

спостерігалось різке зниження вмісту адреналіну порівняно з усіма показниками попередніх етапів дослідження, але він ще залишався вищим за рівень інтактних тварин в гіпофізі самців на 30,1 %, самок — на 55,6 %; у гіпоталамусі самців — на 20,4 %, самок — на 52,6 %; у надниркових залозах самців — на 25,6 %, самок — на 52,2 %. Кількість норадреналіну на цей час також вірогідно зменшувалась порівняно з попередніми показниками в усіх досліджуваних структурах самців і самок, але порівняно з контролем ще залишалась на досить високому рівні. Очевидно, що таке різке зменшення вмісту катехоламінів через 4 доби безперервної депривації свідчило про поступове виснаження функціонального стану симпатoadrenalової системи.

Підтвердженням цього припущення були результати дослідження вмісту катехоламінів через добу після завершення дії екстремального фактора. При цьому вміст катехоламінів у нейроендокринних структурах і плазмі крові самців практично не відрізнявся від показників 4-ї доби депривації сну і водночас залишався вірогідно вищим за контроль. У самок на цей час вміст катехоламінів у нейроендокринних органах і плазмі крові вірогідно знижувався відносно показників

4-ї доби депривації сну, але був ще на досить високому рівні порівняно з контролем.

Через тиждень після завершення дії екстремального фактора вміст катехоламінів у всіх досліджуваних структурах різко зменшувався порівняно з показниками всіх попередніх термінів і у самців він вірогідно був нижчим за контроль, а у самок перебував на рівні контролю. Наприкінці експерименту (14-та доба після завершення дії екстремального фактора) вміст катехоламінів у органах нейроендокринної системи та плазмі крові самок щурів знаходився на рівні контрольних показників, тимчасом як у самців він був дещо нижчим.

### Висновки

1. Депривація сну призводить до збільшення вмісту адреналіну та норадреналіну в нейроендокринних структурах самців і самок. Найвищі їх показники було відмічено після тридобової депривації. Протягом усього експерименту вміст адреналіну і норадреналіну був вищим у самок, нижчим у самців.

2. Відновлення показників вмісту адреналіну та норадреналіну до фізіологічного рівня у самок відбувалося на 7-му добу після завершення дії екстремального фактора, а у самців — на 14-ту.

3. Отримані результати засвідчують, що самки є більш резистентними до дії стресорних факторів, і відновлення функціонального стану адренергічної системи до фізіологічного рівня в них відбувалося швидше, ніж у самців.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Мороз Б. Б., Дешевой Ю. Б. Эмоциональный стресс и проблемы радиационной медицины // Радиационная биология. Радиозэкология. — 2002. — Т. 42, № 1. — С. 5-11.

2. Федорова Н. В., Сыромятникова Е. Д., Смирнов С. В. Оценка нейромедиаторного звена гомеостаза и уровня процессов белкового метаболизма у больных с ожоговой травмой в остром периоде // Клиническая лабораторная диагностика. — 2000. — № 10. — С. 18-20.

3. Тарасенко Л. В., Сеницын П. В., Резников А. Г. Влияние пренатального стресса на становление гонадотропной функции гипофиза у самцов крыс // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 1986. — № 4. — С. 39-45.

4. Jouvett D., Delorme F., Jouvett M. Etude de la privation selective de la phase paradoxale de sommeil chez le chat // C. R. Soc. Biol. — 1964. — Vol. 158, N 4. — P. 756-760.

5. Виницкий В. Б., Шмалько Ю. П. К методике определения адреналина, норадреналина, ДОФА и дофамина в одной порции мочи // Лаб. дело. — 1978. — № 11. — С. 688-690.

6. Косенко Н. Д. Влияние стресса материнского организма на оборот катехоламинов в мозгу детенышей крыс // Нейрофизиология. — 1987. — Т. 29, № 2. — С. 124-130.

УДК 616.36-002.1-08:615.244:612.017

О. В. Сивоконюк

## ІМУНОМОРФОЛОГІЯ ТОКСИЧНОГО ГЕПАТИТУ НА ФОНІ КОРЕКЦІЇ ГЕПАТОПРОТЕКТОРАМИ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

У процесі еволюції між печінкою та імунною системою у ссавців — тварин і людини — склався тісний функціональ-

ний зв'язок. Печінка відіграє важливу роль у формуванні клітинної та гуморальної відповіді [1; 2; 6], а токсичне ураження її призводить до значних змін функціонального стану

імунної системи [1; 6]. Актуальним є пошук препаратів, які б мали одночасно гепатопротекторний та імунomodulatory ефект [3; 5; 6]. Одним із таких нових гепатопротекторів і є



гептрал, який має позитивний вплив на процеси перекисно-го окислення ліпідів у печінці, виявляє виражений мембраностабілізуючий ефект [4; 6; 7; 9]. Разом з тим імуномодуюча дія препарату і його вплив на гістоструктуру печінки та органи імунної системи в літературі не описані.

Мета роботи — оцінити вплив гептралу порівняно з добре відомим гепатопротектором есенціале на основні показники імунної відповіді, гістоструктуру печінки й органів центрального і периферичного імуногенезу у щурів при експериментальному токсичному гепатиті.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на 120 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г, яких було поділено на такі групи: а) інтактні тварини; б) щури з гострим токсичним гепатитом (ГТП) без лікування (контроль); в) тварини, яких лікували гептралом шляхом внутрішньочеревинного введення; г) тварини, яких лікували есенціале (група порівняння).

Використана така модель відтворення ГТП: гострий токсичний гепатит спричинювали одноразовим внутрішньочеревинним введенням 50%-го масляного розчину чотирьохлористого вуглецю ( $CCl_4$ ) дозою 5 мл/кг. Гептрал вводили внутрішньочеревинно (в/ч), 20 мг/кг 1 раз на добу протягом 7 днів після ураження  $CCl_4$ . Есенціале також вводили в/ч дозою 80 мг/кг 1 раз на добу протягом 7 днів також після ураження  $CCl_4$ . Есенціале і гептрал використовувалися терапевтично ефективними дозами. Тваринам контрольної групи вводили в/ч фізіологічний розчин NaCl одноразово протягом 7 діб дозою 1 мл на тварину.

Для вивчення гістоструктури печінки й органів імунної системи при експериментальному токсичному гепатиті морфологічному дослідженню підлягали печінка, тимус, селе-

зінка і мезентеріальні лімфатичні вузли тварин. Шматочки тканин фіксувалися у 10%-му нейтральному формаліні протягом 48 год, частина з них після фіксації використовувалася для приготування заморожених зрізів і гістохімічного виявлення ліпідів та нейтральних глікозаміногліканів (НГАГ). Оцінка інтенсивності забарвлення проводилася візуально і порівнювалася з контрольною групою. Решту зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації і заливали у парафін.

Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозинном і за ван Гізоном. Ліпіди виявлялися на криостатних зрізах, забарвлених суданом III, нільським голубим, шарлахом. НГАГ — шляхом постановки PAS-реакції за А. Л. Шабадашем з відповідним ферментативним контролем [8]. Отримані результати статистично обробляти загальновідомими методами з використанням t-критерію Стюдента при  $P \leq 0,05$ . У досліді використано ін'єкційну форму гептралу у вигляді розчину у флаконах по 400 мг ("Knoll", Німеччина) та есенціале у вигляді розчину в ампулах по 5 мл, 250 г ("Waterman", Німеччина).

### Результати дослідження та їх обговорення

У печінці через 24 год після  $CCl_4$  відмічаються повнокров'я центральних вен, розширення міжбалкових синусоїд, набряк строми, осередкові дрібнокрапкові крововиливи. Часточкова будова печінки зберігається, гепатоцити, як і в інтактних тварин, розташовуються у вигляді печінкових пластинок, радіально розташованих до центральної вени, однак в окремих відрізках часток відмічається поліморфізм клітин та їх ядер, осередкова гідропічна дистрофія. Спостерігається зменшення кількості глибоких PAS-позитивних речовин у цитоплазмі гепатоцитів. У гепатоцитах периферичної і проміжної зон ча-

сток печінки виявляється дрібнокраплинна жирова дистрофія. В окремих порталних трактах зустрічаються осередки лімфоцитарно-макрофагальної інфільтрації.

У тканині тимуса на ранніх етапах розвитку токсичного гепатиту відбувається зміна співвідношення клітинних елементів: кількість середніх і бластних клітин збільшується, а малих тимоцитів зменшується, що свідчить про міграцію клітин із тимуса (рис. 1). У селезінці зміни тимусозалежної зони полягають у збільшенні об'єму періартеріальних лімфоцитарних муфт. Фолікули нерівномірно збільшені, в центрах розмноження спостерігається розпад малих лімфоцитів і поява детриту.

У брижових лімфатичних вузлах на фоні повнокров'я і незначного збільшення паракортикальної зони спостерігається гіперплазія клітин ретикулоендотеліального ряду і розширення м'якушевих тяжів мозкової речовини за рахунок накопичення плазмоцитів, макрофагів, тканинних базофілів. У центрах фолікулів — каріопікноз і каріорексис лімфоїдних клітин. Таким чином, через добу після введення  $CCl_4$  з вираженими порушеннями гістоструктури печінки, в органах периферичного імуногенезу переважають гіперпластичні процеси з приєднанням макрофагально-плазмоцитарної реакції, дистрофічні процеси слабо виражені. На третю добу морфологічні процеси в печінці досягали максимуму і характеризувалися вираженими гемодинамічними розладами, дифузною гідропічною і жировою дистрофією гепатоцитів, осередковими некрозами. Гіперпластичні процеси у селезінці і лімфовузлах досягали значного ступеня розвитку. Починаючи з 5–7-ї доби, морфологічна структура печінки починала поступово відновлюватися. До 10–15-ї доби гемодинамічні і дистрофічні процеси у тканині печінки мало виражені і мають здебільшого



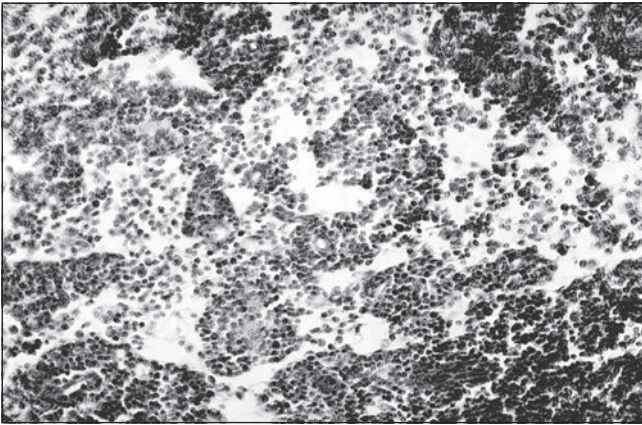


Рис. 1. Делімфатизація тимуса

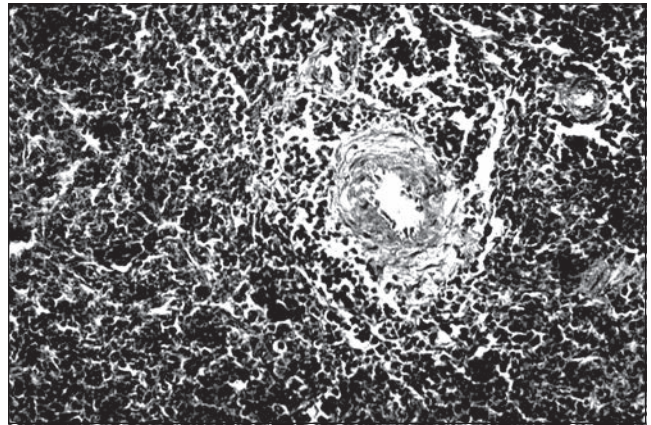


Рис. 2. Періартеріальні муфти селезінки

осередковий характер, а до 21-ї доби її морфогістохімічні показники не відрізняються від контролю.

На фоні курсового введення гептралу щурам із токсичним гепатитом патоморфологія печінки уже на 3-тю добу змінювалася в бік відновлення, білкова і гідропічна дистрофія гепатоцитів мала осередковий характер, спостерігався незначний поліморфізм клітин і ядер, однак повнокров'я центральних вен зберігалася.

Ступінь вираження дистрофічних і некробіотичних змін у печінці щурів, яких лікували, порівняно з печінкою тварин під дією  $CCl_4$  без лікування, знижується уже наприкінці 3-ї доби. До 5-ї доби глибокі PAS-позитивні речовини розташовуються у цитоплазмі гепатоцитів здебільшого по периферії. Ліпіди, як і в інтактних щурів, відмічаються у вигляді дрібних крапель у гепатоцитах периферичних відділів часток. У перипортальних трактах відсутня лімфогістіоцитарна інфільтрація, характерна для експериментального гепатиту.

Курсове введення есенціале також має вплив на вищезазначені морфогістохімічні зміни, характерні для експериментального гепатиту, однак ступінь гепатозахисної дії цього препарату менш виражений, ніж у гептралу.

Через 72 год відмічаються осередкове повнокров'я центральних вен і міжбалкових синусоїдів, поодинокі незначні крововиливи, у гепатоцитах — білкова, гідропічна, а в окремих

клітинах — балонна дистрофія.

При введенні есенціале визначаються інтенсивніше виражені глибокі PAS-позитивні речовини у печінці щурів із гепатитом, ніж у печінці із гепатитом без застосування гепатопротектора, але їх менше, ніж у інтактних тварин. Зберігається осередкова дрібнокраплинна жирова дистрофія гепатоцитів, а в окремих із них — великокраплинна. У перипортальних полях спостерігається осередкова проліферація лімфогістіоцитарних елементів.

У всіх досліджених імункомпетентних органах на 3-тю добу лікування гептралом або есенціале відмічалася покращання кровообігу в судинах мікроциркуляторного русла. У тимусі межа між кірковою і мозковою речовиною все ще розмита, кірковий шар порівняно з мозковим світліший. У селезінці виявляються збільшені за об'ємом періартеріальні муфти (рис. 2), помірно виражена осередкова гіперплазія фолікулів. У лімфатичних вузлах розширені м'якушеві тяжі мозкової речовини. У світлих центрах фолікулів виявляються лімфоцити в стані каріорексису і каріопікнозу.

### Висновки

1. Гептрал і есенціале зменшують ступінь вираження гемодинамічних і дистрофічних процесів у тканині печінки, характерних для експериментального токсичного гепатиту, але протекторний ефект більше виражений при використанні гептралу, ніж есенціале.

2. В умовах використання гептралу та есенціале делімфатизація тимуса і гіперплазія лімфоїдної тканини в селезінці і лімфовузлах експериментальних тварин менше виражені, ніж у контрольній групі.

3. Проведені дослідження дозволяють у майбутньому здійснити порівняльний морфологічний аналіз ступеня вираження імунomodulatory дії даних гепатопротекторів із новою координаційною сполукою германію та нікотинової кислоти (МІГУ-1).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Печень и иммунологическая реактивность / И. П. Алексеева, Т. М. Брызгина, С. И. Павлович, Н. В. Ильчевич. — К.: Наук. думка, 1991.
2. Арцимович Н. Г., Настоящая Н. Н. Печень как орган иммунобиологической системы гомеостаза // Успехи совр. биологии. — 1992. — Т. 112, вып. 1. — С. 88-89.
3. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепяхин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум паблминт, 1997. — 532 с.
4. Данилова Г. В., Вдовиченко В. І. Вплив гептралу на активність перекисних і антиоксидантних процесів у хворих на хронічні захворювання // Ліки. — 1998. — № 1. — С. 31-33.
5. Дранник Г. М., Гриневич Ю. Я., Ризик Г. М. Иммунотропные препараты. — К.: Здоров'я, 1994. — 288 с.
6. Кресюн В. И., Бажора Ю. И., Рыбалова С. С. Клинические аспекты иммунофармакологии. — Одесса: Черноморье, 1993. — 208 с.
7. Трину Ф. П. Фармакотерапевтический справочник. — К.: Здоров'я, 1998. — 880 с.
8. Луппа Х. Основы гистохимии. — М.: Мир, 1980. — 343 с.
9. Горьков В. А., Раюшкин В. А., Олейчик И. В. Адеметионин (гептрал): природный антидепрессант, гепатопротектор и анальгетик // Фарматека. — 2001. — № 2. — С. 40-44.

