

Корисна модель стосується медицини, а саме експериментальної патології, і може бути використана для корекції токсичного гепатиту різної природи.

Відомий спосіб корекції антитоксичної функції печінки, що включає етап сорбційної ентеральної детоксикації [1]. За відомим способом, етап сорбційної детоксикації здійснюють ентеральним введенням препарату з адсорбційною активністю, зокрема ентеросгелю.

Недоліком відомого способу є недостатня лікувальна ефективність, що впливає із обмеженої спроможності ентеросгелю як адсорбенту забезпечити необхідний рівень відновлення антитоксичної функції печінки.

В основу корисної моделі поставлено завдання вдосконалити відомий спосіб, в якому шляхом призначення додаткового медикаментозного засобу, дія якого спрямована на інтенсифікацію процесів зв'язування і елімінації з організму амонієвмісних метаболітів, досягають підвищення ефективності лікувального способу.

При вирішенні поставленого завдання було взято до уваги те, що усі порушення обміну речовин в організмі при гострих та хронічних ураженнях печінки різного ґенезу вкладаються у складові синдрому метаболічної інтоксикації. Лікувальний ефект ентеросорбції як неінвазивного методу детоксикації полягає у селективному зв'язуванні в шлунково-кишковому тракті екзогенних та ендогенних токсичних сполук. Відомий позитивний вплив ентеросгелю на мікросомальну систему печінки, як цитопротектора, зокрема за рахунок мембранопротекторної дії [2], може бути потенційовано застосуванням сполук, здатних безпосередньо обмежувати токсичну дію субстрату інтоксикації, а саме шляхом блокування оксидного потенціалу. Такою сполукою являється глутаргін - сіль L-аргініну та глютамінової кислоти. Антитоксичні властивості останнього пов'язані з аміакнейтралізуючою властивістю його як метаболіту в орнітиновому циклі, а також за рахунок додаткового зв'язування аміаку глютаміновою кислотою з утворенням нетоксичного глютаміну. До того ж, L-аргінін виступає донатором оксиду азоту, який покращує процеси мікроциркуляції у печінці [3].

Беручи до уваги наведені міркування, у відомому способі корекції антитоксичної функції печінки, що включає етап сорбційної ентеральної детоксикації, відповідно до корисної моделі додатково призначають препарат антитоксичної дії глутаргін - сіль L-аргініну у суміші з глютаміновою кислотою інтраперитонеально з розрахунку 45 мг/кг маси один раз на добу впродовж двох тижнів.

Спосіб здійснюють наступним чином. Лабораторній тварині - білому щуру спочатку моделюють токсичне ураження печінки, для чого внутрішньошлунково впродовж 28 днів вводять гепатотоксичні препарати, а саме ізоніазид та рифампіцин з розрахунку 50 мг/кг, піразинамід (1500 мг/кг). На 15 добу від початку затруєння тварині вводять всередину ентеросгель з розрахунку 650 мг/кг впродовж двох тижнів. Одночасно з препаратом сорбційної дії, з метою детоксикації лабораторній тварині вводять препарат антитоксичної дії, глутаргін - сіль L-аргініну у суміші з глютаміновою кислотою інтраперитонеально з розрахунку 45 мг/кг маси один раз на добу впродовж двох тижнів. Результат детоксикації оцінюють за показниками активності печінкових ферментів, а саме АлАТ, АсАТ, ЛФ та загального білірубіну; показників перекисного окислення ліпідів - гідроперекисів ліпідів (ГПЛ), ТБК - активних продуктів (ТБП); антиоксидантного захисту - активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази; ендогенної інтоксикації за вмістом молекул середньої маси; порівнюючи їх з показником у контрольних тварин.

Приклад 1. Білому щуру-самцю масою 180 г токсичне ураження печінки ініціювали введенням впродовж 28 днів комбінації антимікобактеріальних засобів - ізоніазиду, рифампіцину - по 9 мг та 270 мг піразинаміду один раз на добу. Препарати вводили внутрішньошлунково на 2 % крохмальному клейстері. Починаючи з 15 доби експерименту і впродовж двох тижнів тварині всередину вводили препарат сорбційної дії - ентеросгель з розрахунку 650 мг/кг один раз на добу. Одночасно для проведення детоксикації тварині вводили препарат антитоксичної дії глутаргін - сіль L-аргініну у суміші з глютаміновою кислотою інтраперитонеально з розрахунку 45 мг/кг. На 29 добу тварину декапітували під тіопенталовим наркозом, а матеріал - сироватку крові і тканину печінки брали на біохімічні та морфологічні дослідження.

Приклад 2. За запропонованим способом провели оцінку детоксикаційної дії глутаргіну та ентеросгелю на печінку в експерименті на 6 тваринах. Результати наведені в таблиці.

Таблиця.

Біохімічні показники контрольної та експериментальних груп тварин.

Показники (M±m)	Контрольна група	Протитуберкульозні засоби	Протитуберкульозні ентеросгель	Протитуберкульозні + ентеросгель + глутаргін
АлАТ, мккат/л	0,85±0,03	2,42±0,09*	1,32±0,02**	1,18±0,02*** <sup>p</sup>
АсАТ, мккат/л	2,30±0,15	5,02±0,13*	3,38±0,12**	2,91±0,16*** <sup>p</sup>
ЛФ, мккат/л	7,44±0,31	13,19±0,27*	9,02±0,30**	8,21±0,03*** <sup>p</sup>

Загальний білірубін, мкмоль/л	2,37±0,17	4,86±0,31*	3,09±0,13**	2,84±0,01**
ГПЛ ум.од. 10 <sup>3</sup> /кг	5,10±0,29	9,47±0,24*	7,20±0,23**	6,23±0,31** <sup>p</sup> "
ТБП, мкмоль/кг	6,73±0,27	16,45±0,40*	11,22±0,67**	9,08±0,53** <sup>p</sup>
МСМ-254, ум.од	367,50±3,80	485,30±9,70*	397,80±3,50**	370,60±4,80** <sup>p</sup>
МСМ-280, ум.од	220,50±2,30	312,50±3,80*	204,80±1,70**	185,30±6,40** <sup>p</sup>
СОД, ум.од./л	4,43±0,08	3,23±0,16*	4,26±0,03 **	5,52±0,01** <sup>p</sup>
СОД, ум.од./кг	5,07±0,10	3,09±0,10*	4,06±0,23**	4,62±0,11** »
Каталаза, кат/л	8,60±0,30	5,80±0,40*	7,80±0,20**	8,30±0,30**

Примітка. \* - достовірно відносно інтактних тварин,  $p < 0,05-0,001$ ;

\*\* - достовірно відносно контрольної патології,  $p < 0,05-0,001$ ;

p - достовірно відносно групи, яка отримувала протитуберкульозні засоби та ентеросгель,  $p < 0,05-0,001$

Із наведених у таблиці даних видно, що протитуберкульозні засоби спричиняють цитолітичний тип ураження печінки та порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. При застосування ентеросгелю разом з глутаргіном у тварин з експериментальним токсичним ураженням печінки порівняно із застосуванням лише ентеросгелю мало місце достовірне зниження показників ПОЛ: ГПЛ на 34 %, ТБП на 45 % у першому випадку проти 24 % та 32 % у другому випадку відповідно, а також показників ендогенної інтоксикації: МСМ<sub>1</sub> на 24 %, МСМ<sub>2</sub> на 41 % напроти 18 % та 34 % - відповідно. Разом із тим, з наведених даних видно, що антитоксична терапія була значно ефективнішою при додатковому призначенні глутаргіну, ніж при використанні лише ентеросгелю: усі інформативно значущі показники: АлАТ, АсАТ, ЛФ, загальний білірубін були нижчі при комбінованому застосуванні глутаргіну та ентеросгелю на 47, 42, 38 та 41 % відповідно; ніж у випадку без глутаргіну (на 41, 33, 32 та 37 % відповідно).

Про досягнення позитивного коригуючого впливу глутаргіну в комбінації з ентеросгелем на печінку за умов її токсичного ураження медикаментозними засобами свідчать дані морфологічного дослідження. Так, при застосуванні комбінації трьох протитуберкульозних засобів протягом 28 діб в паренхімі печінки (Фіг. 1) ми спостерігали розширення центральних вен та синусоїдів, які містили еритроцити; та лімфо-гістіоцитарну інфільтрацію. Центролобулярні гепатоцити були добре контурованими, містили правильно розміщені і чітко виражені ядра, проте, у їх цитоплазмі переважала зернистість. Периферичні клітини були змінені, з дистрофічно-некротичними ознаками. При застосуванні ентеросгелю гістологічна структура печінкової часточки зберігалась (Фіг. 2), як і у випадку з модельованим гепатитом. Центральні вени та синусоїди були розширеними, проте не містили еритроцитів та серозного ексудату. Просвіти їх були вільними. Макрофагальна активність помірно. Судини портальних трактів були незначно розширеними та спостерігалась помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. По всій площині печінкової часточки ми спостерігали, що будова гепатоцитів та балкова структура були збережені. Цитоплазма гепатоцитів була однорідною, чітко контурувались ядра, які розміщувались симетрично. В окремих гепатоцитах зустрічались явища гіпертрофії. При додаванні до ентеросгелю глутаргіну морфологічна картина покращувалась більш значно (Фіг. 3). Центральні вени та синусоїди були звичайної форми, просвіти їх були вільними від еритроцитів та серозного ексудату. Судини портальних трактів змінювались мало, проте навколо спостерігалась незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Гепатоцити були звичайних розмірів, містили добре контуровані ядра, розміщувались у чітко сформованих балках. Цитоплазма клітин була однорідною переважно по всій площині печінкової часточки, проте зустрічались поля зору із ділянками підвищеної зернистості гепатоцитів, та поодинокі гіпертрофовані клітини.

Таким чином, при застосування комбінації трьох протитуберкульозних засобів у тканині печінки розвивались гострі розлади кровообігу, які поєднувались із розвитком дистрофічно-некротичних змін в гепатоцитах та проявами токсичного в'яло-протікаючого гепатиту. При застосуванні ентеросгелю спостерігалось зменшення

вищевказаних змін, однак максимально ознаки токсичного ураження печінки нівелювались при додатковому застосуванні глутаргіну

Отже, додаткове призначення глутаргіну, як препарату, що безпосередньо впливає на метаболічні процеси у гепатоцитах, на фоні сорбційної детоксикаційної терапії сприяє нормалізації показників прооксидантно-антиоксидантної системи, зменшує прояви синдрому цитолізу, попереджує пошкодження та сприяє більш повноцінній регенерації тканини печінки на фоні застосування антимікобактеріальних засобів.

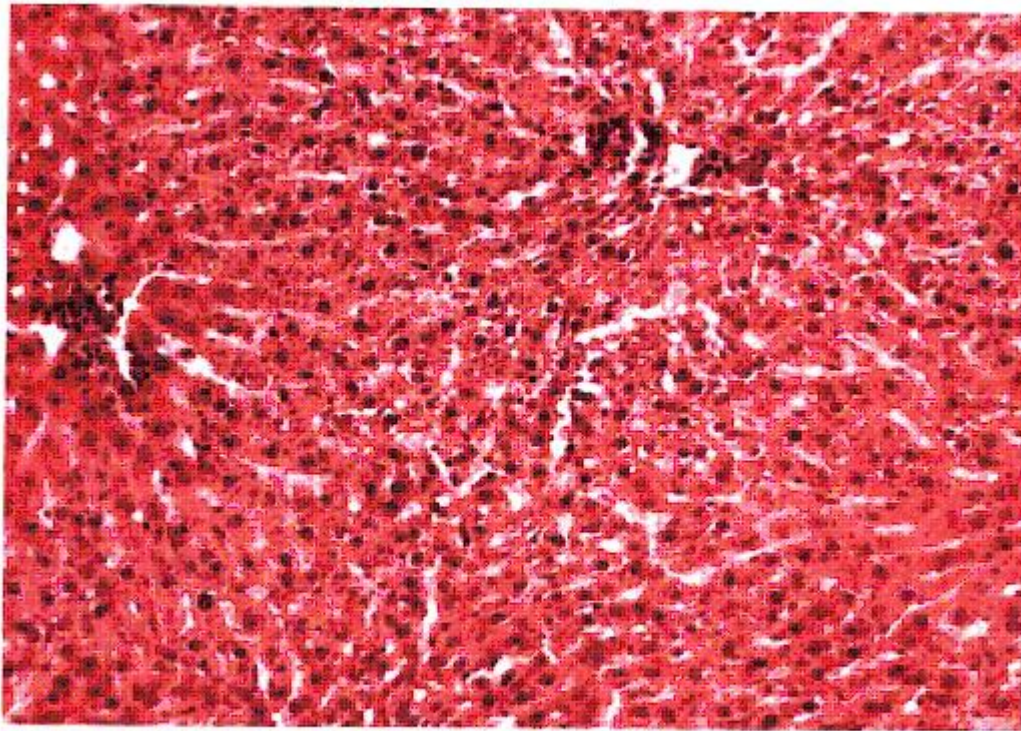
Таким чином запропонований спосіб корекції антитоксичної функції печінки забезпечує вищу, ніж відомий спосіб - прототип, лікувальну ефективність при токсичному гепатиті в лабораторних тварин.

Джерела інформації, які слід взяти до уваги:

1. Олещук А.М., Николаева В.В., Клищ И.Н., Шевчук О.О., Масленный В.Н., Ястремская С.О. Изучение эффективности использования энтеросорбента Энтеросгель в лекарственной форме - паста для перорального применения при ятрогенной интоксикации противотуберкулезными средствами // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. - 2009 р. - № 4. - с. 23-28

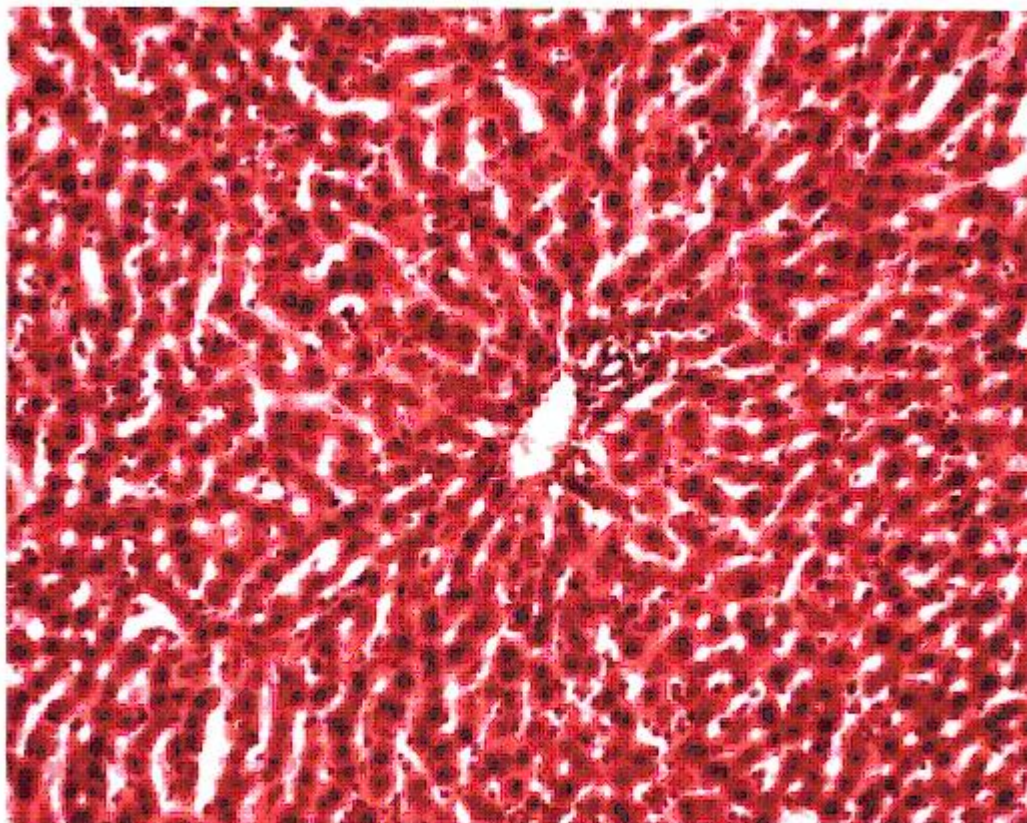
2. Николаев В.Г., Михаловский С.В., Турина Н.М. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия // Эфферентная терапия, 2005 г. - том 11, № 4. - с. 3-17

3. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата Глутаргин в гастроэнтерологии // Сучасна гастроентерологія, № 2 (12). - 2003 р. - с. 85-88.

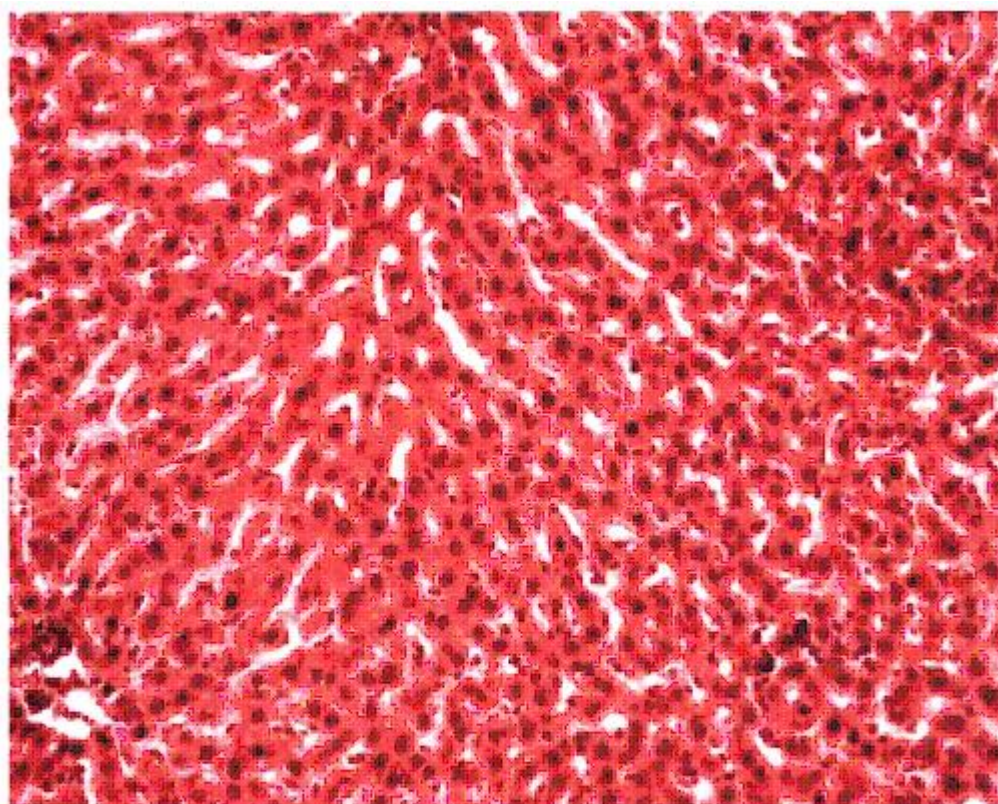


**Фіг. 1. Структура паренхіми печінки тварин при застосуванні протитуберкульозних засобів протягом 28 діб. Забарвлення гематоксилином та еозином. X 160.**





**Фіг. 2. Структура паренхіми печінки тварин при застосуванні протитуберкульозних засобів та ентеросгелю. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 160.**



**Фіг. 3. Структура паренхіми печінки тварин при застосуванні протитуберкульозних засобів та глутаргіну з ентеросгелем. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 160.**