

О. Л. Тимчишин,
 В. Й. Кресюн, *д-р мед. наук, проф.*,
 В. В. Годован, *д-р мед. наук, проф.*,
 А. І. Даниленко, *д-р мед. наук, проф.*

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ КОМПЛЕКСНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З КУПРУМОМ (МЕДГЕРМУ) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

Одеський національний медичний університет

Різні за етіологічними факторами ураження печінки характеризуються загальними патологічними механізмами розвитку, а саме: порушенням жовчоутворення та жовчовиділення, бар'єрної функції печінки та метаболізму [1]. У розвитку хронічного гепатиту і цирозу печінки важливу роль відіграють вірусні інфекції, токсичні фактори та порушення обміну речовин [2]. Ці захворювання стабільно посідають перше місце в патології шлунково-кишкового тракту і являють собою серйозну проблему, яка має величезне соціальне й економічне значення [1; 3]. У зв'язку з цим великого значення набувають питання оптимізації їх базисної фармакотерапії.

Сьогодні розроблено значну кількість гепатопротекторних лікарських засобів (ЛЗ). Однак більшість із них впливають переважно на якийсь один патогенетичний ланцюг у розвитку захворювання печінки, і тому їхня ефективність у клінічній практиці недостатня [4]. У той же час до ЛЗ, які мають гепатозахисні властивості, у першу чергу, висуваються вимоги нормалізації структурно-функціональної цілісності гепатоцитів і метаболічних процесів [4].

Успіхи хімії координаційних сполук відкривають широкі перспективи для пошуку та створення нових ЛЗ на основі органічних комплексоут-

ворюючих сполук, серед яких важливе місце належить комплексонам [5]. Численні дані свідчать, що комплексні сполуки германію впливають на функцію шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, ЦНС тощо [6–9].

На кафедрі загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) спільно з кафедрою загальної хімії та полімерів Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова було синтезовано нову германійвмісну координаційну сполуку — купрум-оксіетиліденфосфонатогерманат (медгерм). При синтезі цієї біологічно активної речовини (БАР) ми розраховували на поєднання унікальних властивостей германію, оксіетилідендіфосфонової кислоти (ОЕДФ) і купруму.

Серед значної кількості хімічних елементів купрум має велике значення у функціонуванні організму, його зараховують до есенціальних мікроелементів [10; 11]. Купрум бере участь у каталізі численних біохімічних процесів, має велике значення для підтримки нормальної структури нервової та сполучної тканин. Крім того, купрум відіграє значну роль у регуляції багатьох обмінних процесів, активно впливає на кровотворення, входить до складу багатьох ферментів тощо [12; 13].

Мета роботи — вивчення впливу медгерму на функціональний стан печінки при гострому галактозаміновому гепатиті.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проводили згідно з біоетичними вимогами на щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г розведення віварію ОНМедУ. Тварин утримували в звичайних умовах на стандартному харчовому раціоні. Гострий токсичний гепатит у щурів спричинювали шляхом внутрішньочеревинного (в/ч) введення галактозаміну дозою 400 мг/кг у вигляді 20%-го водного розчину.

Усі дослідження були проведені при профілактично-лікувальному введенні медгерму (за 7 днів до і протягом 7 днів після введення галактозаміну) дозою 0,4 мг/кг, що дорівнювало 1/160 ЛД₅₀. Тварини були розподілені на 4 групи: I група (n=10) — інтактні тварини, яким вводили протягом усього часу спостереження фізіологічний розчин натрію хлориду у відповідному для медгерму об'ємі; II група (n=40) — тварини, що отримували тільки галактозамін; III група (n=40) — щури, які в/ч отримували медгерм на фоні гострого галактозамінового гепатиту; IV група (n=40) — щури, які у профілактично-лікувальному режимі в/ч отримували препарат

порівняння — «Есенціале® Н» (виробництва АVENTIS Фарма Дойчланд ГмбХ, Ей. Наттерман енд Сайі ГмбХ, Німеччина) дозою 5 мг/кг. Дослідження проводилися на 1-шу, 3-тю та 7-му добу після введення гепатотоксину.

Для підтвердження гепатозахисної дії медгерму виконано патоморфологічні та біохімічні дослідження. Патоморфологічна оцінка проводилася за результатами гістологічної та гістохімічної оцінки тканини печінки. Для цього шматочок печінки фіксували в 10%-му нейтральному формаліні, проводили через батарею спиртів висхідної концентрації, хлороформ, хлороформ-парафін і заливали в парафін. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, а ШИК-позитивні сполуки визначали за А. Л. Шабадашем [14]. Оцінювали інтенсивність ШИК-реакції візуально і порівнювали з контрольною групою.

Крім того, у сироватці крові (СК) та у супернатанті гомогенату тканини печінки (ТП) проведені визначення купруму за реакцією з батокупроїном [15] і церулоплазмину за методом Равіна [15]. При розрахунках вмісту цих показників у ТП враховували масу ТП і міру розведення гомогенату. Дослідження вмісту купруму виконані у лабораторному відділенні Університетської клініки ОНМедУ на автоматичному біохімічному аналізаторі “Cobas Mira Plus” за допомогою біохімічних наборів фірми “PLIVA-Lachema Diagnostika s. r. o.” (Чехія). Церулоплазмін визначали у лабораторії доклінічних випробувань лікарських засобів кафедри загальної та клінічної фармакології ОНМедУ за допомогою біохімічних наборів АТ «Реагент» (Україна).

Статистичну обробку отриманих даних проводили, використовуючи програму Microsoft Excel за методом обчислення середнього арифметич-

ного та його рівня значущості за критерієм вірогідності Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати патоморфологічного дослідження підтвердили розвиток гострого галактозамінового гепатиту у щурів. В інтактних тварин ТП мала часточкову структуру. Печінкові тріади (міжчасточкова артерія, вена та жовчна протока) розташовані на периферії часточок і оточені нижніми волокнами сполучної тканини з поодинокими лімфоцитами. Гепатоцити мають полігональну форму й оточені тонкою оксифільною плазмолемою; цитоплазма — оксифільна, дрібнозерниста. Ядра гепатоцитів розташовані у центрі клітин, мають сферичну форму, однакового розміру. Хроматин ядер нижній, базофільний, має сітчасту структуру, каріолема добре контурує. У цитоплазмі гепатоцитів дифузно розташовані ШИК-позитивні речовини у вигляді гранул малинового кольору, розмішених перинуклеарно або маргінально.

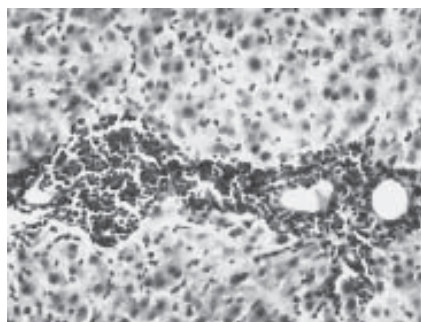
У тварин II групи на 1-шу добу гострого галактозамінового гепатиту у печінці зберігається часточкова будова. Крім того, спостерігаються повнокров'я центральних вен, розширення міжбалочних синусоїдів, набряк строми. У гепатоцитах чітко видно дистрофічні зміни у вигляді дифузної гідропічної (балонної) дистрофії й поодиноких осередків некрозу. У портальних трактах спостерігаються осередки лімфоцитарно-макрофагальної інфільтрації з розширенням портальних полів. Глибчасті ШИК-позитивні речовини у цитоплазмі гепатоцитів практично відсутні, інтенсивність забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин значно знижена. На 3-тю добу гепатиту у щурів цієї групи патологічні зміни зберігаються і погіршуються: цент-

ральні вени різко розширені, набряк строми стає більш вираженим, портальні поля розширені, спостерігається значна інфільтрація лімфогістоцитарними елементами. Часточкова будова печінки зберігається, однак простежуються ділянки з чіткою дисконкомплексацією печінкових балок і вакуольною дистрофією гепатоцитів. У периферичних відділах часточок виявляється гідропічна і балонна дистрофія гепатоцитів. Балочна будова порушується в окремих часточках з вираженим поліморфізмом клітин. Глибчасті ШИК-позитивні речовини відсутні, у більшості гепатоцитів спостерігається значне зменшення інтенсивності забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин. На 7-му добу гепатиту у щурів II групи патологічні зміни у ТП значно менші: повнокров'я центральних вен зменшено, набряк строми з лімфогістоцитарною інфільтрацією менш виражені, дисконкомплексація печінкових балок виявляється рідше, дистрофічні зміни хоча і спостерігаються, однак менш виражені. У більшості часточок відновлюється балочна будова. У центральних і периферичних відділах часточок відзначається гідропічна і місцями балонна дистрофія гепатоцитів. У цитоплазмі багатьох гепатоцитів виявляються глибчасті ШИК-позитивні речовини, підвищується інтенсивність забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин.

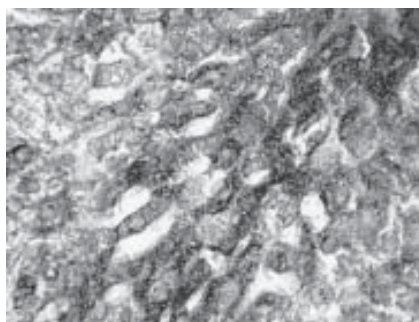
Таким чином, введення галактозаміну супроводжується дистрофічними, некротичними та дисциркуляторними змінами в печінці.

У щурів, які одержували медгерм, на 1-шу добу гепатиту спостерігалось збереження часточкової структури печінки (рис. 1). Грубих дистрофічних порушень виявлено не було. Однак у поодиноких гепатоцитах або невеликих гру-

Перша доба гепатиту

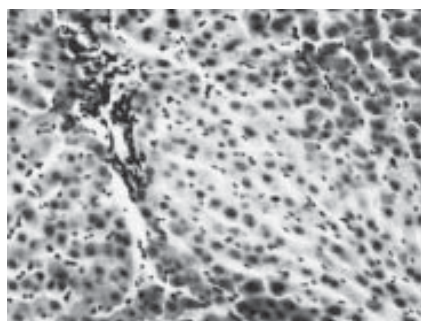


a

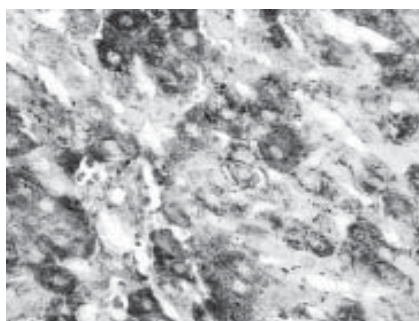


б

Третя доба гепатиту

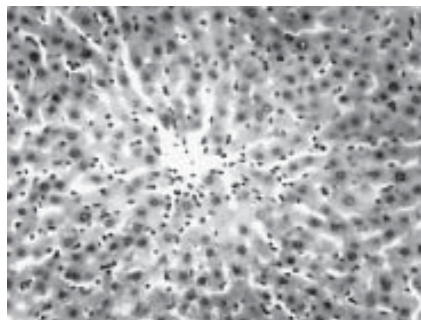


в

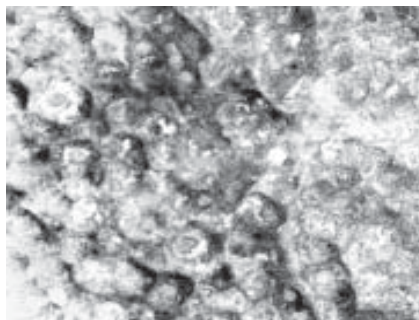


г

Сьома доба гепатиту



д



е

Рис. 1. Морфологічні зміни у тканині печінки щурів при гострому галактозаміновому гепатиті на фоні профілактично-лікувального введення медгерму дозою 0,4 мг/кг: *a, в, д* — забарвлення за гематоксилином та еозином; *б, г, е* — забарвлення за А. Л. Шабдашем, ок. $\times 10$, об. $\times 20$, 40

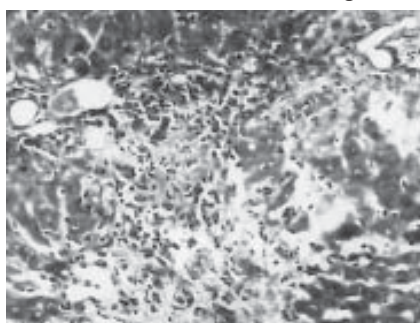
пах (осередкових) виявлено наявність гідропічної дистрофії (балонної), зон некрозу не було. Більше поширення мала білкова дистрофія гепатоцитів (див. рис. 1). Кількість глибоких ШИК-позитивних речовин значно знижена, і вони виявлялися лише в поодиноких гепатоцитах. Інтенсивність забарвлення дифузно розташованих PAS-позитивних речовин була значно знижена на всьому протязі (див. рис. 1). Уже на 3-тю добу гепатиту, на відміну від щурів II групи, у тварин III групи виявлено виражену позитивну динаміку

змін морфології ТП (див. рис. 1). Зберігалася часточкова структура ТП, зон некрозу не було, повнокров'я судин було помірно виражене, набряк стромы з вакуольною дистрофією був наявним у поодиноких гепатоцитах. Дистрофічні зміни значно зменшилися, і тільки у невеликих групах залишалася помірно виражена осередкова білкова дистрофія гепатоцитів. Глибокі ШИК-позитивні речовини розташовувалися маргінально в гепатоцитах переважно периферичних відділів часточок. Помічено осередкове, нерівномірне зни-

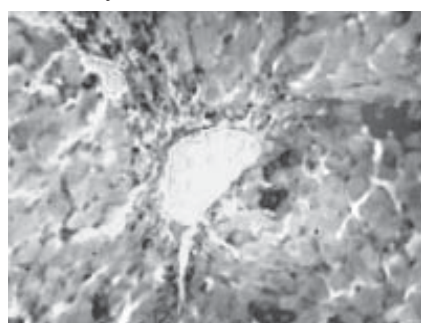
ження інтенсивності забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин (див. рис. 1). На 7-му добу гепатиту у щурів III групи морфологічні зміни ТП майже не відрізнялися від контрольної групи. З особливостей слід відмітити те, що спостерігалася помірно виражена осередкова білкова дистрофія поодиноких гепатоцитів, незначне повнокров'я в окремих печінкових часточках. Лімфоцитарно-макрофагальна інфільтрація портальних трактів виражена помірно. У вигляді інтенсивно забарвлених глибок ШИК-позитивні речовини виявляються майже в усіх клітинах печінки. У той же час виявлено значне нагромадження дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин у цитоплазмі гепатоцитів (рис. 2).

У тварин, які одержували «Есенціале», патоморфологічні зміни ТП були менш вираженими, ніж у щурів II групи (див. рис. 2). На 1-шу добу гепатиту, на фоні збереженої часточкової структури ТП, спостерігаються помірно повнокров'я центральних вен і незначне розширення міжбалочних синусоїдів. Крім того, у гепатоцитах спостерігаються помірні дистрофічні порушення у вигляді незначної гідропічної дистрофії та поодиноких зон некрозу. У портальних трактах спостерігаються поодинокі осередки лімфоцитарно-макрофагальної інфільтрації. Глибокі ШИК-позитивні речовини у цитоплазмі гепатоцитів відсутні, інтенсивність забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин значно знижена (див. рис. 2). На 3-тю добу гепатиту у тварин, що одержували «Есенціале», на фоні збереженої часточкової структури ТП, спостерігаються помірно повнокров'я центральних вен, у поодиноких гепатоцитах незначні дистрофічні порушення у вигляді гідропічної дистрофії, зон некрозу

Перша доба гепатиту

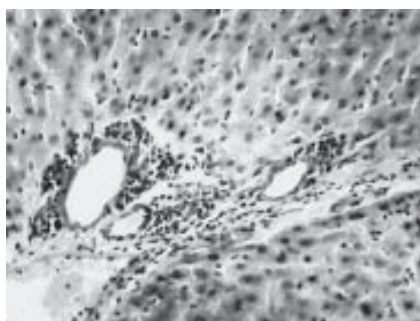


a

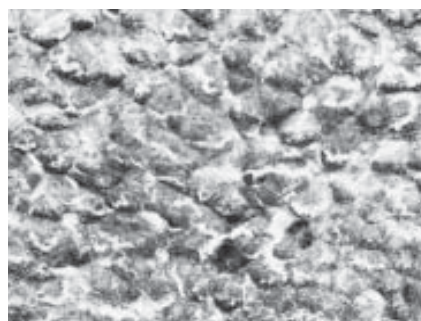


б

Третя доба гепатиту

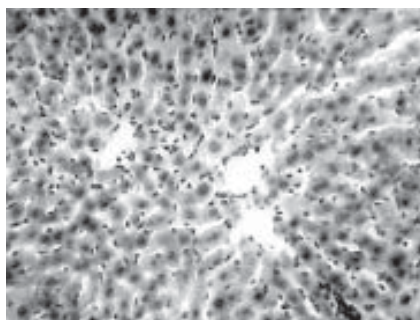


в

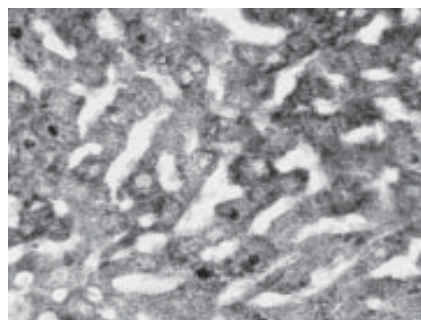


г

Сьома доба гепатиту



д



е

Рис. 2. Морфологічні зміни у тканині печінки щурів при гострому галактозаміновому гепатиті на фоні профілактично-лікувального введення «Есенціале» дозою 5 мг/кг: *a, в, д* — забарвлення за гематоксиліном та еозиним; *б, г, е* — забарвлення за А. Л. Шабадашем, ок. $\times 10$, об. $\times 20, 40$

немає. Осередки лімфоцитарно-макрофагальної інфільтрації поодинокі. Хоча кількість глибоких ШИК-позитивних речовин і знижена, вони виявлялися частіше, ніж на 1-шу добу гепатиту. Інтенсивність забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин була все ж таки значно знижена на всьому протязі (див. рис. 2). У тварин, що одержували «Есенціале», на 7-му добу гепатиту на фоні нормальної гістологічної структури ТП виявлено значні порушення у нагромадженні ШИК-позитив-

них речовин. Глибокі ШИК-позитивні речовини виявляються у цитоплазмі поодиноких гепатоцитів. Крім того, у більшості гепатоцитів спостерігається значне зменшення інтенсивності забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин на всьому протязі (див. рис. 2).

Результати вивчення змін вмісту купруму та церулоплазміну (ЦП) у СК й у ТП щурів свідчать, що при профілактично-лікувальному введенні медгерму динаміка змін цих показників відрізняється від таких у тварин II групи і

тварин, які одержували «Есенціале».

Отримані дані доводять, що при введенні галактозаміну спостерігаються значні зміни вмісту купруму та ЦП як у СК, так і у ТП (табл. 1–3). Якщо у тварин II групи вміст купруму у СК на 1-шу добу гепатиту вірогідно підвищувався щодо контролю на 253,60 %, то у щурів, які одержували медгерм, підвищення цього показника було менш вираженим (168,05 %) (див. табл. 2). У той же час у ТП щурів II групи вміст купруму підвищувався на 203,60 %, а у щурів III групи — тільки на 57,23 % ($p < 0,05$). У тварин, які одержували «Есенціале», вміст купруму у СК на 1-шу добу підвищувався на 40,09 %, а у ТП зменшувався на 28,1 % ($p < 0,05$) (див. табл. 2). При подальшому спостереженні відновлення вмісту купруму у СК та у ТП наставало у різні терміни. У щурів, яким вводили медгерм, вміст купруму у СК відновлювався на 7-му добу, а у ТП уже на 3-тю добу (див. табл. 2). При довільному перебігу гепатиту відновлення вмісту купруму як у СК, так і у ТП не настало і на 7-му добу (див. табл. 2). У тварин, які отримували референс-препарат, вміст купруму в СК на 3-тю добу продовжував зростати (на 84,95 %), і навіть на 7-му добу вміст цього показника у СК залишався вірогідно підвищеним на 74,16 %. У ТП на 3-тю добу у щурів цієї

Таблиця 1
Вміст купруму і церулоплазміну у сироватці крові та тканині печінки щурів контрольної групи, $M \pm m$

Показник	Значення
Вміст купруму СК, мкмоль/л ТП, мкмоль/г _{тк}	105,7 \pm 7,6 61,3 \pm 5,8
Вміст церулоплазміну СК, мг/л ТП, мг/г _{тк}	1135,8 \pm 116,1 0,24 \pm 0,03

Таблиця 2

**Вміст купруму у сироватці крові
та тканині печінки щурів різних дослідних груп, М±m**

Група тварин	СК, мкмоль/л			ТП, мкмоль/г _{тк}		
	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба
II	373,6± ±12,3*	317,5± ±30,9*	216,3± ±15,9*	186,1± ±6,1*	165,7± ±11,1*	107,8± ±7,9*
III	283,2± ±19,4*	162,6± ±22,4*	113,0± ±4,9	96,4± ±4,8*	61,1± ±3,1	66,8± ±2,8
IV	148,0± ±7,6*	195,4± ±8,4*	184,0± ±6,3*	44,1± ±5,8*	51,3± ±6,3	47,8± ±6,8

Примітка. У табл. 2, 3: * — відмінності показників вірогідні щодо контрольної групи (p<0,05).

Таблиця 3

**Вміст церулоплазміну у сироватці крові
та тканині печінки щурів різних дослідних груп, М±m**

Група тварин	СК, мг/л			ТП, мг/г _{тк}		
	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба
II	3049,2± ±241,6*	2585,9± ±291,4*	1629,1± ±137,5*	0,62± ±0,05*	0,51± ±0,06*	0,38± ±0,03*
III	1171,0± ±83,2	1520,8± ±162,6*	1044,5± ±18,9	0,23± ±0,01	0,31± ±0,01*	0,32± ±0,02*
IV	721,9± ±109,0*	577,5± ±82,6*	1203,1± ±161,2*	0,41± ±0,05*	0,46± ±0,06*	0,13± ±0,02*

групи відмічено підвищення вмісту купруму щодо 1-ї доби, однак і на 7-му добу його вміст був вірогідно меншим щодо контролю (на 22,01 %) (див. табл. 2).

Вміст ЦП у СК і ТП на фоні токсичного галактозамінового гепатиту також зазнав значних змін (див. табл. 3). У тварин II групи на 1-шу добу відмічено вірогідний ріст вмісту ЦП у СК і ТП щодо контролю (на 168,47 і 156,40 % — відповідно) (див. табл. 1). Починаючи з 3-ї доби у тварин цієї групи відмічено позитивну динаміку вмісту ЦП як у СК, так і у ТП. Однак і на 7-му добу спостерігалось значне, статистично вірогідне підвищення рівня ЦП у СК і ТП (на 43,44 і 47,46 % відповідно) (див. табл. 3).

У тварин, які одержували медгерм, вміст ЦП у СК і ТП мав деякі особливості. Так, на 1-шу добу рівень вмісту ЦП у СК незначно підвищувався, а у ТП дещо зменшувався (див. табл. 3). На 3-тю добу рівень

ЦП у СК і ТП підвищувався відповідно на 37,01 і 21,22 %. На 7-му добу у тварин цієї групи рівень ЦП у СК і ТП був у межах референтних значень (див. табл. 3).

У щурів, які одержували «Есенціале», вміст ЦП у СК на 1-шу добу значно зменшувався (на 36,44 %), а у ТП помітно підвищувався (на 70,07 %). На 3-тю добу у тварин цієї групи рівень ЦП у СК продовжував зменшуватися, а у ТП підвищуватися. На 7-му добу у СК рівень ЦП був у межах референтних значень, а у ТП відмічено значне зменшення його вмісту на 47,32 %.

Висновки

1. Профілактично-курсове застосування медгерму на фоні гострого галактозамінового гепатиту супроводжується значним зменшенням патоморфологічних і патогістохімічних змін у ТП. На це вказують менш виражені некротичні, дистрофічні та дисциркуляторні зміни в ТП у щурів, які одержували медгерм, ніж у тварин II групи, а також у щурів, які одержували референс-препарат.

2. На фоні профілактично-курсowego застосування медгерму виявлено менш значні зміни вмісту купруму і ЦП у СК і ТП, ніж у тварин при доволіному перебігу гепатиту й у тварин, які одержували «Есенціале».

3. Терміни відновлення гістологічної структури печінки, вмісту купруму і ЦП при застосуванні медгерму були меншими, ніж при доволіному перебігу гострого токсичного гепатиту і при застосуванні референс-препарату.

5. Підвищення рівня толерантності щурів до гепатотоксину та сприятливіший перебіг гострого галактозамінового гепатиту на фоні профілактично-курсowego введення медгерму середньотерапевтичною дозою є ознаками його гепатопротекторних властивостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Радченко В. Г. Основы клинической гепатологии: Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко, А. В. Шаповалов, Е. Н. Зиновьева. — СПб.: Диалект, 2005. — 862 с.
2. Подымова С. Д. Болезни печени: рук. для врачей / С. Д. Подымова. — М.: Медицина, 1998. — 704 с.
3. Long R. Specialist Training in Gastroenterology and Liver Disease / R. Long // Elsevier Science. — 2005. — 304 p.
4. Буеверов А. О. Место гепатопротекторов в лечении заболеваний печени / А. О. Буеверов // Болезни органов пищеварения. — 2001. — № 1. — С. 16–18.
5. Архипова О. Г. Перспективы применения комплексонов в медицине / О. Г. Архипова, Э. А. Юрьева, Н. М. Дятлова // Журнал Всесоюзного химического института им. Д. И. Менделеева. — 1984. — Т. 29, № 3. — С. 316–320.
6. Годован В. В. Вплив нових БАР — похідних дифосфонату германію — на серцевий ритм та артеріальний тиск in vivo / В. В. Годован // Буковинський медичний вісник. — 2005. — № 4. — С. 89–92.
7. Скринінг та порівняльна оцінка ефективності засобів детоксикації серед координаційних сполук германію з біолігандами при синдромі трива-

лого розчавлювання / В. Д. Лук'янчук, І. Й. Сейфулліна, Н. В. Рисухіна [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 15–19.

8. Волошенков Д. Б. Нейротропні ефекти координаційних сполук на основі оксіетилідендифосфонату германію з ніотиною кислотою, ніотинамідом і магнієм (МІГУ-4, 5, 6) : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.05 / Д. Б. Волошенков, 2008. – 157 с.

9. Годован В. В. Фармакологічні властивості нових похідних германієвих солей дифосфонових кислот з біолігандами : дис. ... д-ра мед. наук :

14.03.05 / Годован Владлена Володимирівна. – О., 2008. – 452 с.

10. Мазепа А. І. Роль міді та цинку в розвитку патології сполучної тканини / А. І. Мазепа, І. В. Мазепа // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 71–76.

11. Дзюба А. Н. Лечение рассеянного склероза и динамика антиоксидантного статуса / А. Н. Дзюба, Ю. Н. Сорокин // Український медичний часопис. – 2008. – № 1. – С. 79–82.

12. Ващенко В. И. Церулоплазмин – от метаболита до лекарственного средства / В. И. Ващенко, Т. Н. Ващен-

ко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, вып. 3. – С. 1254–1269.

13. Пучкова Л. В. Механизм, обеспечивающий гомеостаз меди у эукариот, и его связь с транспортом железа / Л. В. Пучкова, Н. А. Платонова // Успехи современной биологии. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 41–58.

14. Луппа Х. Основы гистохимии / Х. Луппа. – М. : Мир, 1980. – 343 с.

15. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / под ред. В. В. Миньшикова. – М., 1987. – 363 с.

УДК 615:547.419

О. Л. Тимчишин, В. Й. Кресюн, В. В. Годован, А. І. Даниленко

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВОЇ КОМПЛЕКСНОЇ СПОЛУКИ ГЕРМАНІЮ З КУПРУМОМ (МЕДГЕРМУ) ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

На моделі експериментального токсичного гепатиту встановлено, що профілактично-курсове застосування медгерму підвищує толерантність щурів до гепатотоксину та забезпечує більш сприятливий перебіг патологічного процесу, ніж референс-препарат.

Ключові слова: гепатопротектор, медгерм, токсичний гепатит.

UDC 615:547.419.

O. L. Tymchyshyn, V. Y. Kresyun, V. V. Godovan, A. I. Danilenko

HEPATOPROTECTIVE PROPERTIES OF NEW COMPLEX COMPOUND OF GERMANIUM WITH A COPPER (MEDGERM) AT EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

It is established on the model of experimental toxic hepatitis that preventive course application of medgerm increases tolerance of rats to hepatotoxin and provides more favorable course of pathological process than reference-preparation.

Key words: hepatoprotector, medgerm, toxic hepatitis.

УДК 618.145:616.24-002.5]-07

Р. В. Клічук,

С. П. Польова, д-р мед. наук, проф.

КЛІНІЧНО-МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ

Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер

Вступ

Несприятлива епідемічна ситуація щодо туберкульозу та погіршення якості його діагностики серед жінок призвели до репродуктивної дисфункції у пацієнток фертильного віку [2; 6].

Зі зростанням захворюваності на туберкульоз виникла необхідність визначити вплив туберкульозного ураження на стан органів репродукції, імунологічної, гормональної й ендокринної систем жінок [1; 3].

У літературі трапляються поодинокі та неоднозначні дані

щодо клінічних порушень репродуктивної функції у пацієнток, хворих на туберкульоз, впливу туберкульозної інтоксикації, розповсюдження та форми специфічного процесу. Недостатньо вивчені функціональні зміни та морфологічні прояви стану жіночих статевих органів за умов туберкульозу легень [4; 5]. Оскільки механізми впливу туберкульозу на дитородну функцію жінок дуже складні, а проблеми трансформації *M. tuberculosis* в інфекційний процес дискусійні, відсутній обґрунтований підхід до вирішення питань діа-

гностики та лікування поєднаних форм туберкульозу, то все це вимагає поглибленого вивчення питань репродуктології у жінок, хворих на туберкульоз легень [2; 3; 5].

Мета дослідження — визначення стану репродуктивної функції у жінок, хворих на туберкульоз.

Матеріали та методи дослідження

Проведено клінічно-лабораторне обстеження 45 пацієнток репродуктивного віку, хворих на вперше виявлений туберкульоз легень (основна група),