

УДК: 616.36:599.325.4:591.461

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ГЕПАТИТІ ТА ЙОГО ПАТОГЕНЕТИЧНІЙ КОРЕКЦІЇ

Рикало Н.А., Андрощук О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

У роботі представлені результати морфологічних досліджень при медикаментозному ураженні печінки ізоніазидом і рифампіцином та патогенетичній корекції кверцетином і тіотриазоліном. Отримані результати дослідження свідчать про більш виразний гепатопротекторний ефект кверцетину при токсичному ураженні печінки протитуберкульозними препаратами у порівнянні з тіотриазоліном, свідченням чого є значне зменшення ознак апоптозу гепатоцитів, а також, більш ефективно та інтенсивне відновлення міжклітинних контактів і структурних компонентів клітин печінки.

Ключові слова: *хронічний медикаментозний гепатит, статевонезрілі щури, рифампіцин, ізоніазид, кверцетин, тіотриазолін.*

Вступ

Проблема медикаментозної гепатотоксичності набуває особливу актуальність у сучасній гепатології, переконливими свідченнями чого є збільшення частоти побічних ефектів лікарських засобів (у 1-10 хворих на 1000 випадків), а також співвідношення частоти гострих вірусних гепатитів до медикаментозних (4:1) [1]. В останні роки спостерігається тенденція до зростання кількості медикаментозних уражень печінки, пов'язаних з прийомом антибіотиків, що викликано постійним розширенням фармацевтичного ринку, частим використанням антибіотиків в клінічній практиці, безконтрольним використанням цих препаратів населенням. Серед відомих антибактеріальних лікарських препаратів, що здатні викликати ураження печінки, далеко не останнє місце займають протитуберкульозні препарати, зокрема рифампіцин та ізоніазид [2]. Сучасними напрямками у вирішенні проблеми підвищення безпечності застосування даних препаратів є зменшення виявів їх побічної, зокрема, гепатотоксичної дії, за рахунок розробки і впровадження нових схем лікування із залученням препа-

ратів, які б захищали клітини печінки від цитолізу, відновлювали їх мембранні структури, стримували явища фіброзу, запобігали прогресуванню морфологічної деструкції.

Матеріали та методи

Проведено експериментальне дослідження на 50 нелінійних білих лабораторних статевонезрілих щурах-самцях початковою масою тіла 60-70 г. Моделювання хронічного медикаментозного гепатиту (ХМГ) проведено за методикою [3] шляхом інтрагастрального введення рифампіцину та ізоніазиду тричі на тиждень протягом 29 днів. Експериментальні тварини були розподілені на 4 групи: 1-ша – інтактні тварини (n=12, контроль), 2-га – моделювання ХМГ (n=12), тваринам 3-ї групи (n=12) та 4-ї групи паралельно із рифампіцином та ізоніазидом протягом 29 днів щоденно інтрагастрально вводили відповідно кверцетин («Квертин», ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод») із розрахунку 75 мг/кг та тіотриазолін (АТ «Галичфарм», корпорація «Артеріум») із розрахунку 22,5 мг/кг.

Для здійснення гістологічного

дослідження шматочки печінки фіксували у 10 % – му розчині забуференого нейтрального формаліну. Подальше дослідження гістологічних препаратів здійснювалося згідно загальноприйнятих методик [4]. Фарбування препаратів здійснювалося гематоксиліном і еозиномпікрофуксиною сумішшю за Ван Гізон.

Результати. Обговорення

У процесі морфологічного дослідження тканини печінки статевонезрілих щурів із ХМГ встановлено розвиток досить глибоких морфологічних змін, які проявлялись порушенням структури та балкової організації гепатоцитів по всій площі печінкової часточки. Просвіти синусоїдів не верифікувались у переважній більшості полів зору, часом виявлялись лише централобулярно. Цитоплазма клітин як централобулярної зони, так і середньої третини часточки та перипортальних полів була зміненою, а у переважній більшості гепатоцитів просвітленою та спустошеною. В окремих клітинах на фоні деструктивних змін цитоплазми ядра були із ознаками каріопікнозу та каріолізису, що свідчить про наявність дистрофічно-некротичних проявів. Контури клітин різко змінювались, втрачали чіткість, у переважній більшості гепатоцити збільшувались, деформувались, міжклітинні зв'язки руйнувались. Портальні тракти розширювались в основному за рахунок розширення та повнокров'я судин, мукоїдного та фібриноїдного набряку їх стінки та незначного розширення жовчних проток (рис. 1).

При проведенні корекції ХМГ тіотриазоліном, виявлено, що часточкова структура паренхіми печінки дещо відновлювалась у порівнянні з нелікованим ураженням. Центральні вени добре візуалізувались, незначно розширювались, в їх просвітах виявлялись поодинокі еритроцити. Однак, балкова орган-

ізація гепатоцитів залишалась порушеною у більшому обсязі часточки. Синусоїди не визначались, або візуалізувались слабо. Цитоплазма клітин централобулярної зони, медіальних відділів часточки та перипортальних полів мала зернисту структуру, у більшості гепатоцитів була просвітленою та спустошеною. Переважна більшість гепатоцитів містили ядра, у деяких клітинах зберігались ознаки каріопікнозу та каріолізису ядер, але виявлені дистрофічно-некротичні прояви мали менш виразний характер, ніж у тварин з некорегованим ХМГ. Свідченням активації відновлювальних механізмів було суттєве збільшення маси двоядерних гепатоцитів тлі введення тіотриазоліну, ніж при токсичному ураженні печінки без корекції, тобто кількість активних гепато-

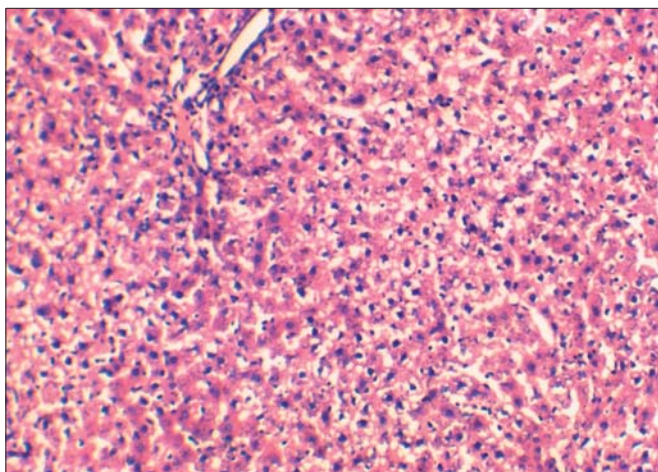


Рис. 1. Структура печінки тварин із ХМГ. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ч100.

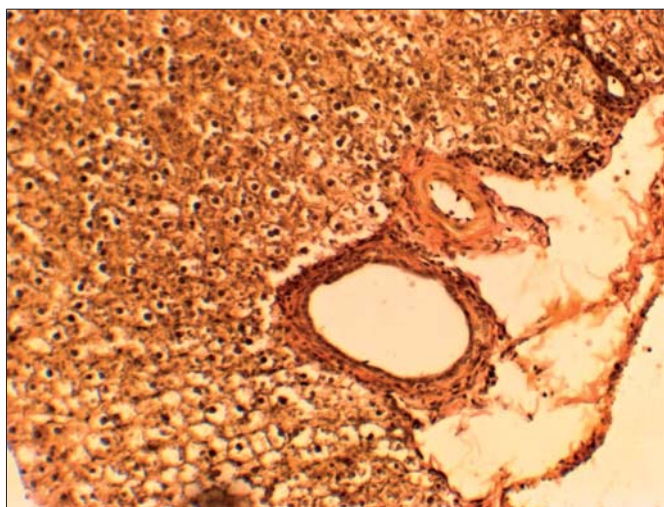


Рис. 2. Структура печінки тварин із ХМГ при корекції тіотриазоліном. Забарвлення пікрофуксиною сумішшю за Ван Гізonom. Ч100.

цитів в одиниці об'єму печінкової тканини збільшувалася (рис. 2).

Застосування кверцетину при ХМГ сприяло значному зниженню ознак дистрофічно-некротичних змін печінкової тканини. Часточкова структура паренхіми печінки зберігалася краще, ніж у двох попередніх досліджуваних групах. Балкова організація гепатоцитів визначалася переважно у центральних ділянках часточок. Центральні вени виявлялися не у всіх полях зору, окремі з них були незначно розширеними, синусоїди візуалізувалися переважно централобулярно. Цитоплазма клітин централобулярної зони та середньої третини часточки мала однорідну зернисту структуру, у периферичних ділянках – просвітлену. Основна маса гепатоцитів мали добре контуровані ядра, в окремих клітинах перипортальних ділянок часточок на фоні деструктивних змін цитоплазми ядра мали ознаки каріопікнозу та каріолізису, проте в цілому контури клітин були чіткими, міжклітинні контакти у переважній більшості клітин відновлювались. Портальні тракти залишались дещо розширеними, в основному за рахунок незначної дилатації і повнокров'я судин та помірного розширення жовчних протоків. Мав місце слабо виразний периваскулярний набряк, незначна лімфо- та гістіоцитарна інфільтрація (рис. 3).

Таким чином, у проведених нами дослідженнях виявлено, що кверцетин сприяє більш ефективному та інтенсивному відновленню структурних компонентів печінки в умовах токсичного її ураження протитуберкульозними препаратами.

Висновки

1. За даними морфологічного дослідження виявлено, що інтрагастральне введення рифампіцину та ізоніазиду тричі на тиждень протягом 29 днів спричинює розвиток у статевонезрілих щурів виразних дистро-

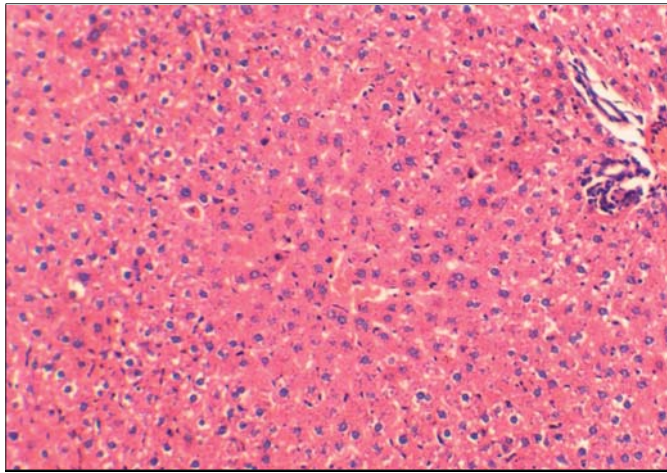


Рис. 3. Структура печінки тварин із ХМГ при корекції кверцетином. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ч100.

фічно-некротичних змін тканини печінки.

2. При ХМГ на тлі введення протитуберкульозних препаратів застосування тіотриазоліну та кверцетину з лікувальною метою позитивно впливає на морфологічну структуру печінки та сприяє активації відновлюваних процесів при її пошкодженні.
3. Отримані результати дослідження свідчать про більш виразний гепатопротекторний ефект кверцетину при токсичному ураженні печінки протитуберкульозними препаратами у порівнянні з тіотриазоліном, свідченням чого є відновлення міжклітинних контактів, значне зменшення ознак апоптозу гепатоцитів.

Література

1. Скрипник И.Н. Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени / И. Н. Скрипник // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 4 (48). – С. 22-31.
2. Шве́ц Н И., Бенца Т М. Лекарственные поражения печени, связанные с приемом антибиотиков / Н И Шве́ц, Т - М. Бенца // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3 (47). – С. 43-49.
3. Рикало Н. А. Экспериментальная модель хронического медикаментозного гепатиту у статевонезрілих щурів / Н.А.Рикало,

О.Ю.Гумінська, О.В.Андрощук // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15., № 3, ч. 1 (59), – С. 283-286.

4. Сорочинников А.П., Доросевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника: Руководство. – Смоленск: "САУ" – 2000.– 476 с.

References

1. Skripnik I. N. 2009, «Essential phospholipids in the treatment and prevention of liver disease medication», *Modern gastroenterology*, № 3 (47). pp. 43-49.
2. Shvets N. I., Benz T. M. 2009, «Medicinal liver damage associated with taking an antibiotic», *Modern gastroenterology*, № 3 (47). pp. 43-49.
3. Rikalo N. A., Guminska O.U., Androshchuk O. V. 2012, «An experimental model of chronic hepatitis drug in immature rats», *Tauride Medical and Biological Journal*, Vol. 15., № 3, p. 1 (59), pp. 283-286.
4. Sorochinnikov A. P., Dorosevich A. E. 2000, «Histological and microscopic technique: Manual», Smolensk, "SAY", 476 p.

Резюме

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ГЕПАТИТЕ И ЕГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

Рыкало Н.А., Андрощук О.В.

В работе представлены результаты морфологических исследований при медикаментозном поражении печени изониазидом и рифампицином и патогенетической коррекции кверцетином и тиотриазолином. Полученные результаты исследования свидетельствуют о более выраженном гепатопротекторном эффекте кверцетина при токсическом поражении печени противотуберкулез-

ными препаратами по сравнению с тиотриазолином, свидетельством чего является значительное уменьшение признаков апоптоза гепатоцитов, а также, более эффективное и интенсивное восстановление межклеточных контактов и структурных компонентов клеток печени.

Ключевые слова: *хронический медикаментозный гепатит, неполовозрелые крысы, рифампицин, изониазид, кверцетин, тиотриазолин.*

Summary

MORPHOLOGICAL CHANGES OF IMMATURE RATS LIVER AT CHRONIC DRUG-INDUCED HEPATITIS AND ITS PATHOGENETIC CORRECTION

Rikalo N.A., Androshchuk O.V.

The results of morphological studies in drug-induced liver injury by isoniazid and rifampicin and its pathogenetic correction by quercetin and thiotriazolin are presented. The obtained results indicate more intensive hepatoprotective effect of quercetin at toxic liver injury by antitubercular drugs compared with thiotriazolin, as evidenced by the significant reduction of signs of hepatocytes apoptosis, as well as more effective and intensive recovery of intercellular contacts and structural components of liver cells.

Key words: *chronic drug-induced hepatitis, immature rats, rifampicin, isoniazid, quercetin, thiotriazolin.*

Впервые поступила в редакцию 28.04.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования