

АНАЛІЗ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЕЙ ХОЛЕСТАЗУ ТА МЕХАНІЗМИ ЇХ РОЗВИТКУ

Міщенко О. Я., Юрченко К. Ю., Кириченко І. В.

Кафедра клінічної фармакології

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету,

м. Харків, Україна

clinpharmacol_ipksph@nuph.edu.ua

За даними статистики, синдром холестаза є досить частим проявом захворювань гепатобіліарного тракту, який погано піддається лікуванню та може бути першим або навіть єдиним проявом порушення функції печінки. За анатоמו-морфологічними ознаками, холестаз може бути внутрішньопечінковим та позапечінковим. Холестаз являє собою зменшення надходження жовчі до дванадцятипалої кишки внаслідок порушення її синтезу і секреції та/або відтоку та може бути викликаний, відповідно, вірусним, аутоімунним, алкогольним, лікарським ураженням гепатоцитів, обструкцією або механічним пошкодженням внутрішньопечінкових міждолькових та позапечінкових жовчних протоків, а також утрудненням відтоку жовчі при вагітності.

Значна поширеність синдрому холестаза у пацієнтів загальнотерапевтичної практики, вагітних та пацієнтів із захворюваннями гепатобіліарного тракту обумовлює високу актуальність деталізованого розгляду проблеми холестаза. Особливу увагу привертає проблема високої частоти виникнення синдрому холестаза внаслідок широкого застосування хіміотерапевтичних антибактеріальних, протизапальних, гормональних, психотропних лікарських засобів у високих дозах або протягом тривалого часу.

Необхідність більш докладного та всебічного вивчення як етіологічних факторів, так і патогенетичних особливостей такої розповсюдженої патології, як холестаз, спонукає дослідників активно використовувати моделювання на лабораторних тваринах, як метод патофізіологічного аналізу.

Метою нашого вивчення був аналіз сучасних літературних джерел та здобутків експериментальної фармакології на предмет застосування тих або інших моделей патологічних процесів з локалізацією у гепатобіліарному тракті.

При експериментальному моделюванні вибір виду лабораторних тварин для якомога більш повного вирішення задачі вивчення патології печінки повинен бути теоретично обґрунтованим та раціональним. Також необхідно зазначити, що дуже важливим у експериментальній фармакології при вивченні нових речовин як лікарських засобів є моделювання патологічного процесу з урахуванням механізмів його розвитку задля максимально повного виявлення фармакодинамічних ефектів, які здатний проявити на цьому тлі досліджуваний засіб.

Класичною моделлю позапечінкового холестаза є операція з накладання лігатури на загальний жовчний проток (M. A. Aller, M. Duran, L. Ortega et al., 2004). Для цієї моделі найчастіше використовують мурчаків та щурів. Суттєвим недоліком цієї моделі є достатньо висока смертність тварин та надмірно гострий перебіг розвитку холестаза.

Найбільш часто використовуваними моделями внутрішньопечінкового холестаза в сучасній експериментальній медицині є модель ураження печінки тетрахлорметаном (Дроговоз С. М., 1971), етанолом (Олійник А. Н., 1982), протитуберкульозними препаратами основного ряду та резервними (Сливка Ю. І., 1989) – ці токсичні речовини викликають ініціацію процесів перекисного окиснення ліпідів та пошкодження мембран гепатоцитів, що приводить до порушення утворення та відтоку жовчі. Найчастіше ураження тетрахлорметаном, етанолом та токсичними агентами, що викликають холестаз на рівні гепатоцитів, відтворюють на щурах. З точки зору експериментатора позитивними сторонами цих моделей є нескладність проведення та стабільна відтворюваність патології, а також наближеність до розповсюджених етіологічних факторів ураження печінки людини.

Внутрішньопечінковий холестаз в експерименті викликають також α -нафтилізотіоціанатом (Новожеєва Т. П., Саратиков А. С., 1999), хлорпромазином у комбінації з аліловим спиртом (пропен-2-ол-1) або з етинілестрадіолом (S. A. Said, D. S. El-Agamy, 2009). Для цих моделей найчастіше використовують щурів і позитивним є те, що ці моделі відтворюються не довше 7-10 днів. Літохолева кислота у комбінації з холестериним у хронічному експерименті викликають холестаз на рівні міждолькових жовчних протоків (Миронов А. Н.). Для цієї моделі використовують кроликів завдяки особливостям холестеринового обміну та функціонування жовчних протоків цих тварин. Деяким недоліком цієї моделі можна вважати доволі довгий період проведення експерименту та неповну відтворюваність патології. Відома також модель токсичного ураження печінки алкалоїдом геліотрином (Абдуллаєв Н. Х., Карімов Х. Я., 1989), дія якого призводить до поступового значного підвищення рівня трансаміназ і білірубину та порушення мікроциркуляції в тканинах печінки. Ця модель може відтворюватися на щурах як у вигляді гострої печінкової недостатності, так і у хронічному експерименті. Особливістю цієї моделі є поступовий характер розвитку інтоксикації, проте процес оцінки важкості модельованої патології чітко простежується як за біохімічними показниками, так і патоморфологічно.

Таким чином, на даний час відбір серед природних та синтезованих речовин найбільш ефективних та безпечних, що можуть розглядатися як перспективні лікарські препарати, відбувається за допомогою моделювання патологічних процесів на таких видах тварин як ссавці та гризуни. Експериментальна фармакотерапія уражень гепатобіліарного тракту має у своєму арсеналі широкий спектр моделей, що відрізняються між собою за механізмами та швидкістю розвитку патології, інтенсивністю її проявів та ступенем відтворюваності.

Аналіз літературних джерел показав, що для пошуку та оцінки перспективних жовчогінних лікарських засобів доцільно застосовувати як експериментальні моделі позапечінкового, так і моделі внутрішньопечінкового холестаза.