

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ**

ШОРІКОВ Євген Іванович

УДК: 616.36-089:577.158:612

**ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ, СТАН ЗАХИСНИХ ПРОТИРАДИКАЛЬНИХ  
СИСТЕМ, МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ПРИ ТОКСИЧНИХ УРАЖЕННЯХ ПЕЧІНКИ**

14.01.02 - внутрішні хвороби

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

Івано-Франківськ - 2000

Дисертацією є рукопис

Дисертація виконана в Буковинській державній медичній академії (м. Чернівці)

**НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:**

**доктор медичних наук, професор Коломоєць Михайло Юрійович**, Буковинська державна медична академія, завідувач кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології

**ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ: доктор медичних наук, професор Міщук Василь Григорович**, Івано-Франківська державна медична академія, професор кафедри терапії факультету післядипломної освіти

**доктор медичних наук, професор Василенко Анатолій Митрофанович**, Дніпропетровська державна медична академія, завідувач кафедри терапії та лабораторної діагностики факультету удосконалення лікарів

Провідна установа - Інститут терапії АМН України, відділ гастроентерології.

Захист дисертації відбудеться 17 березня 2000 року о 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 20.601.01 Івано-Франківської державної медичної академії ( 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Івано-Франківської державної медичної академії за адресою: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 7

Автореферат розісланий 14 лютого 2000 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор

М.А.Оринчак

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

### Актуальність теми

Хронічні захворювання печінки є одними з найбільш розповсюджених захворювань органів травлення (З.Г.Апросіна, 1996; А.С. Логінов, 1998; С.Д. Подимова, 1998). Останніми роками спостерігається тенденція до збільшення захворюваності серед осіб працездатного віку, важкий, прогресуючий перебіг, зростання інвалідизації та смертності, що обумовлює важливе соціально-економічне значення цієї проблеми (О.Я. Бабак, 1998; В.Т. Івашкін, 1997).

Серед дифузних уражень печінки велика увага надається токсичним ураженням печінки. Зараз ця проблема стоїть дуже гостро у зв'язку із зростанням кількості екзогенних чинників, використанням різних ксенобіотиків, зокрема ліків. Останніми роками встановлено роль у патогенезі захворювань печінки процесів активації вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) плазматичних і внутрішньоклітинних мембран гепатоцитів на тлі виснаження захисних протирадикальних систем (И.В. Летик, 1996; А.С.Логінов, 1996, 1998; А.С. Логінов, Б.Н. Матюшин, 1996, 1997).

Активация процесів ВРОЛ призводить не тільки до пошкодження гепатоцитів, але й до змін у клітинах крові - найбільш мобільній системі організму (Шувалова Е.П., Антонова Т.В. 1996; Shiraishi K. et al., 1996). Проте залишаються нез'ясованими деякі механізми активації процесів ВРОЛ при токсичних ураженнях печінки, їх взаємозв'язок та взаємообумовленість із змінами морфофункціональних властивостей еритроцитів та станом мікроциркуляції.

Встановлення морфофункціональних особливостей еритроцитів при токсичних ураженнях печінки та їх співставлення з механізмами активації ВРОЛ дасть можливість розробити методи адекватної корекції процесів пероксидного окиснення та мікроциркуляторних розладів при цих станах.

Останнім часом при різних захворюваннях внутрішніх органів використовуються поліензимні препарати як засоби для корекції імунного статусу (Коваленко В.М, 1996; E. Zavadova , L. Desser, T. Mohr, 1996). Є повідомлення про його ефективність при токсичних експериментальних ушкодженнях печінки. (І.С. Чекман, 1997; Следзевская И.К., Бабий Л.Н., Щербак Я.Ю., 1998). Але відсутні відомості про його вплив на процеси ВРОЛ, стан захисних протирадикальних систем та функціональний стан еритроцитів при токсичних ураженнях печінки.

Отже, поглиблене вивчення різних ланок патогенезу токсичних уражень печінки є необхідним для подальшої розробки питань комплексного диференційованого їх лікування із врахуванням форми захворювання, наявності супутніх уражень органів травлення та віку хворих.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Буковинської державної медичної академії, затвердженим МОЗ України, і є фрагментом планової наукової роботи кафедри госпітальної терапії та клінічної фармакології на тему: "Вільнорадикальне окиснення, метаболічні зміни та особливості механізмів компенсації при деяких захворюваннях системи травлення, цитопенічних станах на Буковині та обґрунтування диференційованого лікування, реабілітації, профілактики" (номер державної реєстрації 0196V006738).

**Мета дослідження:** Підвищити ефективність лікування хворих на токсичні гепатити шляхом визначення особливостей патогенезу захворювання та удосконалити способи патогенетично обґрунтованої медикаментозної корекції виявлених порушень.

**Основні завдання дослідження:**

1. Вивчити інтенсивність процесів ВРОЛ при токсичних ураженнях печінки
2. Дослідити функціонування захисних протирадикальних систем (СОД, системи глутатіону) при токсичних ураженнях печінки.
3. Дослідити морфологічні показники стану еритроцитів (індекс деформації еритроцитів (ІДЕ), показник в'язкості еритроцитарної суспензії (ВЕС), при токсичних ураженнях печінки.
4. Дослідити стан внутрішньопечінкового кровотоку при токсичних ураженнях печінки
5. Дослідити стан фібринолітичної та протеолітичної активності плазми при токсичних ураженнях печінки.
6. Вивчити вплив препарату для системної ензимотерапії "Вобензим®" на реологічні властивості еритроцитів, інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та стан деяких захисних протирадикальних систем при токсичних ураженнях печінки з метою використання його як комплексного коригуючого засобу (антиоксиданту та антиагреганту ) при даній патології.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлено, що особливостями патогенезу токсичних уражень печінки при туберкульозному ураженні легень є підсилення процесів ВРОЛ. Токсичні ураження печінки при туберкульозному ураженні легень супроводжуються підсиленням процесів ВРОЛ і розбалансуванням протіоксидантних систем захисту (глутатіону відновленого, зв'язаних з ним ферментів та супероксиддисмутази (СОД)) у взаємозв'язку із порушенням реологічних властивостей еритроцитів та внутрішньопечінкового кровотоку. Препарат "Вобензим®" покращує морфологічний стан еритроцитів, сприяє зниженню інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів та активації захисних протирадикальних систем у хворих з токсичними ураженнями печінки

при туберкульозі легень. Патогенетично обгрунтована доцільність диференційованого застосування цього препарату при токсичних ураженнях печінки з метою корекції синдрому гіперв'язкості та покращення функціонування глутатіонової ланки протирадикального захисту.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у визначенні показників інтенсивності ВРОЛ, факторів протирадикального захисту (системи глутатіону та зв'язаних з ним ферментів, активності СОД) показників функціонального стану еритроцитів, порушень мікроциркуляції як критеріїв для діагностики, прогнозування перебігу та ефективності лікування токсичних уражень печінки. Обгрунтована доцільність медикаментозної корекції виявлених порушень інтенсивності ВРОЛ та еритроцитарної ланки мікроциркуляції за допомогою препарату для системної поліензимної терапії “Вобензим®”. Доведена його клінічна ефективність, нормалізуючий вплив на інтенсивність ВРОЛ та еритроцитарну ланку мікроциркуляції.

Впровадження результатів досліджень в практику

Результати роботи впроваджені у практику лікувально-профілактичних закладів України (м. Києва, Харківської, Вінницької, Донецької, Луганської, Чернівецької областей).

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях терапевтичними кафедрами Буковинської державної медичної академії, Івано-Франківської державної медичної академії, Вінницького медичного університету, Київської медичної академії післядипломної освіти, Донецького державного медичного університету, Луганського державного медичного університету, Харківського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Внесок автора в отримання результатів є основним і полягає у виборі теми, об'єму та методів дослідження. у постановці мети та формулюванні завдань дослідження. Самостійно проведено основний об'єм клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, обгрунтування методів лікування, підготовка наукових матеріалів до публікації. Особисто сформульовані висновки роботи, розроблені практичні рекомендації і забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображення в опублікованих працях.

Апробація результатів дисертації

Результати роботи доповідались на 78-79-80-й підсумкових наукових конференціях співробітників Буковинської державної медичної академії (1997, 1999 р.р.), на Другому та Третньому Національних Конгресах Гастроентерологів України (м. Дніпропетровськ, 1997,

1998 р.), на Другому Російському Гастроентерологічному Тижні (м. Санкт-Петербург, 27 листопада - 2 грудня 1995 р.), на симпозіумі “Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих” (м. Чернівці, 17-18 квітня 1996 року), Пленумі Правління Українського товариства геронтологів та геріатрів “Фізіологія і патологія органів травлення у осіб похилого і старечого віку” (18-20 вересня 1996 року), на міжнародних Фальксимпозіумах “Новые направления в гепатологии” (21-23 червня 1996 у Санкт-Петербурзі, та 20-21 жовтня 1997 року у Львові), Першій науково-практичній конференції конференції початкуючих науковців та молодих вчених Буковини “Біологія, медицина, екологія” (м. Чернівці, 23-24 лютого, 18-19 березня 1996 року), науково-практичній конференції “Актуальні проблеми медичного обслуговування працюючих на залізничному транспорті. Екологія та стан здоров’я населення в сучасних умовах. Казуїстика, апаратні та інструментальні методи дослідження, діагностика та лікування захворювань людини” (Ужгород, 12-14 червня 1996 року), Третьому міжнародному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 19-21 травня 1999 року), Четвертому міжнародному Конгресі молодих науковців (м. Катовіце, Польща, 5-8 листопада 1998 року).

Апробація дисертації була проведена на спільному засіданні кафедр госпітальної терапії та клінічної фармакології, госпітальної терапії № 2, факультетської терапії, пропедевтики внутрішніх хвороб та наукової комісії Буковинської державної медичної академії 29 червня 1999 року.

#### **Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць (в тому числі розділ в монографії, 5 статей), видані методичні рекомендації.

#### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень, викладених у трьох розділах, обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

Дисертація викладена на - 146 ст. сторінках машинопису, ілюстрована 13 таблицями та 15 рисунками, містить 415 літературних наукових джерел, з яких 187- латиною.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

### **Матеріал та методи дослідження**

З 1996 по 1998 роки проведені дослідження у 107 хворих на токсичні ураження печінки (чоловіків - 96, жінок - 11) та 26 практично здорових осіб (чоловіки - 15, жінок - 11) віком від 32 до 74 років. Хворі були розподілені на 2 групи: 1 групу склали 37 хворих з алкогольними ураженнями печінки (31 %). Тривалість захворювання коливалась від декількох місяців після встановлення діагнозу до 15 років. В більшості хворих тривалість захворювання становила від 4 до 6 років - 64% від загальної кількості хворих. Вік хворих становив від 32 до 74 років. Всім хворим виставлявся діагноз активного гепатиту з помірною

активністю. Діагноз виставлявся на основі клінічних даних, показників рівня білку в плазмі крові та білкових фракцій, показників коагулограми, активності ферментів - маркерів цитолітичного та холестатитчного синдромів, наявності мезенхімально-запального синдрому ультразвукового дослідження печінки і, за необхідності, комп'ютерної томографії.

До 2-ї групи включені 70 хворих (59%), у яких спостерігалась картина токсичного ушкодження печінки на фоні туберкульозного ураження легень. Вік хворих становив від 30 до 75 років. Основним захворюванням був інфільтративний або дисемінований туберкульоз легень, тривалість захворювання становила від 3 до 5 років. Діагноз інфільтративного та дисемінованого туберкульозу підтверджувався рентгенологічно і мікробіологічно. Всі хворі спостерігались у період розгорнутих клінічних проявів туберкульозу і отримували лікування протягом 3-х місяців за стандартною схемою (ізоніазид по 0,3/добу, піразинамід по 2,0/добу, рифампіцин по 0,6/добу, етамбутол по 1,2/добу), наступні 3 місяці хворі отримували рифампіцин 0,45-0,6/г на добу та ізоніазидом 0,3 г/добу. У всіх хворих встановлено токсичний малоактивний гепатит.

Для порівняльних досліджень було сформовано 3 групу, яку склали 12 осіб (10%), у з інфільтративним чи дисемінованим туберкульозом, у яких було відсутнім токсичне чи вірусне ураження печінки, виключені інші супутні захворювання дихальної, серцево-судинної, гепато-біліарної систем та травного каналу.

Обстеження хворих, лікування і динамічне спостереження за ними здійснювалося в умовах другого терапевтичного, гастроентерологічного відділень міської клінічної лікарні № 1 м. Чернівці, стаціонару та поліклініки міського та стаціонару обласного протитуберкульозного диспансерів (м. Чернівці).

Хворим на токсичні ураження печінки проводилися загальноклінічні обстеження (клінічні, біохімічні, інструментальні дослідження; УЗД органів черевної порожнини, комп'ютерна томографія органів черевної порожнини (за необхідністю), а також використані спеціальні методи (дослідження реологічних властивостей еритроцитів за допомогою фільтраційних методик, цитохімічні, патоморфологічні).

Ультразвукове дослідження печінки проводилося на апараті "Aloka".

Інцизійну прицільну біопсію печінки виконували за допомогою голки Silver liver biopsy needle під час лапароскопії чи черезшкірно. Матеріал у 10% розчині формальдегіду надходив до патогістологічної лабораторії, де проводилось морфологічне дослідження за загальноприйнятною методикою після фарбування гематоксиліном та еозином.

Кров для дослідження у хворих брали з ліктьової вени вранці, натще. Як стабілізатор крові використовували гепарин або 3,8% розчин цитрату натрію (при вивченні реологічних властивостей еритроцитів).

Вміст у крові глутатіону відновленого (ГВ) визначали титраційним методом за О.В.Травіною (1955) в модифікації І.Ф.Мещишена, І.В.Петрової (1983); малонового

діальдегіду (МДА) без ініціації, з ініціацією НАДФН<sub>2</sub> та аскорбатом - за Ю.В.Владимировим, А.І.Арчаковим (1972). Активність ферментів вивчали: глутатіонпероксидази (ГП) та глутатіонредуктази (ГР) - за І.Ф.Мещишеним (1982); глутатіон-S-трансферази (ГТ) - за І.Ф.Мещишеним (1987); мідь-цинк супероксиддисмутази (СОД) - за R.Fried (1975); глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) - за А.Kornberg, В.L.Norecker (1955) у модифікації Ю.Л.Захар'їна (1967). Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв), який визначали ціанідним методом.

Функціональний стан еритроцитів оцінювали за їх здатністю до деформації: індекс деформації (ІДЕ) визначали методом за Tannert, Lux (1981), в модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової (1989); відносна в'язкість еритроцитарної суспензії за методом О.Ф.Пирогової, В.Д.Джорджикія 1963, в модифікації З.Д.Федорової, М.О.Котовщикової (1989).

Окрему групу склали хворі, яким проводилось дослідження показників загальної та внутрішньопечінкової гемодинаміки з використанням методу тетраполярної реографії за Ю.Т. Пушкарем (1977). Дослідження виконувались на реоплетизмографі РПП-2-02, запис реограми та електрокардіограми здійснювалися на електрокардіографі ЭК6Т-01. Показники внутрішньопечінкової гемодинаміки розраховувались згідно рекомендацій Ф. Д. Акулової (1986). Реогепатографічне дослідження проводили вранці натще, після 20 - 25 хвилинного відпочинку. Електроди накладали: по правій середньоключичній лінії на рівні 1 см вище від VII ребра, а другий електрод на рівні нижньої межі правої легені між хребтом і задньою підпахвовою лінією, так щоби електроди знаходились в паралельних площинах. На електроди одягали двошарову марлеву прокладку змочену 5%-розчином хлориду натрію. Запис реограми і паралельно електрокардіограми та фонокардіограми проводили зі швидкістю 50 мм/с при затримці дихання в фазі неглибокого видиху. Базовий імпеданс становив 45 - 70 Ом.

Для оцінки реогепатограми використовувався якісний і кількісний підхід.

Якісна оцінка враховувала регулярність кривої, крутизну анакроти, характер вершини, форму катакроти, кількість та вираженість додаткових кривих.

Для кількісної характеристики кривої реогепатограми були відібрані показники, які характеризують поступлення крові в печінку, як з системи печінкових артерій (інтервали Q-B та B-C), так і з системи портальної вени (інтервал B-D). Також вираховували інтегральні показники печінкового кровообігу: ВСПН - внутрішньосистолічний показник наповнення (відношення B-C до B-D); РІ (реографічний індекс); АЧП (амплітудно-частотний показник); показник As/Ad (відношення амплітуди анакроти до амплітуди катакроти).

Фібринолітичну активність плазми: сумарну (СФА), неферментативну (НФА) та ферментативну (ФФА), визначення протеолітичної активності плазми за вмістом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу проводили за допомогою реактивів фірми Simko Ltd. за методиками Веремєєнко К.П., Голобородько О.П., Кизим А.И. (1988).



Усі хворі 2 групи за випадковою ознакою розподілялися в залежності від проведеної терапії на 2 підгрупи: хворі 1 групи (n=45) отримували традиційне базисне лікування з есенціалєфорте в якості гепатопротектора і служили контролем ефективності лікування, хворі 2 групи (n=20) в комплексі лікувальних засобів отримували препарат “Вобензим ®” по 5 табл. 3 рази на день на протязі 3 тижнів із одночасним вилученням препаратів гепатопротекторної та антиоксидантної дії.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася за допомогою спеціальних програм з використанням критерію вірогідності різниці Ст’юдента та дисперсійного аналізу з оцінкою його за методом Фішера. Множинні порівняння проводили за критерієм вірогідності різниці Ст’юдента з поправкою Бонферроні. Кореляційний аналіз проводили обчисленням коефіцієнта кореляції та його вірогідності за методом “Z” Фішера. При цьому використовувався комплекс програм “Биостатистика”(Версія 4.03) та персональний комп’ютер Pentium II-333.

## ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановлено, що при токсичних ураженнях визначається значне підвищення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), що характеризується збільшенням кінцевих продуктів ВРОЛ у крові хворих.

Найбільші відхилення вмісту МДА (один з кінцевих продуктів ВРОЛ) в крові у хворих встановлені при токсичному ураженні печінки при туберкульозі ( $8,67 \pm 0,17$  мкмоль/л, у здорових  $3,95 \pm 0,26$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), що супроводжувались синдромами цитолізу, холестази та гепатомегалії. При токсичних ураженнях печінки інтенсифікація ВРОЛ обумовлена недосконалою імунною відповіддю або навпаки надмірно посиленою відповіддю на чужорідний фактор, як це часто спостерігається при туберкульозі легень, призводить до підвищення функціональної активності імунокомпетентних клітин, що зумовлює гіперпродукцію активних форм кисню і може призводити до ушкодження нової кількості гепатоцитів.

На фоні значної активації процесів ВРОЛ виявлена розбалансованість у функціонуванні факторів протирадикального захисту. Насамперед, це стосується найбільш потужної системи - системи глутатіону.

Найбільш значним було зменшення вмісту в крові ГВ у хворих з токсичними ураженнями печінки при туберкульозі легень ( $4,84 \pm 0,15$  мкмоль на 1 г Нв, у здорових –  $6,32 \pm 0,27$  мкмоль на 1 г Нв,  $p < 0,05$ ), який є головним джерелом відновлюючих еквівалентів для регуляції окиснювального статусу в клітині.

Зменшення вмісту ВГ може бути спричинене гальмуванням його біосинтезу в гамма-глутамільному циклі Майстра внаслідок зниження активності відповідних синтетаз, дефіциту АТФ, низького вмісту цистеїну в гепатоцитах, посилення окиснення цистеїну до дисульфідної форми. Також ВГ втрачається у незворотніх реакціях детоксикації різноманітних ксенобіотиків, в тому числі і лікарських засобів.

Зростання активності ферменту ГТ, що спостерігалось в двох групах дослідження ( $142,12 \pm 3,99$  нМ ГВ за хв/1 г Нв,  $p < 0,05$ ), також є фактором компенсації у функціонуванні протирадикальної системи. Активація ГТ обумовлена, насамперед, необхідністю знешкодження продуктів ліпопероксидації, а також значної кількості ендогенних токсичних сполук, переважно білкової природи, вміст яких у крові значно зростає в зв'язку з послабленням детоксикаційної функції печінки. Але знешкодження цих метаболітів ферментом ГТ відбувається не шляхом відновлення, а за рахунок їх кон'югації з ГВ, що сприяє ще більшим втратам ГВ. В групі з токсичними ураженнями печінки при туберкульозі спостерігалась менш значне підвищення активності ГТ порівняно з групою з алкогольним ураженням печінки. Це пояснюється наявністю більш значної недостатності рівня ГВ, а також суттєвим пригніченням активності як ГР так і Г-6-ФДГ у цієї групи хворих.

Активність ГП безпосередньо залежить від вмісту ГВ в клітині. У хворих з токсичними ушкодженнями печінки обох груп активність ГП суттєво підвищена (відповідно у групі 1 -  $194,35 \pm 5,15$  нМ ГВ за хв/1 г Нв а в групі 2 -  $184,31 \pm 5,26$  нМ ГВ за хв/1 г Нв  $p < 0,05$ ; у здорових -  $160,60 \pm 3,57$  нМ ГВ за хв/1 г Нв), що опосередковано свідчить про значну активацію процесів ВРОЛ у гепатоцитах. У хворих з алкогольними ураженнями тенденція до підвищення активності ГП виражена більша, але і вміст ГВ у цієї групи є більшим порівняно з групою з токсичними ураженнями печінки при туберкульозі.

Зростання активності ферменту ГР ( $2,47 \pm 0,1$  мкМ НАДФН<sub>2</sub> за хв/1 г Нв; у здорових -  $2,04 \pm 0,07$ ;  $p < 0,05$ ), що встановлено в групі з алкогольним ураженням печінки, безумовно, характеризує компенсаторно-приспосувальні процеси при цьому захворюванні. Але в групі хворих з токсичними ураженнями печінки при туберкульозі, навпаки, цей процес був повністю декомпенсованим, так активність ГР зменшувалась суттєво ( $1,85 \pm 0,03$  мкМ НАДФН<sub>2</sub> за хв/1 г Нв;  $p < 0,01$ ). До того ж при цьому захворюванні був різко пригніченим пентозофосфатний цикл, про що свідчить зменшення активності Г-6-ФДГ - пускового ферменту цього циклу ( $1,72 \pm 0,04$  мкМ НАДФН<sub>2</sub> за хв/1 г Нв; у здорових -  $3,00 \pm 0,08$  мкМ НАДФН<sub>2</sub> за хв/1 г Нв;  $p < 0,05$ ). Зростання активності ГР не є досить ефективним і у хворих з алкогольними ураженнями, так як воно не забезпечується необхідною кількістю відновних форм НАДФН<sub>2</sub> (у цієї групи хворих спостерігалась тенденція до зменшення активності Г-6-ФДГ).

Змін активності СОД, що виявлені у групах хворих на алкогольні та токсичні ураження печінки при туберкульозі, є однонаправлені (в усіх групах СОД зменшена суттєво: відповідно в 1 групі -  $1,78 \pm 0,15$ , одиниці активності за 1 хв. на 1 г Нв, у 2 групі -  $1,63 \pm 0,07$  одиниці активності за 1 хв. на 1 г Нв; у здорових -  $3,54 \pm 0,12$  одиниці активності за 1 хв. на 1 г Нв) Це, ймовірно, пов'язано зі значною активацією процесів ВРОЛ. Зростання продукції АФК може обумовлювати гальмування активності СОД, як внаслідок незворотного відновлення міді у її активному центрі, так і за рахунок окиснення функціональних тіолових груп.

Також, досить імовірно, що токсичні білкові метаболіти викликають конформаційні зміни молекул ферменту, що призводить до втрати ним своїх функціональних властивостей.

Отже ознаками дисфункції систем протирадикального захисту, що досліджувались, при токсичних ураженнях печінки є зменшення в крові вмісту ГВ, зниження активності СОД, ГР та Г-6-ФДГ. При цьому спостерігається зростання активності ГТ і ГП, що відображає неефективне напруження системи детоксикації у цієї групи хворих.

В формуванні місцевих порушень мікроциркуляції вірогідну роль відіграють як стан печінкового кровотоку і зміни функціональних властивостей еритроциту, як основної структурної одиниці крові, так і наявність великої і середньомолекулярних пептидів в плазмі.

Тому і були проведені дослідження стану внутрішньопечінкового кровотоку методом реогепаатографії. Аналіз отриманих показників свідчить про порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки. Якісна характеристика реогепаатографічних кривих дозволила виділити у хворих 2 типи реографічних кривих:

1 тип - крутий підйом, розтягнута, плоска, іноді куполоподібна вершина, інцизура практично не виявлялась, діастолічна частина реогепаатограми була пологою, розтягнутою у часі і поступово переходила в анакроту слідуєчого комплексу ;.

2 тип - крутий підйом анакроти, наявність сідлоподібної вершини (по типу двогорбої), яка поступово переходила в катакроту з 1-м чи 2-ма додатковими підйомами.

Обидва типи кривих свідчать про порушення системного кровопостачання печінки, яке обумовлюється високим тиском в системі портальної вени.

Показники, які відображають, кровонаповнення печінки артеріальною кров'ю (інтервали Q-V та B-C) не мають суттєвих відмінностей від аналогічних показників групи здорових осіб. Вони становили відповідно  $0,14 \pm 0,03$  с (у здорових -  $0,13 \pm 0,04$  с;  $p > 0,05$ ) і  $0,095 \pm 0,008$  с (у здорових -  $0,08 \pm 0,015$ ;  $P > 0,05$ ). Отже артеріальне кровопостачання печінки при хронічному гепатиті не порушується і кров з високим парціальним тиском по кисню в достатній мірі поступає до гепатоцитів. Але одночасно відбуваються виражені зміни у портальному кровотоці. Так час максимального кровонаповнення печінки у хворих з хронічним гепатитом на 68% перевищував аналогічний показник у здорових осіб, тобто основний гемодинамічний блок існує в зоні капілярів портального русла. Цей блок характеризують і суттєві зміни і двох інших показників - РІ та АЧП. Вони були зменшені у порівнянні з нормальними значеннями відповідно в 2,4 і 2,48 рази (у здорових відповідно -  $1,34 \pm 0,23$  і  $1,32 \pm 0,18$ , в обидвох випадках  $p < 0,001$ ). Зміни показника As/Ad (зниження в 1,5 рази, у здорових -  $1,8 \pm 0,23$ ;  $p < 0,001$ ) свідчать про те, що в печінці порушений і венозний відтік від центральних вен, тобто спазмуються внутрішній і зовнішній гладеньком'язеві сфінктери синусоїдів.

Порушення кровотоку в печінці розвиваються при ураженнях печінки, коли ще не відбувається кардинальної перебудови судинного русла. Очевидно це пов'язано з тим, що при запальному процесі в печінці відбувається набухання, утворюються зони некрозу і

підвищення тиску в самій печінковій часточці, яке веде до здавлення переважно вен портальних трактів.

Про безпосередній зв'язок між процесами пероксидного окиснення ліпідів та станом печінкового кровотоку свідчить зворотній кореляційний зв'язок між рівнем у крові МДА та показником PI ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,001$ ).

Таким чином існує певне співвідношення між станом печінкової гемоциркуляції та процесами ПОЛ і активністю захисних протирадикальних систем.

Патологічні процеси, які відбуваються в ураженій печінці, і пов'язане з цим порушення ліпопероксидної рівноваги, впливають на морфофункціональні властивості еритроцитів.

Зниження протиоксидантних властивостей супроводжується деструкцією ліпідного бішару еритроцитів, порушенням селективної проникливості, пригніченням інтенсивності гліколізу та зменшенням синтезу АТФ, чому особливо сприяє накопичення окисненого глутатіону [13, 78, 219].

Вивчення реологічних властивостей еритроцитів за допомогою фільтраційних методів показало, що у хворих з токсичними ураженнями печінки відбувається значне зменшення індексу деформації еритроцитів (ІДЕ) (у хворих з токсичними ураженнями печінки -  $1,78 \pm 0,04$ ; у здорових -  $2,14 \pm 0,06$  у.о.;  $p < 0,001$ ). Протилежним чином змінювались показники в'язкості еритроцитарної суспензії (КВЕС), які вірогідно збільшувалися у хворих з токсичними ураженнями печінки ( $1,68 \pm 0,08$  у.о.; у здорових -  $1,38 \pm 0,02$  у.о.;  $p < 0,05$ )

Реорганізація мембран еритроцитів, зокрема їх білкової фази, може змінювати стан рецепторного апарата червонокривця та його зв'язуючу, транспортну та регулюючу функції. Зміни форми та в'язко-пружних властивостей еритроцита спроможні вплинути на внутрішньоклітинну організацію гемоглобіну, порушуючи цим процеси його оксигенації.

Про зв'язок з інтенсивністю пероксидного окиснення ліпідів та порушенням деформабельності еритроцитів свідчить негативна кореляційна залежність між збільшенням рівню МДА та змінами індексу деформабельності еритроцитів ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ).

Для вироблення інтегральної оцінки внутрішньопечінкового кровотоку вивчалися кореляційна залежність між основними показниками функціонального стану еритроцитів та показниками внутрішньопечінкового кровотоку. Встановлено прямий взаємозв'язок між зниженням індексу деформабельності еритроцитів та зниженням реографічного індексу ( $r = 0,36$ ;  $p < 0,05$ ) та зворотній взаємозв'язок між коефіцієнтом в'язкості та реографічним індексом ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ).

Враховуючи наявність порушень гемостазу у вигляді тромбоутворення або геморагій визначення показників активності розпаду високо- і середньомолекулярних пептидів, а також показників фібринолітичної активності плазми є необхідним для встановлення змін стану текучості крові при токсичних ураженнях печінки. Вивчення фібринолітичної активності плазми показало, що у хворих на токсичні ураження печінки спостерігалось зменшення сумарної фібринолітичної активності (СФА) -  $0,99 \pm 0,06$  Е<sub>440</sub>/млхг (N =  $1,31 \pm 0,07$  Е<sub>440</sub>/млхг;

$p < 0,05$ ), неферментативної фібринолітичної активності (НФА) -  $0,27 \pm 0,03$   $E_{440}/\text{млхг}$  ( $N = 0,48 \pm 0,04$   $E_{440}/\text{млхг}$ ,  $p < 0,05$ ) та ферментативної фібринолітичної активності (ФФА) –  $0,63 \pm 0,03$   $E_{440}/\text{млхг}$  ( $N = 0,83 \pm 0,04$   $E_{440}/\text{млхг}$ ,  $p < 0,05$ ). Отже у хворих з токсичними ураженнями печінки при туберкульозному ураженні легень спостерігається зменшення фібринолітичного потенціалу плазми, що може свідчити про зменшення інтенсивності розпаду великомолекулярних комплексів і про збільшення вмісту великомолекулярних антипротеаз. Разом з тим протеолітичний потенціал плазми відхилений від норми незначно. Встановлено недостовірне підвищення протеолітичної активності плазми за азоальбуміном ( $p > 0,05$ ) та азоказеїном ( $p > 0,05$ ) у хворих на токсичні ураження печінки. Протеолітична активність за азоказеїном також мала лише незначну тенденцію до збільшення і становила –  $0,58 \pm 0,09$   $E_{440}/\text{млхг}$  ( $N = 0,44 \pm 0,07$   $E_{440}/\text{млхг}$ ,  $p > 0,05$ ).

Зниження фібринолітичної активності плазми і збільшення кількості уламків середньо- і високомолекулярних білків може призвести до збільшення в'язкості пристінкового шару плазми у мілких капілярах печінки і призводити до підвищення гіперв'язкості за рахунок плазмового компоненту.

Враховуючи, що еритроцити мають властивість адсорбувати на своїй поверхні високомолекулярні сполуки, середньомолекулярні пептиди, фактори згортання, антипротеази, можна зробити висновок про вплив наведених факторів на жорсткість мембрани еритроцитів і погіршення їх флексибельних властивостей у хворих з токсичними ураженнями печінки.

Таким чином, погіршення кровотока в печінці при токсичному її ураженні можна пояснити наявністю як змін з боку самого судинного русла, так і з боку функціонально-морфологічних змін стану еритроцитів, що відбувається при токсичних ураженнях. Отже порушення мікроциркуляції грають суттєву роль у патогенезі токсичних уражень печінки. Враховуючи значну роль інтенсифікації ВРОЛ та мікроциркуляторних розладів у виникненні та прогресуванні токсичних уражень печінки, виправданим є пошук нових способів їх адекватної корекції.

Виходячи з отриманих в ході дослідження даних про зміни ліпідно-пероксидної рівноваги у бік зростання оксидантної активності з пригніченням активності факторів протиоксидантного захисту та наступною модифікацією основних властивостей еритроцитів, в тому числі погіршенням реологічних якостей на наш погляд цікавою є спроба використати препарати, які спроможних коригувати ці патологічні розлади в комплексі і впливати на перебіг токсичних уражень печінки при туберкульозному ураженні легень. Препаратом, який володів певними властивостями впливати на стан мікроциркуляції та зменшувати пероксидне окиснення ліпідів є системний поліензимний препарат “Вобензим®”, який ми застосували у комплексній терапії хворих з токсичними ураженнями печінки при туберкульозі при відсутності протипоказань в кількості 4 таблетки на прийом тричі на добу терміном 3 тижні. Після курсового лікування ми спостерігали вірогідне покращання реологічних властивостей еритроцитів. Значно зростала здатність еритроцитів до деформації, зменшувались показники

в'язкості еритроцитарної суспензії ( $p < 0,05$ ). Виявлено також зміни з боку активації пероксидного окиснення ліпідів – призначення препарату призводило до суттєвого зниження рівня неініційованого МДА і також МДА ініційованого аскорбатом ( $p < 0,05$ ). При призначенні цього препарату спостерігалось суттєве підвищення рівня ГВ ( $p < 0,05$ ), підвищення активності ГР ( $p < 0,05$ ) та СОД ( $p < 0,05$ ). Отже препарат володіє антиоксидантними властивостями, покращував ефективність антиоксидантного захисту.

Зменшення інтенсивності ВРОЛ при токсичних ураженнях печінки і покращання стану захисних протиоксидантних систем можна пояснити наявністю у складі “Вобензиму®” рутину (кверцетину). Цей препарат відноситься до складу біофлавоноїдних сполук.

Позитивний вплив “Вобензиму®” на стан захисних протирадикальних систем можна пояснити наявністю в складі препарату цистеїнових протеїназ – бромелаїну і папаїну, які з одного боку можуть бути донаторами SH-груп для глутатіонтрансферази, бути донаторами водородних іонів в реакціях ресинтезу НАДФН<sub>2</sub>, розривати дисульфідні зв'язки так званого структурного антиоксиданту і відновлювати його, служити фондом цистеїну для ресинтезу цистеїну і звичайно ГВ. Не виключеною є можливість системою ферментів безпосередньо знешкоджувати АФК і елімінувати ліпогідроперекиси.

Отже, оскільки даний спосіб лікування з включенням в комплекс препарату “Вобензим®”, який володіє антиоксидантними та антигіпоксантами властивостями, позитивно впливає на стан процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, захисної протирадикальної системи, структурно-функціональні властивості еритроцитів, а значить і процеси компенсації та адаптації в цілому, його слід вважати методом вибору і рекомендувати для широкого впровадження в практику.

## ВИСНОВКИ

1. При токсичних ураженнях печінки підвищується інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, особливо значно за наявності поєднаної патології.
2. При токсичних алкогольних ураженнях печінки відбувається декомпенсація функціонування захисних протирадикальних систем, зокрема, зниження в крові рівня глутатіону відновленого, пригнічення активності супероксиддисмутази. Механізмом компенсації інтенсифікації процесів ВРОЛ є зростання в крові активності ферменту глутатіон-S-трансферази.
3. При токсичних ураженнях печінки у хворих на туберкульоз легень механізмами декомпенсації функціонування захисних протирадикальних систем є зниження вмісту в крові глутатіону відновленого, пригнічення активності супероксиддисмутази, глутатіонредуктази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Активація глутатіонпероксидази і глутатіонтрансферази є недостатньою.

4. При токсичних ураженнях печінки виникають порушення внутрішньопечінкового кровотоку, що призводить до підсилення гіпоксичного стану і є одним із чинників ініціації вільнорадикального окиснення ліпідів.
5. Неконтрольована інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів за токсичних уражень печінки сприяє морфофункціональним змінам еритроцитів - погіршенню їх реологічних властивостей: зменшенню здатності еритроцитів до деформації, збільшенню в'язкості еритроцитарної суспензії.
6. При токсичних ураженнях печінки фібринолітична активність плазми є зниженою, що призводить до збільшення в'язкості плазми, сприяє поглибленню розладів мікроциркуляції у печінковому руслі.
7. Препарат системної ензимотерапії “Вобензим®” у комплексній терапії токсичних уражень печінки виявляє протиоксидантний, мембраностабілізуючий ефект, сприяє покращанню реологічних властивостей еритроцитів.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У хворих на токсичні ураження печінки (особливо при поєднаній патології) необхідним є визначення вмісту в крові показників інтенсивності ВРОЛ та факторів протирадикального захисту: системи глутатіону, СОД, Г-6-ФДГ для діагностики та прогнозування перебігу ураження. Динаміка цих показників може бути критерієм ефективності лікування.
2. Клінічне дослідження морфофункціонального стану еритроцитів (здатності до деформації, відносної в'язкості еритроцитарної суспензії) та стану печінкового кровотоку є інформативними для діагностики та прогнозування перебігу токсичних уражень печінки. Динаміка цих показників може бути критерієм ефективності лікування.
3. До комплексу лікувальних заходів при токсичних ураженнях печінки необхідно включати препарати, які здатні обмежувати активність процесів ВРОЛ, призводити до покращання реологічних властивостей еритроцитів, що сприяє запобіганню мікроциркуляторних розладів і зменшенню гемолітичного ушкодження еритроцитів.
4. З метою протиоксидантної, мембраностабілізуючої дії, покращання реологічних властивостей еритроцитів, в комплексній терапії токсичних уражень печінки доцільно призначати препарат системної ензимотерапії “Вобензим®” по 5 таблеток 3 рази на день 3 тижні (при відсутності протипоказань).

### **ДРУКОВАНІ РОБОТИ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Коломоєць М.Ю., Шоріков Є.І. Вплив препарату “Вобензим®” на показники протиоксидантного захисту та деякі функціонально-морфологічні властивості

- еритроцитів при токсичних ураженнях печінки // Лікарська справа - Врачебное дело - 1999 - № 5 - С. 125 – 130.
2. Шоріков Є.І. Особливості вільнорадикального окиснення ліпідів, протирадикальних захисних систем та функціонального стану еритроцитів при токсичних ураженнях печінки // Галицький лікарський вісник - 1998 - т. 5, № 4 - С. 93 – 95.
  3. Довганюк Н.І., Фартушняк Л.В., Шоріков Є.І. Роль змін печінкової гемодинаміки, мікроциркуляторних розладів та функціонального стану еритроцитів в розвитку виразкової хвороби та хронічних дифузних уражень печінки // Галицький лікарський вісник - 1999 - т. 6, № 2 - С. 20 – 24.
  4. Коломоєць М.Ю., Шоріков Є.І. Стан вільнорадикального окиснення ліпідів та протирадикальних захисних систем при токсичних ураженнях печінки // Врачебная практика - 1998 - № 3 - С. 18 – 20.
  5. Шоріков Є.І. Рівень глутатіону відновленого та активність деяких глутатіонзалежних ферментів при хронічних дифузних захворюваннях печінки в динаміці лікування хворих зрілого та похилого віку // Фізіологія і патологія органів травлення у осіб похилого та старечого віку: Матеріали Пленуму правління Українського Наукового товариства геронтологів і геріатрів (Чернівці, 18-20 вересня 1996 р.). – Чернівці, 1996. - С. 143-146.
  6. Коломоєць М.Ю., Чурсіна Т.М., Шаплавський М.В., Мардар Г.І. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції (за редакцією М.Ю. Коломойця) // Чернівці, 1998. – 240 с.
  7. Шоріков Є.І. , Коломоєць М.Ю. Рівень в крові глутатіону відновленого, активність глутатіонзалежних ферментів при хронічному гепатиті та дифузних ураженнях печінки у хворих на виразкову хворобу // Другий Український Тиждень Гастроентерологів. Тези доповідей. (23-25 вересня 1997 р.). – Дніпропетровськ, 1997. – С. 70-71.
  8. Шоріков Є.І. Вміст малонового діальдегіду в крові хворих на хронічний активний гепатит // Біологія, медицина, екологія: Матеріали I науково-практичної конференції початкуючих науковців та молодих вчених Буковини (Чернівці, 23-24 лютого, 18-19 березня 1996 р.).- Чернівці, 1996. - С.82.
  9. Шоріков Є.І. Рівень глутатіону відновленого та малонового діальдегіду у крові хворих на хронічний активний гепатит // Актуальні проблеми медичного обслуговування працюючих на залізничному транспорті. Екологія та стан здоров'я населення в сучасних умовах. Казуїстика, апаратні та інструментальні методи діагностики та лікування захворювань людини: Матеріали конференції (Ужгород, 12-14 червня 1996 р.). - Ужгород, 1996. - С. 215 – 216.



10. Шориков Е.И. Содержание малонового диальдегида в крови больных хроническим гепатитом в период лечения // Новые направления в гепатологии: Тезисы стендовых докладов (Фальк-Симпозиум № 92, Санкт-Петербург, Россия, июнь 21-22, 1996).- С. 452.
11. Shorikov E.I., Fediv O.I., Kolomoets M.U. The intensity of the processes of free radical lipid peroxidation in connected damages of liver, ventricle and duodenum // New Trends in Diagnosis and Treatment of Liver and Colonic Diseases: Abstracts, Poster Abstracts (Belorussian-Polish-Ukrainian Falk Symposium, October 25, 1997; Lviv, Ukraine). – P. 350.
12. Shorikov E.I. The content of the reduced glutathion and activity of glutathion-dependent enzymes in blood of patients with chronic active hepatitis // New Trends in Diagnosis and Treatment of Liver and Colonic Diseases: Abstracts, Poster Abstracts (Belorussian-Polish-Ukrainian Falk Symposium, October 25, 1997; Lviv, Ukraine). – P. 188.
13. Кокощук І.Г., Шоріков Є.І. До патогенезу анемії при хронічних дифузних ураженнях печінки // 3 Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених (Тези доповідей, 19-21 травня 1999 р., Тернопіль, Україна) - С.43-44.
14. Kokoschuck I.G., Shorikov E.I. The content of malonic dialdehyde and activity of glutathione-dependent enzymes in patients with toxic liver lesions // 4th International Medical Students Congress (CongressBook, November 5-8, 1998, Katowice, Poland) - P. 113.

#### **Методичні рекомендації**

1. Прогнозування перебігу хронічних захворювань печінки і жовчного міхура та корекція порушень протирадикального захисту і мікроциркуляції у хворих різного віку // МОЗ України, - 1997. – 24 с. (співавт: Коломоєць М.Ю., Федів О.І., Бойчук Р.Р., Антофійчук М.П., Воєвідка О.С., Тимофеев В.В., Тодоріко Л.Д., Хухліна О.С.)

#### **АНОТАЦІЯ**

Шоріков Є. І. Вільнорадикальне окиснення ліпідів, стан захисних протирадикальних систем, мікроциркуляції при токсичних ураженнях печінки. Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02. - внутрішні хвороби. - Івано-Франківська державна медична академія, Івано-Франківськ, 2000.

Основні положення дисертації містять порівняльний аналіз інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідів, активності протирадикальних систем у співвідношенні з морфофункціональними властивостями еритроцитів та станом внутрішньопечінкової гемодинаміки при токсичних ураженнях печінки.

Дисертація присвячена вивченню патогенетичних особливостей токсичних уражень печінки у 107 хворих в залежності від інтенсивності процесів пероксидного окиснення

ліпідів, стану захисних протирадикальних систем, морфофункціональних властивостей еритроцитів, загального фібринолітичного та протеолітичного потенціалу плазми, мікроциркуляторних розладів у печінковому кровоносному руслі.

Доведено, що включення препарату для системної поліензимної терапії “Вобензим®” у лікувальний комплекс хворих на токсичні ураження печінки сприяє покращанню перебігу захворювання, нормалізації структурно-функціональних властивостей еритроцитів, інгібує неконтрольовану пероксидацію ліпідів та активує глутатионову ланку протиоксидантного захисту.

Ключові слова: токсичні ураження печінки, туберкульоз легень, вільнорадикальне окиснення ліпідів, антиоксидантні системи, структурно-функціональні властивості еритроцитів, внутрішньопечінкова гемодинаміка, системна поліензимна терапія, “Вобензим®”.

### АННОТАЦІЯ

Шориков Е.И.. Свободнорадикальное окисление, состояние защитных противорадикальных систем, микроциркуляции при токсических поражениях печени. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02. - внутренние болезни. - Ивано-Франковск, 2000.

Обследовано 107 больных с токсическими поражениями печени, из них - мужчин 96 человека, женщин - 11, в возрасте от 32 до 74 лет.

У 37 пациентов был диагностирован хронический алкогольный гепатит, у 70 - токсическое поражение печени на фоне туберкулезного поражения легких, у 12 - туберкулез легких без сопутствующего поражения печени.

Диссертация посвящена изучению патогенетической роли свободнорадикального окисления липидов, состояния некоторых факторов противорадикальной защиты во взаимосвязи с морфофункциональными свойствами эритроцитов и внутрипеченочной гемодинамикой при токсических поражениях печени, а также изучению фибринолитической и протеолитической активности плазмы при токсических поражениях печени.

Установлено, что токсические поражения печени сопровождаются интенсификацией свободнорадикального окисления липидов (о чем свидетельствует увеличение содержания в крови малонового диальдегида без инициации, с инициацией НАДФН<sub>2</sub> и аскорбатом), при этом происходит угнетение глутатионного звена антиоксидантной защиты (о чем свидетельствует снижение содержания в крови восстановленного глутатиона, увеличение активности глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы, угнетение активности глутатионредуктазы).

Наибольший дисбаланс в системе свободнорадикальное окисление - антиоксидантный статус был отмечен у пациентов с токсическими поражениями печени на фоне туберкулезного поражения легких, что проявлялось значительным накоплением в крови

малонового диальдегида, выраженным снижением восстановленного глутатиона, незначительным повышением активности глутатионтрансферазы, резким угнетением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и супероксиддисмутазы.

Накопление в крови конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов вызывает конформационную перестройку в структуре клеточных мембран (в том числе и эритроцитарных) с последующим нарушением их проницаемости и последующим разрушением. Это в свою очередь обуславливает изменение структурно-функциональных свойств эритроцитов: снижается их способность к деформации, возрастает относительная вязкость эритроцитарной суспензии. При токсических поражениях печени уменьшается индекс деформабельности эритроцитов и повышается коэффициент вязкости эритроцитарной суспензии, что в свою очередь ведет к ухудшению кровоснабжения печени, возникновению гипоксического состояния и повышению интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов. Установлена обратная корреляционная связь между повышением содержания малонового диальдегида в крови больных и уменьшением индекса деформабельности эритроцитов.

Также нарушается сосудистый компонент печеночной микроциркуляции: определяется снижение кровенаполнения печени, увеличивается время быстрого кровенаполнения печени. Изменяются в сторону уменьшения реографический индекс, амплитудно-частотный показатель, показатель отношения систолического и диастолического кровенаполнения.

Процессы нарушения функциональных свойств эритроцитов и печеночного кровотока взаимосвязаны и взаимозависимы, установлена обратная корреляционная связь между коэффициентом вязкости и реографическим индексом. Также установлена взаимосвязь между уровнем МДА и реографическим индексом (обратная корреляционная зависимость).

Обнаружены снижение фибринолитической активности плазмы и незначительная тенденция к повышению протеолитического потенциала плазмы, что приводит к накоплению остатков среднемoleкулярных и высокомолекулярных пептидов, к повышению уровня фибрина, их оседанию в эндотелии сосудов и на мембранах эритроцитов, что в свою очередь усугубляет микроциркуляторные расстройства.

Установлена и обоснована возможность фармакологической коррекции гиперлипเปอร์оксидации и нарушенных морфофункциональных свойств эритроцитов у больных с токсическими поражениями печени с использованием в комплексной их терапии препарата для системной полиэнзимотерапии “Вобензим®” (что приводит к уменьшению уровня малонового диальдегида, повышению активности глутатионредуктазы, повышению активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нормализации индекса деформабельности и уменьшения коэффициента вязкости эритроцитарной суспензии).

Ключевые слова: токсические поражения печени, туберкулез легких, свободнорадикальное окисление липидов, антиоксидантные системы, структурно-функциональные свойства эритроцитов, внутрипеченочная микроциркуляция,

протеолитическая и фибринолитическая активность плазмы, печеночная внутрипеченочная гемодинамика, системная полиэнзимная терапия, “Вобензим ®”

### SUMMARY

Shorikov E. I. The intensity of processes of free radical oxidation of lipids , the condition antyradical protective systems and microcirculation at toxic damages of the liver. Manuscript.

Dissertation on the competition of the scientific degree of the Candidate of Medical Sciences on specialty 14.01.02. - internal diseases. - Ivano-Frankivsk State medical academy, Ivano-Frankivsk, 2000.

The main positions dissertation comprise relative analysis of the intensity of free radical oxidation of lipids, the activity of antyradical systems in correlation with morphofunctional state of the erythrocytes and condition of the intrahepatic haemodynamics at toxic damages of the liver.

Dissertation is dedicated to the exploration of the pathogenetic peculiarities of toxic lesions of the liver into 107 patients in dependence from the intensity of processes of the free radical lipid peroxidation, the condition of apologetic antyradical protective systems, morphofunctional attributes of the erythrocytes and microcirculative disorders in hepatic blood river-bed.

Discovered reduction of an fibrinolytic activity of plasma and small trend to raising an protheolytic potential of plasma that brings about accumulation of the remainders with peptides of medium- and high molecular weight, to raising a level of the fibrin, their settling in endothelium containers and on membranes of the erythrocytes that in turn intensifies microcirculative disorders. Is proved that inclusion the remedy of the system polyenzyme treatment “Vobenzym ®” into the treatment complex of patients on toxic damages of the liver improve the run-up of illness, normalizes structural-functional attributes of the erythrocytes and actives the glutathione link of antyradical protection.

Key words: toxic damages of the liver, tuberculosis, of free radical oxidation of lipids, antioxidant systems, structural-functional attributes of erythrocytes, intrahepatic haemodynamics, system polyenzyme treatment.