Рекомендована д.м.н., професором І.М.Риженко

УДК 616-018:612.014.462.9:616.36-002:616.94:549.67

ПАТОМОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГРАЦЕОЛУ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

Є.В.Бондарєв

Національний фармацевтичний університет

На моделі гострого гепатиту, який викликали одноразовим внутрішньошлунковим уведенням тетрахлорметану, вивчено сорбційну дію нового природного ентеросорбенту гранул цеоліту "Грацеол" у порівнянні з активністю вітчизняного ентеросорбенту ентеросгелю синтетичного походження. Гранули цеоліту не тільки не поступаються препарату порівняння ентеросгелю, але і перевищують його за антинекротичною дією; крім того повніше проходить відновлення порушеної гістоструктури тканини, менше проявляються порушення місцевої гемодинаміки. Препарат порівняння "Ентеросгель" поступається грацеолу за антинекротичною дією та слабкіше впливає на відновлення структури печінкової паренхіми. Проведені експериментальні дослідження свідчать про перспективність використання природного ентеросорбенту гранул цеоліту "Грацеол" при лікуванні хвороб шлунково-кишкового тракту.

Розвиток токсичних гепатитів, як і інших захворювань гепатобіліарної системи, незмінно супроводжується синдромом ендогенної інтоксикації [12, 13, 14]. Під впливом гепатотропних отрут ініціюється перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), порушується енергозабезпечення, підвищується активність лізосомальних гідролаз, що приводить до порушення функціонального стану печінки, її здатності до надходження в системний кровотік токсичних для організму сполук [7-11]. Тому для боротьби з проявами ендогенної інтоксикації і поліпшення показників гомеостазу в останні роки частіше та активніше використовують ентеросорбцію як перспективний метод лікування захворювань печінки. Цей метод заснований на здатності ряду сорбційних матеріалів фіксувати на своїй поверхні токсини, що знаходяться у просвіті шлунково-кишкового тракту. Вважають, що під час ентеросорбції поглинаються і виводяться з організму токсичні речовини, які потрапили в шлунково-кишковий тракт із зовні, дифундують з кишечника в кров, виділяються у просвіт кишечника разом із травними соками, які утворюються у травному каналі. Найбільш перспективним та обгрунтованим є використання ентеросорбентів при екзогенних отруєннях, особливо токсинами, що повільно всмоктуються в шлунково-кишковому тракті [5].

У зв'язку з цим актуальним представляється вивчення реактивності організму під впливом ентеросорбентів різної хімічної структури, що застосовуються для корекції порушень, які виникають при токсичному гепатиті, та їх порівняльна оцінка в експерименті.

Матеріали та методи

Експерименти проводили на білих безпородних щурах обох статей масою 180-240 г, вирощених у розпліднику ЦНДЛ НФаУ, стандартизованих за фізіологічними та біохімічними показниками, які утримувались в умовах віварію відповідно до санітарно-гігієнічних норм на стандартному раціоні [1]. Тварини були розділені на 4 групи по 8 тварин: I — інтактний контроль; II — контрольна патологія; III — тварини з патологією, лікованні ентеросгелем; IV — тварини з патологією, ліковані грацеолом. Токсичний гепатит у щурів викликали внутрішньошлунковим введенням 50,0% олійного розчину тетрахлорметану в дозі 0,4 мл/100 г маси тіла протягом 2-х днів [3].

Цеоліт застосовували в дозі 500 мг/кг (доза була визначена в результаті попередніх скринінгових досліджень при різних патологіях шлунково-кишкового тракту). Препаратом порівняння служив ентеросгель у дозі 2,1 г/кг ("КРЕОМА — ФАРМ"), дозу розраховували, виходячи з добової дози для людини, за допомогою коригувальних коефіцієнтів, які використовували при екстраполяції даних, одержаних на тваринах, на людину [4, 6].

Препарати вводили перорально через 1 год після введення CCl_4. На третю добу тварин виводили з експерименту евтаназією. Гістологічне вивчення печінки проведене на 3 добу після введення CCL_4. Весь матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, заливали в цеоїдин-парафін. Мікротоновані зрізи фарбували гематоксиліном і еозином [2]. Перегляд мікропрепаратів був

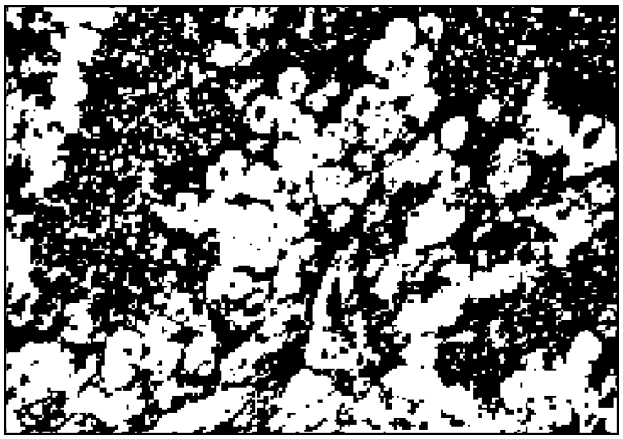

Рис. 1. Контрольна патологія.

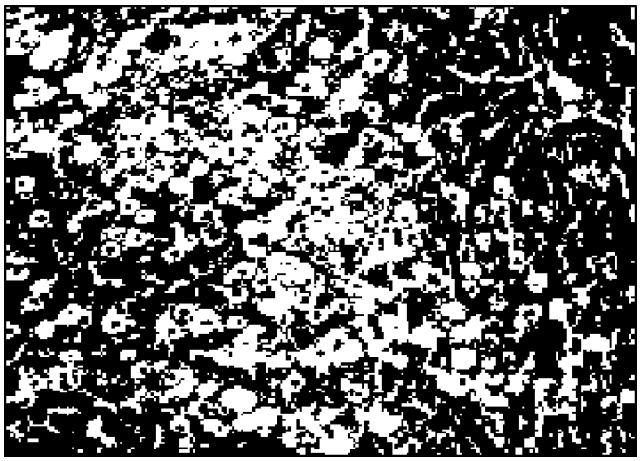

Рис. 2. CCL_4 + грацеол.

проведений під мікроскопом Бінам Р-11. Зміни, що спостерігаються у печінці, були оцінені напівкількісно за 5 бальною системою. Згідно з схемою оцінки: 0 балів — відсутність ознаки, 1 бал — слабко виражена ознака, 2 бали — помірно виражена ознака, 3 бали — виражена ознака, 4 бали — різко виражена ознака.

Результати та їх обговорення

Після введення CCL_4 у печінці щурів виявлені грубі порушення структури (рис. 1). Центролобулярно, нерідко і перипортально спостерігали стеатоз і некроз. Внутрішня прикордонна пластинка часто зруйнована. Везикули в основному великі, ядра зміщені, часті мікрокісти. Місцями спостерігали розрив мікрокіст із формуванням навколо

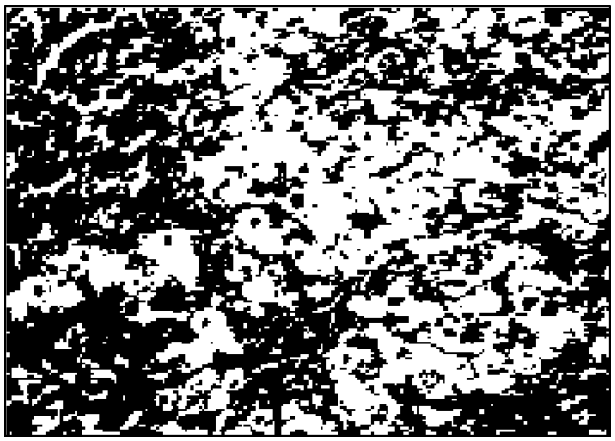

Рис. 3. CCL_4 + ентеросгель.

них ліпогранулем. Фокуси жирової дегенерації гепатоцитів перемежовувалися з фокусами коагуляційного некрозу і некробіозу гепатоцитів. Клітини при цьому мали інтенсивно ацидофільне забарвлення цитоплазми, ядра перекручені. Некроз часто мав нерідкі діапедезні крововиливи. Запальний інфільтрат, як правило, дуже незначний. У гепатоцитах спостерігали дуже помірний анізонуклеоз, жирову дистрофію, досить часте стирання клітинних границь. Описана мікроскопічна картина характерна для переважної більшості досліджених зразків печінки.

Терапія ентеросорбентами сприяє визначеній зміні морфологічних характеристик печінки. Так, при введенні цеоліту (рис. 2) зменшена чисельність тварин з вираженими некротичними порушеннями структури тканини на відміну від нелікованого контролю. У більшості випадків зони некрозу були меншими по площі. Трохи посилена була клітинна інфільтрація цих ділянок (в основному макрофаги), меншими були ознаки порушення мікроциркуляції. Зберігалися мікрокісти з нагромадженням помірної кількості ліпофагів у місцях їхнього руйнування. Досить невеликі були ділянки з порушеним радіальним рисунком печінкових балок та слабко простежувалися процеси регенерації гепатоцитів.

Введення ентеросгелю (рис. 3) помірно впливало як на інтенсивність, так і на характер жирової дегенерації тканини, а також і на виразність некрозу і некробіозу гепатоцитів. Досить великі ділянки

Таблиця 1

Напівкількісна оцінка морфологічних ознак гепатопротекторних властивостей ентеросгелю та грацеолу при CCL_4 індукованому гепатиті

Препарат	Ознаки, середній бал по групі				
	некроз	стеатоз	порушення білкового рисунка тканини	порушення мікроциркуляції	репарація
CCL_4 патологія	3,08	3,0	2,91	2,25	1,0
Грацеол, 500 мг/кг	1,75	2,5	1,92	1,87	1,0
Ентеросгель, 2,1 г/кг	2,25	2,5	2,45	1,80	1,0

Таблиця 2

Виразність досліджуваних ознак у різних щурів у межах групи, %

Ознаки	CCl_4				CCl_4 + Грацеол				CCl_4 + Ентеросгель			
	відсутні	слабко	помірно	виражено	відсутні	слабко	помірно	виражено	відсутні	слабко	помірно	виражено
Некроз	0	16,66	16,66	66,66	0	33,33	33,33	33,33	0	40,0	60,0	0
Стеатоз	0	16,66	33,33	50	0	66,66	66,66	0	0	0	20,0	80,0
Поруш. білков. рисунка	0	33,33	0	66,66	0	33,33	33,33	50	0	0	20,0	80,0
Поруш. мікроцир-куляції	0	50,0	33,33	16,66	0	83,33	16,66	0	0	20,0	80,0	0

печінкової частки були з порушенням характерного рисунка тканини. Слабко виражені й адаптивні процеси. У більшості тварин спостерігали порушення процесів мікроциркуляції у вигляді дрібних діапедезних крововиливів, повнокрів'я синусоїдальних капілярів, а іноді і стаз еритроцитів.

Таким чином, отримані результати показують, що однократне внутрішньошлункове введення CCL_4 викликає грубі порушення структури і метаболізму (жирового обміну) печінки, процесів гемодинаміки. Введення ентеросорбентів: грацеоліту і ентеросгелю у визначеній мері послабляють цю дію. Напівкількісна оцінка морфологічних проявів гепатопротекторних властивостей досліджених препаратів представлена в табл. 1. З табл. 1 видно, що цеоліт і ентеросгель деякою мірою впливають на гепатотоксичний ефект CCL_4. Більш виразну дію виявляє цеоліт. Під його впливом на 43% зменшується некротичний прояв, у 1,5 рази повніше відбувається відновлення порушеної гістоструктури тканини. Менш помітно виявляються порушення місцевої гемодинаміки. Препарат мало впливає на розвиток жирової дистрофії і практично не інтенсифікує регенераторні процеси.

Препарат порівняння "Ентеросгель" поступається грацеолу за антинекротичною дією — знижує її лише на 26,9%, слабкіше впливає на відновлення структури печінкової паренхіми — у 1,18 рази.

Дані, представлені в табл. 2, показують розподіл тестуємої ознаки у різних тварин в межах однієї групи експерименту. Вони також демонструють наявність і виразність гепатопротекторних властивостей досліджених препаратів.

ВИСНОВКИ

1. Внутрішньошлункове введення тетрахлорметану на 3 добу експерименту викликає у тварин морфологічну картину, подібну гострому токсичному гепатиту.

2. Терапія ентеросорбентами поліпшувала морфоструктуру печінки: зменшуються некротичні прояви, відбувається відновлення порушеної гістоструктури тканини, слабше виявляються порушення гемодинаміки.

3. За ефектом дії грацеол не тільки не поступається препарату порівняння "Ентеросгель", але і перевершує останній за антинекротичною дією та більш слабко впливає на відновлення структури печінкової паренхіми.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Использование в эксперименте.— К.: Вища школа, 1983. — 878 с.*
2. *Меркулов Т.А. Курс патологогистологической техники. — Л.: Медицина, 1969. — 424 с.*
3. *Методические рекомендации по экспериментальному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитиазной и гепатопротекторной активности новых лекарственных средств. — К., 1994. — С. 21-22.*
4. *Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С. (1979) Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности. Доклады АН СССР. — М., 1979. — 247 (6). — 1513-1516 с.*
5. *Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Моногр. МЗ Украины. — Тернополь. мед. ин-т. — Тернополь, 1995. — 272 с.*
6. *Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Спр. — М.: АстраФармСервис, 1995. — 1168 с.*
7. *Britton R.S., Bacon B.R. // Hepato-Gastroenterology. — 1994. — Vol. 41, №4. — P. 343-348.*
8. *Di Perri T., Sacco T. // Gastroenterol. Internat. — 1999. — Vol. 12, №2. — P. 62-68.*
9. *Haliwell B. // Annu. Rev. Nutr. — 1996. — Vol. 16, №33. — P. 50.*
10. *Halliwell B. // Amer. J. Med. — 1991. — Vol. 91, №3. — P. 14-22.*
11. *Hoyumpa A.M., Schenker S. Drugs and liver. Gastroenterology and Hepatology. The Comprehensive Visual Reference. — Philadelphia: Current Medicine, 1996. — P. 6.11-6.22.*

12. Lieber C.S. // Gastroenterology. — 1994. —Vol. 106, №4. — P. 1085-1105.
13. Lieber C.S. Alcohol-induced liver disease. Gastroenterology and Hepatology. The Comprehensive Visual Reference. — Philadelphia: Current Medicine, 1996. — P. 9.1-9.21.
14. Noympa A.M., Schenker S. Drugs and liver. Gastroenterology and Hepatology. The Comprehensive Visual Reference. — Philadelphia: Current Medicine, 1996. — P. 6.11-6.12.

УДК 616-018:612.014.462.9:616.36-002:616.94:549.67
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ГРАЦЕОЛА ПРИ ОСТРОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ
Е.В.Бондарев
На модели острого гепатита, вызванного одноразовым внутрижелудочным введением тетрахлорметана, изучено сорбционное действие нового природного энтеросорбента гранул цеолита "Грацеол" в сравнении с активностью отечественного энтеросорбента энтеросгеля, синтетического происхождения. Гранулы цеолита не только не уступают препарату сравнения "Энтеросгель", но и превышают его по антинекротическому действию; полнее происходит восстановление нарушеной гистоструктуры ткани, меньше проявляются нарушения местной гемодинамики. Препарат сравнения "Энтеросгель" уступает грацеолу по антинекротическому действию и слабее влияет на восстановление структуры печеночной паренхимы. Проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют о перспективности использования природного энтеросорбента гранул цеолита в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта.

UDC 616-018:612.014.462.9:616.36-002:616.94:549.67
PATHOMORPHOLOGIC STADY OF GRACEOLUM GEPATOPROTECTION PROPERTIES AT ACUTE TOXIC HEPATITIS
Ye.V.Bondarev
On sharp hepatitis model caused by disposable intrastomach tetrahlormetan administration, we have investigated sorption action of new natural enterosorption GRACEOLUM ceolite granules in comparison with activity of domestic enterosorption enterosgelum, synthetic origin. Ceolite granules do not only concede to the preparation of comparison enterosgelum, but also exceed enterosgelum on antinecrotic activity, there is a restoration infringe of gistostructure fabrics more full, infringements local gemodinamics are less shown. The preparation of comparison enterosgel concedes graceolum on antinecrotic activity and more poorly influences on restoration of structure hepatic parenhims. The carried out experimental researches testify to perspectivity of natural enterosorbent ceolite granules use in diseases of gastroenteric path treatment.

Довідник "ВФ"

Вийшов з друку підручник
Дикий І.Л., Літаров В.Є., Гейдеріх О.Г., Самура Б.Б.

Медична та ветеринарна паразитологія: Підруч. для студ. вищ. навч. закл.

Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. — 408 с.

Розглянуті питання загальної і спеціальної протозоології, гельмінтології, арахноентомології. Систематизовані типи і класи найпростіших, гельмінтів, павукоподібних і комах. При розгляді різних видів збудників велика увага приділена географічному поширенню, локалізації, морфологічним особливостям і їх життєвому циклу. Детально викладені патогенез, клініка і профілактика різних захворювань, спричинених патогенними найпростішими, гельмінтами, та хвороб, переносниками і збудниками яких є членистоногі. Розкриті питання імунітету при глистових інвазіях.

Підручник сприятиме поглибленню знань з паразитологічної науки.

Розрахований на студентів та викладачів фармацевтичних, медичних і ветеринарних вищих навчальних закладів.