

Чемич М.Д.

Сумський державний університет, кафедра інфекційних хвороб, в.о.зав.кафедри доцент Чемич М.Д.

УДК 616.9-085. 246-092.9:[616.151.1+616.33-008.8]

ВПЛИВ ЛІКАРСЬКИХ СЕРЕДНИКІВ НА РЕГІОНАРНИЙ КРОВОТІК, ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВУ рН ТА ГЕМАТОКРИТ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЕНТЕРОБАКТЕРІЙНОГО ЕНДОТОКСИКОЗУ

Ключові слова: ендотоксикоз, експеримент, лікарські середники, регіонарний кровотік слизової оболонки шлунка, внутрішньошлункова рН, гематокрит

Відмічено зростання захворюваності на інфекційні хвороби практично у всіх країнах світу незалежно від їх економічного розвитку. Все частіше реєструються епідемії. Питома частка інфекційних захворювань в Україні становить 4,5% серед усіх захворювань. Підвищується показник смертності від інфекційних хвороб [3]. Особливого поширення набули гострі кишкові інфекційні захворювання (ГКІ), привертає увагу зростання захворюваності на шигельоз та ГКІ, викликані умовно патогенною флорою [5,7].

Приділяється велика увага вивченню високомолекулярних, поліфункціональних глікопротеїдів плазми крові у хворих на ГКІ, їх впливу на перебіг захворювання [6], вивченню ефективності лікарських препаратів як в експерименті [1], так і в клініці [8]. Виявлено залежність між порушенням бар'єрної функції шлунково-кишкового тракту та інтенсивністю проникнення у системний кровообіг ліпополісахаридів бактерій [2]. Продовжується широке впровадження в терапію ГКІ ентеросорбції, яка базується на властивостях препаратів адсорбувати екзо- і ендотоксини, збудники, імунні комплекси та інше і виводити їх з організму хворих [9].

Але в той же час відсутні дані про вплив ендотоксинів на стан регіонарного кровотоку слизової оболонки шлунка, кислототвірну та інші функції шлунка, як за даними параклінічних, так і експериментальних досліджень, а також дані про вплив широко розповсюджених та відомих лікарських препаратів на ці показники як в умовах клінічного здоров'я, так і умовах ендотоксикозу.

Мета роботи. Вивчити вплив глюкосолану, сунамолу, ентеросорбенту СКНоП-1К, теоніколу, тренталу на регіонарний кровотік слизової оболонки шлунка, внутрішньошлункову рН та гематокрит в умовах експериментального ентеробактерійного ендотоксикозу, викликаного введенням щурам ендотоксинів шигел Зонне, кишкової палички, протея мірабіліс.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження були проведені на 194 білих щурах – самцях масою 230-250 г, які були в тримісячному віці.

Контрольні групи склали тварини, яким вводили внутрішньочеревинно фізіологічний розчин натрію хлориду в дозі 3 мл/кг маси (36 щурів) та ендотоксини, отримані методом Westfall у НДІ вакцин та сироваток ім. І.І.Мечнікова РАМН, шигел Зонне (сер. Ш-2) (18 щурів), кишкової палички (сер. К-1) (20 щурів), протея мірабіліс (117 ТА сер. 4) (16 щурів). Ендотоксини вводили в дозі 3 мг/кг маси на фізіологічному розчині натрію хлориду в об'ємі 3 мл/кг маси.

Для виявлення впливу лікарських засобів на показники, що вивчаються, різним серіям щурів через 1 годину після ін'єкції ендотоксину вводили глюкосолан (10 мл/кг маси), ентеросорбент СКНоП-1К (2 г/кг), сунамол (1 г/кг), теонікол (20 мг/кг) – всередину, трентал (2% розчин 3,7-диметил-1-(5-оксігексил)-ксантину) - внутрішньочеревинно (2 мл/кг).

Через 3 та 48 годин вивчали показники регіонарного кровотоку слизової оболонки шлунка (РКСОШ), внутрішньошлункової рН, гематокриту. Перед дослідженням тварин не годували протягом 12 годин при вільному доступі до води. Щурів наркотизували 1% розчином амітал-натрію з розрахунку 80 мг/кг маси, фіксували за кінцівки, проводили серединну лапаротомію і огляд органів черевної порожнини. Розріз у дні шлунка проводили на відстані 0,2-0,3 см від стравоходу. Шлунок промивали фізіологічним розчином натрію хлориду ($t^0 - 37^0\text{C}$) за допомогою шприца та голки з тупим кінцем, введеної через розріз.

РКСОШ визначали за кліренсом водню [10]. Один платиновий електрод розміщували в антральному відділі на відстані 0,3-0,4 см від пілоруса, другий – в середній третині тіла шлунка по великій кривизні (на відстані 1,7-2,0 см від пілоруса). Електрод порівняння (каломельний) розміщали в черевній порожнині таким чином, щоб він не порушував кровообіг та не заважав дослідженню. Потім записували потенціали платинових електродів. Насичення тканин воднем досягали шляхом подачі його через маску, інгаляцію припиняли при заміні полярності запису.

Після закінчення дослідження РКСОШ визначили внутрішньошлункову рН [4] шляхом введення рН зонда через розріз. Усі показники реєстрували за допомогою швидкодіючого самописця з однаковою швидкістю запису. Визначали гематокрит. Евтаназію здійснювали шляхом декапітації або передозування наркотичної речовини.

Результати та їх обговорення. Після внутрішньочеревного введення фізіологічного розчину РКСОШ весь період дослідження був на одному й тому самому рівні, за винятком недостовірного зменшення його через 48 годин у середній третині тіла. РКСОШ у середній третині тіла через 3 години дорівнював $124,41 \pm 8,29$ мл/хв·100 г; 48 – $95,75 \pm 11,86$ мл/хв·100 г. В антральному відділі у ті самі терміни він склав відповідно $141,74 \pm 7,85$ та $129,32 \pm 9,79$ мл/хв·100 г. Внутрішньошлункова рН коливалась у межах $3,10 \pm 0,3 \div 4,29 \pm 0,55$. Гематокрит склав $0,423 \pm 0,017 \div 0,465 \pm 0,013$ л/л.

Під дією бактеріальних ендотоксинів відмічено зниження маси щурів на $13,21 \pm 2,62 - 18,44 \pm 3,21$ г здебільшого серед тварин, яким був введений ендотоксин шигел Зонне. Через 48 годин у щурів, яким вводили ендотоксин кишкової палички та протей мірабіліс, змін з боку шлунково-кишкового тракту не спостерігалось. У щурів, яким було введено ендотоксин шигел Зонне, виявляли повнокрів'я судин шлунка та кишечника, гіперемію. Через 3 години після внутрішньочеревного введення ендотоксинів шигел, кишкової палички і протей відбувалось зниження РКСОШ у середній третині тіла відповідно до $57,84 \pm 7,80$; $60,88 \pm 7,09$; $73,22 \pm 7,25$ мл/хв·100 г, у порівнянні з контролем зниження РКСОШ було суттєвим ($P < 0,01 - 0,001$). Через 48 годин РКСОШ продовжував залишатись зниженим (відповідно ендотоксини шигел, кишкової палички, протей мірабіліс $68,28 \pm 6,48$; $66,11 \pm 7,95$ та $91,17 \pm 5,94$ мл/хв·100 г; $P < 0,01$).

В антральному відділі РКСОШ був також знижений. Так, зниження РКСОШ під дією ендотоксину шигел відбувалось до $49,54 \pm 6,32$ мл/хв·100 г ($P < 0,001$) через 3 години та до $67,29 \pm 7,08$ мл/хв·100 г ($P < 0,001$) через 48 годин; під дією ендотоксину кишкової палички – відповідно до $75,39 \pm 8,42$ та $87,45 \pm 5,26$ мл/хв·100 г ($P < 0,001$); під дією ендотоксину протей мірабіліс – відповідно до $45,39 \pm 4,52$ та $91,86 \pm 4,54$ мл/хв·100 г ($P < 0,001$).

Внутрішньошлункова рН через 3 години після введення ендотоксинів шигел, кишкової палички та протей мірабіліс була слабкокислою (відповідно $5,59 \pm 0,18$; $6,28 \pm 0,13$ та $5,18 \pm 0,24$); через 48 годин ставала різко кислою (відповідно $1,01 \pm 0,18$; $1,21 \pm 0,29$; $2,5 \pm 0,41$; $P < 0,001 - 0,01$).

Гематокрит був підвищеним як через 3 години (ендотоксини шигел – $0,520 \pm 0,011$ л/л; кишкової палички – $0,507 \pm 0,009$ л/л; протей мірабіліс – $0,498 \pm 0,015$ л/л; $P < 0,01$), так і через 48 годин (відповідно $0,53 \pm 0,01$; $0,520 \pm 0,009$; $0,50 \pm 0,009$ л/л; $P < 0,01$).

Як бачимо з таблиці 1, у щурів, яким вводили глюкосолан, на фоні бактерійного ендотоксикозу не відбувалось значних змін РКСОШ, за винятком тварин, ендотоксикоз у

Таблиця 1

РКСОШ у щурів під впливом лікарських середників в умовах бактерійного ендотоксикозу (M±m)

Відділ шлунка	РКСОШ (мл/хв·100 г) у різні терміни після введення ендотоксинів (годин) і лікарських речовин									
	<i>Глюкосолан</i>		<i>СКНол-1К</i>		<i>Сунамол</i>		<i>Теонікол</i>		<i>Трентал</i>	
	3	48	3	48	3	48	3	48	3	48
Ендотоксин шигели Зонне										
Середня третина тіла	64,31± 10,35.	70,41± 8,21	68,54± 9,38.	105,12± 9,34*	78,0± 8,05*	105,33± 7,48*	101,20± 6,28*	133,02± 8,44*	118,18± 9,09*	108,94± 7,32*
Ант-ральний відділ	54,58± 7,32.	64,22± 10,15.	88,32± 4,45*	100,31± 7,22*	80,54± 5,21*	110,01± 6,98*	112,15± 10,14*	120,81± 9,31*	102,46± 8,12*	98,29± 5,99*
Ендотоксин кишкової палички										
Середня третина тіла	43,9± 2,98*	62,97± 13,79.	68,62± 10,79.	128,92± 9,62*	70,28± 10,45.	130,44± 8,99*	126,30± 10,19*	155,01± 5,99*	99,30± 11,32*	129,72± 9,43*
Ант-ральний відділ	75,48± 7,00.	62,08± 9,67*	91,49± 9,44.	101,37± 5,52*	98,34± 10,02.	115,82± 6,32*	124,99± 9,07*	139,70± 6,64*	105,26± 10,32*	88,54± 6,6.
Ендотоксин протей мірабіліс										
Середня третина тіла	91,38± 12,06.	117,37± 10,87*	92,30± 9,87.	127,73± 11,07*	100,25± 9,28	130,55± 10,18*	137,96± 10,30*	132,22± 7,42*	100,48± 8,41*	134,18± 11,88*
Ант-ральний відділ	90,21± 10,37*	113,58± 8,24*	98,92± 12,64*	122,41± 6,56*	112,31± 10,35*	142,13± 7,66*	117,02± 8,12*	151,15± 8,24*	124,19± 9,90*	104,50± 8,39*
Примітка. Показники достовірності різниці відносно контролю у відповідні терміни: * ендотоксини, . фізіологічний розчин натрію хлориду										

яких викликаний протеєм мірабіліс, де спостерігалось підвищення кровотоку, хоча він не досягав в перші 3 години показників РКСОШ, отриманих після введення фізіологічного розчину натрію хлориду.

Після введення ентеросорбенту СКНoП-1К та сунамолу значних змін РКСОШ через 3 години не виявлено, посилення його спостерігали лише в умовах ендотоксикозу, викликаного шигелами Зонне і протея мірабіліс, хоча він практично у всіх тварин був нижчим, ніж після введення фізіологічного розчину. Максимум своєї дії препарати виявляли через 48 годин, приводячи до збільшення кровотоку у всіх відділах шлунка, незалежно від виду ендотоксину.

Введення теоніколу в умовах бактерійного ендотоксикозу викликало збільшення РКСОШ в середній третині шлунка незалежно від терміну дослідження та виду ендотоксину. В антральному відділі шлунка спостерігалась подібна картина. Крім того, отримані дані практично не відрізнялись від даних РКСОШ після введення лише фізіологічного розчину.

Внутрішньочеревне введення тренталу викликало збільшення РКСОШ в середній третині тіла незалежно від виду збудника та часу, і він практично не відрізнявся від показників, отриманих після ін'єкції фізіологічного розчину. Аналогічні дані отримані в антральному відділі, за винятком даних, у яких через 48 годин після введення ендотоксину кишкової палички РКСОШ не відрізнявся від ендотоксинових показників у контролі.

Внутрішньошлункова рН під дією лікарських засобів в умовах бактерійного ендотоксикозу набувала таких змін: через 3 години ні один з препаратів не викликав її змін, за винятком ентеросорбенту СКНoП-1К, що призводив до зменшення рН у групі щурів, яким було введено ендотоксин кишкової палички (рН $5,15 \pm 0,27$, контроль $6,28 \pm 0,13$, $P < 0,01$). Близько 48 годин всі препарати приводили до зменшення рН у групі тварин, яким було введено ендотоксини шигели Зонне та кишкової палички, хоча рН була в слабкокислій зоні. Так, у щурів, які отримували глюкосолан, рН через 3 години дорівнювала $5,45 \pm 0,31$ та $5,93 \pm 0,22$ (контроль відповідно ендотоксин шигели Зонне $5,59 \pm 0,18$ та кишкової палички $6,28 \pm 0,13$), через 48 годин – відповідно $3,12 \pm 0,53$ та $3,40 \pm 0,41$ (контроль відповідно $1,01 \pm 0,18$ та $1,21 \pm 0,29$, $P < 0,01$); теонікол – відповідно через 3 години $5,61 \pm 0,61$ і $5,83 \pm 0,53$, через 48 годин – $3,21 \pm 0,38$ і $3,28 \pm 0,48$ ($P < 0,01$); трентал – відповідно через 3 години $5,11 \pm 0,68$ і $5,95 \pm 0,11$ та через 48 годин $2,66 \pm 0,71$ і $2,98 \pm 0,52$ ($P < 0,01$). Лікарські середники в умовах ендотоксемії, викликані протеєм мірабіліс, призводили до подібних змін рН, крім теоніколу, після введення якого рН зберігалася на одному й тому ж рівні: через 3 години – $4,59 \pm 0,37$, через 48 годин – $4,32 \pm 0,52$ (контроль відповідно $5,15 \pm 0,32$ та $2,42 \pm 0,65$).

Таблиця 2

Вплив лікарських середників на гематокрит в умовах експериментального ендотоксикозу ($M \pm m$)

Ендо-ток-син	Гематокрит (л/л) у різні терміни після введення ендотоксинів (годин) і лікарських речовин									
	Глюкосолан		СКНoП-1К		Сунамол		Теонікол		Трентал	
	3	48	3	48	3	48	3	48	3	48
Шиге-ла Зонне	$0,538 \pm 0,011$	$0,515 \pm 0,012$	$0,501 \pm 0,013$	$0,495 \pm 0,009^*$	$0,498 \pm 0,008^*$	$0,480 \pm 0,01^*$	$0,480 \pm 0,009^*$	$0,455 \pm 0,01^*$	$0,476 \pm 0,011^*$	$0,468 \pm 0,015^*$
Киш-кова па-личка	$0,527 \pm 0,007$	$0,516 \pm 0,008$	$0,492 \pm 0,024$	$0,465 \pm 0,010^*$	$0,490 \pm 0,013$	$0,470 \pm 0,008^*$	$0,450 \pm 0,011^*$	$0,443 \pm 0,015^*$	$0,444 \pm 0,010^*$	$0,460 \pm 0,014^*$
Про-тей міра-біліс	$0,512 \pm 0,012$	$0,468 \pm 0,008^*$	$0,508 \pm 0,012^*$	$0,470 \pm 0,021$	$0,492 \pm 0,012$	$0,466 \pm 0,009^*$	$0,457 \pm 0,012^*$	$0,450 \pm 0,011^*$	$0,452 \pm 0,008^*$	$0,496 \pm 0,018$
* Показник достовірності різниці відносно контролю у відповідні терміни (ендотоксини)										

Як бачимо з таблиці 2 суттєвих змін з боку гематокриту після введення глюкосолану не відбувалось, за винятком зменшення гематокриту через 48 годин у щурів, яким вводили ендотоксин протей мірабіліс. Ентеросорбент СКНюП-1К призводив до зменшення гематокриту через 48 годин в групах тварин, у яких ендотоксикоз був викликаний шигелами Зонне та кишковою паличкою. Зменшення гематокриту спостерігалось практично у всіх щурів незалежно від часу дослідження та виду ендотоксину, за винятком групи, яким вводили ендотоксин протей мірабіліс через 48 годин.

Висновки

1. Внутрішньочеревне введення щурам фізіологічного розчину натрію хлориду не призводило до суттєвих змін РКСОШ, внутрішньошлункової рН та гематокриту.
2. Введення щурам ендотоксину шигели Зонне, кишкової палички або протей мірабіліс призводило до зниження маси тварин, зменшення РКСОШ у всіх відділах, неоднозначних змін з боку внутрішньошлункової рН (пригнічення, а потім посилення кислотоутворення), загущення крові.
3. Найбільш сприятливу дію при експериментальному ендотоксикозі, обумовленому ендотоксинами ентеробактерій, спричиняли ентеросорбент СКНюП-1К, сунамол, теонікол і трентал. Використання цих лікарських середників призводило до посилення РКСОШ, нормалізації кислотоутворення і гематокриту.
4. Позитивна дія глюкосолану на показники, що вивчались виявлялась лише в умовах ендотоксикозу, викликаного введенням ендотоксину протей мірабіліс.

Список літератури

1. Вивчення ефективності препарату альтан при експериментальному сальмонельозі / Ніколаєва Л.Г., Губіна-Вакулік Г.І., Попова Т.М. та ін. // Інфекційні хвороби. – 2002. - №1. – С. 44 – 47.
2. Воробьев А.А., Абрамов Н.А., Бондаренко В.М. Дисбактериозы и эубиотики // Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции. – М., 1996. – С. 42.
3. Жданова М.П. Деякі проблеми інфекційної служби // Сучасні інфекції. – 2002.- №4. – С. 4-5.
4. Лея Ю.Я. Исследование кислотообразования в желудке. – М.: Медицина, 1976. – 140 с.
5. Прокопів О.В. Етіологічні, епідеміологічні та клінічні аспекти еволюції гострих кишкових інфекцій // Інфекційні хвороби. – 1998. - №1. – С. 33 – 37.
6. Римаренко Н.В. Концентрація і функціональна активність фібронектину у хворих на гострі кишкові захворювання // Інфекційні хвороби. – 2002. - №1. – С. 41 – 43.
7. Фактори патогенності ентеробактерій, виділених від хворих на змішані кишкові інфекції / Деркач С.А., Носатенко А.І., Копча В.С. та ін. // Інфекційні хвороби. – 2002. - №2. – С. 41 – 44.
8. Чемич М.Д., Бутко В.А., Молюк Є.Д. Клініко-лабораторні показники використання сунамолу-С у лікуванні гострої дизентерії // Сучасні інфекції. – 2002. - №2. – С. 121 – 124.
9. Keusch G.T., Donowita M. Pathophysiological mechanisms of diarrheal diseases: diverse aetiologies and common mechanisms // Scand. J. Gastroent. – 1993. – №84. – P. 33 – 43.
10. Murakami M., Moriga M., Miyake T., Uchino H. Contact electrode method in hydrogen gas clearance technique: a new method for determination of regional gastric mucosal blood flow in Animals and Humans // Gastroent. --1982. – Vol. 82. – P. 457 – 467.

УДК 616.9-085.246-092.9:[616.151.1+616.33-008.8]
Чемич М.Д.

Влияние лекарственных препаратов на регионарный кровоток, внутрижелудочную рН и гематокрит в условиях экспериментального энтеробактериального эндотоксикоза

В статье представлены материалы экспериментального изучения влияния глюкосолана, энтеросорбента СКНoП-1К, сунамол, теоникола, трентала в условиях экспериментального эндотоксикоза на регионарный кровоток слизистой оболочки желудка (РКСOЖ), внутрижелудочную рН, гематокрит. Эксперимент проводился на белых крысах-самцах. Используются эндотоксины шигеллы Зонне, кишечной палочки, протея мирабилис. Наиболее благоприятное действие на изучаемые показатели оказывали энтеросорбент СКНoП-1К, сунамол, теоникол, трентал. Использование этих препаратов приводило к усилению РКСOЖ, нормализации кислотообразования и гематокрита. Подобное действие глюкосолана наблюдалось лишь при эндотоксикозе, обусловленном протеем мирабилис.

UDK 616.9-085.246-092.9:[616.151.1+616.33-008.8]
Chemych M.D.

The Influence of Medicaments on the Regional Blood Flow, Intragastric pH and Hematocrit During the Experimental Enterobacterial Endotoxemia

Presented: materials of experimental study of the influence of glucosolan, enterosorbent СКНoП-1К, sunamol, teonicol, trental during the experimental endotoxemia on the regional blood flow of mucous membrane of the stomach (RBFMMS), intragastric pH, hematocrit. Made: experiments on white rats – males.

Used: endotoxins of *Shigella Ionne*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*.

Revealed: the most favourable effects were done by enterosorbent СКНoП-1К, sunamol, teonicol, trental.

The intensification of RBFMMS, normalization of acid formation and hematocrit were observed during the usage of these medicaments. The similar effect of was observed only during the endotoxemia caused by *Proteus mirabilis*.