

УДК 616.36-002:615.276+546.21]-085

## ВПЛИВ КОМБІНОВАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНУ ТА ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТУ

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

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського*

*Ключові слова: тіотриазолін, внутрішньошлункова оксигенація, гострий тетрахлорметановий гепатит*

### Вступ

Розробка патогенетично обґрунтованих методів лікування токсичних гепатитів належить до актуальних проблем сучасності. Це зумовлено невпинним ростом частоти гострих отруєнь, які переважно виникають в осіб працездатного віку [8]. На сьогодні в Україні для корекції токсичних уражень печінки використовується низка гепатотропних препаратів, проте тільки один з них – тіотриазолін за даними багатьох авторів володіє властивостями “ідеального” гепатопротектора [10]. Він проявляє не тільки гепатопротекторну, але й антиоксидантну, протиішемічну, мембраностабілізуючу, імуномодулюючу, та протизапальну активність [2].

Одним із провідних патогенетичних механізмів токсичного гепатиту є розвиток гіпоксії. Вона зумовлена насамперед цитоархітектонікою печінкової часточки, особливостями кровопостачання й характером її ураження гепатотропними токсинами [13]. Останнім часом з метою корекції гіпоксії внутрішніх органів при багатьох патологічних процесах в експерименті та клініці з успіхом використовується внутрішньошлункова оксигенація, яка здатна підвищувати вміст кисню в печінковій вені і збільшувати його донесення до внутрішніх органів [4, 5]. Проте в умовах токсичних уражень даний метод практично не вивчався. Немає даних про механізми впливу поєданого застосування гепатопротектора з метаболічними властивостями тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенотерапії в умовах гострого токсичного ураження.

**Мета роботи:** з’ясувати ефективність та механізми саногенного впливу тіотриазоліну в комбінації із внутрішньошлунковою ок-

сигенацією в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту.

### Матеріали та методи

Експерименти виконано на 92 нелінійних білих щурах самцях масою 160-180 г. Тварин розподілили на 5 груп, в кожній з яких виконували по 2 серії експериментів. Перша група була контрольною (12 тварин). Другу групу склали 20 тварин, яким моделювали гострий токсичний гепатит шляхом внутрішньошлункового введення 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,2 мл на 100 г маси тварини [6]. У наступних групах через 1 добу після моделювання гепатиту протягом семи днів проводили корекцію: у третій – протягом 8 год у шлунок вводили молекулярний кисень з об’ємною швидкістю 0,5 мл·кг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup> [4], у четвертій – внутрішньочеревинно вводили 2,5 % розчин тіотриазоліну у дозі 9,07 мг·кг<sup>-1</sup>, яка відповідала середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини [7], у п’ятій групі – комбінували обидва методи корекції.

На восьму добу з моменту застосування корегувальних впливів під тіопентало-натрієвим знеболенням тварин забивали й брали кров та тканину печінки для біохімічних досліджень (50 % тварин кожної групи). У решти тварин вивчали жовчовидільну та жовчоутворювальну функцію печінки із визначенням кількості жовчі за 1 годину та вмісту в ній загальних жовчних кислот [9]. Печінку зважували та розраховували масовий коефіцієнт [11]. У сироватці крові за стандартними методами для біохімічного аналізатора “Humalazer 2000” встановлювали активність маркерного фермента цитолізу аланінамінотрансферази (АлАТ), а також спектрофотометрично вміст ТБК-активних про-

дуктів ПОЛ [1]. В гомогенаті печінки визначали активність супероксиддисмутази (СОД) [3] та концентрацію SH-груп [12]. Одержаний результат підлягав статистичному аналізу з використанням критерію Стюдента.

**Результати досліджень та їх обговорення**

Як видно із наведеної таблиці, під впливом корегувальних чинників усі досліджувані показники змінювалися в напрямку нормалізації.

Масовий коефіцієнт печінки, який характеризує ступінь набряку органа, після введення тіотриазоліну був статистично достовірно меншим порівняно із групою некорегованих тварин, після комбінованого застосування відмічалася його нормалізація.

Активність АлАТ сироватки крові в умовах корекції істотно зменшувалася. Найвища ефективність відмічалася після застосуван-

ня тіотриазоліну та комбінованого впливу, що свідчить про їх виражену мембраностабілізуювальну дію. Вміст у сироватці крові ТБК-активних продуктів ПОЛ внаслідок досліджуваних методів лікування знижувався, причому після оксигенотерапії був статистично достовірно меншим, ніж після введення тіотриазоліну (на 10,4 %,  $p < 0,01$ ) і мав тільки тенденцію до більшої величини порівняно із групою, що одержувала комбінований вплив. Звертають на себе увагу відхилення показників антиоксидантного захисту. Активність СОД у печінці порівняно із некорегованими тваринами істотно знижувалася, а вміст SH-груп – підвищувався. Проте у групі тварин з оксигенотерапією активність СОД була статистично достовірно більшою, а вміст SH-груп нижчим, ніж в інших, в яких використовувалися тіотриазолін та комбінований вплив. Одержаний результат свідчить про те, що киснева терапія сприяє більшій активації

ферментативної ланки антиоксидантного захисту, спрямованої на утилізацію активних форм кисню, чим, очевидно, пояснюється нижчий рівень в цій групі вторинних продуктів ПОЛ.

Киснева терапія не сприяла відновленню жовчотворювальної функції печінки: вміст у жовчі загальних жовчних кислот істотно не відрізнявся від аналогічного у групі некорегованих тварин, проте істотно збільшувалася жовчовидільна функція – швидкість жовчовиділення збільшувалася на 17,1 % ( $p < 0,001$ ). Після застосування тіотриазоліну, й, особливо

Таблиця 1

Вплив комбінованого застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації на морфо-функціональні зміни печінки в умовах гострого тетрахлорметанового гепатиту (M±m)

Показник	Гепатит (n=6)	Гепатит + оксигенотерапія (n=8)	Гепатит + тіотриазолін (n=9)	Гепатит + оксигенотерапія + тіотриазолін (n=10)
Масовий коефіцієнт печінки, %	4,55±0,16	4,20±0,13	4,08±0,08 $p_1 > 0,05$	3,56±0,02*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
АлАТ, од.л <sup>-1</sup>	131,0±7,9	112,6±2,4*	100,4±2,9** $p_1 < 0,01$	95,7±1,1** $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
ТБК-активні продукти ПОЛ, мкмоль·л <sup>-1</sup>	7,88±0,23	4,12±0,10***	4,60±0,10*** $p_1 < 0,01$	3,88±0,06*** $p_1 < 0,10$ $p_2 < 0,001$
СОД, ум.од.мг <sup>-1</sup>	0,301±0,011	0,105±0,006***	0,073±0,003*** $p_1 < 0,001$	0,060±0,004*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
SH-групи, мкмоль·г <sup>-1</sup>	0,22±0,02	0,32±0,02**	0,41±0,02*** $p_1 < 0,01$	0,46±0,02*** $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,10$
Загальні жовчні кислоти, г·л <sup>-1</sup>	2,73±0,10	2,91±0,08	3,26±0,08** $p_1 < 0,01$	3,58±0,15*** $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,10$
Швидкість жовчовиділення, мл·год <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	1,512±0,027	1,770±0,053***	1,999±0,057*** $p_1 < 0,01$	2,104±0,054*** $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$

Примітки:

- \* результат достовірний стосовно групи тварин із гепатитом (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ).
- $p_1$  – достовірність відмінностей порівняно із групою тварин, корегованих внутрішньошлунковою оксигенацією.
- $p_2$  – достовірність відмінностей порівняно із групою тварин, корегованих тіотриазоліном.

комбінації досліджуваних методів показники жовчоутворювальної та жовчовидільної функції печінки виявилися істотно вищими.

Слід зауважити, що більшість досліджуваних показників на тлі комбінованого застосування корегувальних чинників нормалізувалися й статистично достовірно не відрізнялися від контрольної групи за виключенням активності СОД у сироватці крові, яка продовжувала залишатися вищою.

Таким чином, внутрішньошлункове введення кисню володіє гепатопротекторним ефектом, що підтверджує роль гіпоксії в патогенезі токсичного ураження печінки тетрахлорметаном. Найбільш відчутний результат відмічається за зниженням інтенсивності ПОЛ, про що свідчить зниження вмісту у сироватці крові ТБК-активних продуктів. В основі цього явища лежить активація ферментативної ланки антиоксидантного захисту, зокрема СОД. Це, очевидно, пов'язано із підвищеним надходженням кисню, який, зменшуючи прояви гіпоксії на тлі недостатньо спроможних в умовах інтоксикації тетрахлорметаном метаболічних систем, сприяє утворенню його активних форм, які свою чергу активізують СОД.

Більш виражений гепатопротекторний ефект після застосування тіотриазоліну пов'язаний з його широким спектром фармакологічної дії, зокрема здатністю впливати на окиснювальну продукцію енергії за рахунок активації малат-аспартатного шунта, забезпечуючи протонами транспортний ланцюг, підвищуючи утилізацію відновлених піридиннуклеотидів, гальмуючи утворення активних форм кисню, і стимулювати адаптивний синтез протеїнів [2].

Проте найбільший ефект відмічається від поєднання обох методів корекції. Переважна більшість показників у цьому випадку нормалізується, що вказує на подолання більшості патогенетичних механізмів, пов'язаних із дією тетрахлорметану. Одержані результати дозволяють рекомендувати досліджувану комбінацію як патогенетично обґрунтовану, що вимагає подальшого до клінічного вивчення.

## Висновки

1. Внутрішньошлункова оксигенація зменшує токсичний вплив тетрахлорметану на печінку завдяки зниженню ступеня переокисного окиснення ліпідів і активації ферментативної ланки антиоксидантного захисту, спрямованої на усунення активних форм кисню.
2. Позитивний вплив внутрішньошлункової оксигенації підтверджує патогенетичну роль гіпоксії в умовах тетрахлорметанового гепатиту.
3. Комбіноване застосування тіотриазоліну та внутрішньошлункової оксигенації володіє більшою гепатопротекторною активністю, синергічно впливаючи на подолання основних механізмів інтоксикації тетрахлорметаном.

В перспективі доцільним вбачається вивчення ефективності внутрішньошлункової оксигенації в динаміці розвитку гострого токсичного гепатиту з метою визначення оптимальних термінів її застосування.

## Література

1. Андреева Л. И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
2. Беленічев І. Ф. Механізм протипішемічної та антиоксидантної дії Тіотриазоліну / І. Ф. Беленічев, І. А. Мазур, М. А. Волошин [та ін.] //Новости медицины и фармации. 2007. – № 2. – <http://novosti.mifu.com/archive/issue-3396/article-3421/>.
3. Брусов О. С. Влияние природных ингибиторов радикальных материй на аутоокисление адреналина / О. С. Брусов, А. М. Герасимов, Л. Ф. Панченко // Бюл. эксперим.биологии и медицины. – 1976. – № 1. – С. 33.
4. 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.
5. Гонський Я. І. Роль гіпоксії та протонно-

го 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.

6. 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.
7. Мазур И. А. Клиническое применение тиотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман [и др.] // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6. – С. 71-74.
8. Мараховский Ю. Х. Гепатопротекторы: потенциальные возможности и ограничения защиты печени / Ю.Х. Мараховский, Ю.П. Рубенс // Медицина. – 2004. – №1. – с. 9-13.
9. Мирошниченко В.П. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи / В. П. Мирошниченко, Л. Л. Громашевская, М. Г. Касаткина, Г. А. Козачек // Лаб. дело. – 1978. – № 3. – С. 149-153.
10. 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.].
11. Тихонов В.Н. К оценке изменений массы внутренних органов животных в токсико-гигиенических исследованиях // Гигиена и санитария. – 1981. – № 7. – С. 58-59.
12. Скакун Н. П. Влияние антиоксидантов на перекисное окисления липидов и состояние печени / Н. П. Скакун, Э. И. Блихар // Фармакол. и токсиколого. – 1986. – № 5. – С. 112-114.
13. Oinonen T. Zonation of hepatic cytochrome P-450 expression and regulation / T. Oinonen, K. O. Lindros // Biochem. J. – 1998. – V. 329, № 1. – P. 17-35.

### Резюме

#### ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТИОТРИАЗОЛИНА И ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ТЕТРАХЛОРМЕТАНОВОГО ГЕПАТИТА

*Ляхович Р.М., Гнатив В.В., Гудыма А.А.*

Внутрижелудочная оксигенация уменьшает токсичное влияние тетрахлорметана на печень благодаря снижению степени перекисного окисления липидов и активации ферментативного звена антиоксидантного защиты направленной на устранение активных форм кислорода, что подтверждает патогенетическую роль гипоксии в условиях тетрахлорметанового гепатита. Комбинированное применение тиотриазолина и внутрижелудочной оксигенации владеет большей гепатопротекторной активностью, синергически влияя на преодоление основных механизмов интоксикации тетрахлорметаном.

*Ключевые слова: тиотриазолин, внутрижелудочная оксигенация, острый тетрахлорметановый гепатит*

### Summary

#### EFFECT OF COMBINED USE THIOTRIAZOLINE AND INTRAGASTRIC OXYGENATION ON THE COURSE OF ACUTE TETRAChLORMETANIC HEPATITIS

*Lyahovich R.M., Gnativ V.V., Gudyma A.A.*

Intragastric oxygen therapy reduces the toxic effect of carbon tetrachloride on the liver by reducing the degree of peroxidation of lipids and activation of enzymatic antioxidant level of protection aimed at the elimination of reactive oxygen molecules, which confirms the pathogenetic role of hypoxia in tetraclormetanic hepatitis. The combined use of thiotriazolin and intragastric oxygenation has more hepatoprotective activity, synergistically affecting overcome the basic mechanisms of carbon tetrachloride intoxication.

*Key words: thiotriazolin, intragastric oxygenation, acute tetraclormetanic hepatitis*

*Впервые поступила в редакцию 05.01.2011 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*