

Виходячи з концептуальних положень психонейроімунології, в роботі викладено сучасні методологічні підходи до подальшого дослідження проблеми патогенезу синдрому сухого ока. Здійснено обґрунтування доцільності використання об'єктивних психофізіологічних та імунологічних показників для визначення патогенетичного значення індивідуальних особливостей реактивності організму в розвитку такої аутоімунної патології, як хвороба Шегрена. Автори доводять доцільність своєчасної діагностики, прогнозування та реалізації диференційованого комплексного підходу до лікування синдрому сухого ока на основі використання експрес-методів оцінки психофізіологічного статусу організму разом з об'єктивною оцінкою стану нейроімуноендокринної регуляції в організмі хворих, що мають клінічні ознаки синдрому сухого ока.

Ключові слова: синдром сухого ока, патогенез, нейроімунологія.

The modern approaches to further investigation of "Dry eye" pathogenesis problem, based on mental-neuroimmunological conception have been stated. The expediency of the objective mental-physiological and immunological criteria application has been substantiated for individual reactivity of the organism studying in case of Sjögren's syndrome development. The results of the research can be applied to express diagnosis, prognosis and also differential complex approach to the "dry eye" treatment, using express-methods as mental-physiological with neuroimmune-endocrine regulation assessments.

Key words: "dry eye" syndrome, pathogenesis, neuroimmunology.

УДК 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Я. С. Гудивок, *д-р мед. наук, проф.*,

Т. А. Бухтіарова¹, *д-р мед. наук, проф.*,

В. П. Даниленко¹, *канд. хім. наук,*

М. Г. Голубсва², *канд. хім. наук*

ЗМІНИ АРХІТЕКТОНІКИ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ І ЇХ КОРЕКЦІЇ АМІЗОНОМ

Івано-Франківський державний медичний університет,

¹*Інститут фармакології і токсикології АМН України,*

²*Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника*

Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини, і зокрема гастроентерології, проблема терапії та медикаментозного відновлення структури і функції печінки при її запальних ураженнях залишається ще не вирішеною. Цей орган часто стає об'єктом токсичної агресії, оскільки більшість ксенобіотиків має гепатотропну спрямованість дії або метаболізується в печінці. Нерідко в ролі гепатотоксинів виступають алкоголь, продукти побутової хімії, промислові викиди, що спричиняють забруднення довкілля тощо.

Різноманітність морфологічних і біохімічних змін, притаманних різним формам гепа-

титів, обумовлює особливості їх фармакотерапії. Зокрема, важко піддаються лікуванню ураження, які характеризуються перипортальною локалізацією патологічних змін у печінковому ацинусі, наприклад алкогольні гепатити [1; 2].

З метою захисту печінки за останні роки в Україні створено деякі перспективні синтетичні сполуки, які прискорюють одужання, нормалізують порушені клініко-біохімічні показники. Серед них особливе місце належить амізону — препарату, якому притаманне унікальне поєднання протизапальної, аналгезивної дії з сильним інтерферогенним, противірусним, імуномодулю-

ючим впливом [2]. Клінічні й експериментальні дослідження ефективності амізону при вірусних і токсичних гепатитах встановили його гепатопротекторну дію, що проявлялася покращанням клінічного перебігу захворювання, ранньою нормалізацією показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту, параметрів клітинного та гуморального імунітету [3]. Проте вплив амізону на морфологічні особливості перебігу уражень печінки не вивчався.

Метою даної роботи стало дослідження впливу амізону на гістологічну картину печінки щурів при гострому та хронічному токсичних гепатитах.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 53 білих нелінійних щурах зі змодельованими токсичними ураженнями печінки, які відповідають найбільш розповсюдженим клінічним формам гепатитів.

Гострий гепатит (ГГ) спричинювали підшкірним введенням 50%-го олійного розчину тетрахлорметану (ТХМ) з розрахунку 4 мл/кг маси тіла тварин протягом 4 днів.

Хронічний гепатит (ХГ) із фіброзуванням органа моделювали за допомогою комбінованого застосування двох токсинів — 5%-го розчину етанолу, який тварини отримували замість питної води протягом 28 днів, і ТХМ, який вводили щурам усередину двічі на тиждень по 2 мл/кг маси у вигляді 4%-го олійного розчину.

Об'єктами дослідження був амізон у вигляді 2,5%-го ін'єкційного розчину в ампулах по 2 мл, який застосовували з розрахунку 3 мг/кг, і таблетки по 0,25 г, які вводили ентерально дозою 10 мг/кг. Досліджуваний препарат вводили один раз на день протягом 7 діб, починаючи через 24 год після створення моделі гепатиту.

При проведенні морфологічного дослідження оцінювали зовнішній вигляд печінки, консистенцію її тканини. Розраховували масовий коефіцієнт печінки (МКП), який визначали за відношенням маси органа (г), до маси тіла тварин (г) і виражали у відсотках.

Для дослідження гістологічних змін брали шматочки з правої та лівої часток печінки щурів і фіксували їх у розчині нейтрального формаліну. Через 2–3 тиж після фіксації матеріал доводили до блоків за загальноприйнятими методиками. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином. Дослідження проводили під світловим мікроскопом при різних збільшеннях.

Результати дослідження та їх обговорення

Введення ТХМ спричинило тяжке ушкодження печінки. У нелікованих тварин через 7 днів після створення моделі гострого гепатиту на розтині печінка була збільшеною, МКП зріс на 24,7 % ($P < 0,05$) порівняно зі здоровими тваринами (таблиця). Макроскопічно на розрізі орган був крихкої консистенції, брунатно-червоно-жовтого кольору різних відтінків, тьмянний, краї часток потовщені, подекуди злипли.

У тканині печінки при гістологічному дослідженні було виявлено різкі структурні зміни. За ходом судин відмічалися лейкоцитарні інфільтрати. Ураження паренхіми характеризувалося, в основному, ушкодженням центральних часточок. Осередки некрозів були локалізовані частіше в центролобулярних, рідше — в перипортальних зонах. Навколо них виявлялись ознаки зернистої та вакуольної дистрофії. Спостерігалися ділянки дисконкомплексації печінкових трабекул.

Гепатоцити центральних ділянок ацинусу збільшені в розмірах, ядра великі, цитоплазма бліда, містила значну кількість ліпідних включень. У проміжних і перипортальних зонах спостерігався поліморфізм гепатоцитів.

Введення амізону як ентерально, так і парентерально справляло відновлюючий вплив на морфологічну картину гострого ТХМ гепатиту. Масовий коефіцієнт печінки

наближався до нормальних величин. На розрізі за кольором і щільністю печінка візуально майже не відрізнялася від такої у здорових тварин.

При зіставленні гістоструктури печінки тварин, яким вводився амізон внутрішньошлунково або внутрішньочеревинно, з нелікованими тваринами спостерігалася чітка тенденція до відновлення архітекtonіки печінки, в першу чергу — зменшення об'єму і ступеня дистрофічних уражень гепатоцитів, зниження судинно-тканинної проникності, поява явищ регенерації та проліферації мезенхімальних елементів. Центральні зони часточок суттєво не відрізнялися за своєю структурою від інших, майже не спостерігалася жирової дистрофії гепатоцитів.

Патологічні зміни морфологічної картини печінки щурів, що отримували амізон, зводилися до помірних гемодинамічних порушень із нерізко вираженими дистрофічними проявами. Спостерігалася незначно виражена дрібновакуольна жирова інфільтрація. Клітинні інфільтрати як внутрішньочасточкові, так і за ходом судин здебільшого були осередковими, в їх складі переважали гістіолімфоцитарні елементи. Відмічався поліморфізм паренхіматозних клітин у всіх зонах часточки, цитоплазма яких мала різну оптичну густину.

Морфологічна картина печінки щурів при алкогольно-ТХМ гепатиті характеризувалася вираженими патологічними змінами архітекtonіки ор-

Таблиця

Вплив амізону на масовий коефіцієнт печінки щурів із різними формами токсичних гепатитів, %, $M \pm m$

Модель	Інтактні тварини	Контроль	Амізон	
			ентерально	парентерально
ГГ	3,47±0,25	4,33±0,14 ¹	3,92±0,23 ²	3,81±0,18 ²
ХГ	3,45±0,16	4,82±0,19 ¹	3,68±0,18 ²	3,76±0,16 ²

Примітка: ¹ — $P < 0,05$ відносно інтактних тварин; ² — $P < 0,05$ відносно контролю.

гана. На розрізі орган збільшений у розмірах, краї часток потовщені, подекуди злипли. Візуально печінка мала темну поверхню, блідий, жовтувато-коричневий колір, капсула напружена. Тканина печінки на розрізі щільна, з великою кількістю білуватих включень. Порівняно зі здоровими тваринами МКП зростав на 40 % ($P < 0,05$) (див. таблицю).

Мікроскопічне дослідження виявило помірно виражене повнокров'я всіх судин: синусоїдних капілярів, центральних вен, вен портальних трактів. Зміни паренхіми характеризувались ураженням як централобулярних, так і перипортальних відділів часточки. Спостерігалася дезорганізація нормальної структури печінкових часточок за рахунок деформації трабекул, у яких гіпертрофовані гепатоцити нерівномірно чергувалися з атрофованими. Відмічався виражений поліморфізм ядер, який поєднувався з осередковою жировою та дифузною білковою (зернистою, вакуольною) дистрофією цитоплазми гепатоцитів, яка місцями переходила в некробіотичні зміни. Ці тяжкі явища дистрофії спостерігалися на фоні виснаження компенсаторних реакцій у вигляді зменшення кількості молодих форм гепатоцитів.

Подекуди ділянки некрозу гепатоцитів були заміщені сполучною тканиною. Спостерігалася значно виражена лімфоплазмодитарна і внутрішньочасточкова лімфоцитарна інфільтрація, що свідчить про наявність запального процесу.

Відзначалися дисциркуляторні зміни ацинусу. Виявлялися групи клітин, які були зруйновані шляхом некрозу і некробіозу. Дегенеративні зміни гепатоцитів мали різний вигляд. У деяких із них не визначалися клітинні мембрани, цитоплазма була дрібнозернистою, місцями вакуолізованою. Інколи залишки цитоплазми оточували бліді ядра. В інших випадках

ушкодження гепатоцитів мали тотальний характер, із повною дисконфлексцією пластинок. Ядра були зморщеними, гіперхромними, без ядерців. Ділянки некрозу інфільтровані лімфоцитами.

Таким чином, морфологічна картина печінки щурів з алкогольно-ТХМ ураженням поєднує типові ознаки, притаманні кожному токсину. Дані літератури свідчать, що для алкогольного ураження типовою є перипортальна локалізація процесу, жирова дистрофія гепатоцитів, запальна інфільтрація строми, тимчасом як для ТХМ характерним є централобулярний тип ураження з осередками дистрофії та некробіозу [4]. Для обох типів ушкодження як різновидність загибелі клітин характерний апоптоз [5; 6].

Введення амізону справляло нормалізуючий вплив на архітектуру печінки.

На розтині тварин, які отримували лікування амізonom ентерально або парентерально, зовнішній вигляд (розміри, колір, консистенція, форма країв) наближався до характеристик здорових щурів. Орган був бурувато-вишневого кольору, пружної консистенції. Порівняно зі здоровими тваринами МКП зростав помірно — в середньому на 7–9 % (див. таблицю).

На фоні лікування амізonom при дослідженні морфологічної будови печінки практично не виявлялись осередки некрозів, порушення трабекулярної структури печінки. Паренхіма зберігала часточкову будову. Значно меншим був ступінь вираженості жирової дистрофії гепатоцитів. Міжчасточкова сполучна тканина була майже не вираженою. Радіальна спрямованість печінкових трабекул у більшості випадків була чітко визначена. Гепатоцити полігональної форми містили велике округле ядро. Центральні вени, а також судини триад були в міру

повнокровні. У мікропрепаратах спостерігалася значна кількість мітозів, що є свідченням поліпшення процесів регенерації. Характерним було значне зменшення лімфоплазматичної інфільтрації портальних трактів печінки щурів. Поряд із цим не виявлялася внутрішньочасточкова лімфоцитарна інфільтрація. Значно зменшилися ознаки дисциркуляторних змін у синусоїдах.

Гістологічна картина печінки при моделюванні уражень цього органа характеризувалася ураженням різних відділів ацинуса, що зумовлено особливістю дії гепатотоксинів [6].

Як відомо, ТХМ ушкоджує гепатоцити переважно центральної зони печінкових часточок [7; 8], що пов'язують із наявністю в ній цитохрому Р-450, який бере участь у здійсненні реакцій по перетворенню різних хімічних сполук [9; 10]. Саме тут проходить перетворення ТХМ, реалізується дезінтоксикаційна функція печінки. Привертає увагу той факт, що при формах гострого ТХМ і хронічного алкогольно-ТХМ експериментальних гепатитів відносно мало виражені ознаки запалення. На думку деяких дослідників [8], це є непрямим свідченням того, що при хімічних, зокрема ТХМ ушкодженнях печінки, поряд із клітинами, які гинуть шляхом некрозу, певна частина їх зазнає змін, характерних для апоптозу. Механізм, який запускається внаслідок хімічних, молекулярно-біологічних і біофізичних процесів, що спостерігаються при дії на гепатоцити високотоксичних ксенобіотиків, зокрема хлоралканів, значною мірою відповідає сукупності молекулярних і клітинних процесів, які являють суть апоптозу — запрограмованої загибелі клітин.

Застосування амізону при токсичних гепатитах сприяє відновленню архітектури печінки, що корелює з отриманим при біохімічних дослі-

дження покращанням показників оксидативного стресу, цитолізу, холестазу [2]. Мабуть, притаманна амізону антиоксидантна й антирадикальна властивості протидіють ушкодуючому впливу алкоголю та ТХМ [2; 9]. В умовах ураження паренхіми печінки на перший план у механізмі дії амізону виступає його антиоксидантний, мембраностабілізуючий, протизапальний і генопротекторний ефекти [2; 9]. Виявлені у цього препарату антиапоптозні властивості [10] також можуть виступати як один із факторів його гепатопротекторної дії.

Висновки

Таким чином, ентеральне і парентеральне введення амізону при гострому і хронічному токсичних гепатитах сприяє нівелюванню запально-дистрофічних змін тканини печінки.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку пов'язані з дослідженням лікувального впливу амізону на перебіг уражень печінки різної етіології на клітинному рівні.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Хазанов А. И.* Важная проблема современности — алкогольная болезнь печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2003. — № 2. — С. 13-20.
2. *Основні фармакологічні властивості та досвід клінічного використання нового українського препарату амізон / М. Г. Голубєва, Я. С. Гудивок, Т. А. Бухтіарова, В. П. Даниленко // Ліки.* — 2003. — № 3-4. — С. 109-117.
3. *Гудивок Я. С., Даниленко В. П., Голубєва М. Г.* Досвід застосування і перспективи вивчення нового протизапального препарату амізону як гепатопротектора // Одес. мед. журнал. — 2004. — № 1 (81). — С. 95-98.
4. *Desmet V. J.* Mechanism of inflammation // *Liver Cirrosis and its Development.* — Dordrecht; Boston;

London: Klumer academic publishers, 2000. — P. 13-19.

5. *Nanjai A. A.* Apoptosis and alcoholic liver disease // *Semin. Liver Dis.* — 1998. — P. 187-190.
6. *Серов В. В.* Морфологическая верификация хронических вирусных и алкогольного гепатита // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии.* — 1998. — № 5. — С. 26-34.
7. *Oinonen T., Lindros K. O.* Zonation of hepatic cytochrome P-450 expression and regulation // *Biochem. J.* — 1998. — N 329 (Pt. 1). — P. 17-35.
8. *Губський Ю. И.* Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное окисление и апоптоз // *Лікування та діагностика.* — 2001. — № 4. — С. 8-13.
9. *Губський Ю. І., Горюшко Г. Г., Курапова Т. М.* Вплив деяких похідних піридинкарбонових кислот на структурно-динамічні параметри мембран ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів при токсичних ураженнях печінки у щурів // *Ліки.* — 2004. — № 1-2. — С. 119-123.
10. *Антиапоптозна дія амізону при пневмоніях / І. С. Гайдаш, В. В. Флегонтова, І. О. Лавринчук та ін. // Ліки.* — 2001. — № 1-2. — С. 39-41.

УДК 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Я. С. Гудивок, Т. А. Бухтіарова, В. П. Даниленко, М. Г. Голубєва

ЗМІНИ АРХІТЕКТОНІКИ ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ І ЇХ КОРЕКЦІЇ АМІЗОНОМ

Вивчена гепатопротекторна активність таблеток і розчину амізону в умовах гострого та хронічного експериментальних гепатитів. Досліджувалася структура печінки. Морфологічні зміни проявлялися процесами запалення та некрозу. Використання амізону з метою лікування гепатитів дало позитивний терапевтичний ефект. Амізон зменшував розвиток патологічних змін, стимулював регенерацію тканин печінки.

Ключові слова: амізон, експериментальні гепатити, лікування.

UDC 616-091+616-08+615.276+616.36-003

Ya. S. Gudyvok, T. A. Bukhtiarova, V. P. Danylenko, M. G. Golubyeva

FEATURES OF ARCHITECTONICS OF THE LIVER IN CASE OF TOXIC HEPATITIS AND ITS CORRECTION BY AMIZON

Hepatoprotective activity of the substance and solution of amizon in conditions of acute and chronic experimental hepatitis, has been investigated. The liver structure was studied. Morphologic features manifested by processes of inflammation, necrosis. The using of amizon for treatment of hepatitis had a positive therapeutic effect. Amizon decreased the development of pathological changes, stimulated regenerating of the liver tissue.

Key words: amizon, experimental hepatitis, treatment.