

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ім. І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

КУЗИВ ОЛЬГА ІВАНІВНА

УДК 616.36-02:615.246.2:546.26]-018

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ КОРЕКЦІЇ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО
ГЕПАТОЗУ ПОВНИМ ГОЛОДУВАННЯМ ТА ПОСДНАННЯМ ЙОГО
З ЕНТЕРОСОРБЦІЄЮ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2004

Дисертація є рукопис.

Робота виконана у Тернопільській державній медичній академії
ім. І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Боднар Ярослав Ярославович,

Тернопільська державна медична академія

ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,

завідувач кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судової
медицини.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, доцент *Гудима Арсен Арсенович*, Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри медицини катастроф та військової медицини;
- доктор медичних наук, професор *Заморський Ігор Іванович*, Буковинська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри фармакології та фармації.

Провідна установа: Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, відділ клінічної патологічної фізіології, м. Київ.

Захист дисертації відбудеться 21 травня 2004 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.01 у Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

Автореферат розісланий 17 квітня 2004 р.

В. о. вченого секретаря

спеціалізованої вченої ради,

доктор біологічних наук, професор

К.С. Волков

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Хвороби печінки є одним із найбільш розповсюджених видів патології в клініці внутрішніх хвороб. За останні десятиліття екологічні зрушення, пов'язані із науково-технічним прогресом, привели до значного забруднення довкілля і продуктів харчування, що супроводжується стрімким зростанням частки так званих хімічних гепатозів, які виникають внаслідок кумуляції в організм різних ксенобіотиків (Ю.І. Губський, В.Б. Долго-Сабуров, В.В. Храпак, 1993; R.A. Goyer, 1997). У комплексному дослідженні етіології, патогенезу, патоморфології, клініки та розробці ефективних методів корекції токсичних уражень вагоме місце займає експериментальна патологія печінки. Печінка є бар'єром на шляху надходження токсичних речовин в організм, оскільки саме в ній відбувається метаболізм і знешкодження ксенобіотиків. Саме ця обставина і обумовлює те, що вона є органом-мішенню при дії токсичних хімічних речовин (А.С. Логинов, 1992; Ж.И. Возианов, 1997; Я.І. Гонський, Р.М. Кубант, 2001; G.F. Nordberg, 1999).

Одне із чільних місць серед чинників, які викликають гострі отруєння з ураженням печінки, займають, в основному, хлоровані вуглеводи. За частотою отруєнь ксенобіотики цієї групи посідають друге місце серед уражень хімічними чинниками і викликають розвиток тяжких дистрофічно-некротичних змін у печінці (Н.П. Скакун і співавт., 1995; Я.І. Гонський, М.М. Корда і співавт., 1996; В.В. Садовникова и соавт., 2001; T.F. Slater, 1989).

Основними напрямками терапії хвороб печінки є: фармакотерапія; використання методів очищення внутрішнього середовища організму (еферентна терапія); тимчасове заміщення функцій гепатоцитів, уражених патологічним процесом (А.Ф. Блюгер, А.Я. Майоре, 1982; Т. Гаршек, 2002; N. Uemitsu, 1986; R. Sandhir, K.D. Gill, 1995).

Різні побічні ефекти і ускладнення, алергічні реакції, що викликаються медикаментозною терапією, а також мала її ефективність спонукають до пошуку нових, немедикаментозних (еферентних) методів лікування, в тому числі й розвантажувально-дієтичної терапії (РДТ).

У клінічній практиці нагромаджено певний досвід, який підтверджує виражену терапевтичну ефективність РДТ при низці захворювань: психічних (Ю.С. Николаев, Г.И. Бабенков, 1978), алергічних (Э.И. Архий, 1997), хронічних ураженнях гепатобіліарної та гастродуоденальної систем (П.П. Кузів, 1993, 2001).

Водночас, як впливає із даних літератури, ці методи лікування не знайшли достатнього експериментального обґрунтування, не розкриті патогенетичні ланки дії повного голодування на стан перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту, синдрому ендогенної інтоксикації та морфофункціональний стан печінки, як за умов її токсичного ураження, так і в інтактних тварин. Недостатньо з'ясовані особливості корекції токсичних уражень печінки за поєданого

застосування повного голодування та ентеросорбції, що зумовлює актуальність проведення експериментальних досліджень у даному напрямку.

Класичною експериментальною моделлю токсичного гепатозу є ураження печінки тетрахлорметаном (В.А. Костюк, 1991; И.Ф. Мецишин, 1998; А.А. Пентюк і співавт., 2002). Ця модель може з успіхом використовуватись для вирішення актуальних проблем гепатології – дослідження механізмів розвитку біохімічних і ультраструктурних змін у гепатоцитах, що виникають під впливом ксенобіотиків і розробки ефективних цілеспрямованих методів корекції цих змін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією і є фрагментом комплексної планової наукової міжкафедральної теми “Порушення метаболічних процесів в організмі тварин, уражених солями кадмію, отрутою блідої поганки та некрозогенними ксенобіотиками і способи їх детоксикації” Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського (номер держреєстрації 0101U001311), у виконанні якої автором проведено дослідження токсичного ураження організму експериментальних тварин тетрахлорметаном та його корекція за допомогою повного голодування та в поєднанні його з ентеросорбцією, що викладено у матеріалах дисертації.

Мета дослідження: з'ясувати в експерименті особливості корегуючого впливу повного голодування та ентеросорбції на патогенетичні ланки ушкодження печінки тетрахлорметаном.

Для реалізації мети було поставлено такі **задачі**:

1. Вивчити біохімічні зміни в печінці та плазмі крові щурів за дії повного голодування шляхом аналізу стану пероксидації ліпідів, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації, активності амінотрансфераз.
2. З'ясувати особливості морфофункціональних змін печінки при тривалому голодуванні на світлооптичному та субмікроскопічному рівнях.
3. Дослідити вплив повного голодування на процеси вільнорадикального окислення, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації, активність амінотрансфераз в плазмі крові і печінці щурів, а також на прояви альтерації і регенерації гепатоцитів при тетрахлорметановому гепатозі.
4. Дослідити ефективність поєданого впливу повного голодування і ентеросорбції на процеси пероксидації ліпідів, антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації та активність амінотрансфераз в плазмі крові і печінці щурів на фоні тетрахлорметанового гепатозу.
5. З'ясувати вплив повного голодування в поєднанні з ентеросорбцією на прояви деструктивних і репаративних процесів у печінці при тетрахлорметановому гепатозі.

Об'єкт дослідження: повне голодування та поєднання його з ентеросорбцією на фоні тетрахлорметанового гепатозу.

Предмет дослідження: показники вільнорадикального окислення та системи антиоксидантного захисту, ендогенної інтоксикації, активності амінотрансфераз і структурна перебудова печінки при повному голодуванні і на тлі тетрахлорметанового гепатозу.

Методи дослідження: біохімічні: активність вільнорадикального окислення ліпідів оцінювали за показниками вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів (малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів), прояви антиоксидантного захисту – за активністю каталази, церулоплазміну і відновленого глутатіону; за вмістом молекул середньої маси і еритроцитарним індексом інтоксикації оцінювали синдром ендогенної інтоксикації; за активністю аланін- і аспартатамінотрансфераз визначали ступінь деструкції гепатоцитів; морфологічні – світлооптичне і електронномікроскопічне дослідження препаратів печінки для вивчення характеру перебігу дистрофічних і репараційних процесів; статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на підставі комплексу біохімічних і морфологічних методів визначено динаміку показників вільнорадикального окислення ліпідів і антиоксидантного захисту, синдрому ендогенної інтоксикації, активності амінотрансфераз у плазмі крові та печінці, а також розкрито морфологічні прояви адаптації гепатоцитів інтактних щурів за умов повного голодування.

Вперше на моделі тетрахлорметанового гепатозу доведено, що повне голодування та поєднання його із ентеросорбцією гальмує процеси ліпоперокислення, запобігає дестабілізації та деструкції мембран гепатоцитів, усуває прояви ендогенної інтоксикації, стимулює репаративну регенерацію гепатоцитів, попереджує неофіброзоутворення шляхом нормалізації перисинусоїдальних ліпоцитів (клітин Іто) за одночасної активації зірчастих макрофагів (клітин Купфера).

Експериментально обґрунтовано доцільність корекції повним голодуванням токсичних уражень печінки. Виражена антиоксидантна і мембраностабілізуюча дія та посилення репараційних процесів у печінці, спричинені повним голодуванням, відкриває нові перспективи для подальшого дослідження застосування повного голодування при ураженні організму ксенобіотиками.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані експериментальні дані розширюють існуючі уявлення про ключові механізми патологічних процесів, викликаних отруєнням ксенобіотиками, що відкриває можливість пошуку нових підходів до їх корекції.

Метод повного голодування та поєднання його з ентеросорбцією є патогенетичним підґрунтям проведення подальших експериментальних досліджень з метою корекції токсичних уражень печінки.

Результати досліджень використовуються у навчальному процесі на кафедрах патологічної фізіології і гістології, цитології та ембріології Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.

Горбачевського, кафедрах патологічної анатомії Української медичної стоматологічної академії, Сумського державного університету, Харківського, Одеського та Запорізького державних медичних університетів в лекційному курсі і на практичних заняттях при вивченні тем „Голодування”, „Запалення”, „Компенсаторні та пристосувальні процеси”, „Морфологія печінки”, „Гепатози”, „Цирози печінки”.

Особистий внесок здобувача.

Автором особисто проведено експериментальні дослідження, статистично опрацьовано дані, інтерпретовано отримані результати, сформульовано основні положення і висновки, написано і оформлено дисертацію. У роботах, що опубліковані в співавторстві, здобувачем самостійно зібрано матеріал, проведено огляд літератури за темою роботи, здійснено статистичну обробку даних, зроблено узагальнення та висновки.

Апробація результатів дисертації.

Матеріали дисертації оприлюднено на VI, VII Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль, 2002, 2003), на підсумкових наукових конференціях Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського „Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2001, 2002), Міжнародній науково-практичній конференції (Ужгород, 2000), Міжнародному науковому симпозіумі (Тернопіль, 2001), на II Міжнародній науковій конференції „Мікроциркуляція та її вікові зміни” (Київ, 2002), на VII з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Тернопіль, 2003), на IV Українській конференції молодих вчених, присвяченій пам'яті академіка В.В. Фролькіса (Київ, 2003).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковані у 12 наукових працях, із них 3 статті – у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, та 9 – у збірниках і матеріалах конференцій та конгресів.

Структура дисертації. Матеріали дисертації викладені на 179 сторінках комп'ютерного тексту. Робота складається із семи розділів, висновків, списку використаних літературних джерел (всього 329 найменувань), додатків. Робота ілюстрована 12 таблицями та 51 рисунками. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації, додатки викладені на 52 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Всі експерименти на тваринах проводили з дотриманням Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей (Страсбург, 1985).

Досліди виконані на 140 білих безпородних щурах, які утримувались на стандартному раціоні віварію. Моделлю токсичного ураження печінки слугувала інтоксикація щурів тетрахлорметаном, який вводили підшкірно протягом 4 діб у вигляді 50 % розчину на олії в дозі 2

г/кг маси. Тварин із експерименту виводили через 1, 3 і 7 діб повного голоду та через 7 діб відновленого харчування.

Матеріалами дослідження були гомогенат печінки, плазма і сироватка крові, еритроцити крові, тканина печінки.

Всі піддослідні тварини були поділені на такі групи: I - інтактні, II - щури, які знаходились на повному голодуванні з вільним доступом до води, III - з тетрахлорметановим гепатозом, IV - з токсичним гепатозом, які знаходились на повному голодуванні, V - з токсичним гепатозом, які утримувались на повному голодуванні в поєднанні з ентеросорбентом. Сорбент ентеросгель в дозі 0,2 г/кг маси вводили внутрішньошлунково.

Показники активності вільнорадикального окислення ліпідів визначали такими методами: вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали колориметричним методом за інтенсивністю зафарбованого комплексу, який утворюється при взаємодії малонового діальдегіду з тіобарбітуровою кислотою (Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков, 1972); концентрацію дієнових кон'югатів – за методом, який базується на здатності екстрагованих гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекисів проявляти поглинання при $\lambda = 232$ нм (И.А. Волчегорский и соавт., 1989). Показники системи антиоксидантного захисту (АОЗ): активність каталази – за методом М.А. Королюк і співавт. (1988), який ґрунтується на здатності перекису водню утворювати з молібденом амонію забарвлений комплекс, який вимірювали при $\lambda = 410$ нм; рівень церулоплазміну визначали за методом А.Д. Джавалова, В.А. Максимова (1982) при $\lambda = 530$ нм; вміст відновленого глутатіону за И.Ф. Мещишиним (1998) при $\lambda = 412$ нм.

Показники ендогенної інтоксикації визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) за А.А. Тогайбаєвим і співавт. (1988) – МСМ₁ при $\lambda = 256$ нм (ланцюгові амінокислоти) та МСМ₂ при $\lambda = 280$ нм (ароматичні амінокислоти); еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) – за кількістю поглинутого барвника еритроцитарними мембранами (А.А. Тогайбаєв и соавт., 1988); активність аланінамінотрансферази (АлАТ) (КФ 2.6.1.2) та аспаратамінотрансферази (АсАТ) (КФ 2.6.1.1.) – за методом Райтмана і Френкеля (Л.Л. Громашевская, 1995), який ґрунтується на здатності 2,4-динітрофенілгідразину в лужному середовищі утворювати забарвлений гідрозон піровиноградної кислоти, за інтенсивністю якого оцінювали активність амінотрансфераз.

Структурні зміни печінки на світлооптичному рівні вивчали за допомогою депарафінізованих зрізів, забарвлених гематоксиліном, еозином та напівтонких – толуїдиновим синім. Ультратонкі зрізи вивчали за допомогою електронного мікроскопа ЕМВ-100ЛМ.

Результати досліджень піддавали статистичному аналізу (Е.В. Гублер, 1978). Достовірність отриманих даних визначали, користуючись критерієм Ст'юдента. Зміни достовірними вважали при $p \leq 0,05$.

Для розрахунків використовували комп'ютерну програму Excel (Microsoft, USA) на PC Pentium II.

Основні результати досліджень. Результати проведених досліджень показали, що гостре отруєння тварин тетрахлорметаном супроводжується суттєвою активацією процесів вільнорадикального окислення (МДА, ДК) в плазмі крові та печінці уже на першу добу експерименту, однак максимальних величин досягала на 7-му добу експерименту (табл. 1). Така активація ПОЛ за введення тетрахлорметану обумовлена агресивною дією метаболітів отрути і, зокрема, радикалу CCl_3 , який утворюється при біотрансформації тетрахлорметану в ендоплазматичному ретикулумі, а також від активності системи мікросомального окислення. Це підтверджує прооксидантну теорію механізму токсичної дії тетрахлорметану (Ю.И. Губский и соавт., 1983; А.И. Арчаков, И.И. Карузина, 1988; Я.І. Гонський та співавт., 1997; L.A. Videla et al., 1990).

Таблиця 1

Показники вмісту продуктів ПОЛ і антиоксидантного захисту плазми крові і печінки щурів у динаміці тетрахлорметанового гепатозу ($M \pm m$; $n = 7$)

Показник	Об'єкт дослідження	Інтактні тварини	Термін експерименту, доба			
			1	3	7	14
МДА	плазма мкмоль/л	5,01± 0,14	8,11± 0,21**	14,85± 0,14**	16,93± 0,19**	13,10± 0,91**
	печінка мкмоль/кг	47,62± 0,41	81,91± 1,01**	157,15± 1,17**	217,01± 1,25**	121,03± 1,19**
ДК	плазма $\times 10^3$ ум.од./л	1,81± 0,05	2,21± 0,18	4,92± 0,26**	5,10± 0,32**	3,71± 0,39**
	печінка $\times 10^3$ ум.од./кг	5,87± 0,19	6,37± 0,13	11,90± 0,91**	14,97± 1,01**	12,96± 0,91**
Каталаза	плазма кат/л	0,21± 0,01	0,27± 0,03	0,25± 0,07	0,30± 0,09	0,14± 0,03*
	печінка кат/кг	6,62± 0,07	5,48± 0,11*	3,71± 0,12**	2,69± 0,02**	4,37± 0,19**
Церуло-плазмін	плазма г/л	0,23± 0,01	0,27± 0,04	0,32± 0,02	0,36± 0,07	0,31± 0,05
Відновлений глутатіон	печінка мкмоль/кг	3,51± 0,31	2,71± 0,27*	2,31± 0,13*	2,17± 0,19*	2,74± 0,10*

Примітка: зміни достовірні відносно інтактних тварин: * – $p < 0,05$);

** – $p < 0,001$.

Структурне вивчення печінки при отруєнні щурів тетрахлорметаном підтвердило наростання процесів інтенсифікації вільнорадикальних процесів. Якщо в перші три доби мікроскопічно виявляли ознаки токсичного гепатозу (жирова дистрофія на фоні вакуольної в гепатоцитах центролобулярних ділянок часточок), а електронномікроскопічно – вакуолізацію, фрагментацію і лізис каналців гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і структурних компонентів комплексу Гольджі, різке просвітлення матрикса і редукцію крист та руйнування оболонок більшості мітохондрій, які ставали джерелом утворення мієліноподібних структур, то на 7-у добу експерименту виявляли перевагу некрозу гепатоцитів, який наростав від центру до периферії і викликав дисконкомплексацію пластинок у часточці. За електронномікроскопічного дослідження виявляли деструкцію мембранних компонентів органел цитоплазми: ендоплазматичної сітки, мітохондрій, комплексу Гольджі, які ставали джерелом вакуолеутворення, зростання вмісту мієліноподібних структур. Не виключено, що розвитку некрозу гепатоцитів сприяє і безпосередній вплив токсичної речовини. На це вказує переважне ураження в тих гепатоцитах, які розміщені ближче до зруйнованих міжендотеліальних щілин синусоїдів, а також гіпоксія внаслідок капіляризації синусоїдів. Дистрофія і некроз центролобулярних та інтрамедіальних гепатоцитів поєднувались із проявами регенерації. По периферії часточки з'являються двоядерні гепатоцити. На 14-у добу в печінці отруєних щурів альтеративні зміни продовжують домінувати над репаративними. Водночас спостерігається розвиток фібропластичних процесів (активація клітин Іто і їхня трансформація в юні фібробласти), що приводить до утворення мембран синусоїдів, які закріплюють ішемію. Таким чином, у патогенезі гепатозу, починаючи із 7 доби досліду, викреслюються дві ланки: гепатотоксичний вплив тетрахлорметану та ішемія клітин печінки.

Тяжкість токсичного ураження печінки визначалася не тільки за інтенсифікацією процесів вільнорадикального окислення ліпідів, але й функціональним станом антиоксиданого захисту. Відмічено значне виснаження останнього вже на стадії токсичних змін – жирової дистрофії (3 доба експерименту), досягнення максимуму в період розпаду некротично-дистрофічних змін гепатоцитів (7 доба експерименту) і залишався зниженим до кінця досліду (див. табл. 1). Токсичне ураження печінки супроводжується фазними змінами показників активності каталази в крові та суттєвим пригніченням активності ензиму (див. табл. 1) на 3-у добу і майже в три рази – на 7-у добу експерименту в тканині печінки. Встановлено, що тетрахлорметан викликає різке зниження вмісту відновленого глутатіону, яке найбільш виражене на 7-у добу експерименту (див. табл. 1).

Вміст церулоплазміну у крові тварин з токсичним гепатозом був помірно підвищеним протягом усього експерименту і достовірно не різнився від рівня інтактних тварин (див. табл. 1). Отже за гепатотоксичної дії тетрахлорметану відбувається пригнічення складових системи антиоксидантного захисту, за винятком церулоплазміну.

У процесі дослідження виявлено зв'язок між показниками антиоксидантного захисту і вираженістю деструктивних змін гепатоцитів або ступенем розвитку токсичного гепатозу. Таке пригнічення складових системи антирадикального захисту, ймовірно, обумовлено їх виснаженням внаслідок інтенсифікації процесів вільнорадикального окислення ліпідів під впливом тетрахлорметану, а також порушенням їх синтезу, обумовленого деструкцією мембранних компонентів гранулярної та агранулярної ендоплазматичної сітки, вільних рибосом і полісом цитоплазми гепатоцитів. Спираючись на виявлені дистрофічно-некротичні зміни під впливом тетрахлорметану, можна допустити, що підвищення активності церулоплазміну крові є наслідком посиленої адаптивної активації синтезу церулоплазміну, спрямованого на збільшення загального фонду антиоксидантів, або зміну його катаболізму (Я.И. Гонский и соавт., 1996).

Розвиток токсичного гепатозу супроводжувався значними змінами стану ендогенної інтоксикації, що характеризувалось суттєвим підвищенням показників вмісту молекул середньої маси, починаючи уже з першої доби експерименту, найвища концентрація яких у плазмі крові була зареєстрована на 7-у добу експерименту ($MCM_1 - (0,775 \pm 0,070)$ проти $(0,250 \pm 0,003)$ ум. од. в інтактних ($P < 0,001$); $MCM_2 - (0,164 \pm 0,001)$ проти $(0,039 \pm 0,006)$ ум. од. в інтактних ($P < 0,001$), що відповідало морфологічним змінам гепатоцитів печінки і свідчило про посилення в організмі катаболізму за одночасного пригнічення функціональної активності детоксикаційної системи. Така ж тенденція відмічена щодо другого показника стану ендогенної інтоксикації – еритроцитарного індексу інтоксикації. Максимальне зростання показника ЕІ виявлено також на 7-у добу токсичного ураження, який був у 4 рази вищим, ніж у інтактних тварин, і склав $(140,44 \pm 2,05)$ проти $(34,17 \pm 0,31)$ % ($P < 0,001$). Враховуючи те, що еритроцитарні мембрани є зразком структури елементарних біологічних мембран організму, то різке зростання їх проникливості можна вважати показником дестабілізації та деструкції мембранних компонентів багатьох клітин паренхіматозних органів. Отримані результати субмікроскопічних досліджень гепатоцитів підтвердили цю тезу і довели існування зв'язку між альтерацією мембран еритроцитів і гепатоцитів.

Субмікроскопічне дослідження гепатоцитів за дії тетрахлорметану показало, що зростання активності амінотрансфераз як в крові, так і в тканині печінки поєднується із ступенем деструкції мембранних компонентів клітин під впливом отрути. Найбільш виражені структурні зміни печінки і зростання показників активності аланін- та аспартатамінотрансфераз зареєстровані нами на 7-у добу токсичного гепатозу (АлАТ скала $(0,82 \pm 0,05)$ ммоль/лгод) у крові ($P < 0,001$) та $(1,80 \pm 0,05)$

ммоль/кг·год у печінці ($P < 0,001$); АсАТ відповідно склала ($1,03 \pm 0,06$) ммоль/л·год у крові ($P < 0,001$) та ($1,41 \pm 0,07$) ммоль/кг·год у печінці ($P < 0,001$).

Введення експериментальним тваринам тетрахлорметану приводить до окислювального метаболізму отрути в мембранах ендоплазматичного ретикулу. Побічним ефектом перетворень тетрахлорметану цитохромом Р-450-залежною монооксигеназною системою є утворення агресивних радикалів $\text{CCl}_3\cdot$ і CCl_3O_2 . Різка активація ПОЛ супроводжується виснаженням показників АОЗ і вираженим її пригніченням. Як відомо, універсальним механізмом пошкодження біомембран є активація перекисного окислення ненасичених жирних кислот фосфоліпідів. Порушення і деструкція біомембран печінкових епітеліоцитів супроводжується зміною метаболізму гепатоцитів. У відповідь на дистрофію і некроз їх, що посилюються ендотоксикозом, активуються процеси регенерації, які поєднуються з мезенхімно-клітинною реакцією та інтенсивним неофіброзоутворенням. Водночас із зазначеними змінами відбувається перебудова судинного русла печінкової часточки, яка проявляється капіляризацією синусоїдів, що в свою чергу посилює гіпоксію гепатоцитів. Остання стає провідною ланкою на 7-14 добу в патогенезі токсичного гепатозу і посилює процеси загибелі функціональних одиниць печінки. Виникає хибне коло. В свою чергу ішемія активізує клітини Іто, які знаходяться в просторах Діссе, і стимулює їх трансформацію в фібробласти, які продукують колагенові волокна, що накопичуються в перисинусоїдальних просторах, викликаючи погіршення обміну між гепатоцитами і кров'ю. Одночасно за зазначених умов відбувається пригнічення функціональної активності клітин Купфера, що проявляється дестабілізацією і деструкцією мітохондрій, ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі, різким зменшенням лізосом і вільних рибосом, полісом, а також мікро трубочок вздовж цитолемі макрофагів.

За тетрахлорметанового ураження у переважній більшості печінкових часточок (3 доба експерименту) жировій дистрофії і некротичним змінам піддавались центролобулярні гепатоцити. Процес альтерації на 7 добу досліду поширювався від центру до периферії і на 14 добу захоплював майже всю часточку. Тобто виникали структурні основи зниження можливості репаративної реституції. Альтеративні зміни ініціювали запальну інфільтрацію у вигляді лімфогістіоцитарних інфільтратів за ходом портальних трактів. Крім гістіоцитів, які містяться в інфільтраті, нами виявлено проліферацію клітин Іто та їх диференціацію в фібробласти і нагромадження колагенових волокон у перисинусоїдальних просторах.

Наші мікроскопічні та субмікроскопічні дослідження свідчать про те, що за дії тетрахлорметану відбувається активація, проліферація і трансформація клітин Іто в фібробласти, які продукують фібрили колагену.

За результатами дослідження припускаємо, що в активації клітин Іто і трансформації їх в фібробласти відіграють роль два чинника: різке зростання вільнорадикального окислення, яке

ініціює процес активації і проліферації клітин Іто, що співпадає з думкою А.І. Венгеровського і співавт. (1996), Г.Ф. Батиршина (2000), А.Д. Гордієнка і співавт. (2002), С. Schmidt et al. (1995), а ураження мікроциркуляторного русла викликає ішемію, яка посилює трансформацію клітин Іто в фіброласти і стимулює процес фіброзоутворення, що підтверджується роботами В.В. Садовникової і співавт. (2001), А.П. Киясова, А.А. Гумерової (2002), Р.Р. Хасанова і співавт. (2002). Збільшення кількості клітин Іто, які ми виявляли за тетрахлорметанового отруєння, напевно, доцільно розглядати як одну із ланок компенсаторно-відновних реакцій органа, оскільки вони є основним джерелом компонентів міжклітинного матрикса, а також факторів стовбурових клітин і росту гепатоцитів, які приймають участь у репарації і диференціації печінкових клітин, що доведено в роботах Р.М. Кона, К.С. Рота (1986), С. Schmidt et al. (1995).

Зірчасті макрофаги з одного боку регулюють активність ПОЛ, а з іншого сповільнюють або попереджують розвиток фіброзних змін у печінці, що обумовлено міжклітинними взаємодіями (клітина Іто – клітина Купфера – гепатоцит) в межах перисинусоїдальної функціональної одиниці.

Отже, як показали наші дослідження, отруєння тетрахлорметаном викликає, головним чином, процеси жирової і вакуольної дистрофії, некрози центролобулярних ділянок гепатоцитів із вираженою запальною реакцією в перипортальних трактах. У зв'язку із тим, що отрута викликає обширне руйнування печінки, високу проліферативну активність і трансформацію клітин Іто, різке пригнічення клітин Купфера, стає неможливою реституційна регенерація паренхіми печінки, а дефект заповнюється молодого сполучною тканиною.

Таким чином, за дії ксенобіотика відбувається порушення структурно-метаболических функцій гепатоцитів, що спонукає до пошуку і розробки нових методів ефективною корекції токсичних гепатозів. Одним із таких методів немедикаментозної корекції в експерименті нами застосовано повне голодування.

Вивчення впливу повного голодування на печінку інтактних щурів показало, що структурно-метаболическа перебудова гепатоцитів відбувається стадійно: I доба – період ранніх змін, II – адаптаційної перебудови гепатоцитів (3 доби), період стійкого адаптаційного синдрому (7 діб) і період реституції (7 діб відновленого харчування). В експериментальних тварин спостерігалось пригнічення процесів перекисного окислення ліпідів у плазмі крові ($P < 0,001$) протягом усього періоду повного голодування. У перші три доби дослідження в гепатоцитах виникає пілоподібна жирова і гіаліново-крапельна дистрофія за різко вираженою гетерогенністю ураження часточки і окремих гепатоцитів. Домінуючою структурною ознакою дії повного голодування було різке посилення процесу автофагії з редукцією гранулярної ендоплазматичної сітки, гіперплазія агранулярної, зростання кількості пероксисом і відсутність гранул глікогену. Після трьохдобового голодування спостерігається переважання репаративних процесів над дистрофічними, за високої функціональної активності клітин Купфера, про що свідчить зростання вмісту лізосом,

мітохондрій, каналців ендоплазматичної сітки та гіпертрофія комплексу Гольджі в їх цитоплазмі. Компенсаторні та реституційні процеси в печінкових часточках починаються із гепатоцитів перипортальної ділянки і поширюються в напрямку до централобулярних. На 7-у добу відновного періоду відбувається повна реституція печінки при збереженні високої функціональної активності зірчастих макрофагів.

На основі проведених світлооптичних і електронно-мікроскопічних досліджень виявлено, що наслідком незначної пероксидації ліпідів за повного тридобового голоду була дрібнокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів з поодинокими некрозами, а вже на 7-у добу повного голодування таких клітин було значно менше, що знайшло своє відображення у нормалізації показників МДА і ДК у тканині печінки.

Повне голодування викликало у перші три доби тенденцію до підвищення активності каталази в плазмі крові із достовірним її зниженням на 7-у добу експерименту (до $(0,190 \pm 0,004)$ кат/л, $P < 0,001$), за одночасного зростання в тканині печінки протягом усього дослідження. Вважаємо, що тридобове незначне підвищення активності каталази в крові є результатом мобілізації компенсаторно-захисних механізмів у відповідь на деяку інтенсифікацію вільнорадикальних процесів. На користь цієї думки свідчить той факт, що проведені електронно-мікроскопічні дослідження виявили гіперплазію ендоплазматичного ретикулуму і зростання кількості пероксисом.

Вміст церулоплазміну в плазмі крові та відновленого глутатіону в тканині печінки змінювався несуттєво, що ще раз підтверджує факт, що повне голодування, пригнічуючи перекисне окислення ліпідів, мало впливало на показники системи антиоксидантного захисту. На мобілізацію захисно-приспосувальних реакцій за дії повного голодування вказує відсутність прояву синдрому ендогенної інтоксикації та зростання активності цитозольних амінотрансфераз, а морфологічно це підтверджується збереженням мембранних структур гепатоцитів.

На основі поданого нами механізму розвитку токсичного гепатозу (див. рис. 1), повинна вирішуватись проблема корекції структурно-метаболічних порушень гепатоцитів за дії тетрахлорметану.

Як впливає із запропонованої схеми, ініціальною ланкою в розвитку морфофункціональних порушень гепатоцитів за отруєння тетрахлорметаном є різка активація вільнорадикальних реакцій в клітинах за одночасного пригнічення функціонального стану системи антиоксидантного захисту. Другою провідною ланкою патогенезу розвитку тетрахлорметанового гепатозу (після 7 діб) виступає ішемія. Тому корекція токсичних уражень печінки повинна ефективно впливати як на процеси ліпопероксидації, так і кровоплину в часточці печінки. Враховуючи отримані результати вивчення дії повного голодування на печінку інтактних

щурів, вирішили дослідити можливість корекції ним структурно-метаболических змін в органі при його ураженні тетрахлорметаном.

Результати досліджень показали, що за зазначених умов повне голодування посилює антиоксидантний ефект. Так, уже при однодобовому голодуванні токсично уражених тварин спостерігалось достовірне ($P < 0,05$) зменшення продуктів перекисного окислення ліпідів як в плазмі крові, так і в печінці, і було найбільш вираженим на 7-у добу експерименту, наближаючись до норми на 7-у добу відновного періоду (14 доба експерименту). Інгібіція вільнорадикальних реакцій повним голодуванням запобігає виснаженню ендogenous антиоксидантів, що є однією із причин зареєстрованого покращання функціонального стану системи антиоксидантного захисту в тварин, які утримувались на повному голодуванні.

Механізм пригнічення повним голодуванням процесу перекисного окислення на тлі тетрахлорметанового гепатозу ймовірно реалізується двома шляхами: перший – зменшенням матеріалу для пер оксидації та редукцією гранулярної ендоплазматичної сітки гепатоцитів, другий – активовані клітини Купфера, пригнічуючи активність цитохром Р-450-залежних монооксигеназ, різко пригнічують процеси токсифікації тетрахлорметану, що підтверджується даними В.А. Костюка і співавт. (1991), А.А. Пентюк і співавт. (2002). Зменшення пероксидації мембранних компонентів гепатоцитів, що підтверджується проведеними субмікроскопічними дослідженнями, покращує метаболізм гепатоцитів, а це проявляється суттєвим зниженням синдрому ендogenous інтоксикації та еритроцитарного індексу інтоксикації, починаючи уже після однодобового голодування на фоні тетрахлорметанового гепатозу, проте найбільш вираженим воно було на 7-у добу експерименту. Стабілізація мембранних компонентів гепатоцитів знайшла своє відображення і при вивченні цитозольних амінотрансфераз. Так, статистично достовірне зниження активності амінотрансфераз за даних умов відмічено уже після першої доби повного голодування, найбільш вираженим було на 7-у добу і наближалось до показників інтактних тварин на кінець лікування. Отже, проведені дослідження показали, що повне голодування на фоні тетрахлорметанового ураження печінки здатне ефективно нормалізувати низку показників активності перекисного окислення ліпідів шляхом гальмування продукції вільних радикалів, зберігаючи вміст антиоксидантних ензимів, знижувати показники синдрому ендogenous інтоксикації та активності амінотрансфераз печінки. Ці позитивні метаболічні зсуви обумовлені різким зменшенням альтераційних проявів за одночасної вираженої стимуляції репаративних процесів в гепатоцитах. Повне голодування затримує процес капіляризації синусоїдів, що усуває другу ланку патогенезу тетрахлорметанового гепатозу – ішемію. Процес фібринолізу ми пов'язуємо із активацією клітин Купфера.

Стабілізація клітинних і внутрішньоклітинних мембран гепатоцитів внаслідок зменшення інтенсивності вільнорадикальних реакцій супроводжується покращанням структури мітохондрій

та активацією синтетичних процесів у гепатоцитах, що знайшло своє відображення в структурі гепатоцитів. Світлооптично це проявлялось в різкому зменшенні білкової та жирової дистрофії, вмісту некротизованих гепатоцитів, збільшенні числа двоядерних гепатоцитів і великих із світлими гіпохромними ядрами на периферії часточок. Субмікроскопічно спостерігалась значна кількість елементів гранулярної та агранулярної ендоплазматичної сітки, пероксисом. Мітохондрії з добре збереженими мембранними компонентами локалізувались впритул до каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, що відображало тісний зв'язок між ендоплазматичною сіткою і мітохондріями. Частіше виявляли темні гепатоцити. Таким чином, під впливом повного голодування у тварин з токсичним гепатозом виявлені структурні зміни печінки, які свідчать про стимуляцію компенсаторно-адаптаційних процесів, покращання і відновлення білково-синтетичної функції і енергетичного обміну в гепатоцитах, мікроциркуляції, що обумовлено затримкою процесу неофіброзоутворення активованими клітинами Купфера.

Як показали наші дослідження, ураження печінки тетрахлорметаном викликає різке погіршення її детоксикаційної функції, а тому, як доведено М.Ю. Яковлевим (2003), це стає ключовою ланкою в трансформації фізіологічного явища системної ендотоксемії в загальнопатологічний процес – ендотоксинової агресії. Ендотоксемія поглиблює порушення метаболізму і посилює процеси альтерації гепатоцитів, пригнічує активність клітин Купфера, активуючи клітини Іто, і тим самим посилює процеси неофіброгенезу.

На моделі ураження печінки тетрахлорметаном нами досліджено поєднану дію повного голодування та ентеросорбції. Результати дослідів показали, що введення ентеросорбенту під час голодування за хімічного ураження печінки мала аналогічний вплив як самостійне застосування повного голодування. Проте ентеросорбція на тлі повного голодування більш ефективно інактивує реакції перекисного окислення ліпідів у тканині печінки, суттєво сприяє зниженню вмісту ендогенних токсинів у крові експериментальних тварин (рис. 1, 2, 3), нормалізуюче впливає на активність амінотрансфераз, сповільнює розвиток структурних проявів токсичного гепатозу і стимулює репаративні процеси.

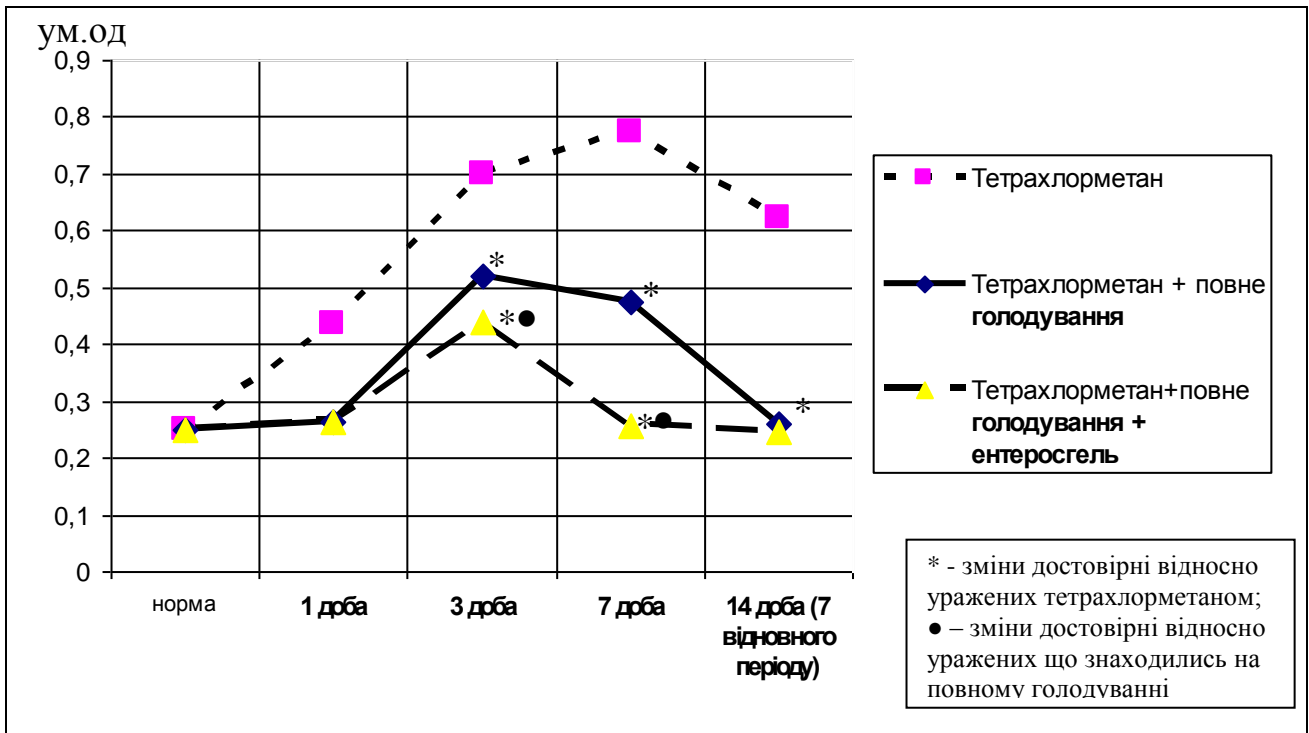


Рис 1. Вплив повного голодування та у поєднанні його з ентеросгелем на вміст MCM_1 в крові щурів у динаміці тетрахлорметанового гепатозу

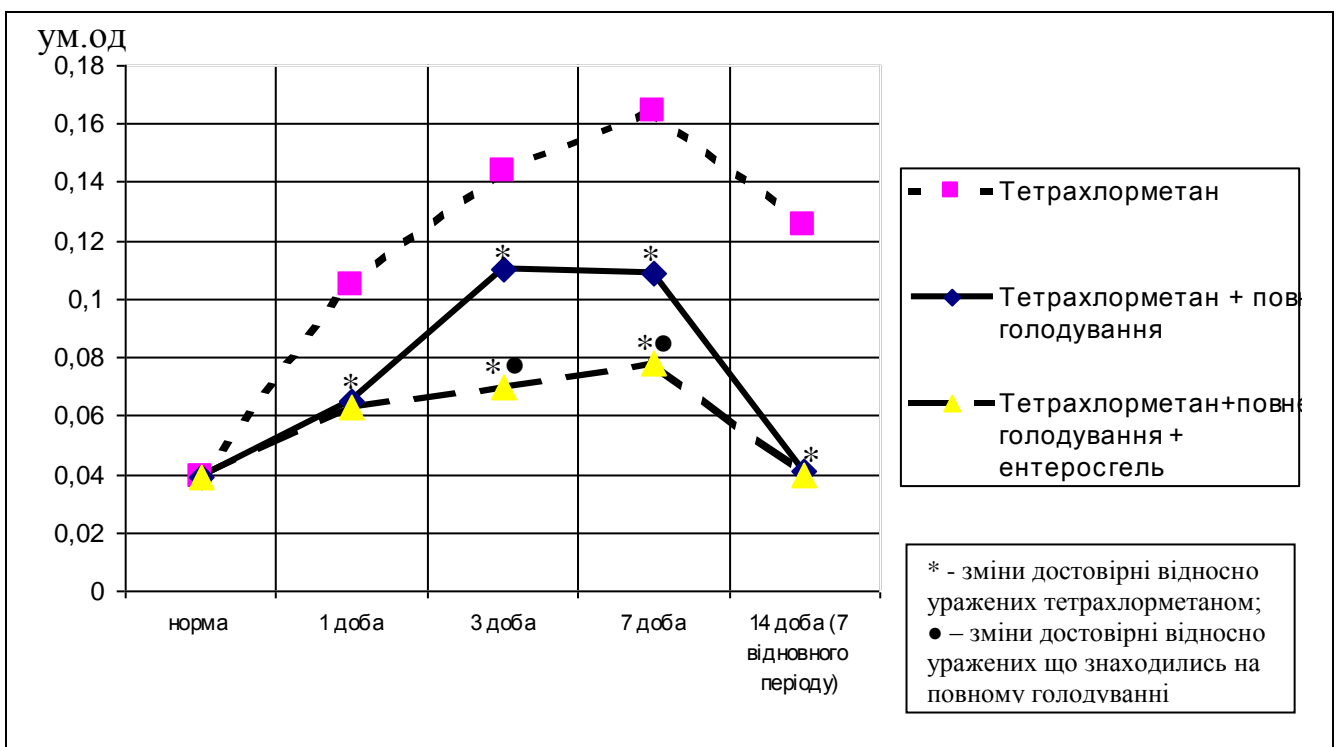


Рис 2. Вплив повного голодування та у поєднанні його з ентеросгелем на вміст MCM_2 в крові щурів у динаміці тетрахлорметанового гепатозу

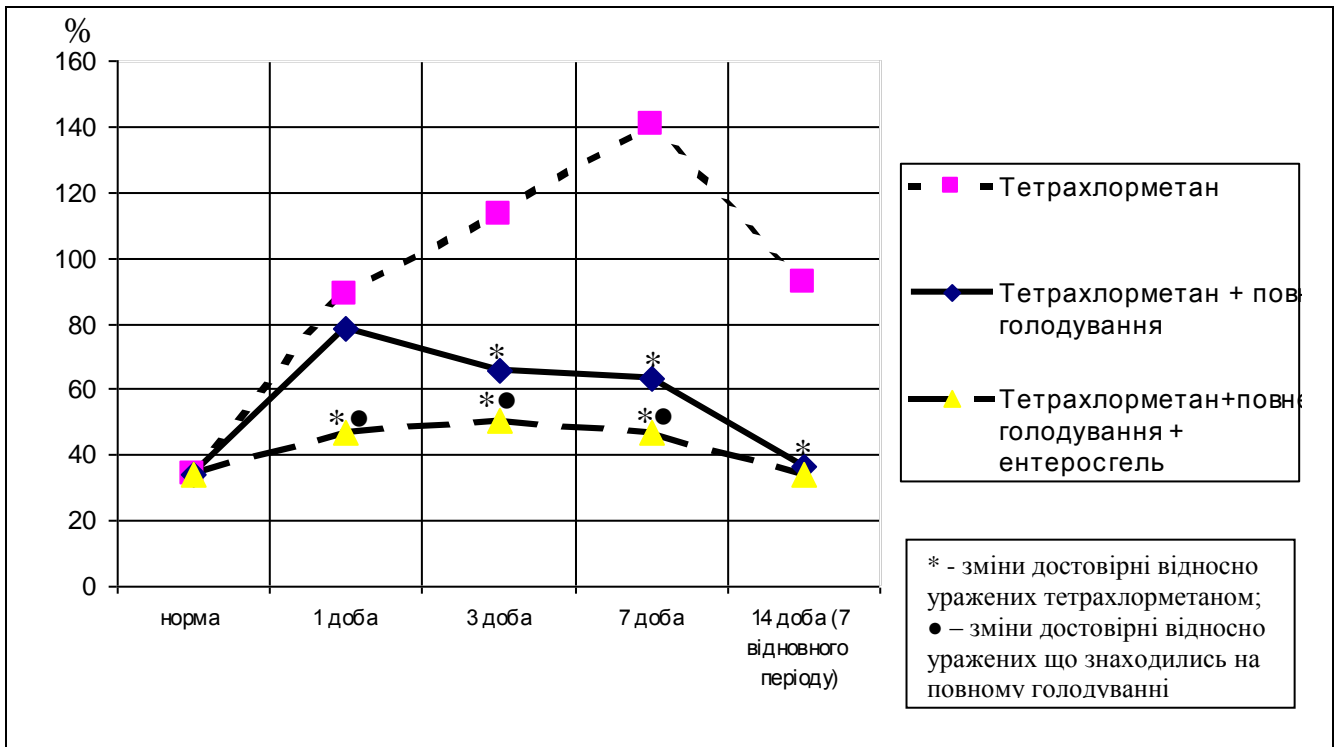
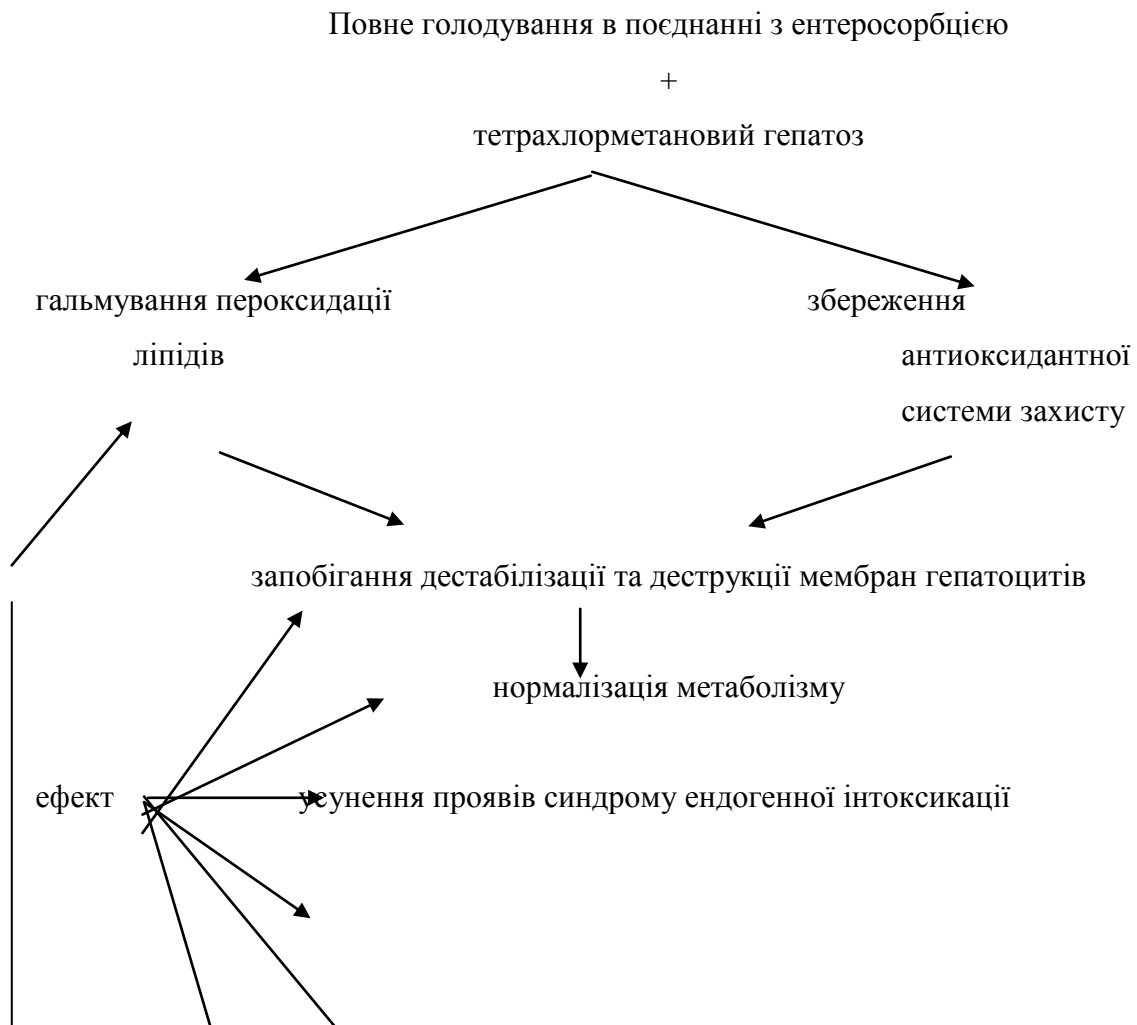


Рис 3. Вплив повного голодування та у поєднанні його з ентеросгелем на еритроцитарний індекс інтоксикації в крові щурів у динаміці тетрачлорметанового гепатозу.

Подаємо схему впливу повного голодування в поєднанні з ентеросорбцією на перебіг експериментального токсичного гепатозу (рис. 4).



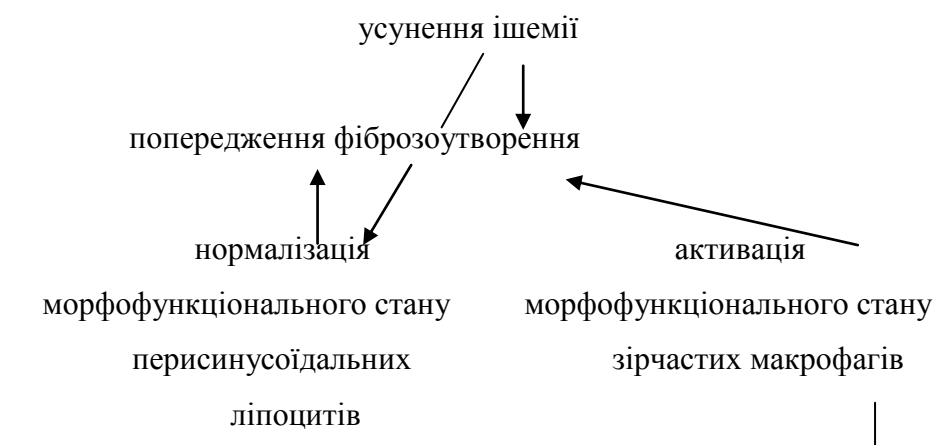


Рис. 4. Вплив повного голодування в поєднанні з ентеросорбцією на патогенетичні ланки розвитку тетрахлорметанового гепатозу.

Враховуючи важливість активації вільнорадикальних реакцій та ішемії у генезі деструктивних змін, що розвиваються у гепатоцитах під впливом ксенобіотиків, можна вважати, що запропонована нами корекція повним голодуванням та в поєднанні його з ентеросорбцією сприятиме збереженню структури мембран гепатоцитів, стимулюватиме репаративні можливості і запобігатиме розвитку дистрофічно-некротичних змін і неофіброзоутворенню у паренхімі печінки, що, без сумніву, покращить функціональний стан органу, який вплине на відновлення гомеостазу цілісного організму.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі експериментально обґрунтовано вирішення наукового завдання – з'ясувати особливості корегуючого впливу повного голодування та ентеросорбції на патогенетичні ланки ушкодження печінки тетрахлорметаном. У результаті вирішення наукового завдання зроблено такі наукові висновки:

1. Розвиток експериментального тетрахлорметанового гепатозу супроводжується активізацією процесів ліпопероксидації, що проявляється зростанням вже в період ранніх змін (1-3 доби) первинних і проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів – дієнових кон'югатів у 2,7 рази ($p < 0,001$), малонового діальдегіду у 3,0 рази ($p < 0,001$) в крові та відповідно у печінці в 2,0 і 3,3 рази ($p < 0,001$) та пригніченням активності компонентів антиоксидантного захисту (каталази, відновленого глутатіону), а також розвитком синдрому ендогенної інтоксикації, про що свідчить

суттєве збільшення концентрації молекул середньої маси та показника еритроцитарного індексу інтоксикації і активності амінотрансфераз.

2. Гепатотоксичний вплив тетрахлорметану та продуктів пероксидації ліпідів спричиняють структурно-функціональну перебудову печінки, що полягає у поєднанні масивної жирової і вакуольної дистрофії, некрозу, які супроводжуються зниженням функціональної активності гепатоцитів. Альтеративні зміни гепатоцитів посилювались розвитком ішемії та проліферації лімфо-гістіоцитарного інфільтрату в перипортальних трактах. За таких умов, починаючи з 3-ї доби експерименту стимулюються процеси неофіброзоутворення внаслідок активізації і проліферації гістіоцитів і стромальних ліпоцитів (клітин Іто) за різкого пригнічення зірчастих макрофагів (клітин Купфера).

3. Повне голодування (1, 3, 7 доби) гальмує утворення вільних радикалів (знижує вміст малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів), суттєво не впливаючи на показники системи антиоксидантного захисту (каталази, церулоплазмину, відновленого глутатіону), знижує рівень ендогенної інтоксикації (зменшує вміст молекул середньої маси, еритроцитарний індекс інтоксикації, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази).

4. Структурно-функціональна перебудова печінки за дії повного голодування послідовно проходить період ранніх морфологічних змін, вираженої структурної перебудови, стійкої адаптації та реституції. У перші два періоди посилюється автофагія і накопичуються дрібні жирові включення, що разом із редукцією каналців ендоплазматичної сітки та зникненням гранул глікогену є морфологічним проявом адаптаційної перебудови, направленої на нормалізацію функцій гепатоцитів. Процеси репаративної реституції переважають над дистрофічними у періоди стійкої адаптації і відновлення.

5. Повне голодування тварин із тетрахлорметановим гепатозом спричиняє пригнічення процесів вільнорадикального окислення за одночасної нормалізації показників антиоксидної системи. Активність каталази в плазмі крові на 7 добу зменшується в 1,2 рази ($p < 0,05$), а в печінці навпаки підвищується в 2,2 рази ($p < 0,001$) проти контрольних тварин. Показник активності церулоплазмину в крові знижується в 1,2 рази ($p < 0,05$), а відновленого глутатіону зростає в 1,5 рази ($p < 0,001$) відповідно. Знижується також вираженість синдрому ендогенної інтоксикації (MCM_1 – в 1,6 рази ($p < 0,001$), MCM_2 – у 1,5 рази ($p < 0,001$), ЕП – у 2,2 рази ($p < 0,001$)), АлТ – у 2,1 рази ($p < 0,001$), АсТ – у 1,9 рази ($p < 0,001$) в плазмі крові і в печінці відповідно – у 1,4 рази ($p < 0,001$) і 1,6 рази ($p < 0,001$).

6. Морфологічні зміни печінки при тетрахлорметановому гепатозі на фоні повного голодування свідчать про пригнічення розвитку альтерації за одночасної стимуляції реституційної репарації гепатоцитів у поєднанні із затримкою розростання сполучної тканини внаслідок підвищеної функціональної активності клітин Купфера.

7. Поєднане застосування повного голодування та ентеросгелю виявилось найбільш ефективним методом корекції експериментального токсичного гепатозу. У тварин більш суттєво, ніж при використанні лише повного голодування, зменшується накопичення продуктів вільнорадикального окислення ліпідів, нормалізуються показники системи антиоксидного захисту, ендогенної інтоксикації та активність амінотрансфераз, покращується структура гепатоцитів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кузів О.І. Вплив ентеросорбції в поєднанні з повним голодуванням на структурно-метаболический стан печінки на тлі тетрахлорметанового гепатозу // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2003. – Вип. 21. – С. 11-20.

2. Кузів О.І. Вплив повного голодування на вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і стан антиоксидної системи на фоні тетрахлорметанового гепатозу // Медична хімія. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 86-89.

3. Кузів О.І. Вплив повного голодування на перебіг експериментального гепатиту // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 4. – С. 19-23.

4. Структурна перебудова печінки за дії повного тривалого голоду / О.Є. Кузів, О.І. Кузів, О.В. Дмитренко, Г.В. Лихацька // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Оздоровлююче природне харчування, розвантажувальна дієтотерапія". – Ужгород, 2000. – С. 231-235. Особистий внесок здобувача полягає у дослідженні особливостей гістологічної будови печінки щурів за дії повного голодування з вільним доступом до води залежно від терміну голодування (перша, третя, сьома доба).

5. Структурні особливості печінки за дії харчової депривації у щурів / Я.Я. Боднар, О.І. Кузів, І.І. Квік, П.Р. Сельський // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: "Укрмедкнига", 2001. – Вип. 7. – С. 50-52. Особистий внесок здобувача полягає у дослідженні гістологічної структури печінки за дії повного голодування та проведенні аналізу отриманих результатів.

6. Вплив повного голоду на ультраструктуру синусоїдів печінки щурів / Я.Я. Боднар, О.І. Кузів, О.В. Дмитренко, Г.В. Лихацька // Збірник матеріалів наукового симпозіуму "Розвантажувально-дієтична терапія і низькокалорійна дієта в клініці внутрішніх захворювань». – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С. 22-24. Особистий внесок здобувача полягає у встановленні особливостей морфології клітинної вистилки синусоїдних кровоносних капілярів під впливом тридобового повного голодування.

7. Боднар Я.Я., Кузів О.І. Особливості субмікроскопічної структури синусоїдних гемокапілярів щурів печінки за повного тривалого голоду // Матеріали II міжнар.конф.

"Мікроциркуляція та її вікові зміни". – К.: ІВС "Алкон", 2002. – С. 37-38. Особистий внесок здобувача полягає у дослідженні особливостей ультраструктурної будови мікроциркуляторного русла печінки щурів за дії повного семидобового голодування у порівнянні з інтактними.

8. Кузів О., Лихацька Г. Морфологія синусоїдів печінкової часточки інтактних щурів // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – 2002. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 273. Особистий внесок здобувача полягає у дослідженні субмікроскопічної будови синусоїдних гемокапілярів печінки інтактних щурів та проведенні аналізу отриманих результатів.

9. Боднар Я.Я., Кузів О.І. Вплив харчової депривації на перебіг токсичного гепатозу в експерименті // Українські медичні вісті (Тез. доп. VII з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства). – 2003. – Т. 5, число 1 (63). – С. 88-89. Особистий внесок здобувача полягає у дослідженні особливостей морфологічних змін печінки за поєднаної дії гепатотропного токсину – тетрахлорметану і повного голодування та проведенні аналізу отриманих результатів.

10. Кузів О.І., Дмитренко О.В., Дацко Т.В. Морфологічні зміни в печінці за токсичного гепатиту // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – Вип. 7. – С. 153. Особистий внесок здобувача полягає у вивченні структурних і субмікроскопічних змін печінки під впливом гепатотропної отрути – тетрахлорметану та проведенні аналізу отриманих результатів.

11. Кузів О. Зміна морфології гепатоцитів і клітин Купфера за харчової депривації // Матеріали VII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – 2003. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 229.

12. Кузів О.І. Вплив повного тривалого голоду на перебіг хронічного гепатозу // Тези доп. IV Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті академіка Володимира Веніаміновича Фролькіса. – К., 2003. – С. 130-131.

АНОТАЦІЯ

Кузів О.І. Патогенетичне обґрунтування корекції тетрахлорметанового гепатозу повним голодуванням та поєднанням його з ентеросорбцією. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2004.

Робота присвячена вивченню корегуючого впливу повного голодування та ентеросорбції на процеси вільнорадикального окислення, ендогенну інтоксикацію і структуру печінки за токсичного ураження тетрахлорметаном.

Вперше на підставі комплексу біохімічних і морфологічних методів визначено динаміку показників вільнорадикального окислення ліпідів і антиоксидантного захисту, синдрому ендогенної інтоксикації, активності амінотрансфераз в плазмі крові та печінці, а також розкрито морфологічні прояви адаптації гепатоцитів інтактних щурів за умов повного голодування.

Виділено дві ланки патогенезу тетрахлорметанового гепатозу: метаболічну, яка супроводжується різкою активацією вільнорадикального окислення ліпідів, наростаючою ендотоксемією і пригніченням функції детоксикації та ішемічну, яка поглиблює процеси дистрофії, дезорганізації мембранних структур та некрозу гепатоцитів.

Корекція тетрахлорметанового гепатозу повним голодуванням та в поєднанні його з ентеросорбцією ентеросгелем сприяла нормалізації біохімічних показників і збереженню структури мембран гепатоцитів, покращувала репаративні можливості та запобігала розвитку дистрофічно-некротичних змін і неофіброзоутворенню у паренхімі печінки уражених тварин. Отримані нами результати є експериментальною основою для подальшого вивчення і застосування повного голодування та ентеросорбції за умов токсичного впливу на організм ксенобіотиків.

Ключові слова: тетрахлорметановий гепатоз, вільнорадикальне окислення, антиоксидантний захист, ендотоксемія, повне голодування, ентеросорбція.

АННОТАЦІЯ

Кузів О.И. Патогенетическое обоснование коррекции тетрахлорметанового гепатоза полным голоданием и совместно с энтеросорбцией. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины. – Тернополь, 2004.

Работа посвящена экспериментальному изучению коррегирующего влияния полного голодания и энтеросорбции на процессы свободнорадикального окисления, детоксикационной системы, эндогенной интоксикации и морфологии печени при ее токсическом поражении тетрахлорметаном.

При токсическом воздействии тетрахлорметаном наблюдается активация процессов ПОЛ при угнетении антиоксидантной защиты. Дестабилизация и деструкция мембранных структур гепатоцитов сопровождается изменением метаболизма печеночных клеток, усилением проявлений эндогенной интоксикации (увеличение содержания молекул средней массы и показателя эритроцитарного индекса интоксикации, а также активности аминотрансфераз), угнетением

процессов регенерации, которые сочетались с мезенхимно-клеточной реакцией и интенсификацией нефиброзообразования. Одновременно наблюдалась капилляризация синусоидов, вследствие активации клеток Ито, усиливающая ишемию гепатоцитов. Последняя, начиная с 7 суток эксперимента, становилась ведущим звеном в патогенезе токсического гепатоза. На этом фоне происходило резкое угнетение функциональной активности клеток Купфера.

Изучение влияния полного голодания на печень интактных крыс показало, что структурно-метаболическая перестройка происходила стадийно: I (1 сутки) – период ранних изменений, II – адаптационной перестройки гепатоцитов (3 суток), III – стойкого адаптационного синдрома (7 суток) и период полной реституции (7 суток восстановительного питания).

Полное голодание вызывало угнетение процессов перекисидации липидов в крови, уже начиная с первых суток, а в печени – с третьих, что обусловлено, с нашей точки зрения, отсутствием субстрата перекисного окисления. Полное голодание несущественно влияло на показатели системы антиоксидантной защиты, не вызывало повышение содержания молекул средней массы и эритроцитарного индекса интоксикации и увеличение активности аминотрансфераз.

В первые трое суток эксперимента в гепатоцитах возникала жировая и гиалиново-крапельная дистрофия при резко выраженной гетерогенности поражения дольки и отдельных гепатоцитов. Доминирующим морфологическим признаком действия полного голодания было резкое усиление процессов аутофагии с редукцией канальцев гранулярной эндоплазматической сети, гиперплазия агранулярной, увеличение содержания пероксисом и отсутствие гранул гликогена. После трехсуточного голодания наблюдалось преобладание репаративных процессов над дистрофическими, при высокой активности клеток Купфера. На седьмые сутки восстановительного питания происходила полная реституция печени экспериментальных животных.

Коррекция проявлений химического поражения печени тетрахлорметаном полным голоданием и совместным его действием с энтеросорбцией энтеросгелем вызывает структурно-биохимическое преобразование печени, что выражается в нормализации показателей процессов свободнорадикального окисления при одновременном повышении функции системы антиоксидантной защиты, детоксикационной системы в сочетании с улучшением показателей эндогенной интоксикации и морфологии органа.

Наиболее эффективным действием обладает совместное использование полного голодания и энтеросгеля для коррекции структурно-метаболических повреждений печени при тетрахлорметановом гепатозе.

Результаты проведенных исследований дают возможность расширить и углубить знания о патогенезе тетрахлорметанового гепатоза и влияния полного голодания и энтеросорбции на его

звенья, что открывает возможность поиска новых методов коррекции повреждений печени ксенобиотиками.

Полученные результаты могут быть экспериментальной основой для дальнейшего изучения и возможного использования полного голодания и энтеросорбции с целью коррекции патофизиологических, биохимических и структурных нарушений при патологии, которая сопровождается активацией свободнорадикальных, мембранодеструктивных процессов и детоксикационной системы при токсическом воздействии ксенобиотиков.

Ключевые слова: тетрахлолметановый гепатоз, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита, эндогенная интоксикация, полное голодание, энтеросорбция, морфология печени.

SUMMARY

Kuziv O.I. Pathogenic Substitution of Correction of Tetrachloromethane Hepatosis by Complete Fasting Combined With Enterosorption. – Manuscript.

Thesis for a Master's degree of Medicine in Speciality 14.03.04 – Pathologic Physiology. I.Y. Gorbachevsky Ternopil State Medical Academy. – Ternopil, 2004.

The work is devoted to ascertaining the influence of complete fasting and enterosorption on the processes of free radical lipid oxidation, detoxic system, endogenous intoxication and the liver structure in toxic tetrachloromethane affection.

For the first time the dynamics of indices of free radical lipid oxidation, antioxidant protection, syndromic-endogenous intoxication and the activity of aminotransferases in the plasma of the blood and the liver have been assessed in applying coupled biochemical and morphologic techniques. Morphologic manifestation of hepatocytes adaptation in healthy rats in complete fasting have been ascertained as well.

Two chains of pathogenesis of tetrachloromethane hepatosis have been assessed: the metabolic chain that is accompanied by sharp activation of free radical lipid oxidation, increasing endotoxemia and inhibiting detoxic function; the ischemic chain that deepens the processes of dystrophy, desorganization of membranous structures and necrosis of hepatocytes.

Correction of tetrachloromethane hepatosis by complete fasting combined with enterosorption promotes biochemical indices normalization hepatocytes membranous structures preservation, improves recovering possibilities and prevents necrotic changes and neofibrous formations in the parenchyma of the liver in the injured animals.

The obtained results are the experimental base for further investigating and applying complete fasting and enterosorption in xenobiotics affection of the organism.

Key words: tetrachloromethane hepatosis, free radical lipid oxidation, antioxidant protection,

endotoxemia, complete fasting, enterosorption.