

О. В. Сивоконюк

# ПАТОМОРФОЛОГІЯ ОРГАНІВ ІМУНОГЕНЕЗУ ПРИ ДІЇ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ В УМОВАХ ТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ

Одеський державний медичний університет

## Вступ

Взаємовідношення між системою органів травлення та імунною системою складні й різноманітні. Органи травлення беруть участь в інактивації бактерійних, вірусних, харчових, лікарських та інших антигенів, елімінації імунних комплексів, синтезі імуноглобулінів, компонентів комплементу та інших процесах, що мають безпосереднє відношення до формування неспецифічної резистентності і специфічного імунітету [1]. Ураження органів шлунково-кишкового тракту різної етіології супроводжується зміною активності імунної системи [2–4]. У свою чергу порушення функціонального стану імунокомпетентних клітин обумовлені генетичними, інфекційно-токсичними факторами, відіграють істотну роль у розвитку і перебігу патологічних процесів в органах травлення [2].

Відомо, що токсичні агенти реалізують свою патогенну дію через імунологічні механізми. При гострих і хронічних захворюваннях печінки у крові спостерігається підвищення вмісту імуноглобулінів, а токсичні ураження печінки в експерименті супроводжуються посиленням продукції антитіл у відповідь на введення різноманітних агентів. Зважаючи на це, можна зробити висновок, що при різних формах патології печінки підвищується імунологічна реактивність організму, на фоні якої легко можуть виникнути аутоімунні ускладнення [3; 4]. Сьогодні вживання імуномодуляторів посідає певне місце в клінічній гепатології [5].

Разом з тим вони не завжди діють на патогенетичні механізми ураження печінки, зокрема гальмування процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), стимуляцію основних ланок антирадикального захисту клітин. Актуальним є питання пошуку препаратів, які мали б одночасно гепатопротекторний та імуномодулюючий ефект. У публікаціях останніх років увага вчених привернута до біологічної активності елемента германію [6]. Синтезовано цілий ряд його похідних, які мають різносторонню дію: протипухлинну, нейро-, гепатотропну та ін. [7; 8]. Таким чином, синтезовані органічні та неорганічні сполуки германію проявляють мембранотропну активність [6]. З огляду на це, виникла ідея створення комплексних сполук германію з біолігандами. Роботи, проведені в лабораторії кафедри загальної і клінічної фармакології Одеського державного медичного університету по вивченню координаційної сполуки германію з нікотиновою кислотою (МІГУ-1), свідчать про його виражену гепатозахисну дію [9; 10].

Мета нашої роботи — вивчити вплив МІГУ-1 на гістоструктуру органів центрального і периферичного імуногенезу у щурів при експериментальному токсичному ураженні печінки порівняно з добре відомими гепатопротекторами — гептралом та есенціалем.

## Матеріали та методи дослідження

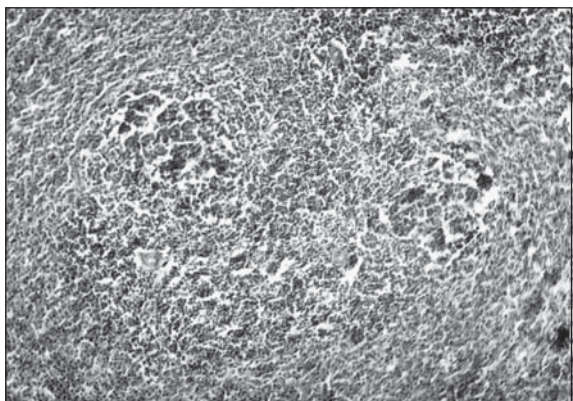
Дослідження проводилися на 132 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–250 г. Було сформовано такі дослідні групи:

1) інтактні тварини (контроль); 2) щури з гострим токсичним гепатитом (ГТГ) без лікування (контроль); 3) тварини, ліковані гептралом; 4) тварини, ліковані есенціалем; 5) тварини, ліковані МІГУ-1.

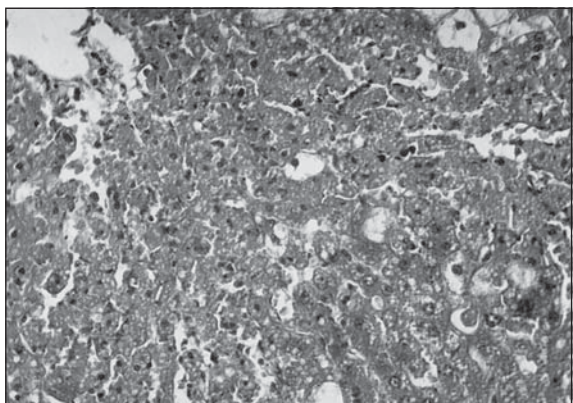
Використана така модель відтворення ГТГ: гострий токсичний гепатит провокували одноразовим внутрішньошлунковим введенням 50%-го масляного розчину чотирьоххлористого вуглецю ( $CCl_4$ ) дозою 5 мг/кг. Всі лікарські препарати вводили внутрішньоочеревинно (в/о) 1 раз на добу протягом 7 днів після затруєння  $CCl_4$ : МІГУ-1 дозою 10 мг/кг (синтезований на кафедрі загальної хімії і полімерів ОНУ ім. І. І. Мечникова під керівництвом проф. І. І. Сейфулліної), гептрал 20 мг/кг (у флаконах по 400 мг фірми "Knoll", Німеччина), есенціалем 80 мг/кг (у вигляді розчину в ампулах по 5 мл, 250 г ("Naterman", Німеччина). Гепатопротектори використовувалися терапевтично ефективними дозами. Тваринам контрольної групи вводили в/о фізіологічний розчин NaCl одноразово протягом 7 днів дозою 1 мл на тварину.

Для вивчення гістоструктури морфогістохімічному дослідженню підлягали печінка, тимус, селезінка та мезентеріальні лімфатичні вузли. Шматочки тканин фіксувалися в 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 візу-

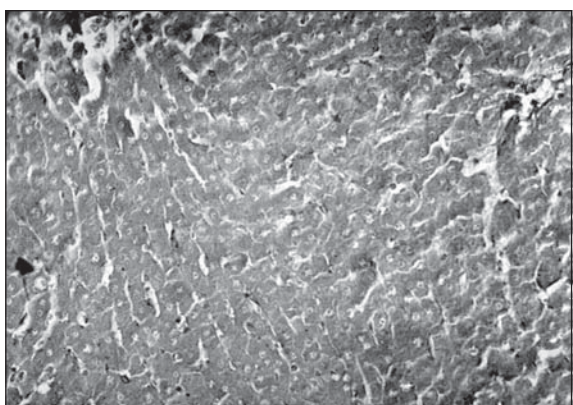




*Рис. 1.* Гіперплазія лімфоїдних фолікулів селезінки. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 90$



*Рис. 2.* Осередкова гідропічна паренхіматозна дистрофія гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$



*Рис. 3.* Дифузно розташовані PAS-позитивні речовини у цитоплазмі гепатоцитів. PAS-реакція.  $\times 200$

ально і порівнювалася з контрольною групою. Інша частина зневоднювалася у спиртах висхідної концентрації та заливалася у парафін. Гістологічні зрізи забарвлювалися гематоксиліном та еозином і за ван Гізон. Ліпіди виявлялися на криостатних зрізах, забарвлених суданом III, нільським блакитним, шарлахом, НГАГ — шляхом постановки PAS-реакції за А. Л. Шабадашем з відповідним ферментативним контролем [11].

### Результати дослідження та їх обговорення

У досліджених органах центрального (тимус) і периферичного імуногенезу (селезінка,

мезентеріальні лімфатичні вузли) на фоні застосування гепатопротекторів, що вивчаються, вже до 3-ї доби лікування спостерігалася нормалізація розладів кровообігу в судинах мікроциркуляторного русла, особливо в групі із застосуванням МІГУ-1. У тимусі межа між кірковою і мозковою речовиною залишалася все ще розмитою, кірковий шар порівняно з мозковим більш світлий, але менш виражений, ніж у контрольній групі. В селезінці зміни тимусзалежної зони полягали в помірно вираженій гіперплазії фолікулів селезінки (рис. 1) і в незначному збільшенні об'єму періартеріальних муфт за раху-

нок підвищення вмісту в них великих і середніх лімфоцитів, лімфобластів. У мезентеріальних лімфатичних вузлах на фоні помірно вираженого повнокров'я і незначного збільшення паракортикальної (тимусзалежної) зони зберігалася гіперплазія клітин ретикулоендотеліального ряду, слабо виражені розширення м'яких тяжів мозкової речовини за рахунок накопичення плазмоцитів, макрофагоцитів, тканинних базофілів.

При дослідженні патоморфології печінки на фоні курсового введення есенціале щурам з токсичним гепатитом вже до 3-ї доби морфологічна структура печінкової тканини починала поступово відновлюватися. Гідропічна білкова дистрофія носила переважно осередковий характер (рис. 2), зберігалася помірно виражене осередкове повнокров'я центральних вен і міжбалкових синусоїдів, одиничні дрібні крововиливи. При введенні МІГУ-1 і гептралу спостерігалася більш швидка нормалізація гістологічної структури печінки: посилювався мітотичний поділ гепатоцитів у всіх зонах печінкової часточки як у відносно незмінених, так і з вираженими дистрофічними і некробіотичними процесами. Характерною для дії МІГУ-1 була більш виражена проліферативна реакція ретикулоендотелію.

У віддаленіші терміни (5-та доба) на фоні ще наявних локальних ділянок паренхіматозної білкової дистрофії формуються численні тяжі юних гепатоцитів. Судини переважно нормальної будови, хоча в центральних частинах часточок ще спостерігаються повнокровні судини з набряком стінки. При введенні МІГУ-1 судинні розлади були менш вираженими. Очевидно, цей ефект можна пов'язати з наявністю в структурі препарату нікотинової кислоти, що має виражений вплив на процеси мікроциркуляції.

При гістохімічному дослідженні тканини печінки до 5-ї

доби визначалося більш інтенсивне накопичення глибоких і дифузно розташованих PAS-позитивних речовин у цитоплазмі гепатоцитів тварин (рис. 3), лікованих МІГУ-1, ніж у всіх інших групах. При вивченні розподілу ліпідів виявлено дрібно-осередкову пілоподібну жирову дистрофію у цитоплазмі гепатоцитів при використуванні МІГУ-1 і дрібнокрапельну осередкову жирову дистрофію гепатоцитів у групах, лікованих есенціалом і гептралом.

### Висновки

1. Вивчені гепатопротектори нормалізують розвинуті гемодинамічні та дистрофічні розлади в тимусі, селезінці і мезентеріальних лімфатичних вузлах, а також стимулюють репаративні процеси в органах імунної системи.

2. Гептрал, есенціалом і МІГУ-1 знижують ступінь вираженості гемодинамічних і дистрофічних процесів у тканині печінки, ха-

рактерних для експериментального токсичного гепатиту, але протекторний ефект більш виражений при вживанні гептралу і МІГУ-1, ніж есенціалом.

3. Проведені дослідження дозволяють у майбутньому провести порівняльний імуногістохімічний і морфометричний аналіз ступеня вираженості імунокоригуючої дії гепатопротекторів в умовах токсичного ураження печінки  $CCl_4$ .

### ЛІТЕРАТУРА

1. Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М. Иммунная система и болезни органов пищеварения. — М.: Медицина, 1986. — 255 с.
2. Система иммунитета при заболеваниях внутренних органов / Под ред. проф. И. М. Ганджи. — К.: Здоров'я, 1988. — 276 с.
3. Печень и иммунологическая реактивность / И. П. Алексеева, Т. М. Брызгина, С. И. Павлович, Н. В. Ильчевич. — К.: Наук. думка, 1991. — 234 с.
4. Арцимович Н. Г., Настоящая Н. Н. Печень как орган иммунобиоло-

гической системы гомеостаза // Успехи совр. биологии. — 1992. — Т. 112. — Вып. 1. — С. 88-89.

5. Дранник Г. М., Гриневич Ю. Я., Ризик Г. М. Иммунотропные препараты. — К.: Здоров'я, 2000. — 247 с.

6. Биологическая активность соединений германия / Э. Я. Лукевич, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович и др. — Рига: Зинатне, 1990. — 191 с.

7. Hongo R. Clinical usage of the new hepatoprotector Securion: Review. — Masao Ohrishi Medical Information department. — 1998. — 32 p.

8. Effect of carboxyethylgermanium sesquioxide on cultured normal neonatal rat myocardial cells and cells injured by isonoproterenol / Y. O. Chen, B. Tian, X. M. Li et al. // Yao Hsueh Hsueh Pao. — 1992. — Vol. 27, N 7. — P. 481-485.

9. Сейфуллина И. И. Растворяющие и комплексообразующие функции органических кислот в направленном синтезе координационных соединений: Дис. ... д-ра хим. наук. — Одесса, 1990. — 350 с.

10. Годован В. В. Фармакология гепатозащитного действия новых координационных соединений германия с биолгандами: Дис. ... канд. мед. наук. — Одесса, 1998. — 234 с.

11. Луппа Х. Основы гистохимии. — М.: Мир, 1980. — 343 с.

УДК 612.826+612.8.-009

К. І. Степаненко

## ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЕЛЕКТРИЧНИМ ПОДРАЗНЕННЯМ МОЗОЧКА ТРАНСФОРМАЦІЇ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ СУДОМНОЇ ПЕНІЦИЛІН-СПРИЧИНЕНОЇ ЕПІЛЕПСІЇ В АБСАНСНУ ЕПІЛЕПСІЮ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

Аспірація мозочка, як і ушкодження його кори та ядер, супроводжується зростанням збудливості структур мозку поряд зі збільшенням виразності епілептиформних проявів [1–3]. Електричне подразнення (ЕП) структур мозочка може спричинити як інтенсифікацію, так і пригнічення епілептичних феноменів; розвиток даних проявів залежить від властивостей моделі епілепсії, функціонального стану мозку, параметрів і режимів ЕП [3; 4]. Синаптична організація еферентних виходів зони мозочка, що подразнюється, також має важливе значення: ЕП палеоцеребелярної кори спричинює активацію ретикулярної формації стовбура мозку з наступним пригніченням епілептиформної активності, тимчасом як неоцеребелярні відділи мозочка модулюють ак-

тивність таламічних ядер й активують таламокортикальний синхронізуючий механізм при низькочастотній стимуляції [1; 3]. Тому можна припустити, що протиепілептичний характер ефектів активації мозочка більш характерний для структур палеоцеребелума.

Протиепілептичні ефекти ЕП мозочка виявлено при генералізованих судомних формах епілепсії; як правило, вони є показанням до застосування методів ЕП глибоких структур мозку в клінічних умовах [4; 5]. При цьому ефекти ЕП структур мозочка на моделях абсансної епілепсії не є предметом систематичних досліджень. Разом з тим, через протилежні патогенетичні механізми розвитку генералізованих судомної та абсансної форм епілепсії (відповідно недостатність і активація ГАМК-ергічної медіації [3; 6; 7]), можна очікувати на активацію спайк-хви-

