131,0±7,9 <sup>***</sup>	112,6±2,4 <sup>***</sup> $p < 0,05$
АсАТ, од·л <sup>-1</sup>	147,9±9,9	287,7±18,0 <sup>***</sup>	197,9±5,2 <sup>***</sup> $p < 0,001$
ЛФ, ммоль·л <sup>-1</sup> ·год <sup>-1</sup>	1,78±0,08	3,21±0,12 <sup>***</sup>	2,66±0,10 <sup>***</sup> $p < 0,01$

Примітки: У таблиці 4.1 та в інших таблицях розділу 4:

1. \* – результат достовірний стосовно контрольної групи (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ );

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

Масовий коефіцієнт печінки (рис. 4.9) в умовах гострого токсичного гепатиту, порівняно із контрольною групою тварин, статистично достовірно зростав на 33,4 % ( $p < 0,001$ ).



%

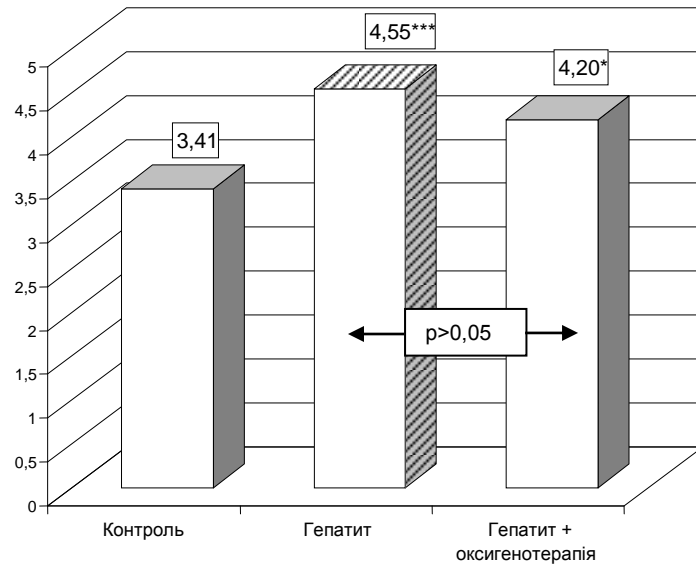


Рис. 4.9. Відхилення показників масового коефіцієнта печінки під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенотерапії гострого токсичного гепатиту.

Примітка. Тут і на інших рисунках розділу 5: \* – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи тварин (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).

Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії даний показник зменшувався (на 7,7 %), проте результат виявився статистично недостовірним ( $p > 0,05$ ). Порівняно із тваринами контрольної групи масовий коефіцієнт печінки в умовах корекції був суттєво вищим (на 23,2 %,  $p < 0,05$ ).

Вміст глікогену в тканині печінки (рис. 4.10) в умовах гострого токсичного гепатиту значно знижувався – на 40,4 % ( $p < 0,001$ ). Після проведеної внутрішньошлункової оксигенотерапії даний показник був на 13,2 % вищим, ніж у тварин, які не підлягали корекції. Результат виявився статистично достовірним ( $p < 0,05$ ), однак не досягав рівня у групі контрольних тварин і був на 32,6 % меншим ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, в умовах змодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту в піддослідних тварин істотно зменшувалася маса тіла в ході експерименту, в сироватці крові знижувався вміст загального білка,

активності маркерних ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ) та холестазу (ЛФ), зростав масовий коефіцієнт печінки та суттєво знижувався в печінці вміст глікогену.

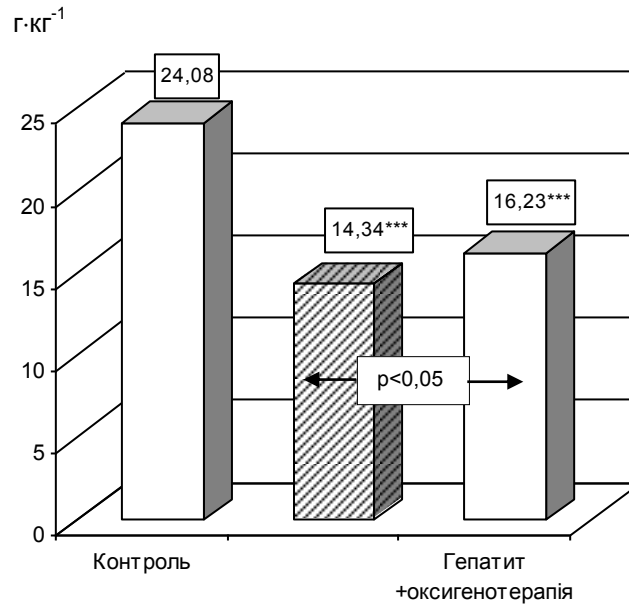


Рис. 4.10. Відхилення рівня вмісту глікогену в печінці під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенотерапії гострого токсичного гепатиту.

Під впливом внутрішньошлункової оксигенотерапії більшість досліджуваних показників покращувалася й статистично достовірно відрізнялася від неоксигенованих тварин за виключенням кінцевої маси тіла та масового коефіцієнта печінки. Слід відмітити, що досліджуваний метод корекції не викликав нормалізації жодного із досліджуваних показників.

4.3. Відхилення показників пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту в тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації

В умовах гострого токсичного гепатиту значно зростали показники ПОЛ: у сироватці крові підвищувався вміст ДК (на 2,2 раза,  $p < 0,001$ ), ТК (у 2,1 раза,  $p < 0,001$ ) та ТБК-активних продуктів ПОЛ (у 2,1 раза,  $p < 0,001$ ). Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії вміст первинних і

вторинних продуктів ПОЛ у сироватці крові істотно знижувався. Відмічали нормалізацію рівня ДК, вміст ТК перевищував показники у групі контрольних тварин тільки на 28,7 % ( $p < 0,001$ ), а ТБК-активних продуктів ПОЛ зменшувався відносно контролю на 29,9 % ( $p < 0,01$ ). В усіх випадках відмінності стосовно групи неокисенованих тварин виявилися статистично достовірними ( $p < 0,001$ ), (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Вплив семиденної внутрішньошлункової оксигенотерапії гострого токсичного гепатиту на показники ПОЛ та антиоксидантного захисту ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=6)	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=8)
ДК, мкмоль·л <sup>-1</sup>	5,46±0,24	12,29±0,69 <sup>***</sup>	5,53±0,14 $p < 0,001$
ТК, мкмоль·л <sup>-1</sup>	4,36±0,14	9,19±0,49 <sup>***</sup>	5,61±0,17 <sup>***</sup> $p < 0,001$
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·л <sup>-1</sup>	3,68±0,35	7,88±0,23 <sup>***</sup>	2,58±0,16 <sup>**</sup> $p < 0,001$
СОД, ум.од.кг <sup>-1</sup>	0,048±0,006	0,301±0,011 <sup>***</sup>	0,105±0,006 <sup>***</sup> $p < 0,001$
Каталаза, мкат·л <sup>-1</sup> ,	0,042±0,002	0,149±0,008 <sup>***</sup>	0,084±0,014 <sup>**</sup> $p < 0,001$
ЦП, мг·л <sup>-1</sup>	12,77±0,80	17,93±0,44 <sup>***</sup>	9,41±0,35 <sup>**</sup> $p < 0,001$
SH-групи, мкмоль/кг	0,53±0,06	0,22±0,02 <sup>***</sup>	0,32±0,02 <sup>***</sup> $p < 0,01$

Досліджувані показники ферментної ланки антиоксидантного захисту та вміст у сироватці крові ЦП в умовах гострого токсичного гепатиту істотно зростали: активність СОД гомогенату печінки – у 6,3 раза ( $p < 0,001$ ), активність каталази сироватки крові – у 3,5 раза ( $p < 0,05$ ), ЦП – на 40,4 %

( $p < 0,001$ ). У свою чергу, в гомогенаті печінки значно знижувався вміст SH-групи (на 58,5 %,  $p < 0,001$ ). Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії активність СОД зменшувалася, порівняно із групою неоксигенованих тварин, на 65,1 % ( $p < 0,001$ ), каталази – на 43,6 % ( $p < 0,001$ ), вміст ЦП знижувався (на 47,5 %,  $p < 0,001$ ), а вміст SH-групи зростав (на 45,4 %,  $p < 0,01$ ).

Порівняно із контрольною групою тварин, показники антиоксидантного захисту виявилися статистично достовірно відмінними ( $p < 0,01-0,001$ ). Звертає на себе увагу той факт, що рівень ЦП сироватки крові ставав істотно нижчим, ніж у тварин групи контролю (на 26,3 %,  $p < 0,01$ ).

Таким чином, в умовах гострого токсичного гепатиту значно активується ПОЛ, що проявляється накопиченням ДК, ТК та ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові, активацією ферментної ланки антиоксидантного захисту, зокрема СОД і каталази, зростанням вмісту ЦП сироватки крові та виснаженням вмісту SH-груп гомогенату печінки. Після застосування з корегувальною метою внутрішньошлункової оксигенотерапії відмічають істотне відхилення досліджуваних показників у бік покращення. Настає нормалізація вмісту в сироватці крові ДК, а вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ та ЦП стає нижчим від показників у неоксигенованої групи тварин.

4.4. Зміни показників гуморального імунітету в тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації

В умовах гострого токсичного гепатиту виникають виражені дизімуноглобулінемічні відхилення (табл. 4.3).

У сироватці крові значно збільшується вміст ЦК (на 88,4 %,  $p < 0,001$ ) порівняно із контрольною групою тварин; підвищується рівень імуноглобулінів основних класів: Ig A – на 16,3 % ( $p < 0,001$ ), Ig G – на 85,6 % ( $p < 0,001$ ), Ig M – на 52,9 % ( $p < 0,001$ ).

Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії відмічали поліпшення досліджуваних показників. Порівняно із групою некорегованих киснем тварин, вміст у сироватці крові ЦІК знизився на 19,9 % ( $p < 0,001$ ), Ig A – на 26,0 % ( $p < 0,001$ ), Ig G – на 30,4 % ( $p < 0,001$ ), Ig M – на 15,1 % ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.3

**Відхилення показників гуморального імунітету під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенотерапії гострого токсичного гепатиту (M±m)**

Показник	Контроль (n=6)	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=8)
ЦІК, ум.од.	53,7±0,9	101,2±4,0 <sup>***</sup>	81,1±5,7 <sup>***</sup> $p < 0,001$
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	0,129±0,005	0,150±0,002 <sup>***</sup>	0,111±0,006 <sup>*</sup> $p < 0,001$
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	0,409±0,038	0,759±0,041 <sup>***</sup>	0,528±0,029 <sup>*</sup> $p < 0,001$
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	4,968±0,015	7,598±0,258 <sup>***</sup>	6,448±0,218 <sup>***</sup> $p < 0,01$

У сироватці крові значно збільшується вміст ЦІК (на 88,4 %,  $p < 0,001$ ) порівняно із контрольною групою тварин; підвищується рівень імуноглобулінів основних класів: Ig A – на 16,3 % ( $p < 0,001$ ), Ig G – на 85,6 % ( $p < 0,001$ ), Ig M – на 52,9 % ( $p < 0,001$ ).

Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії відмічали поліпшення досліджуваних показників. Порівняно із групою тварин некорегованих киснем, вміст у сироватці крові ЦІК знизився на 19,9 % ( $p < 0,001$ ), Ig A – на 26,0 % ( $p < 0,001$ ), Ig G – на 30,4 % ( $p < 0,001$ ), Ig M – на 15,1 % ( $p < 0,001$ ).

Порівнюючи отримані результати із контрольною групою тварин, слід відмітити, що більшість досліджуваних показників не досягала норми і

продовжувала залишатися більшою: ЦІК – на 21,2 % ( $p<0,001$ ), Іg G – на 29,1 % ( $p<0,05$ ), Іg M – на 29,8 % ( $p<0,001$ ), у свою чергу, вміст у сироватці крові на 14,0 % ( $p<0,05$ ).

Таким чином, в умовах гострого токсичного гепатиту в сироватці крові істотно зростає вміст ЦІК та імуноглобулінів основних класів А, М та G. В умовах внутрішньошлункової оксигенотерапії відмічають істотне відхилення досліджуваних показників у бік нормалізації, проте більшість із них не досягає рівня показників контрольної групи тварин, за виключенням Іg А, який стає нижчим від показника у тварин групи контролю.

4.5. Особливості показників ендogenous інтоксикації у тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації

Гострий токсичний гепатит, порівняно із групою контрольних тварин (табл. 4.4), зумовлював накопичення у крові МСМ обох фракцій: МСМ<sub>254</sub> – на 22,9 % ( $p<0,01$ ), МСМ<sub>280</sub> – на 65,9 % ( $p<0,01$ ). Величина ЕІІ в цих експериментальних умовах збільшувалася у 2,5 раза ( $p<0,001$ ).

*Таблиця 5.4*

**Вплив семиденної внутрішньошлункової оксигенотерапії гострого токсичного гепатиту на показники ендogenous інтоксикації (M±m)**

Показник	Контроль (n=6)	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=8)
МСМ <sub>254</sub> , ум.од.	0,401±0,017	0,493±0,021**	0,462±0,011* p>0,05
МСМ <sub>280</sub> , ум.од.	0,390±0,041	0,647±0,063**	0,568±0,017** p>0,05
ЕІІ, %	24,7±1,6	61,2±2,1***	48,5±2,7*** p<0,01

Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії вміст у крові фракцій МСМ знижувався, проте стосовно групи тварин, які не підлягали

корекції, результат виявився статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ) та істотно вищим, ніж у контрольній групі тварин:  $MCM_{254}$  – на 15,2 % ( $p < 0,05$ ),  $MCM_{280}$  – на 45,6 % ( $p < 0,01$ ). У свою чергу, ЕП виявився істотно меншим, ніж у контрольній групі тварин, які не підлягали корекції (на 21,9 %,  $p < 0,01$ ), проте продовжував залишатися статистично достовірно вищим, ніж у контрольній групі (на 96,4 %,  $p < 0,001$ ).

Таким чином, в умовах гострого токсичного гепатиту відмічають накопичення продуктів ендогенної інтоксикації ( $MCM_{254-280}$ ) та збільшення ЕП. Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії вміст у крові фракцій МСМ суттєво не змінювався, разом з тим, як ЕП істотно знижувався, не досягаючи рівня показників у тварин групи контролю.

4.6. Зміни показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки у тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації

Аналіз відхилень показників жовчоутворювальної функції печінки показав (табл. 4.5), що в умовах гострого токсичного гепатиту, порівняно із контрольною групою тварин, у жовчі істотно зменшується концентрація загальних жовчних кислот (на 24,8 %,  $p < 0,001$ ) і прямого білірубину (на 20,7 %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.5

**Показники жовчоутворювальної функції печінки під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенотерапії гострого токсичного гепатиту ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=6)	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=8)
1	2	3	4
Загальні жовчні кислоти, $г \cdot л^{-1}$	$3,63 \pm 0,07$	$2,73 \pm 0,10^{***}$	$2,91 \pm 0,08^{***}$ $p > 0,05$

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4
Холестерол, г·л-1	0,27±0,01	0,25±0,01	0,26±0,02 p>0,05
Загальний білірубін, мкмоль·л-1	99,1±4,7	93,2±3,4	97,7±1,7 p>0,05
Прямий білірубін, мкмоль·л-1	64,7±3,6	51,3±2,7*	55,0±1,7* p>0,05
Непрямий білірубін, мкмоль·л-1	34,4±7,7	41,9±0,9	42,8±0,02 p>0,05
Холато-холестероловий коефіцієнт	13,64±0,56	10,97±0,35**	11,43±0,95 p>0,05
Ступінь кон'югації білірубіну, %	65,07±2,9	54,90±0,95**	56,17±0,78* p>0,05

Суттєво підвищувався холато-холестероловий коефіцієнт (на 19,5 %, p<0,01) та знижувався ступінь кон'югації білірубіну (на 15,6 %, p<0,01).

Інші показники статистично достовірно від групи контролю не відрізнялися. Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії досліджувані показники змінювалися в бік поліпшення, проте від показників у групі тварин, які не підлягали корекції, вони статистично достовірно не відрізнялися. Звертає на себе увагу той факт, що холато-холестероловий коефіцієнт, крім цього, істотно не відрізнявся й від аналогічних досліджуваних констант у інтактних тварин.

Показники жовчовидільної функції печінки (табл. 4.6), порівняно із контрольною групою, на тлі токсичного гепатиту суттєво знижувалися.

Таблиця 4.6

**Показники жовчовидільної функції печінки під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенотерапії гострого токсичного гепатиту (M±m)**

Показник	Контроль (n=6)	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=8)
1	2	3	4
Швидкість жовчови- ділення, мл·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	2,227±0,098	1,512±0,027***	1,770±0,053** p<0,001



Продовження табл. 4.6

1	2	3	4
Швидкість екскреції загальних жовчних кислот, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	8,069±0,360	4,127±0,165***	5,169±0,246*** p<0,01
Швидкість екскреції холестеролу, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	0,599±0,044	0,379±0,025***	0,462±0,025* p<0,05
Швидкість екскреції загального білірубіну, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	219,4±9,8	140,8±4,8***	173,1±6,5** p<0,01
Швидкість екскреції прямого білірубіну, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	142,0±6,1	77,4±3,6***	97,4±4,7*** p<0,001
Швидкість екскреції непрямого білірубіну, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	77,3±8,4	63,4±1,7	75,7±2,3 p<0,001

Так, швидкість жовчовиділення ставала меншою на 32,1 % (p<0,001), швидкість екскреції загальних жовчних кислот – на 48,8 % (p<0,001), швидкість екскреції холестеролу – на 36,7 % (p<0,001), швидкість екскреції загального білірубіну – на 64,2 % (p<0,001), його прямої фракції – на 45,5 % (p<0,001).

Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії швидкість жовчовиділення зростала і була більшою, ніж у групі некорегованих киснем тварин на 53,6 % (p<0,001). Також вищою ставала й швидкість екскреції досліджуваних компонентів жовчі: загальних жовчних кислот – на 25,2 % (p<0,01), холестеролу – на 21,9 % (p<0,05), загального білірубіну – на 24,9 % (p<0,01), прямого білірубіну – на 25,8 % (p<0,001), непрямого білірубіну – на 19,4 % (p<0,001). Незважаючи на це, всі вони залишалися нижчими від показників у тварин групи контролю: швидкість жовчовиділення – на 20,5 % (p<0,01), швидкості екскреції загальних жовчних кислот – на 35,9 % (p<0,001), холестеролу – на 22,8 % (p<0,05), загального білірубіну – на 21,1 %

( $p < 0,01$ ), прямого білірубіну – на 31,4 % ( $p < 0,001$ ). Швидкість виділення непрямого білірубіну від показників у тварин контрольної групи не відрізнялася.

Таким чином, в умовах гострого токсичного гепатиту відмічають істотне порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії показники жовчоутворювальної функції практично не змінюються, разом з тим, як істотно зростають показники жовчовидільної функції, проте не досягають рівня показників у тварин контрольної групи.

4.7. Морфологічні і морфометричні зміни у тварин з гострим токсичним гепатитом після семиденної внутрішньошлункової оксигенації

Проведеними морфометричними дослідженнями встановлено, що в інтактних білих щурів діаметр гепатоцитів дорівнював ( $13,1 \pm 0,3$ ) мкм, діаметр їх ядер склав ( $5,55 \pm 0,12$ ) мкм. Ядерно-цитоплазматичні відношення в гепатоцитах неураженої печінки досліджених тварин дорівнювали  $0,115 \pm 0,003$ . Відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів досягав ( $2,20 \pm 0,05$ ) %, а відносний об'єм двоядерних гепатоцитів – ( $8,20 \pm 0,21$ ) %.

Світлооптично печінка контрольної групи білих щурів мала звичайну гістологічну структуру (рис. 4.11). При цьому чітко виявляли часточки печінки, в центрі яких була локалізована вена. Від центральної вени рядами в напрямі до периферії розповсюджуються часточки локалізовані паренхіматозні клітини печінки – гепатоцити. Між вказаними рядами гепатоцитів розміщені щілиноподібні простори – синусоїди. Між часточками печінки відмічали міжчасточкові перегородки – прошарки пухкої сполучної тканини. В місцях, де сходяться три частини, вказаної сполучної тканини виявлялося більше. В цих зонах локалізовані гілки ворітної вени, печінкової артерії та жовчна протока. Межі між гепатоцитами чіткі, цитоплазма їх рівномірно забарвлена.

Ядра гепатоцитів круглої та овальної форм, інтенсивно сприймали барвник. Серед одноядерних гепатоцитів зустрічалися також двоядерні клітини.

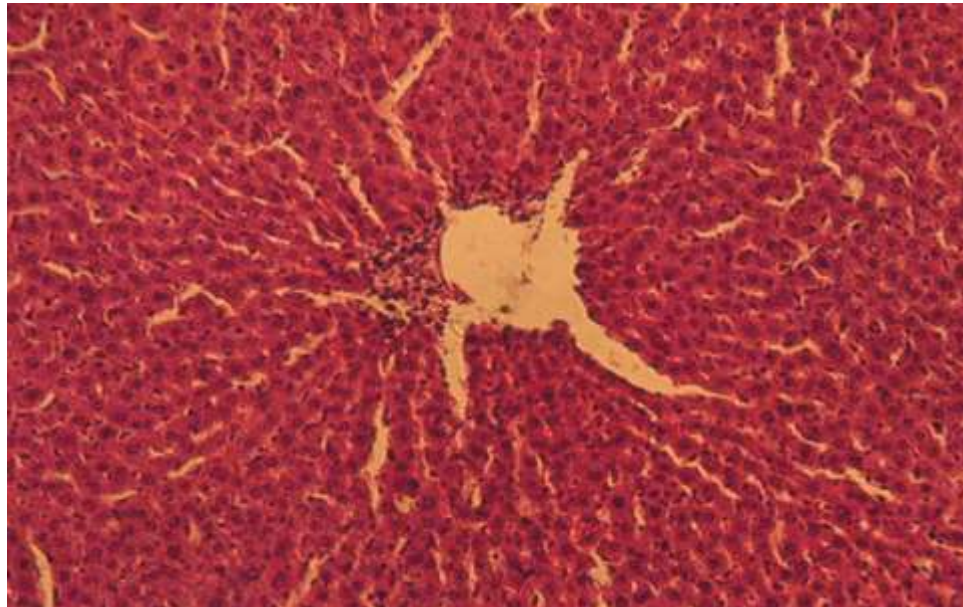


Рис. 4.11. Гістологічна структура печінки щура контрольної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 150$ .

Морфометричні параметри печінки (діаметр гепатоцитів, їх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення, стромально-паренхіматозні відношення, відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів, відносний об'єм двоядерних гепатоцитів) контрольних і дослідних білих щурів з гепатитом показані в таблиці 4.7.

Аналізом представлених у вказаній таблиці морфометричних показників встановлено, що у білих щурів із змодельованим гепатитом вони суттєво змінювалися. Так, у вказаній групі спостережень діаметр гепатоцитів зростав з  $(13,1 \pm 0,3)$  до  $(14,6 \pm 0,5)$  мкм, тобто на 11,4 %. Варто також відмітити, що наведені цифрові величини статистично достовірно між собою відрізняються ( $p < 0,05$ ).

Виявлено також, що при цьому збільшився діаметр ядер гепатоцитів. Так, у досліджуваних білих щурів з токсичним гепатитом вказаний морфометричний показник дорівнював  $6,46 \pm 0,15$ . Наведена цифрова

величина виявилися більшою за аналогічну контрольну ( $5,55\pm 0,12$ ) мкм, на 16,4 %. Варто також зазначити, що між наведеними цифровими величинами виявлені статистично достовірні відмінності ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 4.7

**Морфометрична характеристика тканини печінки при експериментальному гепатиті ( $M\pm m$ )**

Показник	Групи спостереження	
	контрольна (n=6)	гепатит (n=6)
Діаметр гепатоцитів, мкм	$13,1\pm 0,3$	$14,6\pm 0,5^*$
Діаметр ядер гепатоцитів, мкм	$5,55\pm 0,12$	$6,46\pm 0,15^{**}$
Ядерно-цитоплазматичні відношення	$0,180\pm 0,004$	$0,196\pm 0,005^*$
Стромально-паренхіматозні відношення	$0,115\pm 0,003$	$0,160\pm 0,002^{***}$
Відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів, %	$2,20\pm 0,05$	$61,30\pm 1,5^{***}$
Відносний об'єм двоядерних гепатоцитів, %	$8,20\pm 0,21$	$5,90\pm 0,12^{***}$

Нерівномірне зростання в умовах змодельованої патології діаметрів гепатоцитів та їх ядер призводило до істотних змін у співвідношенні між ними, про що свідчать зміни ядерно-цитоплазматичних відношень. Так, вказаний морфометричний показник у групі тварин з токсичним гепатитом досягав  $0,196\pm 0,005$ . При цьому наведена цифрова величина статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялася від аналогічної у тварин групи контролю  $0,180\pm 0,004$ . Варто вказати, що останній морфометричний показник виявився меншим за попередній на 8,16 %. При токсичному гепатиті змінювалися також стромально-паренхіматозні відношення печінки. Так, у інтактних тварин вказаний морфометричний показник дорівнював  $0,115\pm 0,003$ , а при змодельованій патології –  $0,196\pm 0,005$ . Наведені цифрові

величини між собою статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялися. При цьому останній морфометричний показник перевищував аналогічний у контрольній групі на 39,1 %. Слід вказати, що зростання стромально-паренхімальних відношень свідчило про збільшення сполучнотканинних елементів у печінці в досліджувальному експерименті. Виявлене можна пояснити частково стромальним набряком, який мав місце при змодельованій патології і виявлявся при світлооптичному дослідженні мікропрепаратів печінки.

В умовах експериментального токсичного гепатиту відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів збільшився з  $(2,2 \pm 0,05)$  до  $(61,30 \pm 1,50)$  %, тобто у 27,8 разів. Наведені цифрові величини між собою статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялися. Відносний об'єм двоядерних гепатоцитів при змодельованому гепатиті зменшився з  $(8,20 \pm 0,21)$  до  $(5,90 \pm 0,12)$  %, тобто на 28,0 %. Необхідні також відмітити, що між наведеними цифровими величинами існували статистично достовірні відмінності ( $p < 0,001$ ).

При експериментальному гепатиті виявили дистрофічні, некробіотичні зміни гепатоцитів, осередки клітинної інфільтрації строми, судинні розлади (рис. 4.12). Останні характеризувалися повнокров'ям судин, стазами в синусоїдах, вогнищевими діapedезними крововиливами, перивазальним набряком. Межі між гепатоцитами нечіткі, останні з явищами набряку. В деяких паренхімальних клітинах печінки мала місце білкова дистрофія, виявлялися також некробіотичні зміни гепатоцитів. В окремих печінкових часточках спостерігали дисконкомплексацію печінкових балок. Клітинні інфільтрати частіше були в перидуктильній стромі.

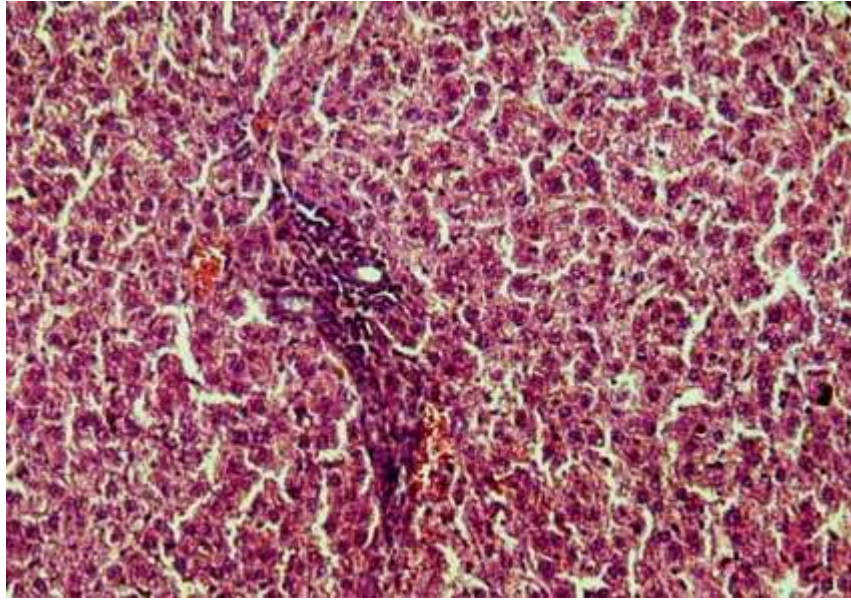


Рис. 4.12. Гістологічна структура печінки щура з гострим токсичним гепатитом. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 150$ .

В умовах застосування з корегувальною метою внутрішньошлункової оксигенотерапії (табл. 4.8) морфометричні показники покращувалися порівняно із некорегованим патологічним процесом. Так, діаметр гепатоцитів при цьому зменшився з  $(14,6 \pm 0,5)$  до  $(13,9 \pm 0,4)$  мкм, тобто на 4,8%. Варто зауважити, що між наведеними морфометричними показниками не знайдено статистично достовірної різниці ( $p < 0,005$ ).

Разом з тим, останній морфометричний параметр перевищував аналогічний контрольний на 6,1 %. Діаметр ядер гепатоцитів у досліджуваних патологічних умовах знизився з  $(6,46 \pm 0,15)$  до  $(6,00 \pm 0,12)$  мкм. Варто зауважити, що наведені морфометричні показники статистично достовірно між собою відрізнялися ( $p < 0,05$ ). В даних експериментальних умовах останній морфометричний параметр виявився меншим за попередній на 7,1 %. Водночас, досліджуваний кількісний показник  $(6,00 \pm 0,12)$  мкм виявився на 7,5 % більшим від показників у групі контролю тварин і статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) від нього відрізнявся.

Таблиця 4.8

**Морфометрична характеристика печінки при експериментальному токсичному гепатиті, корегованому внутрішньошлунковою оксигенотерапією (M±m)**

Показник	Групи спостереження		
	контрольна (n=6)	гепатит (n=6)	гепатит + оксигенотерапія (n=8)
Діаметр гепатоцитів, мкм	13,1±0,3	14,6±0,5 <sup>*</sup>	13,9±0,4 p>0,05
Діаметр ядер гепатоцитів, мкм	5,55±0,12	6,46±0,15 <sup>**</sup>	6,00±0,12 <sup>*</sup> p<0,05
Ядерно-цитоплазматичні відношення	0,180±0,004	0,196±0,005 <sup>*</sup>	0,187±0,004 p>0,05
Стромально- паренхіматозні відношення	0,115±0,003	0,160±0,002 <sup>***</sup>	0,142±0,003 <sup>**</sup> p<0,001
Відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів, %	2,20±0,05	61,30±1,5 <sup>***</sup>	44,50±1,20 <sup>***</sup> p<0,001
Відносний об'єм двоядерних гепатоцитів, %	8,20±0,21	5,90±0,12 <sup>***</sup>	7,50±0,15 <sup>*</sup> p<0,001

Ядерно-цитоплазматичні відношення в гепатоцитах у даних умовах експерименту досягали 0,187±0,004. Слід сказати, що між наведеною цифровою величиною та аналогічною контрольною (0,180±0,004) не виявлено суттєвої різниці (p>0,05). При цьому наведений перший морфометричний показник не досягав такого ж контрольного і був більшим за нього на 3,8 %. Динаміка досліджуваного морфологічного показника свідчила, що при корегованому токсичному гепатиті суттєво поліпшувався клітинний структурний гомеостаз.

Стромально-паренхімальні відношення в 2-й групі спостережень (корегований гепатит) зменшилися з 0,160±0,002 до 0,142±0,003, тобто на 11,25%. Необхідно зазначити, що наведені морфологічні параметри статистично

достовірно ( $p < 0,01$ ) між собою відрізнялися. При цьому досліджуваний морфометричний показник  $0,142 \pm 0,003$  не досягав такого ж контрольного  $0,115 \pm 0,003$ . Між даними цифровими величинами існувала статично достовірна ( $p < 0,01$ ) різниця і попередній морфометричний показник перевищував останній на 23,5 %.

Про поліпшення структурно-функціонального стану печінки також свідчило зменшення відносного об'єму ушкоджених гепатоцитів. При цьому вказаний морфометричний параметр зменшився з  $61,30 \pm 1,5$  до  $44,50 \pm 1,2$ , тобто на 16,8 %. Між наведеними цифровими величинами виявлена статистично достовірна ( $p < 0,001$ ) різниця. Слід також зазначити, що відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів у даних експериментальних умовах ( $44,50 \pm 1,20$ ) % перевищував аналогічний морфометричний параметр у 20,2 раза. Знайдене зниження відносного об'єму ушкоджених гепатоцитів при корегованому киснем токсичному гепатиті все-таки свідчило про поліпшення структури досліджуваного органа.

Відносний об'єм двоядерних гепатоцитів у досліджуваних патологічних умовах збільшився з ( $5,90 \pm 0,12$ ) до ( $7,50 \pm 0,15$ ) %. Наведені показники між собою статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнялися. Зростання відносного об'єму двоядерних гепатоцитів свідчило про активацію регенераторних процесів у досліджуваному органі. Варто також зазначити, що відносний об'єм двоядерних гепатоцитів при корегованому киснем гепатиті ( $7,50 \pm 0,15$ ) % не досягав аналогічного контрольного морфометричного показника ( $8,20 \pm 0,21$ ) % і статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) від нього відрізнявся.

При гістологічному дослідженні структури печінки у тварин з гострим токсичним гепатитом, корегованим внутрішньошлунковою оксигенотерапією, (рис. 4.13) ми спостерігали, що структура печінкових часточок була збереженою. Центральні вени практично не розширювались. Просвіти синусоїдів звичайні, не містили еритроцитів.



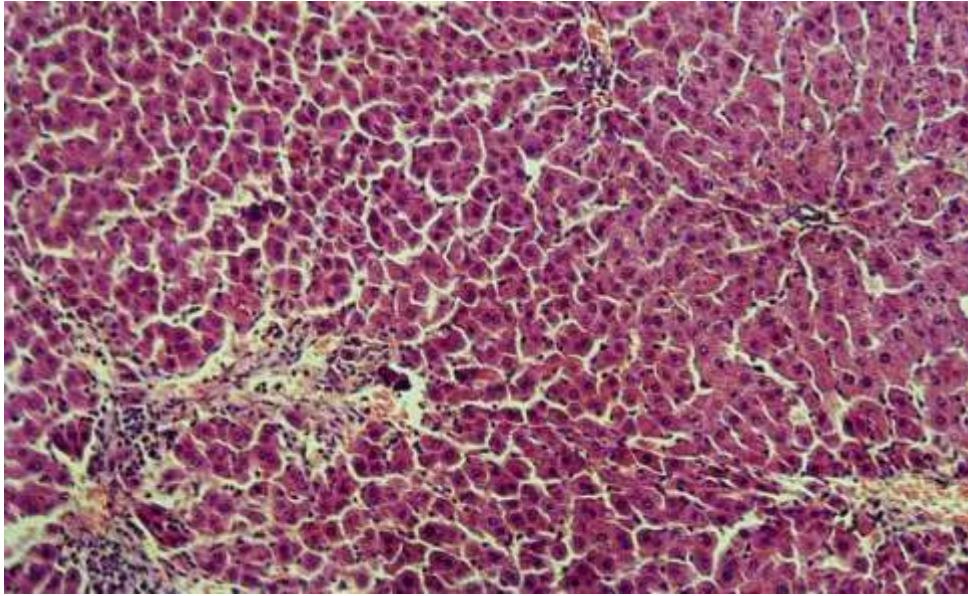


Рис. 4.13. Гістологічна структура печінки щура з гострим токсичним гепатитом, корегованим внутрішньошлунковою оксигенотерапією. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 150$ .

Балкова організація клітин була збереженою. Структурно гепатоцити однотипні, цитоплазма – слабозернистою, еозинофільною. В окремих клітинах – явища гіаліново-краплинної дистрофії. Ядра переважно звичайних розмірів, хоча й зустрічалися поля зору із ознаками каріопікнозу та каріолізісу. Судини перипортальних трактів помірно розширювались, були повнокровними. Міжчасточкові жовчні протоки дещо розширювались, проте не мали явищ холестазу. Наявність запальних інфільтратів, в яких переважаючими були лімфоцити та макрофаги та поодинокі плазматичні клітини і нейтрофільні лейкоцити, локалізувалися в периваскулярних просторах портальних трактів часом із формуванням лімфоїдних фолікулів та реактивними центрами, що може свідчити про розвиток портального гепатиту.

Таким чином, в умовах гострого токсичного гепатиту збільшується діаметр гепатоцитів та їх ядер, зростають ядерно-цитоплазматичні й стромально-паренхіматозні відношення, значно зростає відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів, знижується відносний об'єм двоядерних

гепатоцитів. Після внутрішньошлункової оксигенотерапії в напрямку норми зменшуються діаметр гепатоцитів та ядерно цитоплазматичні відношення, які істотно не відрізняються від розмірів тварин контрольної групи. Істотно покращуються такі показники, як діаметр ядер гепатоцитів, стромально-паренхіматозні відношення, відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів, відносний об'єм двоядерних гепатоцитів, що стають достовірно меншими від показників у групі некорегованих киснем тварин, проте не досягають рівня контролю.

На основі проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. У контрольній групі тварин сатурація крові киснем у стегновій та ворітній вені є практично однаковою. Після введення тетрахлорметану в стегновій венах сатурація киснем зростає, у ворітній, навпаки, зменшується, стаючи через 48 год статистично достовірною стосовно контролю. Протягом усього терміну спостереження сатурація киснем ворітної вени статистично достовірно менша, ніж стегнової. Через 24; 36 і 48 год після введення тетрахлорметану в уражених тварин відмічають статистично достовірно більше поглинання кисню, ніж через 12 год.

2. В динаміці інтоксикації тетрахлорметаном відмічають два піки зростання активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові – через 24 і 48 год. Амплітуда відхилень досліджуваних показників істотно більша через 24 год після введення токсиканта.

3. У відповідь на введення тетрахлорметану відмічають активацію ПОЛ, що проявляється істотним збільшенням у сироватці крові первинних і вторинних продуктів. Їх зростання носить фазовий характер із першим піком через 24 год, другим – через 48 год, який за амплітудою є істотно меншим. Характерною рисою динаміки вмісту в сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ є зниження їх до рівня у контрольних тварин через 12 і 36 год після введення тетрахлорметану.

4. У відповідь на введення тетрахлорметану активність СОД

гомогенату печінки та каталази сироватки крові зростають з першим піком через 24 год і другим, нижчим – через 48 год. Вміст у гомогенаті печінки SH-груп зростає через 48 год, проте у наступні терміни спостереження статистично достовірно знижується, не досягаючи показників у тварин контрольної групи.

5. В умовах змодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту в піддослідних тварин у ході експерименту істотно зменшується маса тіла, в сироватці крові знижується вміст загального білка, активність маркерних ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ) та холестазу (ЛФ), зростає масовий коефіцієнт печінки та суттєво знижується в печінці вміст глікогену. Під впливом внутрішньошлункової оксигенотерапії більшість досліджуваних показників покращувалася й статистично достовірно відрізнялася від показників тварин, які не підлягали корекції, за виключенням кінцевої маси тіла та масового коефіцієнта печінки. Слід відмітити, що цей метод корекції не викликав нормалізації жодного із досліджуваних показників.

6. В умовах гострого токсичного гепатиту значно активується ПОЛ, що проявляється накопиченням ДК, ТК та ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові, активацією ферментної ланки антиоксидантного захисту, зокрема СОД і каталази, зростанням вмісту ЦП у сироватці крові та виснаженням вмісту SH-груп гомогенату печінки. Застосування з корегувальною метою внутрішньошлункової оксигенотерапії зумовлює істотне відхилення досліджуваних показників у бік покращення. Настає нормалізація вмісту в сироватці крові ДК та ТБК-активних продуктів ПОЛ, вміст ЦП стає нижчим від контрольної групи.

7. На тлі гострого токсичного гепатиту в сироватці крові істотно зростає вміст ЦК та імуноглобулінів основних класів А, М та G. В умовах внутрішньошлункової оксигенотерапії відмічають істотні зміни досліджуваних показників у бік нормалізації, проте більшість з них не досягає показників групи контрольних тварин, за виключенням Ig A, який стає нижчим від аналогічного у групі контролю.

8. В умовах гострого токсичного гепатиту відмічають накопичення продуктів ендогенної інтоксикації (МСМ<sub>254-280</sub>) та збільшення ЕП. Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії вміст у крові фракцій МСМ суттєво не змінюється, разом з тим, як ЕП істотно знижується, не досягаючи рівня показників, як у групі інтактних тварин.

9. В умовах гострого токсичного гепатиту відмічають істотне порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Після застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії показники жовчоутворювальної функції практично не змінюються, водночас, як істотно зростають показники жовчовидільної функції, які не досягають рівня показників у тварин контрольної групи.

10. В умовах гострого токсичного гепатиту збільшуються діаметр гепатоцитів та їх ядер, зростають ядерно-цитоплазматичні і стромально-паренхіматозні відношення, значно зростає відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів, знижується відносний об'єм двоядерних гепатоцитів. Після внутрішньошлункової оксигенотерапії в напрямку норми зменшуються діаметр гепатоцитів та ядерно-цитоплазматичні відношення, які істотно не відрізняються за розміром від групи контрольних тварин. Істотно поліпшуються такі показники, як діаметр ядер гепатоцитів, стромально-паренхіматозні відношення, відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів, відносний об'єм двоядерних гепатоцитів, які стають достовірно меншими від аналогічних у групі некорегованих киснем тварин, проте не досягають рівня контролю.

Наведені у розділі результати опубліковані у наступних наукових працях [239–242].

## РОЗДІЛ 5

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНОТЕРАПІЇ В ПОЄДНАННІ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ У КОРЕКЦІЇ ГОСТРОГО ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ

У даному розділі проведено порівняння корегувальної ефективності гострого токсичного гепатиту, викликаного тетрахлорметаном, шляхом внутрішньошлункової оксигенотерапії, застосування тіотриазоліну в дозі  $9,01 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  внутрішньочеречно та їх поєднанням. Корекцію розпочинали через 1 добу після моделювання гострого токсичного гепатиту і тривала впродовж 7-ми днів. На 8-й день у тварин досліджували функціональні й морфологічні зміни.

5.1. Загибель тварин, зміни маси тіла, вмісту загального білка, активність ферментів цитолізу і холестазу та глікогенсинтезувальної функції печінки тварин з гострим токсичним гепатитом під впливом поєднання внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну

Загибель тварин в умовах гострого токсичного гепатиту становила 45,0 % (рис. 5.1). Після корекції досліджуваного патологічного процесу внутрішньошлунковою оксигенотерапією загибель тварин знизилася до 25 %, однак результат виявився статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ). Після корекції гострого токсичного гепатиту тіотриазоліном летальність тварин мала тенденцію до зменшення із 45,0 до 20,0 % ( $p < 0,10$ ), проте в умовах поєданого застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну загибель піддослідних тварин виявилась статистично достовірно меншою, ніж у групі некорегованих киснем тварин (9 разів,  $p < 0,01$ ).

Звертає на себе увагу той факт, що порівняно із групою, якій з корегувальною метою застосовували внутрішньошлункову

оксигенотерапію, на тлі поєднання досліджуваних корегувальних чинників відмічали зниження летальності тварин (у 5 разів,  $p < 0,10$ ).

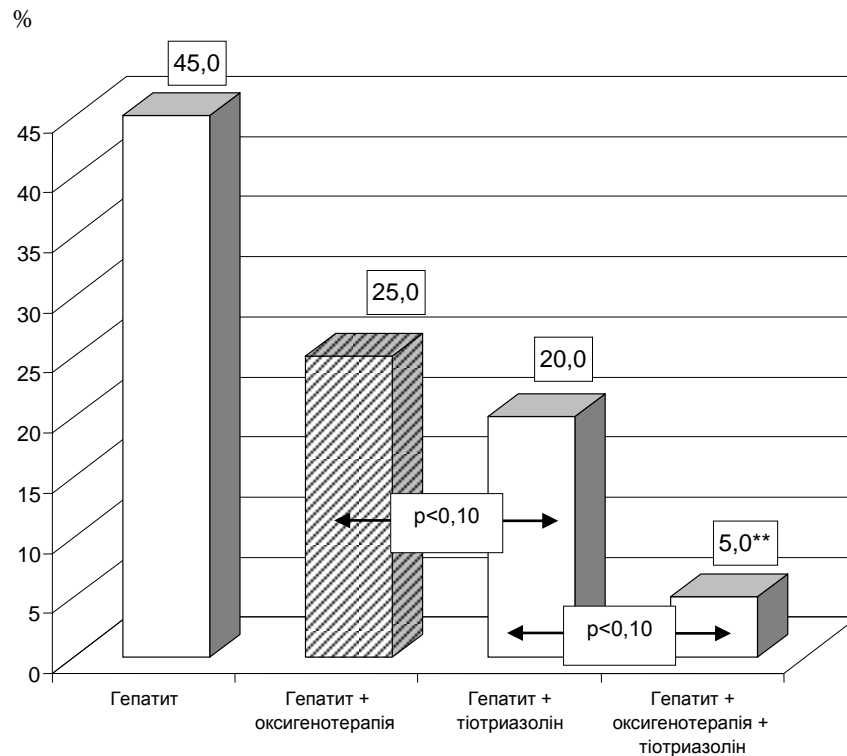


Рис. 5.1. Загибель тварин з гострим токсичним гепатитом після різних методів корекції (\*\* –  $p < 0,01$  стосовно групи тварин із гепатитом).

Початкова маса експериментальних тварин різних дослідних груп була практично однаковою і статистичною достовірністю між групами порівняння не відрзнялася (табл. 5.1).

У кінці експерименту на тлі гострого токсичного гепатиту маса тварин знижувалася. Після застосування тіотриазоліну вона була більшою, ніж у тварин, які не підлягали корекції киснем, на 4,4 % ( $p < 0,01$ ), після поєднаної корекції із внутрішньошлунковою оксигенотерапією – на 6,4 % ( $p < 0,001$ ). Звертає на себе увагу той факт, що на тлі застосування тіотриазоліну маса тварин була більше збереженою, ніж після внутрішньошлункової оксигенотерапії ( $p_1 < 0,05$ ), а після поєднання досліджуваних методів корекції маса тварин зростала ( $p_1 < 0,01$ ,  $p_2 < 0,10$ ).

Таблиця 5.1

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

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

Примітки. Тут і в інших таблицях розділу 5:

1. \* – результат достовірний стосовно групи тварин із гепатитом (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ );

2.  $p_1$  – достовірність відмінностей порівняно із групою тварин, корегованих внутрішньошлунковою оксигенотерапією;

3.  $p_2$  – достовірність відмінностей порівняно із групою тварин, корегованих тіотриазоліном.

Маса печінки ставала достовірно меншою, порівняно із тваринами з

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

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

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

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

У свою чергу, активність лужної фосфатази теж знижувалася в умовах корекції: після тіотриазоліну – на 20,9 % ( $p < 0,01$ ), що практично не



відрізнялося від аналогічної на тлі внутрішньошлункової оксигенотерапії ( $p_1 > 0,05$ ). Поєднане застосування досліджуваних методів зумовлювало ще більш низький рівень активності ЛФ у сироватці крові: на 35,8 %, порівняно із групою тварин, які не підлягали лікуванню ( $p < 0,001$ ), на 22,6 %, порівняно із тваринами із внутрішньошлунковою оксигенотерапією ( $p_1 < 0,001$ ), та на 18,9 %, порівняно із тваринами, які отримували тіотриазолін ( $p_2 < 0,01$ ).

Масовий коефіцієнт печінки внаслідок досліджуваних методів корекції знижувався (рис. 5.2). На тлі тіотриазоліну даний показник був меншим, порівняно із несанованими тваринами на 10,3 % ( $p < 0,05$ ); після поєданого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенотерапії – на 21,8 % ( $p < 0,01$ ).

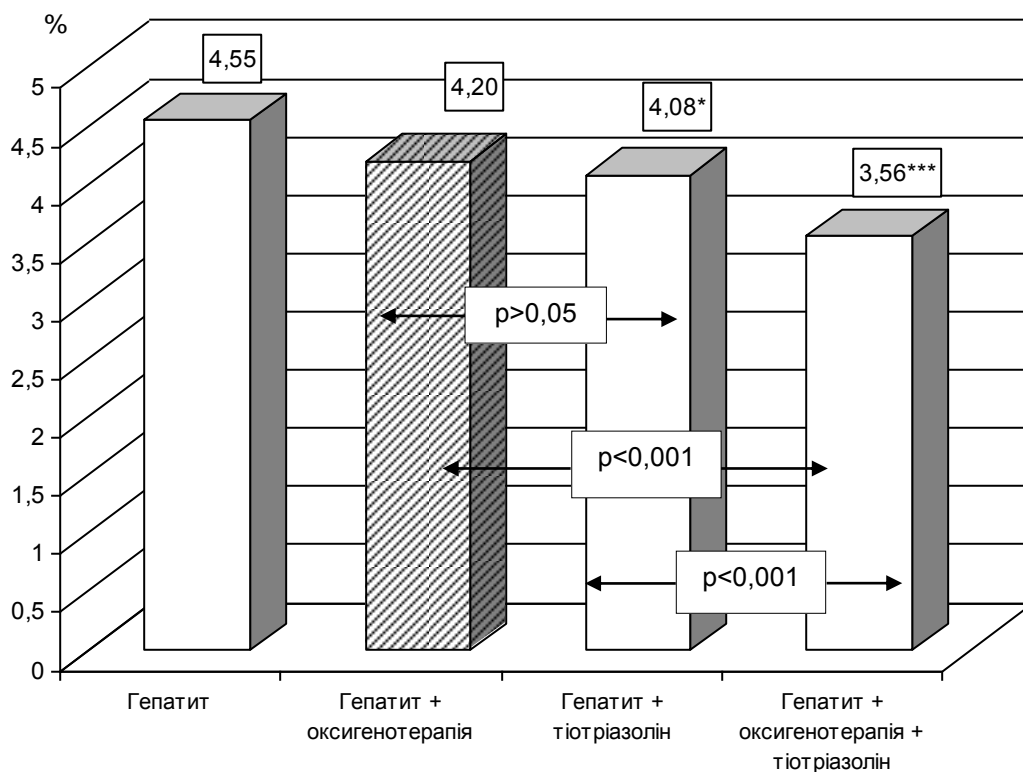


Рис. 5.2. Відхилення показників масового коефіцієнта печінки під впливом різних методів корекції гострого токсичного гепатиту.

Примітка. Тут і на рисунку 5.3: \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  стосовно групи з гепатитом.

Між групами тварин, яким застосовували оксигенотерапію та тіотриазолін, статистично значущих відмінностей за величиною масового

коефіцієнта печінки не спостерігали ( $p>0,05$ ). Разом з тим, поєднане лікування зумовлювало менший масовий коефіцієнт печінки, порівняно з іншими методами корекції: внутрішньошлунковою оксигенотерапією – на 15,2 % ( $p<0,001$ ), введенням тіотриазоліну – на 12,7 % ( $p<0,001$ ).

Вміст глікогену в тканині печінки (рис. 5.3) на тлі досліджуваних методів лікування підвищувався. Так, після застосування тіотриазоліну він був більшим на 47,4 % ( $p<0,001$ ), порівняно із тваринами, які не підлягали корекції, а також достовірно вищим, порівняно із тваринами, яким проводили внутрішньошлункову оксигенацію (на 30,2 %,  $p<0,01$ ).

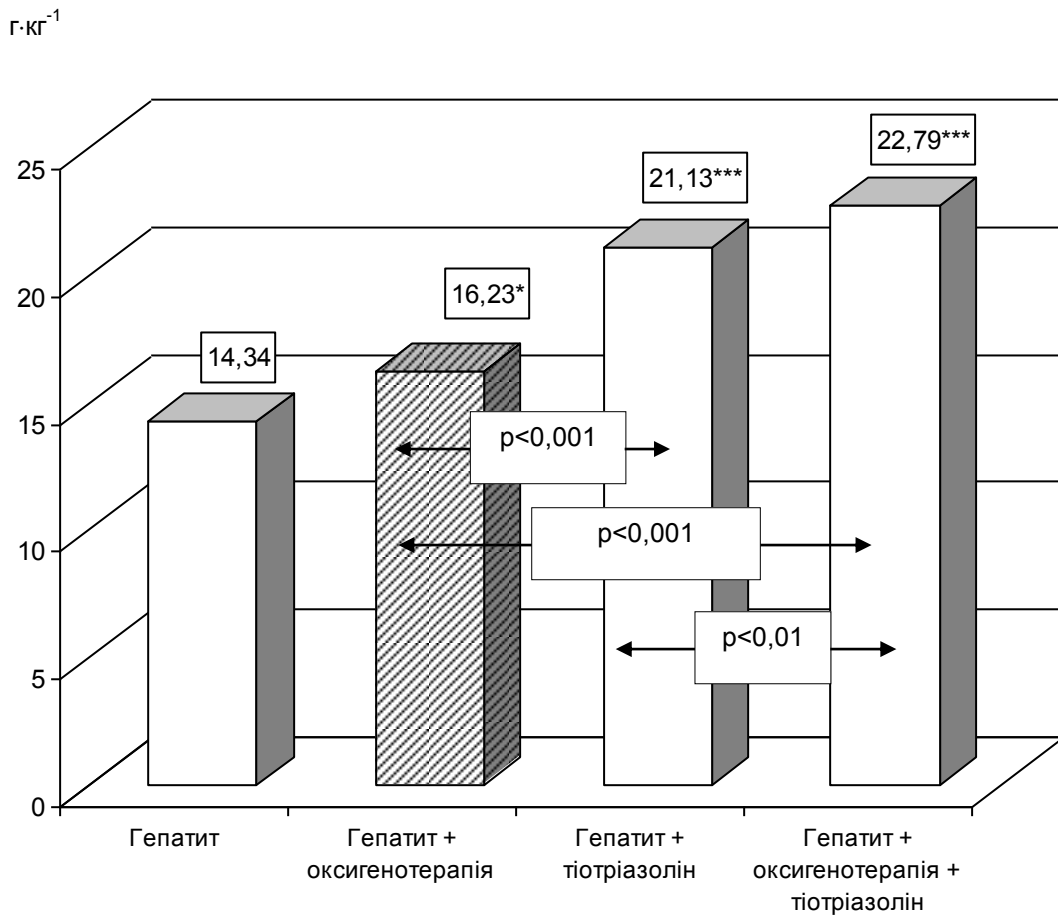


Рис. 5.3. Відхилення вмісту глікогену в печінці під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенотерапії гострого токсичного гепатиту.

Після комбінованого лікування ефект виявився найбільшим. Досліджуваний показник на 58,9 % перевищував групу тварин, які не підлягали корекції, на 40,4 % – групу тварин з оксигенотерапією, на 7,9 % –

групу тварин із тіотриазоліном ( $p < 0,001$ ).

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

Таким чином, застосування тіотриазоліну проявляє вищий гепатопротекторний ефект, ніж внутрішньошлункова оксигенотерапія за показниками кінцевої маси тіла, а вміст білка, активність АлАТ і АсАТ у сироватці крові, вміст глікогену в тканині печінки є ідентичним за активністю у сироватці крові ЛФ та масовим коефіцієнтом печінки. Поєднання обох методів корекції за більшістю із наведених показників володіє найвищим гепатопротекторним ефектом, за винятком вмісту в сироватці крові загального білка та активністю АлАТ, ефективність корекції за якими є ідентичною, як і після застосування самого тіотриазоліну. На тлі поєднаної терапії настає нормалізація в сироватці крові вмісту загального білка, активностей амінотрансфераз, масового коефіцієнта печінки та відмічають тенденцію до нормалізації вмісту глікогену в печінці

5.2. Зміни показників пероксидного окиснення та антиоксидантного захисту тварин з гострим токсичним гепатитом під впливом поєднання внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну

Отримані результати дослідження відображені у таблиці 5.2. Після застосування досліджуваних методів корекції вміст у крові первинних і вторинних продуктів ПОЛ був істотно нижчим, ніж у тварин групи контролю. Так, вміст у сироватці крові ДК після застосування тіотриазоліну виявився на 45,2 % меншим, ніж у групі некорегованих тварин ( $p < 0,001$ ) та на 21,7 % більшим, ніж у тварин, яким проводили оксигенотерапію ( $p_1 < 0,001$ ).

Таблиця 5.2

**Вплив різних методів корекції гострого токсичного гепатиту на показники ПОЛ та антиоксидантного захисту ( $M \pm m$ )**

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигено- терапія (n=8)	Гепатит + тіотриазолін (n=9)	Гепатит + оксигено- терапія + тіотриазолін (n=10)
1	2	3	4	5
ДК, мкмоль·л <sup>-1</sup>	12,29±0,69	5,53±0,14 <sup>***</sup>	6,73±0,13 <sup>***</sup> $p_1 < 0,001$	5,89±0,10 <sup>***</sup> $p_1 < 0,10$ $p_2 < 0,001$
ТК, мкмоль·л <sup>-1</sup>	9,19±0,49	5,61±0,17 <sup>***</sup>	5,83±0,14 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$	4,53±0,16 <sup>***</sup> $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·л <sup>-1</sup>	7,88±0,23	2,58±0,16 <sup>***</sup>	4,60±0,10 <sup>***</sup> $p_1 < 0,001$	3,88±0,06 <sup>***</sup> $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
СОД, ум.од.мг <sup>-1</sup>	0,301±0,011	0,105±0,006 <sup>***</sup>	0,073±0,003 <sup>***</sup> $p_1 < 0,001$	0,060±0,004 <sup>***</sup> $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Каталаза, мкат·л <sup>-1</sup> ,	0,149±0,008	0,084±0,014 <sup>***</sup>	0,094±0,003 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$	0,063±0,004 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$

Продовження табл. 5.2

1	2	3	4	5
ЦП, мг·л <sup>-1</sup>	17,93±0,44	9,41±0,35 <sup>***</sup>	13,90±0,60 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001	13,05±0,46 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
SH-групи, ммоль·кг <sup>-1</sup>	0,22±0,02	0,32±0,02 <sup>**</sup>	0,41±0,02 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01	0,46±0,02 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,10

Після поєднаного застосування цих методів величина досліджуваного показника знаходилася на рівні показників у тварин, які отримували оксигенотерапію, та на 52,1 % була нижчою від групи тварин, які не підлягали корекції (p<0,001), а також на 12,5 % меншою, ніж у групі тварин із застосуванням тіотриазоліну (p<sub>2</sub><0,001).

Вміст у сироватці крові ТК теж знижувався. Після введення тіотриазоліну він знаходився на рівні показника у тварин, яким проводили оксигенотерапію (p<sub>1</sub>>0,05) та на 36,6 % був меншим, ніж у групі тварин, які не підлягали корекції. Внаслідок поєднаного застосування досліджуваних методів лікування вміст у сироватці крові триєнових кон'югат був найнижчим: на 19,2 %, порівняно із групою тварин, якій проводили оксигенотерапію (p<sub>1</sub><0,001), та на 22,3 %, порівняно із групою, якій вводили тіотриазолін (p<sub>2</sub><0,001).

Позитивний вплив досліджуваних методів корекції позначився й на вмісті у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ. На тлі тіотриазоліну вміст цих речовин знижувався, порівняно із нелікованими тваринами на 46,6 % (p<0,001), що було статистично достовірно більшим, ніж після оксигенотерапії ( на 11,6 %, p<sub>1</sub><0,01). Поєднання обох методів корекції супроводжувалося найбільшим ефектом. Порівняно із тваринами з несанованим гепатитом величина показника знижувалася більше ніж у 2 рази (p<0,001) й мала тенденцію до меншої величини, порівняно із групою, якій проводили оксигенотерапію (p<sub>1</sub><0,10). Порівняно із тваринами, яким вводили тільки тіотриазолін, результат виявився меншим на 15,6 % (p<sub>2</sub><0,01).

Активність ферментної ланки антиоксидантного захисту: СОД

тканини печінки і каталази сироватки крові на тлі корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту принципово відрізнялася від аналогічного після оксигенотерапії. Якщо введення кисню зумовлювало зростання цього ферменту, то тіотриазолін сприяв меншій його активності. Порівняно із нелікованими тваринами активність СОД була меншою на 75,4 % ( $p < 0,001$ ), каталази – на 36,9 % ( $p < 0,001$ ). Поєднання обох методів корекції сприяло ще більшому зниженню досліджуваних ферментів – СОД на 80,1 % ( $p < 0,001$ ), каталази – на 57,7 % ( $p < 0,001$ ). Величини цих показників також виявилися статистично достовірно меншими, порівняно із групами, в яких оксигенотерапію та тіотриазолін застосовували окремо.

Ознакою корегувального ефекту було й зниження вмісту в сироватці крові ЦП. Після введення тіотриазоліну величина досліджуваного показника була меншою, порівняно із групою нелікованих тварин на 22,5 % ( $p < 0,001$ ), проте на 47,7 % більшою, ніж у групі тварин, яким застосовували оксигенотерапію ( $p_1 < 0,001$ ). В результаті поєднання обох методів корекції вміст у сироватці крові ЦП був аналогічним як і у групі тварин, яким призначали тіотриазолін ( $p_2 > 0,05$ ), та на 27,2 % меншим, ніж у групі тварин, які не підлягали лікуванню ( $p < 0,001$ ), і на 38,7 % більшим, ніж у групі тварин з оксигенотерапією ( $p_1 < 0,001$ ).

Застосування тіотриазоліну в корекції гострого токсичного гепатиту сприяло збільшенню вмісту в тканині печінки SH-груп. Порівняно із тваринами, які не підлягали санації, – на 86,4 % ( $p < 0,01$ ), із тваринами, яким проводили оксигенотерапію, – на 28,1 % ( $p_1 < 0,01$ ). Поєднання обох методів корекції сприяло сумарному ефекту – ще більшому зростанню вмісту в тканині печінки SH-груп: порівняно із тваринами, які не підлягали лікуванню, – понад у 2 рази ( $p < 0,001$ ), із тваринами, яким проводили оксигенотерапію, – на 43,8 % ( $p_1 < 0,001$ ), після введення тіотриазоліну – на 12,2 % ( $p_2 < 0,10$ ).

Порівнюючи отриманий результат від поєднаного застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну із контрольною групою, з'ясувалося, що

більшість показників нормалізувалася й статистично достовірно не відрізнялася від аналогічного у тварин групи контролю. Виняток склала активність у сироватці крові каталази, яка у лікованих тварин, була вищою, ніж у тварин контрольної групи. Звертає на себе увагу той факт, що за такими показниками, як вміст у крові первинних і вторинних продуктів ПОЛ, відмічали нормалізацію й від самої оксигенотерапії.

Таким чином, застосування одного лише тіотриазоліну в умовах корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту супроводжувалося поліпшенням більшості досліджуваних показників ПОЛ та антиоксидантного захисту. Показники антиоксидантного захисту в цих експериментальних умовах більше наближалися до норми, порівняно із застосуванням монооксигенотерапії, проте останній метод виявився ефективнішим за зниженням інтенсивності ПОЛ. Поєднання цих методик корекції зумовило найкращий ефект із нормалізацією більшості показників.

5.3. Відхилення показників гуморального імунітету тварин з гострим токсичним гепатитом під впливом комбінації внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну

На тлі застосування тіотриазоліну вміст у крові ЦІК істотно знижувався, порівняно із нелікованими тваринами – на 22,6 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 5.3). Ще більше зменшення цього показника відбувалося в умовах поєднаного застосування корегувальних чинників – на 31,6 % ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 5.3

**Вплив різних методів корекції гострого токсичного гепатиту на показники гуморального імунітету (M±m)**

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигено- терапія (n=8)	Гепатит + тіотриазолін (n=9)	Гепатит + оксигено- терапія + тіотриазолін (n=10)
ЦіК, ум.од.	101,2±4,0	81,1±5,7*	78,3±3,7** p <sub>1</sub> >0,05	69,2±2,5*** p <sub>1</sub> <0,10 p <sub>2</sub> <0,10
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	0,150±0,002	0,111±0,006***	0,132±0,004** p <sub>1</sub> <0,05	0,127±0,005** p <sub>1</sub> <0,10 p <sub>2</sub> >0,05
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	0,759±0,041	0,528±0,029***	0,512±0,009*** p <sub>1</sub> >0,05	0,458±0,011*** p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	7,598±0,258	6,448±0,218**	5,767±0,240*** p <sub>1</sub> <0,10	4,579±0,091*** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Слід відмітити, що за ефективністю впливу на вміст ЦіК усі досліджувані методи лікування виявилися практично однаковими, проте на тлі їх поєднаного застосування відмічали тенденцію до меншої величини порівняно із окремим їх застосуванням (p<sub>1-2</sub><0,10).

Вміст у сироватці крові Ig A на тлі корекції тіотриазоліном зменшувався на 12,0 % (p<0,01), після поєднаного застосування цього препарату та оксигенотерапії – на 15,3 % (p<0,01). Звертає на себе увагу той факт, що зниження досліджуваного показника виявилось найбільшим на тлі оксигенотерапії й було статистично достовірним, порівняно із групою, яка отримувала тіотриазолін (на 15,9 %, p<sub>1</sub><0,05). Цей показник мав тенденцію до меншої величини, порівняно із групою, де впроваджувалось поєднане застосування досліджуваних методів корекції (p<sub>1</sub><0,10). Рівень Ig A у сироватці крові після застосування тіотриазоліну та його поєднання з оксигенотерапією виявився практично однаковим і статистично достовірно



не відрізнявся ( $p_2 > 0,05$ ).

Вміст у сироватці крові Ig G після всіх методів лікування статистично достовірно знижувався ( $p < 0,001$ ). Як оксигенотерапія, так і введення тіотриазоліну зумовлювали практично однаковий рівень цього показника ( $p_1 > 0,05$ ). Проте поєднане застосування досліджуваних методів корекції зумовлювало статистично достовірно меншу величину вмісту Ig G у сироватці крові, порівняно із оксигенотерапією (на 13,3 %,  $p_1 < 0,05$ ) та введенням тіотриазоліну (на 10,5 %,  $p_2 < 0,01$ ).

Рівень Ig M у сироватці крові на тлі досліджуваних методів корекції також знижувався ( $p < 0,01-0,001$ ). Застосування тіотриазоліну сприяло тенденції до зменшення величини досліджуваного показника порівняно із оксигенотерапією (на 10,6 %,  $p_1 < 0,10$ ). Після поєданого застосування досліджуваних методів вміст у сироватці крові Ig M був найменшим і статистично вірогідним порівняно лише із самою оксигенотерапією (на 29 %,  $p_1 < 0,001$ ) та застосуванням лікування тіотриазоліном (на 20,6 %,  $p_2 < 0,001$ ).

Порівняння показників гуморального імунітету після поєданого застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну з показниками контрольної групи тварин показало, що вміст у сироватці крові Ig A та Ig G в умовах корекції нормалізувався, інші показники перевищували рівень у групі контрольних тварин.

Таким чином, в умовах застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну в лікуванні гострого тетрахлорметанового гепатиту відмічали статистично достовірне поліпшення показників гуморального імунітету. У більшості з них ефективність цих методів корекції була практично однаковою. Виняток склав лише вміст у сироватці крові Ig A, що після оксигенотерапії зменшувався більш виражено, аніж після застосування тіотриазоліну. Поєдане використання цих методів лікування сприяло більшому зниженню досліджуваних показників, причому, якщо за вмістом у сироватці крові ЦК та Ig A відмічають лише тенденцію, то за вмістом у сироватці крові Ig G та Ig M статистично достовірну відмінність.

5.4. Особливості показників ендогенної інтоксикації тварин з гострим токсичним гепатитом під впливом комбінації внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну

На тлі поєднаного застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну відмічали найбільший ефект за рівнем ендогенної інтоксикації (табл. 5.4). Так, вміст у крові МСМ<sub>254</sub> був меншим, ніж у групі тварин, які не підлягали медикаментозній корекції, на 14,0 % ( $p < 0,05$ ), МСМ<sub>280</sub> – на 31,5 % ( $p < 0,01$ ), ЕП – на 41,2 % ( $p < 0,001$ ). Слід відмітити, що вміст у крові МСМ<sub>254</sub> та ЕП виявив також істотно нижчим, ніж у групах тварин, які отримували монооксигенотерапію та самий тіотриазолін: за вмістом МСМ<sub>254</sub> – відповідно на 8,2 і 6,2 % ( $p_{1-2} < 0,05$ ); за ЕП – відповідно на 25,8 і 22,9 % ( $p_{1-2} < 0,01$ ). У свою чергу, вміст у крові фракції МСМ<sub>280</sub> після поєднаного застосування досліджуваних корегувальних чинників був аналогічним як і після введення тіотриазоліну ( $p_2 > 0,05$ ), проте достовірно меншим, ніж після оксигенотерапії (на 20,0 %,  $p_1 < 0,001$ ).

Таблиця 5.4

**Показники ендогенної інтоксикації під впливом різних методів корекції  
гострого токсичного гепатиту ( $M \pm m$ )**

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигено- терапія (n=8)	Гепатит + тіотриазолін (n=9)	Гепатит + оксигено- терапія + тіотриазолін (n=10)
1	2	3	4	5
МСМ <sub>254</sub> , ум.од.	0,493±0,021	0,462±0,011	0,452±0,008 $p_1 > 0,05$	0,424±0,010* $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Продовження табл. 5.4

1	2	3	4	5
MCM <sub>280</sub> , ум.од.	0,647±0,063	0,568±0,017	0,452± 0,021 <sup>**</sup> p <sub>1</sub> <0,001	0,443± 0,024 <sup>**</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
ЕП, %	61,2±2,1	48,5±2,7 <sup>**</sup>	46,7±1,5 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	36,0±2,2 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01

Порівнюючи отримані результати із показниками контрольної групи тварин, з'ясувалося, що поєднана терапія зумовлювала нормалізацію у крові вмісту МСМ різних фракцій, разом з тим, як рівень ЕП продовжував залишатися статистично достовірно більшим (на 45,7 %, p<0,01).

Таким чином, застосування з метою терапії гострого тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліну супроводжувалося істотним зниженням, порівняно із нелікованими тваринами, вмісту в крові фракції МСМ<sub>280</sub> та ЕП. За величиною фракції МСМ<sub>280</sub> отриманий результат виявився ефективнішим, ніж оксигенотерапія. Поєднане застосування обох методів лікування зумовлювало виражений позитивний ефект за усіма досліджуваними показниками, причому за вмістом у крові МСМ<sub>254</sub> та ЕП результат був істотно кращим, ніж після монотерапії киснем чи введенням тіотриазоліну.

5.5. Показники жовчоутворювальної функції печінки тварин із гострим токсичним гепатитом в поєднанні внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну

Під впливом тіотриазоліну вміст загальних жовчних кислот у жовчі тварин, уражених тетрахлорметаном, істотно збільшувався, порівняно із тваринами, які не підлягали лікуванню, – на 19,4 % (p<0,01); порівняно із тваринами, яким виконували внутрішньошлункову оксигенотерапію, – на 12,0 % (p<sub>1</sub><0,01) (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

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

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

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

Поєднане застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну супроводжувалося вираженим корегувальним ефектом. Так, вміст у жовчі загальних жовчних кислот, порівняно із нелікованими тваринами, був вищим на 31,1 % (p<0,001); тваринами з оксигенотерапією – на 23,0 % (p<sub>1</sub><0,01) та мав тенденцію до збільшення, порівняно із тваринами, яким

вводили тіотриазолін (на 9,8 %,  $p_2 < 0,10$ ). Також вищим після поєднаної терапії виявився вміст у жовчі прямого білірубіну (на 19,3 %, порівняно із тваринами, які не підлягали медикаментозній корекції ( $p < 0,05$ ), та нижчим – непрямого білірубіну – на 13,6 % ( $p < 0,05$ ). Внаслідок цього, поєднана терапія зумовлювала вищий рівень холато-холестеролового співвідношення (на 34,0 %,  $p < 0,01$ ) та ступеня кон'югації білірубіну (на 14,2 %,  $p < 0,01$ ).

Порівнюючи отриманий результат із результатом у тварин контрольної групи, можна констатувати, що під впливом поєднаного лікування відмічали нормалізацію 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 тварин, які не підлягали медикаментозній корекції, та тварин, яким проводили оксигенотерапію. Поєднана терапія сприяє нормалізації усіх досліджуваних показників.

5.6. Зміни показників жовчовидільної функції печінки тварин з гострим токсичним гепатитом під впливом поєднаної внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну

На тлі тіотриазоліну відмічали істотне збільшення швидкості жовчовиділення, порівняно із тваринами, які не отримували лікування, – на 32,2% ( $p < 0,001$ ) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

**Вплив різних методів корекції гострого токсичного гепатиту.  
Відхилення показників жовчовидільної функції печінки під впливом  
поєднаної внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну (M±m)**

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигено- терапія (n=8)	Гепатит + тіотриазо- лін (n=7)	Гепатит + оксигено- терапія + тіотриазолін (n=9)
Швидкість жовчо- виділення, мл·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	1,512±0,027	1,770± 0,053 <sup>***</sup>	1,999± 0,057 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,05	2,104± 0,054 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
Швидкість екскре- ції загальних жовчних кислот, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	4,127±0,165	5,169± 0,246 <sup>**</sup>	6,519± 0,284 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01	7,546± 0,394 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,10
Швидкість екскре- ції холестеролу, мг·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	0,379±0,025	0,462± 0,025 <sup>*</sup>	0,581± 0,017 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01	0,524± 0,025 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,10
Швидкість екскре- ції загального білірубіну, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	140,8±4,8	173,1±6,5 <sup>**</sup>	197,5±4,5 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01	205,5±9,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Швидкість екскре- ції прямого білі- рубіну, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	77,4±3,6	97,4±4,7 <sup>**</sup>	118,3±6,0 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,05	129,5±8,9 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
Швидкість екскре- ції непрямого білірубіну, мкмоль·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	63,4±1,7	75,7±2,3 <sup>***</sup>	79,2±4,0 <sup>**</sup> p <sub>1</sub> >0,05	76,0±4,4 <sup>*</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

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 білірубіну 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 змінам досліджуваних показників у напрямку їх нормалізації. Причому, за більшістю з них у цій групі відмічали статистично достовірні відмінності, порівняно із групою, в якій застосовували лише оксигенотерапію, та тенденція до покращення за величинами швидкості екскреції загальних жовчних кислот і холестеролу, порівняно із групою тварин, яким вводили лише тіотриазолін.

Порівнюючи отримані результати із показниками у тварин групи контролю, з'ясувалося, що поєднане семиденне застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну зумовлювало нормалізацію досліджуваних показників, разом з тим, як окреме використання тіотриазоліну статистично достовірно відрізнялося від показників у тварин контрольної групи.

Таким чином, введення тіотриазоліну зумовлювало істотне поліпшення показників жовчовидільної функції печінки, яке перевищувало аналогічні на тлі оксигенотерапії, проте не досягало рівня у тварин контрольної групи. Після семиденного поєданого застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну відмічали нормалізацію досліджуваних показників.

На основі отриманих результатів були сформульовані такі проміжні висновки:

1. Застосування тіотриазоліну проявляє кращий гепатопротекторний ефект, ніж внутрішньошлункова оксигенотерапія за показниками кінцевої маси тіла, вмісту білка та активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові. Вміст глікогену в тканині печінки є ідентичним за активністю у сироватці крові ЛФ та масовим коефіцієнтом печінки. Поєднання обох методів корекції за більшістю із наведених показників володіє найвищим гепатопротекторним ефектом за винятком вмісту в сироватці крові загального білка та активністю АлАТ, ефективність лікування за якими є ідентичною, як і після застосування самого тіотриазоліну. На тлі поєднаної терапії настає нормалізація в сироватці крові вмісту загального білка, активностей амінотрансфераз, масового коефіцієнта печінки та відмічають тенденцію до нормалізації вмісту глікогену в печінці.

2. Застосування одного лише тіотриазоліну в умовах корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту супроводжувалося поліпшенням більшості досліджуваних показників ПОЛ та антиоксидантного захисту. Показники антиоксидантного захисту в цих експериментальних умовах більше наближалися до норми, порівняно із застосуванням монооксигенотерапії, проте останній метод є ефективнішим за рівнем зниження інтенсивності ПОЛ. Поєднання обох методик корекції зумовлює найкращий коригувальний ефект, про що свідчить нормалізація більшості показників.

3. Застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну для лікування гострого тетрахлорметанового гепатиту покращує показники гуморального імунітету. За більшістю з них ефективність цих методів корекції є однаковою, виняток становить вміст у крові Ig A, який після оксигенотерапії зменшувався більш виражено, ніж після застосування тіотриазоліну. Поєднання обох методів терапії сприяє інтенсивнішому зниженню досліджуваних показників, причому, якщо за вмістом у сироватці крові ЦК та Ig A відмічають лише тенденцію, то за вмістом у сироватці крові Ig G та Ig M – статистично достовірну відмінність.

4. Застосування з метою лікування гострого тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліну супроводжувалося істотним зниженням, порівняно з некорегованими тваринами, вмісту в крові фракції MCM<sub>280</sub> та ЕІІ. За величиною фракції MCM<sub>280</sub> отриманий результат виявився ефективнішим, ніж оксигенотерапія. Поєднане застосування досліджуваних методів зумовлювало виражений позитивний ефект за усіма досліджуваними показниками, причому за вмістом у крові MCM<sub>254</sub> та ЕІІ результат виявився істотно кращим, ніж після монотерапії киснем чи введенням тіотриазоліну.

5. В умовах корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліном істотно покращується утворення холатів у жовчі, порівняно із групами несанованих тварин та тварин, яким проводили оксигенотерапію. Поєднана терапія сприяє нормалізації усіх досліджуваних показників.

6. Введення тіотриазоліну зумовлювало істотне поліпшення показників



жовчовидільної функції печінки, яке перевищувало аналогічні на тлі оксигенотерапії, проте не досягало рівня у тварин контрольної групи. Після семиденного поєднаного застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну відмічали нормалізацію досліджуваних показників.

Наведені у розділі результати опубліковані у статті [243].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Гіпоксія належить до одного з ключових механізмів розвитку більшості патологічних процесів. Особливе місце вона займає в патології печінки. Як свідчать дані багатьох авторів, печінка належить до тих унікальних органів, в якій анатомічно закладена можливість недостатнього постачання кисню, особливо у третій зоні ацинуса [49, 50]. Це підтверджується в умовах патології цього органа. Як видно з гістологічних препаратів, на тлі токсичного ураження печінки ушкодження має найчастіше центролобулярну локалізацію, торкаючись гепатоцитів перивенозної зони [54–59].

З метою лікування токсичних гепатитів традиційно застосовують гепатопротектори [6–9]. До них належать рослинні поліфенольні засоби та препарати “есенціальних” фосфоліпідів, які поліпшують та відновлюють функції клітинних мембран і забезпечують гальмування процесу руйнування клітин, пригнічують активність вільнорадикального окиснення і сприяють посиленню антиоксидантного захисту організму [10, 11], сприяючи таким чином одночасному подоланню патогенних механізмів, зумовлених 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 ряду авторів, така можливість існує завдяки ентеральній та внутрішньошлунковій оксигенації [165–167]. У цих умовах, як свідчать дослідження ряду авторів, настає артеріалізація венозної крові й збільшується надходження кисню до печінки. Однак після припинення подачі кисню сатурація крові, що відтікає від шлунка, швидко повертається до вихідного рівня, й саногенний вплив кисню припиняється.

Низку позитивних ефектів після внутрішньошлункової оксигенації було отримано завдяки розробці методу тривалої шлункової оксигенації, коли кисень надходить у шлунок через тонкий зонд тривалий час (декілька годин) [12, 13]. Автори вперше довели, що безперервне та тривале введення у шлунок молекулярного кисню з об'ємною швидкістю  $0,1 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$  є безпечним та ефективним засобом попередження гіпоксичного ураження тканини шлунка. Ними не спостерігалися ознаки токсичного ураження киснем, а відмічався виражений саногенний ефект у комплексному лікуванні хворих із неускладненою пептичною виразкою [14, 15], із пенетруючою виразкою [16–18], із пептичною виразкою, ускладненою кровотечею [19], на тлі пептичної виразки, ускладненої прободінням [20, 21], а також в експериментах на щурах зі стресовою виразкою шлунка [22, 23].

У доступній літературі небагато даних про те, як впливає посилене надходження кисню на функціональний стан печінки як у нормі, так і в умовах розвитку гепатиту. Серед науковців побутує думка про можливий токсичний ефект кисню [24], який в умовах патології печінки може нагадувати реперфузійний синдром. Така небезпека не позбавлена патофізіологічного сенсу, оскільки на тлі гострого ураження печінки тетрахлорметаном завдяки утворенню трихлорметилового радикала інтенсифікується перекисне окиснення фосфоліпідів мембран, насамперед ендоплазматичної. При цьому в цитоплазмі гепатоцитів знижується вміст глікогену, зростає рівень  $\text{Ca}^{2+}$ , збільшуються концентрації ліпопротеїдів і тригліцеридів, підвищується активність лізосомальних ферментів. У мікросомальній фракції печінки зменшується вміст цитохрому Р-450, НАДФ-цитохром-с-редуктази, глюкозо-6-фосфатази і монооксигеназ, які беруть участь у метаболізмі ксенобіотиків. У мітохондріях знижується активність NAD- і FAD-залежних дегідрогеназ, зменшується кількість цитохрому С. У плазматичних мембранах істотно знижується активність  $\text{Na}^{+}$ -,  $\text{K}^{+}$ - АТФази [244–246]. Збільшення надходження на цьому тлі кисню може призвести до посиленого утворення його активних форм зі ще більшою інтенсифікацією

ПОЛ та ушкодженням клітинних мембран [25, 26].

Ще одним аргументом стосовно обережного застосування кисню в умовах введення саме тетрахлорметану є той факт, що підвищення локальної концентрації кисню у тканинах може призвести до перетворення трихлорметилового радикала в значно більш активний радикал  $\text{CCl}_3\text{O}_2\cdot$  [27]. Останній має здатність взаємодіяти із більшістю молекул гепатоцитів, у тому числі з ліпідами, утворюючи пероксидні дієнільні  $\text{R}\cdot$  і  $\text{RO}_2\cdot$ . Все вищесказане спонукало нас до одночасного дослідження впливу тривалої шлункової оксигенації в комбінації з метаболічною терапією.

На сьогодні метаболічна терапія належить до ключових напрямків боротьби з гіпоксією, ішемічним та реперфузійним синдромами. В основі їх механізму лежить недостатнє забезпечення тканин киснем, виснаження запасів макроергів, переключення гліколізу з аеробного на анаеробний шлях, підсилення внутрішньоклітинного ацидозу, дисфункція іонних насосних каналів, підвищення рівнів натрію, кальцію, зниження рівня калію в цитоплазмі клітин. Розбалансованість окисно-відновних процесів у мітохондріях призводить до необмеженого утворення вільних радикалів та інших агресивних чинників, які не лише ушкоджують клітинну мембрану гепатоцитів, але й ініціюють апоптоз [28–31].

Серед широкого спектра метаболічних препаратів нашу увагу привернув “Тіотриазолін” – вітчизняний препарат, що проявляє не тільки метаболічну дію, але й наділений багатьма рисами “ідеального” гепатопротектора [32–34]. Тіотриазолін є класичним антиоксидантом. Його антиішемічні властивості добре досліджені в умовах патології серця. Впливаючи на енергетичні процеси міокарда, він зменшує його потребу в кисні як основної патофізіологічної детермінанти ішемії міокарда. Окрім того, він стабілізує мембрану кардіоміоцитів, має виражену анаболічну спроможність.

За умов гіпоперфузії міокарда тіотриазолін ефективно вирівнює дисбаланс в системі аденінових нуклеотидів АТФ-АДФ-АМФ, запобігає швидкому виснаженню енергетичних ресурсів клітин та переходу їх метаболізму на

енергетично менш вигідний анаеробний шлях окиснення глюкози. За умов тканинної гіпоксії тіотриазолін ефективно корегує зміни в циклі Кребса. За здатністю знижувати рівень молочної, а також підвищувати вміст піровиноградної і яблучної кислот тіотриазолін втричі переважає пірацетам. Експериментально встановлено здатність тіотриазоліну зменшувати на 42 % зону ішемії й некрозу міокарда, що статистично вірогідно було вищим за застосування карнітину хлориду як визнаного антиоксиданта, і це справляло позитивний вплив на показники ішемічного ушкодження міокарда [247].

В умовах патології печінки було доказано, що тіотриазолін володіє антиоксидантними [248], імуномодулювальними [249] властивостями, здатний нормалізувати обмінні процеси [250, 251] та посилювати енергетичне забезпечення тканин печінки [249, 252]. Анаболічний вплив, пригнічення інтенсивності ПОЛ і цитолізу вважають основними відмінними позитивними рисами тіотриазоліну від решти гепатопротекторів [253].

Тому метою нашої роботи стало з'ясувати роль гіпоксії в патогенезі гострого тетрахлорметанового гепатиту та патогенетично обґрунтувати комбіноване застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації і метаболічної терапії в його корекції.

Для реалізації поставленої мети перед нами виникло завдання: дослідити динаміку кисневого обміну та співставити його з функціональним станом у тварин в умовах гострого ураження печінки тетрахлорметаном.

У тварин викликали експериментальний токсичний гепатит внутрішньошлунковим одноразовим введенням 50 % олійного розчину  $CCl_4$  у дозі 0,2 мл на 100 г маси чистої речовини. Піддослідних тварин поділили на чотири групи, яких обстежували через 12; 24; 36 і 48 год після моделювання досліджуваної патології. Під внутрішньом'язовим кетаміновим наркозом (4–6 мг на кг маси) визначали сатурацію крові в стегновій та портальній венах, досліджували споживання тваринами кисню, в гомогенатах печінки визначали концентрацію ТБК-активних продуктів ПОЛ та вміст SH-груп, у

сироватці крові встановлювали вміст ДК і ТК, активність СОД, КТ, а також активності АлАТ та АсАТ.

Експерименти показали, що у тварин контрольної групи сатурація крові киснем у стегновій та ворітній венах була практично однаковою. Після введення тетрахлорметану в стегновій вені сатурація киснем зростала, у ворітній, навпаки, зменшувалася, що через 48 год ставало статистично достовірним стосовно контролю. Протягом усього терміну спостереження сатурація киснем ворітної вени виявилася істотно нижчою, ніж стегнової. Це можна пояснити пришвидшенням метаболізму в органах шлунково-кишкового тракту в умовах патології травної системи, порівняно з таким у м'язах стегна, які під час експерименту знаходились у стані спокою. Очевидно, подібне й зумовило статистично достовірно більше поглинання кисню через 24; 36 і 48 год після введення тетрахлорметану в уражених тварин, ніж через 12 год.

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

У відповідь на введення тетрахлорметану наставало істотне відхилення маркерних ферментів цитолізу, показників ПОЛ та антиоксидантного захисту. Виявлено стійку закономірність, яка полягала в тому, що в динаміці інтоксикації тетрахлорметаном спостерігали два піки зростання активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові та досліджуваних первинних і вторинних продуктів ПОЛ – через 24 і 48 год. При цьому амплітуда відхилень досліджуваних показників виявилася істотно більшою через 24 год після введення токсиканта, ніж через 48 год.

Характерною рисою динаміки вмісту в сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ було зниження до рівня у групі контрольних тварин через 12 і 36 год після введення тетрахлорметану.

У відповідь на введення тетрахлорметану активність СОД гомогенату

печінки та каталази сироватки крові зростали з першим піком також через 24 год і другим, нижчим – через 48 год. Вміст у гомогенаті печінки SH-груп зростав через 24 год, проте у наступні терміни спостереження статистично достовірно знижувався не досягаючи показників у тварин групи контролю.

Таким чином, отримані дані є свідченням розвитку гіпоксичних процесів у порталній системі на тлі досліджуваної патології печінки, зростання ПОЛ та компенсаторної відповіді організму на цей процес у вигляді активації антиоксидантного захисту. На думку одного із авторитетних дослідників кисневого обміну П. Марино, зниження сатурації киснем крові ворітної вени може свідчити про зростання енергетичних процесів в органі, звідки відтікає кров, в даному випадку – в кишках [254]. Відомо, що при багатьох патологічних станах відбувається централізація кровообігу. В умовах розвитку патології печінки можна думати про збільшення печінкового кровотоку у відповідь на зростання функціонального навантаження на цей орган. Після деякої нормалізації функцій печінки через 36 год після ініціації захворювань ми спостерігали зростання енергетичного обміну в кишках і погіршення функцій печінки. Відомо, що на тлі печінкової недостатності, при погіршенні кровопостачання кишок в них відбувається активізація патологічної флори, збільшення кількості продуктів її життєдіяльності та зростання системної інтоксикації. Останні зменшуються на тлі активації дезінтоксикаційної функції печінки. Достовірне зниження насичення гемоглобіну киснем у крові ворітної вени означає погіршення доставки кисню до печінки, оскільки більша частина крові до цього органа потрапляє саме по системі ворітної вени. Це потребує додаткового навантаження на печінку, що супроводжується погіршенням показників, які характеризують її функціональний стан. Подібні процеси, більш виражені, відбуваються в органах при їх реперфузійному ушкодженні.

Можна припустити, що термін 36 год є критичним з точки зору наступного розвитку реперфузійного синдрому, що спонукало нас до застосування кисню з коригувальною метою раніше, а саме в терміні 24 год після

інтоксикації тетрахлорметаном. Ще швидше застосування кисню очевидно є менш оправдане, оскільки саме в цей період відбувається найінтенсивніший розпад тетрахлорметану в ендоплазматичному ретикулумі з утворенням трихлорметилового радикалу. Збільшення концентрації кисню у тканинах сприяло б утворенню більш агресивної сполуки  $CCl_3O_2\cdot$ .

Отже, проведені дослідження спонукало вибрати оптимальний термін проведення оксигенотерапії – 24 год з моменту ураження, а також дозволило сформулювати перший висновок: в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту (0,2 мл на 100 г маси) найбільші відхилення більшості показників, що характеризують кисневий обмін (сатурація і споживання кисню), пероксидне окиснення, антиоксидантний захист та функціональний стан печінки настають через 24 год після моделювання патології, через 36 год більшість показників змінюється в бік норми, а через 48 год знову погіршується з найбільшим (в 1,5 раза) зменшенням сатурації киснем крові ворітної вени ( $p < 0,001$ ).

Встановивши оптимальний термін проведення оксигенотерапії, виникло наступне завдання: вивчити вплив 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, у тканині печінки зменшувався вміст 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, збільшувалися активність СОД гомогенату печінки та каталази сироватки крові, істотно зменшувався вміст ЦП. 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, свідченням чого може бути зниження вмісту глікогену [255]. Крім цього, у тканині печінки збільшувався вміст активних форм кисню, на що вказувало зростання активності ключових ферментів, які їх деактивують: СОД і каталази. У свою чергу, активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту в здоровому організмі призводила, очевидно, до зниження вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Подібний феномен описав ряд авторів [256, 257].

Можна припустити, що зниження інтенсивності вільнорадикального окиснення біомембран збільшує їх жорсткість, знижує пластичність, що може призвести до зменшення її проникності. Саме цим можна пояснити зниження у сироватці крові активності АЛАТ і АсАТ, що є виключно внутрішньоклітинними ферментами й у випадку активації внутрішньоклітинного метаболізму збільшують свою активність.

Підтвердження припущення щодо зниження проникності мембран гепатоцитів є дані стосовно інтенсивності жовчовидільної функції печінки. Нами встановлено, що під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації відмічалася тенденція до зменшення швидкості жовчовиділення, достовірно знижувалася швидкість екскреції холатів та прямого білірубіну. Ці дані вказують на зниження проникності біліарного полюса гепатоцитів [258, 259]. Крім цього, ще одним підтвердженням цього феномену було зниження вмісту в сироватці крові ЦП – одного із гострофазових білків, який має потужний і стійкий до багатьох екстремальних впливів синтезувальний апарат [260].

Разом з тим, внутрішньошлункова оксигенація викликала вірогідне зниження у сироватці крові ЦІК, Іg А та Іg М та супроводжувалася вираженим зменшенням ендогенної інтоксикації, що можна пов'язати з інтенсифікацією окисно-відновних процесів у печінці, наявністю активних форм кисню, які прискорюють утилізацію антигенів та ендотоксинів.

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

Тому наступним нашим завданням стало: встановити механізми коригувальної ефективності внутрішньошлункової оксигенотерапії на тлі гострого токсичного гепатиту, викликаного тетрахлорметаном.

Експерименти показали, що в умовах змодельованого гострого тетрахлорметанового гепатиту в піддослідних тварин істотно зменшувалася у ході експерименту маса тіла, в сироватці крові знижувалися вміст загального білка, активності маркерних ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ) та холестазу (ЛФ), зростав масовий коефіцієнт печінки та суттєво знижувався в печінці вміст глікогену. В цих експериментальних умовах активувалося ПОЛ, що проявлялося накопиченням ДК, ТК та ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові, активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту, зокрема СОД і каталази, зростанням вмісту ЦП сироватки крові та виснаженням вмісту SH-груп гомогенату печінки. На тлі гострого токсичного гепатиту в сироватці крові істотно зростав вміст ЦІК та імуноглобулінів основних класів А, М та G, накопичувалися ендотоксини ( $MCM_{254}$ ,  $MCM_{280}$ ) та збільшувався ЕП. Відбувалося істотне порушення жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій печінки. Ці результати відповідають даним літератури щодо проявів токсичного ураження тетрахлорметаном [261, 262].

Під впливом внутрішньошлункової оксигенотерапії, порівняно із некоригованими тваринами, вищим у сироватці крові виявився вміст загального білка, нижчими активність маркерних ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ) та холестазу (ЛФ), суттєво більшим вміст глікогену в печінці. Маса тіла тварин на кінець експерименту та масовий коефіцієнт печінки практично не відрізнялися від такого у тварин, які не підлягали лікуванню. Слід відмітити, що досліджуваний метод корекції не викликав нормалізації жодного із досліджуваних показників.

Отримані результати свідчать про те, що семиденна внутрішньошлункова оксигенотерапія за більшістю із наведених показників мала корегувальний вплив. Можна припустити, що саногенні механізми, які відмічали на тлі застосування тривалої внутрішньошлункової 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 – менше вичерпування та, очевидно, більш раціональне використання глікогену в метаболічних процесах.

В основі цих явищ, найімовірніше, лежить істотне зниження інтенсивності вільнорадикального окиснення. На тлі тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії наставало достовірне відхилення досліджуваних показників у бік їх поліпшення. Відмічали нормалізацію вмісту в сироватці крові ДК, а вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ ставав нижчим, ніж у тварин контрольної групи. Спостерігали суттєве зниження, порівняно з некорегованими киснем тваринами, активності СОД тканини печінки та каталази сироватки крові, підвищувався рівень SH-груп у гомогенаті печінки, 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.

Якщо підійти до впливу токсину з позицій загального адаптаційного синдрому [99–101], то у відповідь на його дію відбувається адаптаційно-компенсаторна реакція, яка перебігає фазово. Спершу відбувається всмоктування токсину, більшість якого через 6 год переходить зі шлунка і кишок у жирове депо, печінку, мозок й, очевидно, зумовлює стадію тривоги загального адаптаційного синдрому.

Через 12 год, як показали наші експерименти, у тварин відмічали зменшення споживання кисню та зростання насичення гемоглобіну киснем в крові стегнової вени, що вказувало на пригнічення основного обміну та зниження

резистентності тварин. У цей момент метаболіти тетрахлорметану, ймовірно, зумовлювали виражений негативний вплив на біологічні мембрани ендоплазматичного ретикулула і мітохондрій зі зниження білкового синтезу та утворення макроергів, що, у свою чергу, здійснювало стимулювальний вплив з мобілізацією резервних можливостей організму. Свідченням цього є перший “пік” відхилень, який наставав через 24 год. У цей термін відмічали не тільки сукупність негативних відхилень, але й ознаки компенсації: зростання синтезу білків з вільними SH-групами, активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту, збільшення поглинання тваринами кисню. Саме в цей момент і в наступних 6 діб до печінки шляхом тривалої внутрішньошлункової оксигенації впродовж 8 год надходила артеріалізована венозна кров, яка, очевидно, здатна посилити захисні реакції організму. Як наслідок: знижувалася активність ПОЛ та активність ферментів антиоксидантного захисту, меншою мірою зменшувався вміст вільних SH-груп та активність у крові маркерних ферментів цитолізу та холестазу. Разом з тим, печінка не була спроможною утилізувати ендотоксини, вміст яких ( $MCM_{254}$ ,  $MCM_{280}$ ) суттєво не відрізнявся від такого у тварин, які не підлягали корекції. Цей факт, очевидно, підтверджує роль кишкового вмісту в формуванні ендогенної інтоксикації на тлі тетрахлорметанового гепатиту. Свідченням цього було зниження рівня сатурації крові ворітної вени, який ми відмічали через 48 год після інтоксикації, що вказувало на зростання поглинання кисню кишками, а отже, на стимуляцію в них обмінних процесів і порушення діяльності [263]. Яскравим підтвердженням цього припущення був виражений коригувальний вплив ентеросорбентів на стан печінки в умовах інтоксикацій різного походження [264–266]. В основі механізму їх дії насамперед лежить видалення токсинів, що знаходяться безпосередньо в просвіті кишок, та елімінація токсичних метаболітів з крові, що зменшує функціональне навантаження на печінку [267]. Звільняючи мембранні структури печінки від ендогенних метаболітів, ентеросорбенти тим самим посилюють здатність печінки знешкоджувати токсичні речовини [268].

Окрім того, в умовах внутрішньошлункової оксигенотерапії відмічали істотну нормалізацію показників гуморального імунітету, проте більшість з них не досягала рівня контрольної групи, за винятком Ig A, який ставав нижчим від контролю. Можна припустити, що в основі отриманого ефекту лежить збільшення можливості печінки експериментальних тварин щодо утилізації продуктів антигенної природи, які утворюються внаслідок метаболізму тетрахлорметану [269].

Ефективність кисневої терапії спостерігали й за показниками функціонального стану печінки – жовчовидільною функцією. Більшість досліджуваних показників жовчовидільної функції зростала, проте не досягала рівня як у тварин контрольної групи. Киснева терапія супроводжувалася поліпшенням 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 й стромально-паренхіматозні відношення, значно зростав відносний об'єм ушкоджених 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 пліпшувалися такі показники, як діаметр ядер гепатоцитів, стромально-паренхіматозні відношення, відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів, відносний об'єм двоядерних гепатоцитів, які ставали достовірно меншими від аналогічних групи некорегованих тварин, проте не досягали рівня контролю.

Гістологічно на тлі корекції внутрішньошлунковою оксигенотерапією ми спостерігали, що структура печінкових часточок була збереженою. Центральні вени практично не розширювались. Просвіти синусоїдів були звичайні, не містили еритроцитів. Балкова організація клітин була

збереженою. Структурно гепатоцити однотипні, цитоплазма – слабозернистою, еозинофільною. В окремих клітинах – явища гіаліново-краплинної дистрофії. Ядра переважно звичайних розмірів, хоча зустрічалися поля зору із ознаками каріопікнозу та каріолізису. Судини перипортальних трактів помірно розширювались, повнокровні. Міжчасточкові жовчні протоки дещо розширювались, проте не мали явищ холестазу.

Наявність запальних інфільтратів, у яких переважали лімфоцити, макрофаги та поодинокі плазматичні клітини і нейтрофільні лейкоцити, локалізувалися в периваскулярних просторах портальних трактів часом із формуванням лімфоїдних фолікулів із реактивними центрами, що може свідчити про розвиток портального гепатиту.

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

Наступним завданням нашої роботи стало визначити особливості перебігу тетрахлорметанового гепатиту в умовах поєданого застосування внутрішньошлункової оксигенотерапії у комбінації з тіотриазоліном.

В окремих групах тварин вивчали гепатопротекторну активність окремого застосування тіотриазоліну та його комбінації із тривалою внутрішньошлунковою оксигенотерапією впродовж семи днів. Корекцію розпочинали через 24 год після введення тетрахлорметану. Тіотриазолін вводили внутрішньочеревно в дозі  $9,07 \text{ мг}\cdot\text{кг}^{-1}$ , що відповідає середньодобовій дозі дорослої людини при парентеральному введенні [212].

Було встановлено, що застосування самого тіотриазоліну проявляло вищий гепатопротекторний ефект, ніж внутрішньошлункова оксигенотерапія за показниками: маса тіла в кінці експерименту, вміст білка та активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові, вміст глікогену в тканині печінки; було ідентичним за активністю у сироватці крові ЛФ та масовим коефіцієнтом печінки.

Поєднання обох методів лікування за більшістю із наведених показників володіло найвищим гепатопротекторним ефектом за винятком вмісту в

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 відмічали тенденцію до нормалізації вмісту глікогену в печінці.

Отже, поєднане застосування досліджуваних методів корекції сприяло меншому ураженню мембран ендоплазматичного ретикулума, де відбуваються основні білоксинтетичні процеси, зумовлювало економне використання глікогену та його ресинтез, знижувало набряк тканини печінки. Ці результати узгоджуються із даними інших авторів, які свідчать про те, що тіотриазоліну притаманна здатність підвищувати компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окиснювальних процесів у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ, стабілізувати метаболізм клітин [219–222].

Одним із ключових механізмів дії досліджуваних методів лікування є антиоксидантний вплив. Наші результати показали, що застосування самого тіотриазоліну в умовах корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту супроводжувалося поліпшенням більшості досліджуваних показників ПОЛ та антиоксидантного захисту. Показники антиоксидантного захисту в цих експериментальних умовах більше наближалися до норми, порівняно із застосуванням самої оксигенотерапії, проте останній метод виявився ефективнішим за зниженням інтенсивності ПОЛ, зокрема за вмістом ТБК-активних продуктів, який ставав нижчим від показників у тварин контрольної групи, та вмістом ДК, який був істотно нижчим, ніж після застосування самого тіотриазоліну. Поєднання обох методик корекції зумовило найкращий ефект із нормалізацією більшості показників.

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 досліджуваний показник,

очевидно, пов'язаний із його метаболічною дією та здатністю нейтралізувати вільні радикали. В умовах поєднаного застосування тіотриазолін істотно модифікує коригувальний ефект тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії.

В основі його ефективності лежить прямий, а не опосередкований, як після оксигенації крові, вплив на стан вільнорадикального окиснення. Згідно з даними літератури, тіотриазолін реагує з активними формами кисню і ліпідними радикалами за рахунок виражених відновних властивостей тіольної групи і попереджує ініціацію активних форм кисню шляхом реактивації антирадикальних ферментів СОД, каталази і глутатіонпероксидази. Препарат гальмує утворення початкових і кінцевих продуктів реакції ПОЛ в патологічно змінених тканинах, тим самим захищає структурно-функціональну цілісність мембран клітин [219–222].

Поліпшення функціонування мембранних структур гепатоцитів, зокрема тих, що відповідають за антитоксичну дію, під впливом досліджуваних коригувальних чинників зумовили й поліпшення показників гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації. В умовах застосування монооксигенотерапії та самого тіотриазоліну в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту відмічали 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. Поєднане застосування цих методів сприяло істотному зниженню досліджуваних показників, причому, якщо за вмістом у сироватці крові ЦІК та Ig A відмічали лише тенденцію, то за вмістом у сироватці крові Ig G та Ig M статистично достовірну відмінність.

Отже, в умовах поєднаного застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії та тіотриазоліну печінка збільшує здатність утилізувати ендотоксини антигенного походження, зумовлених токсичною дією тетрахлорметану. Крім цього, очевидно, й знижується їх продукція.



Аналогічно у крові зменшувався й вміст фракцій МСМ. Застосування з метою лікування гострого тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліну супроводжувалося істотним зниженням, порівняно з некоригованими тваринами, вмісту в крові фракції МСМ<sub>280</sub> та ЕІІ. За величиною фракції МСМ<sub>280</sub> отриманий результат виявився ефективнішим, ніж оксигенотерапія. Поєднане застосування досліджуваних методів зумовлювало виражений позитивний ефект за усіма досліджуваними показниками, причому за вмістом у крові МСМ<sub>254</sub> та ЕІІ результат був істотно кращим, ніж після монооксигенотерапії та введення самого тіотриазоліну. Враховуючи те, що до МСМ належать компоненти пептидної природи, похідні олігоспиртів і глюкуронової кислоти, накопичення яких у крові вище меж визначають рівнем катаболізму і функціональної системи детоксикації в нормі [270, 271], можна припустити, що поєднаний вплив істотно покращує детоксикаційні властивості печінки, що знову ж пов'язано із функціональним станом мембран ендоплазматичного ретикулума, де відбуваються процеси окиснення та кон'югації. Одним із механізмів поліпшення детоксикаційної функції печінки є наявність у молекулі тіотриазоліну тіольної групи та третинного азоту, які не тільки нейтралізують вільні радикали, але й шляхом кон'югації та зв'язування надлишків іонів водню здійснюють антитоксичний вплив [272–275].

Ключовими критеріями в оцінюванні стану печінки є показники жовчоутворювальної та жовчовидільної функцій. Дослідження показали, що в умовах корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту тіотриазоліном наставало істотне покращення утворення холатів у жовчі, збільшення ступеня кон'югації білірубіну, порівняно із групами тварин, які не підлягали корекції та тварин, яким проводили оксигенотерапію. Це вказує на більшу функціональну спроможність мікросомальної монооксигеназної системи гепатоцитів, оскільки в ній здійснюється синтез жовчних кислот з холестеролу та утворюються парні сполуки шляхом кон'югації з глюкуроною кислотою. Поєднана терапія призводила до нормалізації практично всіх показників жовчоутворювальної функції печінки, зокрема, сприяла ще більшому

утворенню холатів, що викликало істотне зниження холато-холестеролового співвідношення. Ці дані вказують на вищу протекторну активність поєданого впливу на ендоплазматичний ретикулум, в якому відбуваються синтетичні процеси, та зниження літогенних властивостей жовчі.

Введення тіотриазоліну зумовлювало істотне поліпшення показників жовчовидільної функції печінки, яке перевищувало аналогічні на тлі оксигенотерапії, проте не досягало рівня у тварин контрольної групи. Після семиденного поєданого застосування оксигенотерапії та тіотриазоліну відмічали нормалізацію досліджуваних показників, що узгоджується із попередніми даними, які засвідчили стабілізацію клітинних мембран, зменшення набряку, що сприяло відтоку жовчі.

У цілому в позитивній динаміці досліджуваних показників відіграють роль й інші механізми гепатопротекторної дії тіотриазоліну. Йому властиві попередження ушкодження й загибелі гепатоцитів, зниження ступеня жирової інфільтрації і поширеності централобулярного некрозу печінки, активація процесів репаративної регенерації гепатоцитів, нормалізація в них білкового, вуглеводного, ліпідного і пігментного обміну, прискорення синтезу і виділення жовчі, нормалізація її хімічного складу [276, 277].

В умовах поєданого застосування препарату із тривалою внутрішньошлунковою оксигенотерапією, очевидно, пов'язана здатність тіотриазоліну оптимізувати засвоєння клітинами кисню, який більш інтенсивно включається у процеси енергоутворення, й перешкоджає таким чином механізмам розвитку гіпоксії на тлі токсичного ураження тетрахлорметаном. Такий механізм є цілком реальним, враховуючи наведені механізми метаболічної дії тіотриазоліну.

Таким чином, проведене нами дослідження свідчить про те, що в патогенезі гострого токсичного ураження тетрахлорметаном значну роль відіграє механізм гіпоксичного ураження тканин. Яскравим 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. В його механізмі лежить зниження інтенсивності ПОЛ шляхом значної активації ферментної ланки антиоксидантного захисту, зокрема ферментів, які утилізують активні форми кисню. Якщо взяти до уваги дані [244], в яких констатується слабе утворення перекису водню на тлі інтоксикації тетрахлорметаном, то позитивний вплив оксигенотерапії, ймовірно, реалізується через утворення активних форм кисню, які, у свою чергу, стимулюють ферментну ланку антиоксидантного захисту і призводять до зниження вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ. Цей показник ставав нижчим від норми як на тлі введення кисню здоровим тваринам, так і на тлі токсичного ураження.

Враховуючи цей механізм, цілком виправданим стало поєднання оксигенотерапії із препаратом метаболічної та гепатопротекторної дії, який з одного боку захищав би печінку від негативного впливу токсину, а з іншого сприяв би оптимальному засвоєнню кисню. Отримані результати переконливо показали ефективність такої комбінації з вітчизняним оригінальним препаратом “Тіотриазолін”. Виражений гепатопротекторний ефект націлює на подальші дослідження тривалої шлункової та ентеральної оксигенації в поєднанні із препаратами метаболічної дії у корекції різноманітної патології органів шлунково-кишкового тракту.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання, яке полягає у з'ясуванні патогенетичної ролі гіпоксії при 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 на 100 г маси) найвищі відхилення більшості показників, що характеризують кисневий обмін (сатурація і споживання кисню), пероксидне окиснення, антиоксидантний захист та функціональний стан печінки настають через 24 год після моделювання патології, через 36 год більшість показників змінюється 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 4,08 раза,  $p < 0,001$ ), істотним зниженням у сироватці крові вмісту первинних і вторинних продуктів пероксидного 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.

3. Під впливом семиденної внутрішньошлункової оксигенації в тварин з гострим токсичним гепатитом у сироватці крові знижується активність маркерних ферментів цитолізу та холестази, ферментної ланки антиоксидантного захисту, зростає вміст загального білка та вільних SH-груп, зменшується вміст у сироватці крові дієнових кон'югат, церулоплазміну та ТБК-активних продуктів ПОЛ. Відмічають істотне поліпшення показників гуморального імунітету та еритроцитарного індексу інтоксикації.

4. Після застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенотерапії на тлі

гострого токсичного гепатиту показники жовчоутворювальної функції практично не змінюються, разом з тим, як істотно зростають показники жовчовидільної функції, які не досягають рівня, як у тварин контрольної групи. В цих умовах у напрямку норми зменшуються діаметр гепатоцитів та ядерно-цитоплазматичні відношення, істотно покращуються стромально-паренхіматозні відношення, відносний об'єм ушкоджених гепатоцитів, відносний об'єм двоядерних гепатоцитів, що стають достовірно меншими від аналогічних групи некорегованих тварин, проте не досягають рівня групи контролю тварин.

5. Поєднане застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації та тіотриазоліну в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту зумовлює нормалізацію в сироватці крові вмісту загального білка, активності амінотрансфераз, масового коефіцієнта печінки, інгібує пероксидне окиснення ліпідів, поліпшує антиоксидантний захист, сприяє ресинтезу та економному використанню глікогену.

6. В умовах лікування 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. В цих умовах нормалізується вміст у крові молекул середньої маси, суттєво знижується еритроцитарний індекс інтоксикації.

7. Поєднане застосування тривалої внутрішньошлункової оксигенації та тіотриазоліну в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту сприяє нормалізації показників жовчоутворювальної і жовчовидільної функції печінки, разом з тим, як на тлі окремого введення тіотриазоліну більшість досліджуваних показників істотно відрізняється від контрольної групи. Характерною рисою комбінованої корекції є збільшення синтезу холатів та зниження літогенних властивостей жовчі.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Шульпекова Ю. О. Факторы риска и диагностика гепатоцеллюлярной карциномы / Ю. О. Шульпекова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 5. – С. 2–7.
2. Андрейчин М. А. Інфекційна захворюваність в Україні: ілюзії та реалії // Інфекційні хвороби / М. А. Андрейчин. – 2008. – № 3. – С. 77–84.
3. Хронические вирусные гепатиты в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, П. А. Хухлович, В. В. Романенко [и др.] // Гепатология. – 2008. – № 1. – С. 58–65.
4. Бабак О. Я. Достижения и перспективы гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 6 (50) . – С. 6–24.
5. Keefe E. V. Хронический гепатит С: тактика при неэффективности лечения / Е. В. Keefe // Clin. Gastroenterol. Hepatol. Русское издание. – 2008. – Т. 1, № 5. – С. 329–332.
6. Хаджав У. Стресс-индуцированная альтерация печени у крыс / У. Хаджав, И. С. Выборова, Л. С. Васильева // Паллиативная медицина и реабилитация: 7 конгресс с международным участием: материалы конгресса. – 2005. – № 2. – С. 96.
7. Павлов Ч. С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. XVI, № 4. – С. 65–78.
8. Дроговоз С. М. Преимущества силибинина в терапии заболеваний печени / С. М. Дроговоз, Е. Г. Щекна // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С. 49–52.
9. Мороз В. М. Експериментальне обґрунтування патогенетичної терапії хронічної патології печінки / В. М. Мороз, Н. А. Рикало // Вісник морфології. – 2010. – № 16 (2). – С. 236–241.
10. HALT-C Trial Group / Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-

C) Trial / L. B. Seeff, T. M. Curto, G. Szabo [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N 2. – P 605–612.

11. Гнатів В. В. Спосіб безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії аутоексперимент) / В. В. Гнатів // *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. – 2003. – № 1. – С. 66–70.

12. 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.

13. Гонський Я. І. Роль гіпоксії та протонного механізму парієтальних клітин у виникненні стресових та пептичних виразок; захисний і лікувальний ефект шлункової оксигенотерапії / Я. І. Гонський, В. В. Гнатів // *Медична хімія*. – 2003. – № 3. – С. 18–22.

14. 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.

15. Гудима А. А. Динаміка перекисного окиснення ліпідів і анти-оксидантного захисту на тлі ішемічно-реперфузійного пошкодження шлунка та гострої кровотечі в експерименті / А. А. Гудима, І. Я. Дзюбановський, Ю. І. Бондаренко, М. І. Антонюк // *Вісник наукових досліджень*. – 2010. – № 2. – С. 70–72.

16. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике : метод. рекомендации / В. А. Визир, И. Н. Волошина, Н. А. Волошин [и др.]. – ЗГМУ, 2006. – 13с.

17. Никонов В. В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В. В. Никонов, А. Ю. Павленко // *Медицина неотложных состояний*. – 2009. – № 3–4. – С. 22–23.

18. Конакова О. В. Ефективність застосування тіотриазоліну для лікування дітей, хворих на гострі вірусні гепатити А та В / О. В.

Конакова // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 5. – 37–39.

19. Гнатів В. В. Спосіб дослідження кисневого балансу / В. В. Гнатів // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2003. – № 4. – С. 22–28.

20. Гнатів В. В. Застосування способу безперервної шлункової оксигенотерапії для лікування пептичної виразки / В. В. Гнатів, А. Д. Беденюк, Н. А. Беденюк // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 3. – С. 26–29.

21. Гнатів В. В. Вікові особливості киснево-транспортної функції крові у хворих на пенетруючі виразки лунка і дванадцятипалої кишки / В. В. Гнатів // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 4. – С. 67–69.

22. Гнатів В. В. Забезпечення киснем тканин та його порушення у хворих на виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, ускладнених пенетрацією / В. В. Гнатів // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 29–32.

23. Гнатів В. В. Тканинне дихання у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, ускладнену пенетрацією / В. В. Гнатів // Львівський медичний часопис. – 2002. – № 4. – С. 54–57.

24. Гнатів В. В. Критичні порушення кисневого балансу у хворих на ускладнену виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки та загальні принципи їх корекції / В. В. Гнатів // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2002. – № 2 (додаток). – С. 65–66.

25. Гнатів В. В. Порушення артеріалізації крові у хворих на проривну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки / В. В. Гнатів // Український журнал екстремальної медицини ім. О. Г. Можаєва. – 2002. – № 4. – С. 58–61.



26. Гнатів В. В. Порушення кисневого забезпечення тканин у хворих при різних формах перитоніту виразкового генезу / В. В. Гнатів // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 4. – С. 51–54.
27. Гнатів В. В. Антистресовий вплив безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії / В. В. Гнатів, Б. П. Кузів, М. А. Сиваківський // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 2. – С. 95–97.
28. Slater T. F. Free radicals as reactive intermediates in tissue injury / T. F. Slater // Biol. React. Intermmed. 2. Proc. : 2nd Symp. Guilferd, 14–17 July, 1980. – New York, London, 1982. – P. 575–589.
29. Кардіопротектори метаболічної дії: доцільність експериментального і клінічного вивчення / И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, М. І. Загородний [та ін.] // Запорожский мед. журн. – 2003. – № 2. – С. 251–252.
30. Влияние тиотриазолина на состояние эндотелиальной дисфункции и липидно-перекисный дисбаланс при моно- и комбинированной терапии с метопрололом у больных ИБС / О. А. Яковлева, Н. П. Савченко, А. В. Стопинчук, И. Ф. Семененко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 2002. – Вип. 8. – С. 245–249.
31. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase / P. F. Kantor, A. Lucien, R. Kozak [et al.] // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86. – P. 580–586.
32. Lee L. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment / L. Lee, J. Horowitz, M. Frenneaux // Eur. Heart. J. – 2004. – Vol. 25. – P. 634–641.
33. Белай И. М. Влияние нового препарата тиотриазолина на липидный обмен и перекисное окисление липидов при экспериментальном атеросклерозе / И. М. Белай // Актуальні питання

фармацевтичної та медичної науки і практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя, 1997. – Вип. 1. – С. 183–187.

34. Перспективы применения нового иммуотропного препарата – тиотриазолина / Н. А. Волошин, В. А. Малыжев, И. А. Мазур [и др.] // I Нац. конгрес України з імунології, алергології та реабілітації : зб. тез доп. – Алушта, 1998. – С. 42–43.

35. Тиотриазолин: достижение и перспективы применения в гепатологии / Н. А. Волошин, А. Д. Визир, В. В. Дунаев [и др.] // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2000. – Вип. 9, кн. 4. – С. 30–36.

36. Бабак О. Я. Хронические гепатиты / О. Я. Бабак. – К. : АО “Изд-во Блиц-Информ”, 1999. – 208 с.

37. Харченко Н. В. Порівняльна характеристика сучасних гепатопротекторів / Н. В. Харченко // Вісн. фармакол. та фармації. – 2001. – № 3–4. – С. 18–25.

38. Дроговоз С. М. Експериментальне обґрунтування альтернативи вибору гепатопротекторів / С. М. Дроговоз, Т. В. Бородина, Л. В. Деримедвідь // Ліки. – 1998. – № 5. – С. 32–35.

39. Изучение влияния препарата “Силицетин” на течение экспериментального тетрахлорметанового гепатита / Л. В. Деримедведь, В. Г. Демьяненко, Салих Бодри Хамам, Д. В. Демьяненко // Фармакол. – 2004. – № 3. – С. 45–47.

40. Гепатопротекторні властивості препарату ліпін при хронічному токсичному ураженні печінки в експерименті / О. В. Стефанов, В. М. Коваленко, М. І. Козлов, О. А. Писарев // Ліки. – 1997. – № 3. – С. 16–19.

41. Герасимова О. О. Експериментальне дослідження впливу на процеси вільнорадикального окислення нового гепатопротектора піфламіну // Мед. хімія. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 44–46.

42. Влияние флавоноидов на микросомальное и митохондриальное окисление при  $\text{CCl}_4$ -гепатозе / Е. Г. Доркина, Е. О. Сергеева, Э. Т. Оганесян [и др.] // Человек и лекарство: 13 Российский национальный конгресс, 3–7 апр. 2006 г. : тез. докл. – М., 2006. – С. 520–521.

43. Влияние флавоноидов на про-/антиоксидантное равновесие при остром алкогольном отравлении / Е. О. Сергеева, Е. Г. Доркина, Е. П. Парфентьева [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т.16, № 1 (прилож. № 27). – С. 68.

44. Крепкова Л. В. Экспериментальное и клиническое изучение фитопрепаратов из расторопши пятнистой / Л. В. Крепкова, А. А. Шкаренков, Т. А. Сокольская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – № 4. – С. 3–6.

45. Авдеева Е. В. Лекарственные растения, содержащие фенилпропаноиды, как источник получения гепатопротекторных и иммуномодулирующих препаратов : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра фарм. наук : спец. 15.00.02 / Е. В. Авдеева. – Пятигорск, 2007. – 49 с.

46. Никитин И. Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности / И. Г. Никитин // Фарматека. – 2007. – № 3. – С. 14–18.

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

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

49. Арчаков А. И. Окисление чужеродных соединений и проблемы токсикологии / А. И. Арчаков, И. И. Карузина // Вестн. АМН СССР. – 1988. – № 1. – С. 14–24.

50. Hinson J. A. Phase II enzymes and bioactivation / J. A. Hinson, P. G. Forkert // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 73, № 10. – P. 1407–1413.
51. Минак О. М. Вплив екстракту ехінацеї пурпурової на показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи за експериментального ураження печінки / О. М. Минак // *Лабораторна діагностика.* – 2002. – № 2. – С. 61–64.
52. Nakamura Y. A computer-aided 3-D geometry of acute and chronic zonal necrosis: three-D tangent counting applied in an attempt to re-examine the structure of the human liver / Y. Nakamura, T. Takahashi // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 184, № 3. – P. 207–227.
53. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period / R. J. Andrade, M. I. Lucena, M. C. Fernandez [et al.] // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 129. – P. 512–521.
54. Bjornsson E. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease / E. Bjornsson, R. Olsson // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 481–489.
55. DeSanty K. P. Antidepressant-Induced Liver Injury / K. P. DeSanty, C. M. Amabile // *The Annals of Pharmacotherapy.* – 2007. – Vol. 41. – P. 1201–1211.
56. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver / D. Larrey // *Semin. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 22. – P. 145–155.
57. Watkins P. B. Insight into hepatotoxicity: the troglitazone experience / P. B. Watkins // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41. – P. 229–230.
58. Cassia roxburghii seeds protect Liver against Toxic effects of Ethanol and Carbontetrachloride in rats / K. S. G. Arulkumaran, A. Rajasekaran, R. Ramasamy [et al.] // *Int. J. Pharm.Tech. Res.* – 2007. – Vol. 1, № 2. – P. 273–246.

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

60. Вплив екстракту ехінацеї пурпурової на біохімічні показники за умов експериментального гострого гепатиту / Г. М. Дубинська, О. М. Минак, О. М. Ізюмська, Т. І. Коваль // *Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: VI з'їзд інфекціоністів України, 25–27 вересня 2002 р. : матеріали з'їзду.* – Одеса, 2002. – С. 118–119.

61. Минак О. М. Дослідження дії ехінацеї пурпурової на біохімічні показники при гострому тетрахлорметановому гепатиті / О. М. Минак // *Лабораторна діагностика.* – 2003. – № 1. – С. 51–53.

62. Особливості перебігу гострого гепатиту В у осіб з хронічними захворюваннями дихальних шляхів / Г. М. Дубинська, О. М. Ізюмська, О. М. Минак [та ін.] // *Інфекційні хвороби.* – 2005. – № 1. – С. 17–19.

63. Деякі показники функціонального стану печінки за умов гострого та хронічного тетрахлорметанового гепатиту та дії екстракту ехінацеї пурпурової / В. М. Бобирьов, Г. М. Дубинська, В. Ф. Почерняєва [та ін.] // *Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії.* – 2004. – Т. IV, вип. 2 (8). – С. 3–5.

64. Морфологічні зміни в печінці за умов тетрахлорметанового гепатиту та дії екстракту ехінацеї пурпурової / Л. Г. Ніколенко, О. М. Минак, О. М. Ізюмська, Г. М. Дубинська // *Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії.* – 2004. – Т. IV, вип. 2 (8). – С. 17–20.

65. Сахарова Т.С., Яковлева Л.В. Особливості впливу елгацину на стан “редокс-сигнальної системи”.

[http://vnmu.vn.ua/index2.php?option=com\\_content  
&task=view&id=751&pop=1&page=0](http://vnmu.vn.ua/index2.php?option=com_content&task=view&id=751&pop=1&page=0)

66. Апросина З. Г. Хронические диффузные заболевания печени (современные тенденции) / З. Г. Апросина // *Клин. фармакол. и терапия.* – 1996. – № 1. – С. 14–18.

67. Гудима А. А. Вплив превентивного магнітолазерного опромінення на патоморфологічні особливості печінки експериментальних тварин з гострим токсичним гепатитом / А. А. Гудима, М. С. Гнатюк // *Актуальні питання морфології : зб. наук. праць.* – Луганськ : ВАТ “ЛОД”, 1998. – С. 75–77.

68. Гнатюк М. С. Вплив превентивного магнітолазерного опромінення на морфометричні показники печінки при експериментальному токсичному гепатиті / М. С. Гнатюк, А. А. Гудима, О. М. Гусак // *Вісник наукових досліджень.* – 2000. – № 3. – С. 93–94.

69. Reed J. C. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery / J. C. Reed // *Trends Mol. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 314–319.

70. Шеремета Л. М. Дослідження гепатопротекторної активності ліпосомального кверцетину при гострому експериментальному токсичному гепатиті, викликаному тетрахлорметаном / Л. М. Шеремета // *Одеський медичний журнал.* – 2006. – № 6. – С. 21–24.

71. Aqueous Extract of Flacourtia indica Prevents Carbon Tetrachloride Induced Hepatotoxicity in Rat / K. Gnanaprakash, S. Madhusudhana Chetty, S. Ramkanth [et al.] // *International Journal of Biological and Life Sciences.* – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 51–55.

72. Diallyl Trisulfide Protects Rats from Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury / T. Hosono-Fukao, T. Hosono, T. Seki, T. Ariga // *Journal of Nutrition.* – 2009. – Vol. 139, № 12. – P. 2252–2256.

73. Гудима А. А. Попереднє магнітолазерне опромінювання у профілактиці порушень печінкового кровобігу при токсичному гепатиті в експерименті / А. А. Гудима // *Применение лазеров в медицине и*

биологии : VII Международная науч.-практ. конф. : материалы конф. – Харьков, 1996. – С. 95–96.

74. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver / D. Larrey // *Semin. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 22. – P. 145–155.

75. Буеверов А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени / А. О. Буеверов // *Болезни органов пищеварения.* – 2001. – № 3. – С. 16–18.

76. Динамика биохимических, вирусологических и гистологических характеристик хронического гепатита В на фоне лечения ламивудином и интерфероном- $\alpha$  / С. Ф. Галимова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии / Гепатология сегодня : восьмая российская конференция, 17–19 марта 2003 г., Москва : материалы конф. – 2003. – Т. XIII, № 1 (приложение № 18).* – С. 7.

77. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин, Ю. О. Шульпекова, В. Б. Золотаревский // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2005. – Т. XV, № 2. – С. 13–20.

78. Уровень трансформирующего фактора роста- $1\beta$ (TGF- $1\beta$ ) в сыворотке крови и показатели клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом С (ХГС) / Ю. О. Шульпекова, В. Т. Ивашкин, С. Н. Мамаев [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии / Гепатология сегодня: шестая российская конференция, 20–23 марта 2001 г., Москва : материалы конф. – 2003. – Т. XI, № 1 (приложение № 12).* – С. 14.

79. Interferon gamma decreases hepatic stellate cell activation and extracellular matrix deposition in rat liver fibrosis / G. S. Baroni, L.

D'Ambrosio, P. Curto [et al.] // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 1189–1199.

80. Selective inhibition of hepatic collagen accumulation in experimental liver fibrosis in rats by a new prolyl 4-hydroxylase inhibitor / M. Bickel, K. H. Baringhaus, M. Gerl [et al.] // *Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 404–411.

81. Bearman S. I. Veno-occlusive disease of the liver / S. I. Bearman // *Curr. Opin. Oncol.* – 2000. – Vol. 12, № 2. – P. 103–109.

82. Veno-occlusive disease of the liver after busulfan, melphalan, and thiotepa conditioning therapy: incidence, risk factors, and outcome / J. L. Lee, T. Gooley, W. Bensinger [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 1999. – Vol. 5, № 5. – P. 306–315.

83. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study / C. Sgro, F. Clinard, K. Ouazir [et al.] // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – P. 451–455.

84. McColl K. E. Proton pump inhibitors—differences emerge in hepatic metabolism / K. E. McColl, P. Kennerley // *Dig. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 34, № 7. – P. 461–467.

85. Chong E. B. Pharmacogenetics of the Proton Pump Inhibitors: A System Review / E. B. Chong, M. H. Ensom // *Pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 23. – P. 460–471.

86. A randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors, omeprazole versus rabeprazole, in dual therapy for *Helicobacter pylori* infection to CYP2C19 genetic polymorphism / M. Miyoshi, M. Mizuno, K. Ishiki [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 16. – P. 732–738.

87. Effect of genotypic differences in CYP2C19 on cure rates for / T. Fufata, N. Shiari, M. Takashima [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 69. – P. 158–168.



88. Гепатотоксична дія парацетамолу у щурів з різною вихідною активністю ферментів, що метаболізують ксенобіотики / Г. Й. Блажівська, О. П. Андрєєв, С. А. Качула [та ін.] // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 1997. – Т. 1, № 1. – С. 16–18.

89. Метаболические предикторы гепатотоксического действия тетрахлорметана у крыс / Г. И. Блажиевская, О. А. Яковлева, З. С. Медвидь [и др.] // Токсикол. вестн. – 1998. – № 1. – С. 21–25.

90. Вплив гіперкетонемії та фенobarбіталу на вміст відновленого глутатіону в ізольованих гепатоцитах щурів при їх інкубації з тетрахлорметаном, парацетамолом та гідразинном / В. Г. Григорьянц, С. О. Сокур, Л. В. Мороз [та ін.] // Актуальні проблеми клінічної фармакології : матеріали конф. – Вінниця, 1998. – С. 234–235.

91. Hoofnagle J. H. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) / J. H. Hoofnagle // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40. – P. 773.

92. Control of mitochondrial redox balance and cellular defense against oxidative damage by mitochondrial NADP<sup>+</sup>-dependent isocitrate dehydrogenase / S. H. Jo, M. K. Son, H. J. Koh [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 16168–16176.

93. Nulton-Persson A. C. Modulation of mitochondrial function by hydrogen peroxide / A. C. Nulton-Persson, L. I. Szweda // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 23357–23361.

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

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

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

97. Селье Г. Концепция стресса как мы её представляем в 1976 году / Г. Селье // Новое о гормонах и механизме их действия. – К. : Наукова думка, 1977. – С. 27–51.
98. Zuckerman G. R. Stress ulcer syndrome / G. R. Zuckerman, D. Cort, R. B. Shuman // Intensive Care Med. – 1988. – № 3. – P. 21–31.
99. Marino P. L. The ICU Book (Интенсивная терапия ; пер. с англ.) / P. L. Marino. – М. : ГЭОТАР Медицина, 1998. – С. 62–68.
100. Яковлева Л. В. Оцінка стреспротективної активності нових фармакологічних засобів адаптогенної дії на моделі гострого іммобілізаційного стресу / Л. В. Яковлева, О. Я. Міщенко // Вісник фармації. – 2006. – № 2. – С. 60–63.
101. Davydov V. V. Free radical processes in the liver of adult and old rats during stress / V. V. Davydov, I. V. Zakharchenko, V. G. Ovsyannikov // Bull. Exp. Biol. Med. – 2004. – Vol. 137, № 2. – P. 139–142.
102. Toledo R. M. Stress before puberty exerts a sex and age related impact on auditory and contextual fear conditioning in the rat / R. M. Toledo, C. Sandi // Neural. Plast. – 2007. – P. 71203.
103. Anti-stress effects regulatory mechanisms of plant adaptogens / O. N. Voskresensky, A. P. Levitsky, O. L. Skiba [et al.] // Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині : наук.-практ. конф. : тези доп. – К., 2003. – С. 14.
104. Перекисное окисление и стресс / В. А. Барабой, И. И. Брехман, В. Г. Голотин, Ю. Б. Кудряшов. – СПб, 1992. – С. 132–134.
105. Romeo R. D. Stress and the adolescent brain / R. D. Romeo, B. C. McEwen // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2006. – Vol. 1094. – P. 226–234.

106. Age-related changes in protein and lipid oxidation in the liver of prematurely aging rats OXYS / N. G. Kolosova, A. I. Grishanova, Zh. S. Krysanova [et al.] // *Biomed. Chem.* – 2004. – Vol. 50, № 1. – P. 73–78.
107. Age related changes in protein and lipid oxidation in the liver of prematurely aging rats OXYS // N. G. Kolosova, A. Iu. Grishanova, Zh. S. Krysanova [et al.]. *Biomed. Chem.* – 2004. Vol. 50 (1). – P. 73–78.
108. Васильева Л. С. Структура печени при стрессе и введении арабиногалактана / Л. С. Васильева, У. Хаджав, И. С. Выборова // *Сибирский медицинский журнал.* – 2004. – № 7. – С. 22.
109. Арабиногалактан уменьшает стресс-индуцированную альтерацию печени / Л. С. Васильева, У. Хаджав, И. С. Выборова, Е. В. Рахвалова // *Современные наукоёмкие технологии. Медицинские науки.* – 2004. – № 6. – С. 82–83.
110. Структура печени у крыс в динамике иммобилизационного стресса / И. С. Выборова, У. Хаджав, Л. С. Васильева, Н. Г. Макарова // *Сибирский медицинский журнал.* – 2005. – № 3. – С. 31–35.
111. Мараховский Ю. Х. Гепатопротекторы: потенциальные возможности и ограничения защиты печени / Ю. Х. Мараховский, Ю. П. Рубенс // *Медицина.* – 2004. – № 1. – С. 9–13.
112. Выборова И. С. Гепатотропные эффекты ранней гетеротрансплантации эмбриональной ткани печени при интоксикации этиленгликолем / И. С. Выборова, Л. С. Васильева, Н. Г. Макарова // *Сибирский медицинский журнал.* – 2007. – № 3. – С. 48–54.
113. Сван О., Секела Т., Бондарук М. Вплив холодового стресу і механічної травми на функціональний стан печінки в експерименті : Матер. 10 ювілейного міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 239.
114. Гудима А. А. Вплив холодового стресу і локальної кріодеструкції шкіри на функціональний стан печінки в експерименті / А. А. Гудима, О. Б. Сван, Т. Я. Секела // *Здобутки клінічної і*

експериментальної медицини : наук.-практ. конф. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2007. – С. 135–136.

115. Бабак О. Я. Современные подходы к диагностике и лечению неинфекционных хронических гепатитов [Электронный ресурс] // Мистецтво лікування. – <http://m-1.com.ua/?aid=39#>

116. Тярасова К. Г. Лечение и профилактика лекарственных гепатитов у больных туберкулезом легких [Электронный ресурс] // <http://www.rusmg.ru/php/contents.php?id=845>

117. Вирусные гепатиты / А. Г. Рахманова, В. А. Неверов, Г. И. Кирпичникова [и др.] [Электронный ресурс] // [http://www.vector-best.com/ru/brosh/vir\\_hep1.htm](http://www.vector-best.com/ru/brosh/vir_hep1.htm)

118. Внепеченочные проявления хронического гепатита С / Т. М. Игнатова, З. Г. Апросина, В. В. Серов [и др.] // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70, № 11. – С. 9–16.

119. Ворожбит О. Б. Виявлення позапечінкових уражень при хронічному гепатиті С / О. Б. Ворожбит // Практична медицина. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 33–35.

120. Абдурахманов Д. Т. Внепеченочные проявления H ВV-инфекции / Д. Т. Абдурахманов, А. В. Русских // Клиническая фармакология и терапия. – 2003. – № 1. – С. 18–22.

121. Серов В. В. Клинико-морфологическая характеристика внепеченочной патологии, обусловленной вирусом гепатита В / В. В. Серов, З. Г. Апросина, П. Е. Крель // Архив патологии. – 1989. – Т. 51, № 12. – С. 3–8.

122. Ильянкова А. А. Клинико-морфологические особенности хронического гепатита В с внепеченочными проявлениями / А. А. Ильянкова, П. Е. Крель, З. Г. Апросина // Российский мед. журнал. – 2001. – № 5. – С. 11–12.

123. Ильянкова А. А. Клинико-морфологическая характеристика внепеченочных проявлений H ВV-инфекции / А. А.

Ильянкова, П. Е. Крель // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 3. – С. 11–18.

124. Павлович С.І. Зміни функціональної активності імунокомпетентних клітин при застосуванні індометацину і арахідонової кислоти в умовах токсичного ураження печінки / С. І. Павлович, А. Г. Портниченко // Львівський медичний часопис. – 1996. – Т. 2, № 3–4. – С. 9–14.

125. Печень и иммунологическая реактивность / И. Н. Алексеева, Т. М. Брызгина, С. И. Павлович и др. – К.: Наукова Думка, 1991. – 166 с.

126. Портниченко А. Г. Зміни функціональної активності нейтрофілів під впливом факторів, що виділяються інтактними та ураженими клітинами печінки мишей / А. Г. Портниченко, Н. В. Макогон, І. М. Алексєєва // Фізіологічний журнал. – 1993. – Т. 29, № 5–6. – С. 77–82.

127. Лапшин Д. Є. Патогенетична роль інтенсифікації процесів ПОЛ в еритроцитах щурів за умов гострого експериментального гепатиту // Фізіологічний журнал. – 2000. – Т. 46, № 2 (додаток). – С. 85–86.

128. Цирятьева С. Б. Внепеченочные проявления H ВV-инфекции в стадии цирроза печени / С. Б. Цирятьева, Э. А. Кашуба // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – № 5. – С. 37–39.

129. Стан систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка у хворих на хронічний вірусний гепатит та вплив на них комплексної терапії з включенням мілдронату / К. М. Амосова, Л. Л. Сидорова, О. І. Лиховський, А. Р. Сапожников // Ліки. – 2000. – № 3 – С. 19–22.

130. Сапожников А. Р. Коррекция изменений центральной, внутрисердечной, печеночной гемодинамики препаратами цитопротекторного и положительного инотропного действия / А. Р. Сапожников, О. И. Лыховский // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – К., 2001. – С. 304–309.

131. Criado P. R. Two case of cutaneous adverse reactions following hepatitis B vaccine: L ichen planus and granuloma annulare / P. R. Criado, R. O. Ramos // *IEADV*. – 2004. – Vol. 18, № 5 – P. 603–607.

132. Клименко Н. И. Диагностическое значение исследования микроциркуляции у больных с хроническими заболеваниями печени / Н. И. Клименко // *Актуальные проблемы патологии органов пищеварения*. – Харьков, 1987. – С. 18–20.

133. Микроциркуляция глаза и некоторые клинико-лабораторные параллели у больных хроническими гепатитами и циррозом печени / В. Н. Кушнир, В. А. Думбрава, П. И. Чернатович, А. А. Кольцова // *Здравоохранение (Кишинёв)*. – 1987. – № 5. – С. 19–21.

134. Состояние микроциркуляции при вирусных гепатитах А и В / В. А. Борисов, Ю. А. Ильинский, Н. Д. Никофоров [и др.] // *Терапевтический архив*. – 1988. – Т. LX, № 11. – С. 13–15.

135. Джамилев Х. Х. Гидродинамика и микроциркуляция бульбарной конъюнктивы при хронических гепатитах / Х. Х. Джамилев, Т. Г. Ильина, Н. А. Файзи // *Мед. журн. Узбекистана*. – 1990. – № 5. – С. 21–22.

136. Pathophysiological characteristics of cutaneous microcirculation in patients with liver cirrhosis: relationships to cardiovascular hemodynamics and plasma neurohormonal factors / Y. Seino, K. Ohki, T. Nakamura [et al.] // *Microvasc. Res.* – 1993. – Vol. 46, № 2. – P. 206–215.

137. Лыховский О. И. Функциональное состояние микроциркуляторного русла у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / О. И. Лыховский, А. Р. Сапожников, Н. Н. Сидорова // *Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика*. – Київ, 2000. – С. 101–104.

138. Сапожников А. Р. Состояние микроциркуляторного русла у больных с хроническими заболеваниями печени / А. Р. Сапожников, О. И.

Лыховский, Н. Н. Сидорова // Современные аспекты военной медицины. – Киев, 1997. – С. 273–275.

139. Гудима А. А. Вплив низькоенергетичного магнітолазерного випромінювання на стан виживання шкірного трансплантата в умовах експериментальної патології печінки / А. А. Гудима // Шпитальна хірургія. – 1998. – № 4. – С. 99–105.

140. Гудима А. А. Вплив превентивного магнітолазерного опромінення на патогенез гострого токсичного ураження тетрахлорметаном в експерименті / А. А. Гудима // Фізіологічний журнал. – 2000. – Т. 46, № 2 (додаток). – С. 115.

141. Храпак В. В. Механізми токсичних гіпоксій та роль антидотів у їх профілактиці і лікуванні [Електронний ресурс] // Сучасні проблеми токсикології. – 1998. – №3. – Режим доступу до журн.: [http://www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/stat\\_98/98\\_3\\_5.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/stat_98/98_3_5.htm)

142. Ефимова Л. К. Лекарственные отравления у детей / Л. К. Ефимова, В. М. Бора. – К. : Здоров'я, 1995. – 282 с.

143. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury / N. Kaplowitz // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38 (suppl. 2). – P. S44–S48.

144. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study / A. M. Larson, J. Polson, R. J. Fontana [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – P. 1364–1372.

145. Lee W. M. Drug-Induced Hepatotoxicity / W. M. Lee // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349, № 5. – P. 474–485.

146. Marino G. Management of drug-induced liver disease / G. Marino, H. J. Limmerman // Cur. Gastr. Reports. – 2007. – Vol. 3. – P. 38–48.

147. Drug-related hepatotoxicity / M. E. McDonnell, L. E. Braverman, K. P. Patel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2191–2193.

148. Navarro V. J. Drug-Related Hepatotoxicity / V. J. Navarro, J. R. Senior // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 7. – P. 731–739.
149. Лукич В. Л. Консервативная терапия хирургических больных методом гипербарической оксигенации : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук. – М., 1973. – С. 133–138.
150. Бородавка И. В. Состояние слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у больных язвенной болезнью при воздействии гипербарической оксигенации / И. В. Бородавка // XIV з'їзд терапевтів України : матеріали з'їзду. – К., 1998. – С. 344–346.
151. Hansen J. Intensive Therapy under the conditions of HBO / J. Hansen, J. Weiher // 10<sup>th</sup> European Congress of Anaesthesiology : abstracts. – 1998. – P. 382.
152. Гальперин Э. И. Недостаточность печени / Э. И. Гальперин, М. И. Семендяева, Е. А. Неклюдова. – М. : Медицина, 1978. – 328 с.
153. Каплан Ф. С. Внутрижелудочная оксигенотерапия при язвенной болезни / Ф. С. Каплан // *Клин. медицина.* – 1970. – № 10. – С. 57–61.
154. Маркова О. О. Кисневе голодування організму : навчальний посібник / О. О. Маркова. – Тернопіль, 1997. – 30 с.
155. Воротынцев С. И. Энтеральная оксигенация в интенсивной терапии печеночной недостаточности (ПН) / С. И. Воротынцев // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* – 2000. – № 1 (додаток). – С. 420–421.
156. Воротинцев С. І. Ентеральна оксигенація в інтенсивній терапії критичних станів / С. І. Воротинцев // *Запорожский медицинский журнал.* – 2003. – № 2. – С. 1–4.
157. Воротынцев С. И. Энтеральная оксигенация в интенсивной терапии острого гнойного перитонита / С. И. Воротынцев // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.* – 2001. – № 2 (додаток). – С. 124–125.



158. Воротынцев С. И. Энтеральная оксигенация в интенсивной терапии острой печеночной недостаточности / С. И. Воротынцев // Збірник наукових праць ЗДІУЛ. – 1998. – С. 137–138.

159. Общий адаптационный синдром (ОАС) при остром гнойном перитоните (ОГП) / В. В. Селиверстов, П. П. Олейник, Л. В. Лосева [и др.] // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2000. – № 1 (д). – С. 80–81.

160. Воротынцев С. И. Применение энтеральной оксигенации в интенсивной терапии острого гнойного перитонита / С. И. Воротынцев // Збірник наукових праць ЗДІУЛ. – 1999. – С. 24–25.

161. Воротынцев С. Влияние энтеральной оксигенации на тяжесть эндотоксикоза и разрешение гастро-интестинальной недостаточности у больных с перитонитом / С. Воротынцев // Збірник наукових праць ЗДІУЛ. – 2002. – С. 46–50.

162. Воротынцев С. И. Возможности профилактики транслокации кишечной флоры / С. И. Воротынцев // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика. – К., 2001. – С. 863–867.

163. Воротынцев С. И. Транслокация кишечной флоры при перитоните / С. И. Воротынцев, М. Л. Горенштейн // Збірник наукових праць ЗДІУЛ. – 2000. – С. 22.

164. Воротынцев С. И. Энтеральная оксигенация в интенсивной терапии осложненного течения язвенной болезни / С. И. Воротынцев, Д. Д. Бакучава // Сборник статей ХГКБСНП. – 2002. – С. 222–225.

165. Ханевич М. Д. Лечение кровотечений из язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с патологией печени / М. Д. Ханевич, А. П. Кошевой // Вестник хирургии. – 2003. – Т. 162, № 5. – С. 109–113.

166. Manes G. Helicobacter pylori and pancreatic disease / G. Manes, A. Balzano, D. Vaira // J. Pancreas. – 2003. – Vol. 4, № 3. – P. 111–116.

167. Уровень распространенности и заболеваемости болезнями органов пищеварения у городских жителей / Ю. А. Филиппов, З. Н. Шмигель, Л. Н. Петречук, И. Ю. Скирда // Гастроэнтерология : міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 1999. – Вип. 28. – С. 7–9.

168. Балущкий В. В. Влияние противоязвенной терапии на моторную функцию желчного пузыря у больных язвенной болезнью / В. В. Балущкий, М. Г. Ильин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии : Материалы Четвертой Рос. гастроэнтерол. недели. – М., 1998. – Т. 8, № 5 (приложение № 5). – С. 24.

169. Кузьмичев В. Л. Функциональное состояние желчевыводящей системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В. Л. Кузьмичев, О. В. Паринов // 50-ый Славяно-Балтийский научный форум: материалы форума. – 2003. – Т. 326, № 203. – С. 89.

170. Вахрушев Я. М. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью / Я. М. Вахрушев, И. В. Муфаздалова // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 44–48.

171. Saad R. J. Peptic ulcer disease in patients with chronic liver disease: looking beyond bugs and drugs / R. J. Saad, W. D. Chey // *Gastrointest. Endosc.* – 2005. – Vol. 62, № 3. – P. 357–359.

172. A simple maneuver for placing an overtube during endoscopic variceal ligation (letter) // *Gastrointest. Endosc.* – 1995. – Vol. 41, № 1. – P. 83–84.

173. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical perspective study / S. Siringo, A. Burroughs, B. Luigi [et al.] // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 22, № 6. – P. 633–641.

174. Wu C. Z. Helicobacter pylori in cirrhotic patients with peptic ulcer disease: a prospective, case controlled study / C. Z. Wu, C. Y. Lin, Y. F. Liaw // *Gastrointest. Endosc.* – 1995. – Vol. 42, № 5. – P. 424–427.

175. Авраменко А. А. Влияние длительности обострения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки на сроки формирования реактивного холецистопанкреатита / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко, Р. Н. Короленко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 2–4.

176. Побочные эффекты антигеликобактерной терапии: прогностические критерии их развития и коррекция / А. Л. Верткин, А. И. Мартынов, С. В. Колобов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. – Т. 10, № 1. – С. 34–38.

177. Effects of anti-ulcer agents on ethanol-induced gastric mucosal lesions in D-galactosamine-induced hepatitis rats / H. Taniguchi, E. Yomota, K. Nogi, Y. Onoda // *Arzneimittelforschung*. – 2002. – Vol. 52, № 8. – P. 600–604.

178. Федів О. І. Захисний слизовий бар'єр при виразковій хворобі дванадцятипалої кишки із супутнім ураженням гепатобіліарної системи / О. І. Федів // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 3. – С. 28–30.

179. Hamlet A. The influence of *Helicobacter pylori* infection on postprandial duodenal acid load and duodenal bulb pH in humans / A. Hamlet, L. Olbe // *Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 111. – P. 391–400.

180. Кучерявый Ю. А. Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания поджелудочной железы / Ю. А. Кучерявый // *Клин. фармакол. тер.* – 2004. – №1. – С. 40–43.

181. Solomon T. Comparative potencies of cholecystokinin and gastrin for gastric and pancreatic secretion in dogs / T. Solomon, J. Jaworek // *Gastroenterol.* – 1984. – Vol. 86. – P. 1260.

182. Dominguez-Munoz J. E. Effect of *H.pylori* infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic humans / J. E. Dominguez-Munoz, P.

Malfertheiner // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 36. – P. 1141–1147.

183. Губергриц Н. Б. Гепатогенные гастропатии и гепатогенные язвы: старая история, которая остается вечно новой / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, Ю. А. Загоренко // *Мистецтво лікування.* – 2005. – № 3. – С. 12–18.

184. Калинин А. В. Симптоматические гастродуоденальные язвы. Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии / А. В. Калинин. – М. : Гос. Ин-т усовершенствования врачей МО РФ; Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, 2002. – Т. 1. – С. 283–304.

185. Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients / J. Auroux, D. Lamarque, F. Roudot-Thoraval [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48, № 6. – P. 1118–1123.

186. Котенко О. Г. Гемодинамика печени при портальной гастропатии / О. Г. Котенко // *Лікарська справа.* – 2000. – № 6. – С. 29–33.

187. Паліброда Н. М. Патогенетична роль порушень портального кровообігу у виникненні уражень слизової оболонки шлунка при цирозі печінки / Н. М. Паліброда // *Сучасна гастроентерологія.* – 2006. – № 1. – С. 15–17.

188. Portal hypertension and duodenal ulcer in children / P. Y. Hung, Y. H. Ni, H. Y. Hsu, M. H. Chang // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2004. – Vol. 39, № 2. – P. 158–160.

189. Gastroduodenal ulcer and erosions are related to portal hypertensive gastropathy and recent alcohol intake in cirrhotic patients / J. Auroux, D. Lamarque, F. Roudot-Thoraval [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48, № 6. – P. 1118–1123.

190. Іоффе І. В. Вплив глутаргіну на стан автоімунних зсувів при лікуванні хворих з множинними виразками шлунка та

дванадцятипалої кишки / І. В. Іоффе // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. – Київ, Луганськ, Харків, 2004. – Вип. 2. – С. 210–218.

191. Абрамович О. О. Процеси ліпідної пероксидації при хронічних захворюваннях печінки / О. О. Абрамович, О. І. Грабовська, О. І. Терлецька // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 5–7.

192. Бабак О. Я. Применение нового отечественного препарата глутаргина в гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2. – С. 85–89.

193. Звягинцева Т. Д. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай, М. Дахер Джордж // Сучасна гастроентерологія. – К., 2000. – № 1. – С. 49–50.

194. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки / Л. П. Галактионова, А. В. Молчанов, С. А. Ельчанинова, Б. Я. Варшавский // Клинич. лаборатор. диагностика. – 1998. – № 6. – С. 10–14.

195. Зоря А. В. Імунологічний стан у хворих на виразкову хворобу та перспективи лікування / А. В. Зоря // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 4. – С. 39–41.

196. Швед М. І. Вплив глутаргіну на клініко-біохімічні показники та стан ендогенної інтоксикації у хворих на виразкову хворобу з морфофункціональними змінами печінки / М. І. Швед, Г. В. Лихацька // Вісник наукових досліджень. – 2004. – № 4. – С. 41–43.

197. Скрипник І. М. Особливості лікування хворих на виразкову хворобу з різноманітними варіантами клінічного перебігу / І. М. Скрипник, І. І. Дегтярьова // Гастроентерологія : міжвідомчий збірник. – Дніпропетровськ, 2000. – Вип. 31. – С. 364–367.

198. Niederau C. Free radicals science the long road from basic science to clinical medicine / C. Niederau // *Hepato-Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 41, № 4. – P. 308–309.
199. Природные антиоксиданты – как гепатопротекторы / Н. Д. Бунятян, О. А. Герасимова, Т. С. Сахарова, Л. В. Яковлева // *Эксперим. и клин. фармакология.* – 1999. – Т. 62, № 2. – С. 64–67.
200. Скрипник І. Особливості клінічного перебігу та сучасні підходи до лікування хворих із пептичною виразкою і супутнім гепатитом / І. Скрипник // *Ліки України.* – 2002. – № 10. – С. 6–12.
201. Ohta Y. Protective effect of coadministered superoxide dismutase and catalase against stress-induced gastric mucosal lesions / Y. Ohta, K. Nishida // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2003. – Vol. 30, № 8. – P. 545–550.
202. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [та ін.] // *Сучасна гастроентерологія.* – 2006. – № 1. – С. 71–74.
203. Хронічний вірусний гепатит: нові тенденції та підходи до терапії / Є. М. Нейко, І. М. Шевчук, Б. І. Васильчук [та ін.] // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2002. – Вип. 8. – С. 176–181.*
204. Хухліна О. С. Диференційоване застосування тіотриазоліну при хронічному гепатиті та цирозі печінки з метою дезінтоксикації / О. С. Хухліна, О. С. Воевідка, Є. І. Шоріков // *Сучасна гастроентерологія.* – 2003. – № 1. – С. 56–58.
205. Хронічний вірусний гепатит: нові тенденції та підходи до терапії / Є. М. Нейко, І. М. Шевчук, Б. І. Васильчук [та ін.] // *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2002. – Вип. 8. – С. 176–181.*

206. Мішенін В. А. Досвід використання тіотриазоліну в лікуванні гострих вірусних гепатитів / В. А. Мішенін, О. М. Вінокурова // Інфекц. хвороби. – 2001. – № 2. – С. 15–18.
207. Сорокман Т. В. Клініко-лабораторне обґрунтування ефективності застосування тіотриазоліну в комплексному лікуванні дітей, хворих на хронічний гепатит / Т. В. Сорокман, Ю. М. Нечитайло, Н. О. Попезіюк // ПАГ. – 1999. – № 4. – С. 116–117.
208. Шватченко С. В. Клиническая эффективность препарата “Тиотриазолин” при заболеваниях гепатобилиарной системы у детей в Запорожской области / С. В. Шватченко // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики : зб. наук. ст. – Запоріжжя : Вид-во ЗДМУ, 2002. – Вип. 8. – С. 238–241.
209. Тиотриазолин в комплексном лечении функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей и подростков / Л. Н. Боярская, В. И. Мазур, И. В. Солодова [и др.] // Провизор. – 2003. – № 6. – С. 22–23.
210. Визир А. Д. Влияние тиотриазолина на состояние кардиогемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с явлениями недостаточности кровообращения / А. Д. Визир, А. Е. Березин, О. В. Крайдашенко // Украинский кардиологический журнал. – 1996. – № 4. – С. 15–17.
211. Геруш О. В. Реальні ефекти тіотриазоліну : методичні рекомендації / О. В. Геруш, Р. Б. Косуба, О. Р. Піняжко. – К., 2003. – 21 с.
212. Метаболические кардиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике : методические рекомендации / В. А. Визир, И. Н. Волошина, Н. А. Волошин [и др.]. – Запорожье : Изд. ЗГМУ, 2006.– С. 13.
213. Короленко Т. А. Субклеточное распределение кислых гидролаз печени крыс при токсическом гепатите / Т. А. Короленко, А. Е.

Кондакова, В. Г. Титова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1975. – Т. LXXX, № 7. – С. 34–36.

214. 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.

215. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації ; за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

216. Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, Й. Сокей // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678–681.

217. Elman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Elman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – № 83. – P. 70–77.

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

219. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические методы исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. – К. : Здоров'я, 1978. – 159 с.

220. “Средние молекулы” как вероятные регуляторы системы эритронов у спортсменов-лыжников / И. А. Волчегорский, Д. А. Дятлов, Е. И. Львовская [и др.] // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 3. – С. 136–137.

221. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, Р. М. Рикун, Р. М. Крибжанова // Лаб. дело. – 1988. – Т. 4, № 9. – С. 22–24.

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



223. Сван О. Вплив подразнень з різних відділів жовчовивідних шляхів на стан вегетативних реакцій в експерименті / О. Сван, І. Смільська, М. Швалюк // III Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених : тези доп. – Тернопіль : Укрмедкнига, 1999. – С. 331–332.
224. Прохорова М. И. Большой практикум по углеводному обмену и липидному обмену / М. И. Прохорова, З. Н. Тупикова. – Л. : Изд-во Ленингр. ун-та, 1995. – С. 53–65.
225. Сапожников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. – Смоленск : САУ, 2000. – 476с.
226. Лакин Г. Ф. Биметрия / Г. Ф. Лакин. – М. : Высш. школа, 1990. – 352 с.
227. Патент UA 58434 МПК: G09B 23/28 Спосіб визначення поглинання кисню організмом (Добrorодній А. В., Ляхович Р. М., Овсєєнко К. О., Савчук С. О., Цетнар Д. О.). – № u 201011778. Заявлено 04.10.2010 р.; Опубл. 11.04.2011 р. Бюл. № 7. – 4 с .
228. Ляхович Р. М. Ефективність ентеральної оксигенації гострого тетрахлорметанового гепатиту / Р. М. Ляхович, В. В. Гнатів : Підсумкова науково-практична конференція, 4 червня 2009 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2009. – С. 116.
229. Ляхович Р. М. Дослідження ефективності ентеральної оксигенації крові на тлі гострого токсичного ураження печінки в експерименті / Р. М. Ляхович : XIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених : матеріали конгр. – Тернопіль, 2009. – С. 337.
230. Ляхович Р. М. Патогенетичне обґрунтування ентеральної оксигенації крові для корекції гіпоксії в умовах токсичного ураження печінки в експерименті / Р. М. Ляхович, В. В. Гнатів : Бюлетень VIII читань ім. В. В. Підвисоцького. – Одеса, 2009. – С. 114–115.

231. Ляхович Р. М. Роль ентеральної оксигенації в корекції гострого токсичного гепатиту в експерименті / Р. М. Ляхович, В. В. Гнатів : Підсумкова науково-практична конференція: зб. матеріалів конф. – Тернопіль, 2010. – С. 134.

232. Ляхович Р. М. Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту на тлі токсичного гепатиту та ентеральної оксигенотерапії // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 2. – С. 63–65.

233. 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.

234. 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.

235. Скакун Н. П. Поражение печени четырёххлористым углеродом / Н. П. Скакун, Г. Т. Писько, И. П. Мосейчук. – М. : НИИТЭХИМ, 1989. – 106 с.

236. Вивчення структурно-функціонального стану мембран ендоплазматичного ретикулума печінки щурів за умов отруєння тетрахлорметаном та фармакологічна корекція ацетилсаліциловою кислотою / Ю. І. Губський, Г. Г. Горюшко, Р. Г. Примак [та ін.] // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 12–16.

237. Фіра Л. С. Стан імунної та антиоксидної систем щурів, отруєних тетрахлорметаном після застосування тималіну / Л. С. Фіра, Я. І. Гонський // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 77–79.

238. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.]. – Запорожье, 2005. – 160 с.

239. Візір А. Д. Новий антиоксидант – тіотриазолін у комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію серця / А. Д. Візір // Ліки. – 1994. – № 5–6. – С. 80–84.
240. Дроговоз С. М. Механізм гепатозахисної дії тіотриазоліну / С. М. Дроговоз, С. І. Салтикова // Вісник фармації. – 1995. – № 1. – С. 73–76.
241. Бабаджанян Е. И. Применение тиотриазолина при хронических гепатитах / Е. И. Бабаджанян // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 1995. – Т. 5, № 3. – С. 12–13.
242. Виговський В. П. Застосування тіотриазоліну при хронічних гепатитах / В. П. Виговський, Т. С. Олійник, І. А. Харченко // Ліки. – 1994. – № 1–3. – С. 38–40.
243. Оленицька О. С. Ефективність тіотриазоліну і антралю в комплексній терапії хворих на хронічні гепатити : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02 “Внутрішні хвороби” / О. С. Оленицька. – Луганськ, 1996. – 25 с.
244. Альтернатива выбора гепатопротекторов в условиях токсического гепатита и частичной резекции печени / С. М. Дроговоз, Т. В. Бородина, Л. В. Деримедведь, Е. В. Журавель // Провизор. – 1998. – Вып. 18. – С. 11–13.
245. Марино П. Интенсивная терапия / П. Марино; пер. с англ.– М. : Гэотар Медицина, 1999. – 634 с.
246. Антитоксическое действие лазерного излучения на повреждённые  $CCl_4$  гепатоциты / С. И. Харлампович, А. К. Полонский, Д. Д. Мащанова, А. А. Древаль // Фармакология и токсикология. – 1984. – Т. XLVII, № 2. – С. 49–52.
247. Зубкова С. М. Участие антиоксидантных систем в адаптивных реакциях организма на действие физических факторов /

Зубкова С. М. // Вопр. курортологии, физиотер. и леч. физ. культуры. – 1996. – № 6. – С. 31–34.

248. Золотарёва Т. А. Экспериментальная физиотерапия – основные направления и возможности / Т. А. Золотарёва, Б. А. Червоненко // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. – 1997. – № 3. – С. 66–71.

249. Саратиков А. С. Жёлчеобразование и жёлчегонные средства / А. С. Саратиков, Н. П. Скакун. – Томск : Изд-во Томского ун-та, 1991. – 260 с.

250. Губергриц Н. Б. Внутривнутрипеченочный холестаз. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2 (12). – С. 12–17.

251. Характер зміни білків гострої фази у хворих на перитоніт, ускладнений печінковою недостатністю / О. І. Міміношвілі, С. В. Ярощак, В. В. Український [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія “Медицина”. – 2003. – Вип. 20. – С. 177–179.

252. Изучение влияния препарата “Силицетин” на течение экспериментального тетрахлорметанового гепатита / Л. В. Деримедведь, В. Г. Демьяненко, Бодри Хамам Салих, Д. В. Демьяненко // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 45–48.

253. Герасимова О. О. Вивчення гепатозахисних властивостей піфламіну при тетрахлорметановому гепатиті / О. О. Герасимова // Вісник фармації. Сучасні проблеми науки і практики : матеріали наук.-практ. конф. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 150.

254. Гудима А. А. Особливості перебігу гострого токсичного ураження печінки при одноразовому пероральному введенні тетрахлорметану і його корекція низькоенергетичним магнітолазерним випромінюванням / А. А. Гудима, В. П. Марценюк // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2000. – Вип. 5. – С. 482–485.

255. Вивчення показників ліпідного обміну та вільнорадикального окислення в умовах тетрахлорметанового гепатиту при корекції ентеросорбентом / Л. С. Фіра, І. М. Кліщ, Н. Є. Лісничук, Н. В. Шамрай // Наукові записки Тернопільського педуніверситету. Серія: Біологія. – 2000. – № 3 (10). – С. 78–82.

256. Кліщ І. М. Вплив поєднаного застосування ліпосом та ентеросорбенту “Силард П” на функціональну активність мікросом у щурів різного віку з токсичним ураженням солянокислим гідразинном / І. М. Кліщ, О. М. Олещук, В. В. Франчук // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 2. – С. 133–135.

257. Кліщ І. М. Застосування ентеросорбенту “Силард П” та ліпосом з метою корекції окиснювальних процесів у мітохондріях щурів різного віку з токсичним ураженням солянокислим гідразинном / І. М. Кліщ, М. М. Корда // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 36–39.

258. Энтеросорбенты в лечении атеросклероза / Р. П. Пискун, А. А. Пентюк, В. К. Серкова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т. 61, № 2. – С. 69–74.

259. Эффективность энтеросорбентов и механизмы детоксикации при моделированном гепатите у неполовозрелых крыс / М. Л. Тараховский, А. Г. Цыпкун, В. П. Сергеев [и др.] // Физиол. журнал. – 1991. – Т. 37, № 6. – С. 48–55.

260. Гнатюк М. С. Порівняльна ефективність превентивного застосування магнітолазерного випромінювання і ентеросорбції в умовах експериментального токсичного гепатиту / М. С. Гнатюк, А. А. Гудима // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія “Медицина”. – 2000. – Вип. 11. – С. 22–26.

261. “Средние молекулы” как вероятные регуляторы системы эритрона у спортсменов-лыжников / И. А. Волчегорский, Д. А. Дятлов, Е. И. Львовская [и др.] // Физиология человека. – 1996. – Т. 22, № 3. – С. 136–137.

262. Значение среднемолекулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ИБС / Т. В. Копытова, Н. А. Добротина, Н. Н. Боровков, О. В. Четверкина // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 18–21.

263. Вплив тіотриазоліну на ліпідні показники печінки та серця щурів при токсичній дії доксорубіцину / Т. С. Трофімова, Т. С. Брюзгіна, І. С. Чекман [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 124–126.

264. Співставиме вивчення кардіопротекторної дії нікотинаміду і тіотриазоліну за умов токсичного ураження міокарду доксорубіцином / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, І. В. Ніженківська [та ін.] // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2005. – № 3–4. – С. 45–49.

265. Вплив тіотриазоліну на морфологічну структуру міокарда щурів при доксорубіциновій кардіоміопатії / Т. С. Трофімова, Н. А. Колесова, І. С. Чекман, М. О. Авраменко // Запорожский медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 107–109.

266. Антитоксична дія тіотриазоліну при гострій доксорубіциновій і фторидній інтоксикаціях / Т. С. Трофімова, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова [та ін.] // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 19–20.

267. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 77–81.

268. Бирик В. В. Тиотриазолин: фармакология и фармакотерапия / В. В. Бирик, Д. М. Болгов // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 226–228.

Додаток А1

159

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перший проректор  
ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського"



керівник закладу, в якому проведено впровадження

проф. І.Р. Мисула

" 09 " 2011 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб визначення поглинання кисню організмом.

2. **Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Андрій Володимирович Доброродний, Роман Мар'янович Ляхович, Катерина Олександрівна Овсєнко, Самвел Олексійович Савчук, Діана Олегівна Цетнар

3. **Джерела інформації:** Патент UA 58434 МПК: G09B 23/28 Спосіб визначення поглинання кисню організмом (Доброродний А.В., Ляхович Р.М., Овсєнко К.О., Савчук С.О., Цетнар Д.О.). – № у 201011778. Заявлено 04.10.2010 р.; Опубл. 11.04.2011 р. Бюл. № 7. – 4 с.

4. **Впроваджено:** у Центральній науково-дослідній лабораторії ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"  
назва кафедри і навчального закладу

5. **Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.

6. **Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** Вимірюють перепад тиску газу в дихальному контурі, який відрізняється тим, що дихальний контур обмежують об'ємом дихальних шляхів і інкубаційної трубки.

**Показники ефективності:** Спосіб дозволяє визначити поглинання кисню у дрібних лабораторних тварин, які заїмтубовані.

8. **Зауваження, пропозиції:** *Сідсунтеї*

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

підпис

старший науковий співробітник, доцент Лісничук Наталія Євгенівна  
посада, прізвище, ім'я, по батькові

" 23 " 09 2011 р.

Додаток Б1

160



ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор

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

керівник завіду, в якому проведено впровадження

проф. І.Р. Мисула

09 2011 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Фазовість оксидантного ураження печінки при експериментальному гострому гепатиті у щурів.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Ю.І.Сушко, Р.М. Ляхович, О.В.Олійник, А. А. Гудима

**3. Джерела інформації:** Сушко Ю. І. Повторне оксидантне ураження печінки при експериментальному гепатиті та панкреонекрози у щурів / Ю. І. Сушко, Р. М. Ляхович, О. В. Олійник, А. А. Гудима // Медична хімія. – 2011. – № 1. – С. 48-51.

**4. Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"  
назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.

**6. Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичних занять з патологічної фізіології на тему: "Патофізіологія печінки".

**Показники ефективності:** На тлі експериментального гострого гепатиту через 48 год після ініціації захворювання спостерігається повторне погіршення функціонального стану печінки, зростання активності перекисного окиснення ліпідів, ферментативної ланки антиоксидантного захисту з виснаженням неферментативної.

**8. Зауваження, пропозиції:** не вносилися

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри патологічної фізіології,  
доктор медичних наук, професор

Хара М.Р.

09 2011 р.



Додаток Б2

161

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перший проректор  
ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського"

керівник закладу, в якому проведено впровадження  
проф. І.Р. Мисула  
2011 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Позитивний вплив комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Р. М. Ляхович, В. В. Гнатів, А. А. Гудима.

**3. Джерела інформації:** Ляхович Р.М., Гнатів В.В., Гудима А.А. Вплив комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2011. – № 1. – С. 135-137.

**4. Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"  
назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.

**6. Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекцій та практичних занять з курсу патологічної фізіології на тему "Патофізіологія печінки" впроваджено нові дані щодо ролі комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Показники ефективності:** Комбіноване застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації володіє більшою гепатопротекторною активністю, синергічно впливаючи на подолання основних механізмів інтоксикації тетрахлорметаном.

**8. Зауваження, пропозиції:** не вносилися

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри патологічної фізіології,  
доктор медичних наук, професор

Хара М.Р.

2011 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Фазовість оксидантного ураження печінки при експериментальному гострому гепатиті у щурів.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Юрій Іванович Сушко, Роман Мар'янович Ляхович, Олександр Валентинович Олійник, Арсен Арсенович Гудима

**3. Джерела інформації:** Сушко Ю. І. Повторне оксидантне ураження печінки при експериментальному гепатиті та панкреонекрозі у щурів / Ю. І. Сушко, Р. М. Ляхович, О. В. Олійник, А. А. Гудима // Медична хімія. – 2011. – № 1. – С. 48-51.

**4. Впроваджено:** на кафедрі екстреної медичної допомоги і медицини катастроф з курсом військової підготовки ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"  
назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.

**6. Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо фазовості оксидантного ураження печінки в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Показники ефективності:** На тлі експериментального гострого гепатиту через 48 год після ініціації захворювання спостерігається повторне погіршення функціонального стану печінки, зростання активності перекисного окиснення ліпідів, ферментативної ланки антиоксидантного захисту з виснаженням неферментативної.

**8. Зауваження, пропозиції:** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

підпис

доцент Дем'яненко Василь Васильович

посада, прізвище, ім'я, по батькові

" 21 " 09 2011 р.

Додаток В2

163

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перший проректор  
ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського"



керівник закладу, в якому проведено впровадження

проф. І.Р. Мисула

09 2011 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Позитивний вплив комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Роман Мар'янович Ляхович, Володимир Володимирович Гнатів, Арсен Арсенович Гудима.

**3. Джерела інформації:** Ляхович Р.М., Гнатів В.В., Гудима А.А. Вплив комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – № 1. – С. 135-137.

**4. Впроваджено:** на кафедрі екстреної медичної допомоги і медицини катастроф з курсом військової підготовки ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"

назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.

**6. Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо ролі комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Показники ефективності:** Комбіноване застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації володіє більшою гепатопротекторною активністю, синергічно впливаючи на подолання основних механізмів інтоксикації тетрахлорметаном.

**8. Зауваження, пропозиції:** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_  
підпис

доцент Дем'яненко Василь Васильович  
посада, прізвище, ім'я, по батькові

"09" 09 2011 р.





### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Фазовість оксидантного ураження печінки при експериментальному гострому гепатиті у щурів.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Юрій Іванович Сушко, Роман Мар'янович Ляхович.

**3. Джерела інформації:** Повторне оксидантне ураження печінки при експериментальному гепатиті та панкреонекрозі у щурів / Ю.І. Сушко, Р.М. Ляхович // Медична хімія. – 2011. – № 1.

**4. Впроваджено кафедра** патофізіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова

**5. Термін впровадження:** з «01» 09 2011 р. по «31» 05 2012 р.

**6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо фазовості оксидантного ураження печінки в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Показники ефективності:** На тлі експериментального гострого гепатиту через 48 год після ініціації захворювання спостерігається повторне погіршення функціонального стану печінки, зростання активності перекисного окиснення ліпідів, ферментативної ланки антиоксидантного захисту з виснаженням неферментативної.

**7. Зауваження, пропозиції:** не вносилися

**8. Обговорено на засіданні кафедри:** протокол №3 від 03.10.11р.

Відповідальний за впровадження:

доц. Цюнь М.П.

Зав. кафедри патофізіології  
ВНМУ ім. М.І.Пирогова

доц. Рикало Н.А.

«3» жовтня 2011р.



Додаток Г2

165



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчальної роботи  
ВНМУ ім. М.І.Пирогова  
проф. Гумінський Ю.Й.

«03» жовтня 2011 року

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозицій для впровадження:** Спосіб визначення поглинання кисню організмом.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Андрій Володимирович Добrorодній, Роман Мар'янович Ляхович, Катерина Олександрівна Овсеєнко, Самвел Олексійович Савчук, Діана Олегівна Цетнар

**3. Джерела інформації:** Патент UA 45324 U МПК: G09B 23/00 Спосіб моделювання політравми (Зятковська О. Я., Гудима А. А., Секела Т. Я., Сокольвак В. М.). – №u200903778. Заявлено 17.04.2009р.; Опубл. 10.11.2009р. Бюл. № 21. – 6с.

**4. Впроваджено** кафедра патофізіології ВНМУ ім. М.І.Пирогова

**5. Термін впровадження:** з «01» 09 2011 р. по «31» 05. 2012 р.

**6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекцій та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо фазовості оксидантного ураження печінки в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Показники ефективності:** На тлі експериментального гострого гепатиту через 48 год після ініціації захворювання спостерігається повторне погіршення функціонального стану печінки, зростання активності перекисного окиснення ліпідів, ферментативної ланки антиоксидантного захисту з виснаженням неферментативної.

**7. Зауваження, пропозиції:** не вносилися

**8. Обговорено на засіданні кафедри:** протокол №3 від 03.10.11р.

Відповідальний за впровадження:

доц. Цюнь М.П.

Зав. кафедри патофізіології  
ВНМУ ім. М.І.Пирогова

доц. Рикало Н.А.

«3» жовтня 2011р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Перший проректор ІФНМУ  
 Професор *Л.М. Зяць* Г.М. Ерстенюк  
 « *Л.М. Зяць* » 2011 року



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб визначення поглинання кисню організмом.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

**Розроблювачі:** Андрій Володимирович Доброродний, Роман Мар'янович Ляхович, Катерина Олександрівна Овсєнко, Самвел Олексійович Савчук, Діана Олегівна Цетнар.

**3. Джерела інформації:** Патент UA 45324 U МПК: G09B 23/00 Спосіб моделювання політравми (Зятковська О. Я., Гудима А. А., Секела Т. Я., Сокольвак В. М.). – №u200903778. Заявлено 17.04.2009р.; Опубл. 10.11.2009р. Бюл. № 21. – 6с.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.

**5. Термін впровадження:** 2011 р.

**6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо фазовості оксидантного ураження печінки в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Показники ефективності:** На тлі експериментального гострого гепатиту через 48 год після ініціації захворювання спостерігається повторне погіршення функціонального стану печінки, зростання активності перекисного окиснення ліпідів, ферментативної ланки антиоксидантного захисту з виснаженням неферментативної.

**7. Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження  
 завідувач кафедри патологічної фізіології  
 Івано-Франківського національного медичного університету,  
 доктор медичних наук, професор

Л.М.Зяць

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Перший проректор ІФНМУ  
 Професор *Л.М. Зяць* Г.М. Ерстенюк  
 « *Л.М. Зяць* » 2011 року



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб визначення поглинання кисню організмом.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

**Розроблювачі:** Андрій Володимирович Доброродний, Роман Мар'янович Ляхович, Катерина Олександрівна Овсєнко, Самвел Олексійович Савчук, Діана Олегівна Цетнар.

**3. Джерела інформації:** Патент UA 45324 U МПК: G09B 23/00 Спосіб моделювання політравми (Зятковська О. Я., Гудима А. А., Секела Т. Я., Сокольвак В. М.). – №u200903778. Заявлено 17.04.2009р.; Опубл. 10.11.2009р. Бюл. № 21. – 6с.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.

**5. Термін впровадження:** 2011 р.

**6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо фазовості оксидантного ураження печінки в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Показники ефективності:** На тлі експериментального гострого гепатиту через 48 год після ініціації захворювання спостерігається повторне погіршення функціонального стану печінки, зростання активності перекисного окиснення ліпідів, ферментативної ланки антиоксидантного захисту з виснаженням неферментативної.

**7. Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження  
 завідувач кафедри патологічної фізіології  
 Івано-Франківського національного медичного університету,  
 доктор медичних наук, професор

Л.М.Зяць



Додаток ДЗ

168

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Перший проректор ІФНМУ  
 Професор *Г.М. Ерстенюк* Г.М. Ерстенюк  
 «*15*» \_\_\_\_\_ 2011 року



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Позитивний вплив комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна.

**Розроблювачі:** Роман Мар'янович Ляхович, Володимир Володимирович Гнатів, Арсен Арсенович Гудима.

**3. Джерела інформації:** Ляхович Р.М., Гнатів В.В., Гудима А.А. Вплив комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – № 1. – С. 135-137.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Івано-Франківського національного медичного університету.

**5. Термін впровадження:** 2011 р.

**6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо ролі комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Показники ефективності:** Комбіноване застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації володіє більшою гепатопротекторною активністю, синергічно впливаючи на подолання основних механізмів інтоксикації тетрахлорметаном.

**7. Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження  
 завідувач кафедри патологічної фізіології  
 Івано-Франківського національного медичного університету,  
 доктор медичних наук, професор

Л.М.Заяць



Додаток Е1

169

ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Заступник начальника Української  
 військово-медичної академії  
 професор \_\_\_\_\_ Савицький В.Л.  
 " " \_\_\_\_\_ 2011 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Фазовість оксидантного ураження печінки при експериментальному гострому гепатиті у щурів.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Юрій Іванович Сушко, Роман Мар'янович Ляхович.

**3. Джерела інформації:** Повторне оксидантне ураження печінки при експериментальному гепатиті та панкреонекрозі у щурів / Ю.І. Сушко, Р.М. Ляхович // Медична хімія. – 2011. – № 1.

**4. Впроваджено:** на кафедрі військової терапії

**5. Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.

**6. Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо фазовості оксидантного ураження печінки в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Показники ефективності:** На тлі експериментального гострого гепатиту через 48 год після ініціації захворювання спостерігається повторне погіршення функціонального стану печінки, зростання активності перекисного окиснення ліпідів, ферментативної ланки антиоксидантного захисту з виснаженням неферментативної.

**8. Зауваження, пропозиції:** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

  
 підпис

доцент Коваль М.М.

посада, прізвище, ім'я, по батькові

" " \_\_\_\_\_ 2011 р.

Додаток Є1

ЗАТВЕРДЖУЮ

170

Проректор з науково-педагогічної роботи,  
 член-кореспондент НАМН України  
 професор

Яворовський О.П.

2011 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Позитивний вплив комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Роман Мар'янович Ляхович, Володимир Володимирович Гнатів, Арсен Арсенович Гудима.

**3. Джерела інформації:** Ляхович Р.М., Гнатів В.В., Гудима А.А. Вплив комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації на перебіг гострого тетрахлорметанового гепатиту // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2011. – № 1. – С. 135-137.

**4. Впроваджено:** на кафедрі гігієни та екології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** з “28” 10 2011 р. по “01” 12 2011 р.

**6. Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему “Організація лікувально-евакуаційного забезпечення населення за умов надзвичайних ситуацій”, “Перша медична допомога, постраждалим при надзвичайних ситуаціях” впроваджено нові дані щодо ролі комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації в корекції гострого тетрахлорметанового гепатиту.

**Показники ефективності:** Комбіноване застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації володіє більшою гепатопротекторною активністю, синергічно впливаючи на подолання основних механізмів інтоксикації тетрахлорметаном.

**8. Зауваження, пропозиції:** \_\_\_\_\_

Відповідальний за впровадження \_\_\_\_\_

підпис

доцент Пельо Ігор Михайлович

посада, прізвище, ім'я, по батькові

Завідувач кафедрою \_\_\_\_\_

підпис

член-кореспондент НАМН України Бардов Василь Гаврилович

вчене звання, прізвище, ім'я, по батькові

“ ” \_\_\_\_\_ 2011 р.

Додаток Ж1

171

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Перший проректор  
ДВНЗ "Тернопільський державний  
медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського"  
керівник складу, в якому проведено впровадження  
проф. І.Р. Мисула

" " 2011 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Позитивний вплив тривалої внутрішньошлункової оксигенації на перебіг стресових, пептичних виразок та гепатитів.

**2. Заклад, що розробив, його поштова адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1, 46001, Україна

**Розроблювачі:** Володимир Володимирович Гнатів, Михайло Антонович Андрейчин, Роман Мар'янович Ляхович, Юрій Васильович Сорока

**3. Джерела інформації:** Гнатів В.В. 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.

**4. Впроваджено:** на кафедрі екстреної медичної допомоги і медицини катастроф з курсом військової підготовки ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"  
назва кафедри і навчального закладу

**5. Термін впровадження:** з "01" 09 2011 р. по "21" 09 2011 р.

**6. Загальна кількість спостережень** \_\_\_\_\_

**7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями в джерелі інформації:** У матеріали лекції та практичних занять з курсу медицини надзвичайних ситуацій на тему "Основи лікувально-евакуаційного забезпечення" впроваджено нові дані щодо ефективності сучасних методів корекції регіонарної гіпоксії при патології шлунка і печінки.

**Показники ефективності:** Методика тривалої внутрішньошлункової оксигенації шляхом введення молекулярного кисню у дозі  $0,15 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$  сприяє зменшенню явищ гіпоксії шлунка та печінки.

**8. Зауваження, пропозиції:** б.д.с.м.л.

Відповідальний за впровадження В.Д.С.М.Л.  
підпис

**доцент Дем'яненко Василь Васильович**  
посада, прізвище, ім'я, по батькові

" " \_\_\_\_\_ 2011 р.