

ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

На правах рукопису

ВИКЛЮК Лідія Теодорівна

ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ У ТВАРИН З РІЗНОЮ СТІЙКІСТЮ ДО ГІПОКСІЇ

14.00.20 — токсикологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Київ — 1994

Робота виконана в Тенісному медичному інституті ім. Я. Горбачевського.

ЛНБ України ім. В. Стефаніка



00756552 (U)

636.09

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор М. А. Андрейчин

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор М. С. Гнатюк

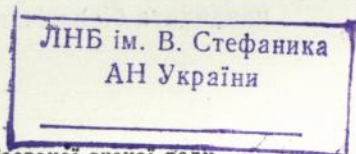
Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор В. В. Станкевич,
доктор біологічних наук Н. В. Кокшарьова

Провідна установа — Науково-дослідний інститут медико-біологічних проблем МОЗ України.

Захист відбудеться «*11 травня*» 1994 р. в год.
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.01.44.01, при Інституті фармакології та токсикології АМН України (252057, м. Київ, Ежена Потьє, 14).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Автореферат розісланий «*8 квітня*» 1994 р.



Вчений секретар спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук

П. І. СЕРЕДА.

ДВ - 29.6.88

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ. Від реактивності організму залежать виникнення хвороби, особливості її перебігу, можливі ускладнення та наслідки. Індивідуальна резистентність організму до різних шкідливих агентів вивчається давно, проте її природа з'ясована ще не достатньо /Н.А.Агаджанян, 1983; Д.С.Саргіссов, 1987; Н.Д.Озерник, 1992; D.Sheriff et al., 1990/. Це не дає змоги розробити високоєфективні методи профілактики та лікування різних хвороб стосовно конкретної особи.

На резистентність організму суттєво впливає його стійкість до дефіциту кисню. Проблеми реактивності та гіпоксії належать до найбільш актуальних у біології та медицині. З метов їх вирішення проводяться наукові дослідження в багатьох країнах світу. Доведено, що метаболічні порушення та структурні пошкодження різних органів і систем часто виникають в умовах гіпоксії /Е.А.Маркова, В.В.Коптєв, 1978; В.И.Губский, 1989; С.Н.Вадзьк, 1989/. Повідомляється про успішні спроби використати адаптації організму до гіпоксії для профілактики захворювань серця, мозку та інших органів, а також підвищення резистентності організму до несприятливих факторів /І.С.Чекман, 1984; Ф.З.Мерсон, 1986; М.А.Андрейчин, М.А.Погоріла, 1988/.

Сьогодні патологія печінки привертає все більшу увагу клініцистів і експериментаторів, що зв'язано з ростом захворювань цього органа, обумовлених екологічними змінами довкілля /В.И.Губский, 1972; С.Н.Голиков, И.В.Саноцкий, Л.А.Труков, 1986; А.С.Ложков, В.Е.Блок, 1987; С.Д.Шепелева, В.Д.Ткачев, 1990/. Не дивлячись на багато досліджень, присвячених токсичним гепатитам, функціонально-структурні особливості перебудови печінки при пошкодженні її хімічними речовинами в залежності від стійкості організму до гіпоксії залишалися поза увагов.

МЕТА І ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ. Метов цього дослідження було вивчити в експериментальних тварин з різною резистентністю до гіпоксії закономірності функціонально-морфологічних змін печінки при її токсичному ураженні та можливості корегуючих впливів на них медикаментозних і немедикаментозних засобів.

Для досягнення вказаної мети були визначені наступні завдання:

1. Виявити метаболічно-морфологічні відмінності в інтактних білих пурів з різною резистентністю до гіпоксії.
2. Встановити функціонально-структурні зміни при токсичному ге-

патиті в білих щурів, які високо- та низькостійкі до гіпоксії.

3. Дослідити вплив антигіпоксанта натрію оксибутирату на функцію, метаболізм і структуру печінки при токсичному гепатиті в експериментальних тварин з різною резистентністю до гіпоксії.

4. Вивчити особливості перебігу адаптаційно-регенераторних процесів у печінці при її токсичному ураженні в білих щурів, які пройшли систематичні гіпоксичні тренування.

НАУКОВА НОВИЗНА. Встановлені закономірності функціональних, метаболічних і структурних змін печінки при токсичному гепатиті в експериментальних тварин з різною стійкістю до гіпоксії. Показано роль індивідуальної резистентності організму до гіпоксії в розвитку токсичних уражень печінки. Виявлені адаптаційно-компенсаторні механізми, що визначають важкість цих пошкоджень. Встановлено взаємозв'язок між індивідуальною стійкістю організму до кисневого голоду та ступенем метаболічних і функціонально-структурних змін у досліджуваному органі при токсичному ураженні печінки. Показано вплив натрію оксибутирату на зменшення функціонально-структурних змін у печінці при токсичному гепатиті. Виявлена профілактична роль попередніх тренувань організму до гіпоксії в підвищенні його резистентності до дії токсичного гепатотропного фактору.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОДЕЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ. Доведено, що ряд біохімічних і морфологічних показників токсичного гепатиту можуть характеризувати особливості його перебігу в залежності від індивідуальної резистентності організму до гіпоксії. Обґрунтована доцільність апробації розроблених методів підвищення резистентності печінки до гіпоксії в медицині, при дії шкідливих умов праці й екологічних змін середовища, що несуть потенційну небезпеку токсичних уражень печінки. Матеріали дисертаційної роботи включені в курс лекцій і практичних занять на кафедрах патологічної фізіології, патологічної анатомії та інфекційних хвороб Тернопільського медичного інституту. Морфометрія печінки застосовується в роботі ІНДІ /Тернопільського медичного інституту/ для визначення ступеня структурних уражень печінки. Результати наукового дослідження представляють практичний інтерес для патофізіологів, патологоанатомів, інфекціоністів, терапевтів, токсикологів.

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ, ЩО ВІНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ:

1. В інтактних білих щурів з різною стійкістю до гіпоксії неодинакові активності амінотрансфераз і жовчуотворення, встановлено відмінності імунного гомеостазу.

2. Більш виражені функціональні, біохімічні та структурні зміни в печінці при токсичному гепатиті в низькостійких до гіпоксії тварин свідчать про те, що на патоморфогенез цієї хвороби впливає вроджена індивідуальна резистентність організму.

3. Застосування натрію оксидутирату створює сприятливі умови для розвитку адаптаційних процесів у печінці при гострому токсичному гепатиті, що проявляється істотним покращенням функціонально-структурного стану ураженого органа.

4. Попередні тренування експериментальних тварин до гіпоксії суттєво підвищують резистентність організму та печінки до дії токсичного гепатотропного фактору. Останній у тренуваних щурів до гіпоксії викликає значно менші метаболічні та морфологічні зміни в досліджуваному органі.

АПРОБАЦІЯ РОБОТИ. Матеріали дисертації обговорені та доповідані на науково-практичній конференції молодих вчених Тернопільського медінституту /1993/, на підсумковій науково-практичній конференції Тернопільського медінституту "Практичні аспекти медичної імунології" /1993/, об'єднаному засіданні кафедр нормальної фізіології, патофізіології, патоанатомії, інфекційних хвороб і ЦНДІ Тернопільського медінституту /1993/.

ПУБЛІКАЦІЇ. По темі дисертації опубліковано 5 наукових праць.

СТРУКТУРА ТА ОБ'ЄМ РОБОТИ. Дисертація написана на 135 сторінках машинописного тексту і складається з вступу, огляду літератури, глави матеріали та методи власних досліджень, 4-х глав власних експериментальних досліджень, розділу присвяченому обговоренню цих досліджень, висновків і списку літератури. Останній включає 188 вітчизняних і 73 зарубіжних публікацій. Робота ілюстрована 30 таблицями, 22 малюнками.

З М І С Т Р О Б О Т И

I. Матеріали та методи досліджень.

Для дослідів відібрано 247 білих щурів-самців з масою тіла 220-235г, які були розділені на 8 груп. I-а група включала здорові тварини, високостійкі до гіпоксії, які перебували у

звичайних умовах віварів, 2-а група - аналогічних білих щурів, низькорезистентних до гіпоксії. В 3-ю групу ввійшли тварини, високостійкі до гіпоксії, в яких моделювали гострий гепатит, у 4-у - низькорезистентні до гіпоксії щури також з гострим гепатитом. До 5-ї групи віднесено високостійких до гіпоксії тварин з експериментальним гепатитом, корегованим оксидутиратом натрію. 6-а група включала білі щури з токсичним гепатитом, низькорезистентні до гіпоксії, яким вводили той же антигіпоксикант. У 7-у групу ввійшли високостійкі до гіпоксії тварини з гострим токсичним гепатитом, які попередньо пройшли систематичні гіпоксичні тренування, у 8-у групу - такі ж білі щури, але низькостійкі до гіпоксії.

Ступінь резистентності експериментальних тварин до висотної гіпоксії визначали методом В.А.Березовського /1975/. Медикаментозну корекцію токсичного ураження печінки здійснювали за допомогою антигіпоксиканту натрію оксидутирату, ґрунтуючись на даних М.Б.Плотникова та співавт. /1992/. Натрій оксидутират вводили білим щурам внутрішньочеревно в дозі 50мг/кг. Попередні систематичні гіпоксичні тренування тварин проводили в барокамері протягом двох місяців за схемою: з I-I по 7-му добу "висоту" збільшували на 1000м, потім до кінця експерименту щури перебували на "висоті" 7000м по 5 год /Л.М.Непомнящих і співавт., 1986/. Гепатит у тварин моделювали одиоразовим внутрішньошлунковим введенням 3,5% розчину солянокислого гідразину з розрахунку 0,1мл на 0,1кг маси /А.А.Ремберг, Д.Л.Елрете, 1983/. Через 48 год після початку експерименту для досліджень у білих щурів брали кров, жовч і тканину печінки.

Жовчовидільну функцію печінки оцінювали, визначаючи інтенсивність виділення жовчі, загальних жовчних кислот і холестерину. У жовчі досліджували концентрацію загальних жовчних кислот, холестерину та загальних ліпідів /В.В.Меньшиков і співавт., 1987/.

Активність амінотрансфераз /АлАТ, АсАТ/, лужної фосфатази /ЩФ/ у сироватці крові визначали за допомогою наборів хімічних реактивів Біо-Ласхеа -Тест /Чехо-Словацьчина/. Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів /ПОЛ/ - дієнових кон'югатів /ДК/ і малонового димальдегіду /МДА/ досліджували методом Z.Plazer /1959/. Відновлений глутатіон визначали згідно G.L.Elman /1968/. Фароцитарну активність лейкоцитів вивчали з використан-

ням лабораторного штаму стафілококу №209. Кількість основних класів імуноглобулінів А, М, G у сироватці крові досліджували біохімічним методом /Е.Ф.Чернушенко, Л.С.Когосова, 1978/, вміст циркулюючих імуних комплексів /ЦІК/ - за методом А.Н.Бонцадзе /1986/.

Морфологічна оцінка стану печінки проводилась на основі гістологічних і електронно-мікроскопічних досліджень /В.Г.Елисеєва та співавт., 1967/. Зрізи досліджуваного органа фарбували гематоксилином і еозином, по Ван-Гізон, Маллорі, проводилась ШІК-реакція /Е.Пирс, 1962/. Гістостереометрія виконувалась на мікропрепаратах печінки із застосуванням методів і рекомендацій S.Ishikawa et al./1972/, Г.Г.Автаңдилова /1980/. Морфометрично визначали діаметри гепатоцитів, їх ядер, ядерно-цитоплазматичні та стромально-паренхіматозні відношення, відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів. Для оцінки просторових змін гепатоцитів і співвідношень між ними використовували інформаційний аналіз з вичисленням ентропії /Н/, відносної ентропії /h/ та надмірності /h / /Л.М.Непомнячих і співавт., 1986/. Ультратонкі зрізи печінки для електронно-мікроскопічних досліджень виконані на мікротоні УМТП-2, які після забарвлення в 1% водному розчині уранілацетату контрастували цитратом свинцю й розглядали в електронному мікроскопі ЕМВ-100ДМ і ПЕМ-100.

Отримані цифрові дані оброблялись статистично /Г.Г.Автаңдилов і співавт., 1984/ з використанням програмних мікрокалькуляторів "Електроніка" МК-61 та МК-52.

2. Функціонально-структурна оцінка стану печінки білих щурів з різною резистентністю до гіпоксії.

Вивчені функція і морфологія печінки в інтактних 72 білих щурів, які в залежності від стійкості до гіпоксії були розділені на 2-і групи. Високорезистентних до гіпоксії було 32 тварини, а низькорезистентних - 40.

Результати дослідження гемоглобіну в крові, загального білка, холестерину та ліпідів у сироватці крові білих щурів свідчать про майже однакові їх рівні у високо- і низькостійких до гіпоксії тварин.

Порівняльний аналіз активності ферментів сироватки крові білих щурів з різною резистентністю до гіпоксії показав, що активність АсАТ у високо- і низькостійких до гіпоксії тварин була значно нижча, ніж у низькостійких: відповідно $0,035 \pm 0,006$ ммкат/л та $0,072 \pm$

$\pm 0,008$ мккат/л / $P < 0,01$ /. Активність АЛАТ, ЛФ сироватки крові у вищеназваних групах білих щурів суттєво не відрізнялась.

Не виявлено значної різниці між такими показниками, як вміст ДК, МДА та відновленого глутатіону в гомогенатах печінки інтактних тварин з різною резистентністю до гіпоксії. Поруч з цим активність каталази в досліджуваних групах білих щурів суттєво відрізнялась. Так, у високорезистентних тварин до гіпоксії вона була на 45% вищою, ніж у щурів з низькою стійкістю до гіпоксії.

Інтенсивність виділення жовчі у високостійких до гіпоксії тварин була істотно більшою, ніж у низькостійких: відповідно $2,98 \pm 0,06 \frac{\text{мл}}{\text{кг}} \cdot \text{год}$ та $2,61 \pm 0,05 \frac{\text{мл}}{\text{кг}} \cdot \text{год}$ / $P < 0,01$ /. Аналогічно відрізнялись між собою також інтенсивність виділення загальних жовчних кислот і холестерину / $P < 0,01$ /, а концентрації жовчних кислот, холестерину та загальних ліпідів у жовчі в досліджуваних групах білих щурів були майже однакові.

Вивчення імунного гомеостазу інтактних тварин показало, що в низькостійких до гіпоксії щурів рівні I_2A , I_2M та I_2G у сироватці крові були вищі / $P < 0,01$ /, а також спостерігалась незбалансованість між ними. У той же час відомо, що непропорційність між основними класами імуноглобулінів є суттєвим порушенням гомеостазу. На вірогідність цього вказували також дані фагоцитарної активності лейкоцитів і ЦІК у щурів, низькостійких до гіпоксії. Так, в останніх встановлено статистично достовірне зниження фагоцитарного числа / $P < 0,001$ /. та підвищення на 22,3% вмісту ЦІК у сироватці крові, що вказує на деякі зміни імунологічної резистентності їхнього організму, а у високостійких до гіпоксії здорових білих щурів ці показники були кращими.

Дані гістостереометрії та інформаційного аналізу були однаковими в досліджуваних групах експериментальних тварин. Гістологічна структура печінки білих щурів була звичайною. При цьому строма й паренхіма органу рівномірно сприймала барвники. Гепатоцити та їхні ядра в основному мали овальну форму. Ядро було розміщене в центрі паренхіматозної клітини. Рідко зустрічались двоядерні гепатоцити. Центральні вени й синусоїди печінки були без особливостей. Гістологічна структура жовчних капілярів і жовчних шляхів не порушувалась.

Все це вказує, що між високо- та низькостійкими до гіпоксії експериментальними тваринами існують суттєві відмінності в деяких біохімічних та імунологічних показниках, які можна використовувати

ти як критерії для визначення резистентності організму до дефіциту кисню і трактовки реагування його на різні впливи.

3. Особливості функціонально-структурних змін печінки при токсичному гепатиті у високо- і низькорезистентних до гіпоксії білих щурів.

Гостре токсичне ураження печінки солянокислим гідразинном викликали у 62 білих щурів-самців, серед яких високостійких до гіпоксії було 33 щурі, а низькостійких - 29. Встановлено, що активності амінотрансфераз і лужної фосфатази в сироватці крові більше зростали у тварин з низькою резистентністю до гіпоксії. Так, концентрації АЛТ, АсАТ були у 2 рази вищі в низькостійких до гіпоксії білих щурів, у них же на 34% більший вміст лужної фосфатази, ніж у високорезистентних до гіпоксії тварин. Це вказувало на більш виражені ураження гепатоцитів, так як підвищення активності цих ферментів у сироватці крові є чутливим ознакою порушення цілісності клітинних і субклітинних мембран паренхіматозних клітин.

Аналогічні зміни відмічені й з концентраціями продуктів ПДЛ у гомогенатах печінки. Рівень МДА у високостійких до гіпоксії білих щурів досягав $0,471 \pm 0,003$ нмоль/г, а в низькостійких - $0,552 \pm 0,006$ нмоль/г $P < 0,001$. Майже така ж динаміка відмічена при порівнянні концентрацій ДК у досліджуваних групах тварин. Вміст відновленого глутатіону в щурів, високостійких до гіпоксії, був значно вищим $5,30 \pm 0,12$ ммоль/л /у порівнянні з низькорезистентними до гіпоксії тваринами $4,80 \pm 0,15$ ммоль/л; $P < 0,05$.

Жовчовиділення і склад жовчі були змінені більше в низькостійких до гіпоксії білих щурів. В останніх майже в 1,5 рази знизувалась інтенсивність виділення жовчі й загальних жовчних кислот, майже в 1,4 рази - інтенсивність виділення холестерину. При цьому концентрація загальних жовчних кислот і холестерину в жовчі також істотно зростала, а загальних ліпідів падала в порівнянні з високорезистентними до гіпоксії тваринами.

Слід вказати, що жовчоутворювальна функція є важливим показником функціонального стану печінки, а спектр біохімічних змін у жовчі досить чітко корелює з ступенем важкості патологічного процесу в цьому органі. Це було підтверджено гістологічними, морфометричними та електронно-мікроскопічними дослідженнями. Виявлено розширені кровоносні судини, дезкомплексації печінкових

балок. Гепатоцити були збільшені, границі між ними нечіткі, протоплазма зерниста або вакуолізована. Відмічалась виражена жирова дистрофія печінкових клітин. Гранули глікогену в гепатоцитах розміщувались нерівномірно, їхня кількість суттєво зменшувалась, у деяких клітинах вони зовсім не виявлялись. Все це свідчило про порушення глікогенсинтетичної функції печінки. У тварин з токсичним гепатитом знайдені суттєві зміни всіх органел гепатоцита. Деструктивні процеси значно переважали в щурів з низькою резистентністю до гіпоксії.

Отже, в експериментальних тварин функціонально-морфологічні зміни печінки при ураженні солянокислим гідразиним істотно відрізняються між собою, в залежності від резистентності організму до гіпоксії. При токсичному гепатиті пошкодження печінки в білих щурів, стійких до гіпоксії, значно менші в порівнянні з тваринами, низькорезистентними до неї.

4. Вплив антигіпоксанта натрію оксибутирату та попередніх гіпоксичних тренувань на перебіг токсичного гепатиту в білих щурів з різною стійкістю до гіпоксії.

Експерименти поставлено на 113 білих щурах-самцях. У 58 тварин здійснена спроба медикаментозної корекції токсичного ураження печінки за допомогою антигіпоксанта натрію оксибутирату, з них 28 - низькостійких до гіпоксії, 30 - високостійких. У 55 щурів /26 - низькорезистентних до гіпоксії та 29 - високорезистентних/ вивчався вплив попередніх гіпоксичних тренувань на особливості перебігу гострого токсичного гепатиту.

Було виявлено неоднаковий ступінь зростання активності ферментів сироватки крові в досліджуваних групах тварин. Так, у низькостійких до гіпоксії щурів з токсичним гепатитом, які отримали натрій оксибутират, рівні АЛАТ і АсАТ виявились значно вищими ніж у високорезистентних /табл. I/. Активність ЛД у низькостійких до гіпоксії тварин становила $2,880 \pm 0,052$ мккат/л, у високостійких - $3,190 \pm 0,057$ мккат/л / $P < 0,01$ /. Порівняльний аналіз показав, що найбільші зміни відбулись із концентрацією АсАТ. В уражених білих щурів з низькою стійкістю до гіпоксії, які одержали антигіпоксанта, активність цього ферменту знижувалась у 3,7 рази, а у високорезистентних - у 2,2 рази.

Таблиця I

Активність амінотрансфераз у сироватці крові
білих щурів з токсичним гепатитом / $M \pm m$ /

| Умови дослідю | АлАТ, мккат/л | | АсАТ, мккат/л | |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | Групи тварин | | Групи тварин | |
| | високостійкі до гіпоксії | низькостійкі до гіпоксії | високостійкі до гіпоксії | низькостійкі до гіпоксії |
| Контроль | 0,802 \pm 0,015 | 1,572 \pm 0,036 | 0,534 \pm 0,011 | 1,218 \pm 0,028 |
| Корекція натрієм оксибутиратом | 0,714 \pm 0,015 [*] | 0,725 \pm 0,016 [*] | 0,245 \pm 0,014 [*] | 0,321 \pm 0,012 [*] |
| Попередні тренування до гіпоксії | 0,671 \pm 0,012 [*] | 0,702 \pm 0,015 [*] | 0,210 \pm 0,003 [*] | 0,310 \pm 0,006 [*] |

Примітки: контроль - тварини з токсичним гепатитом;

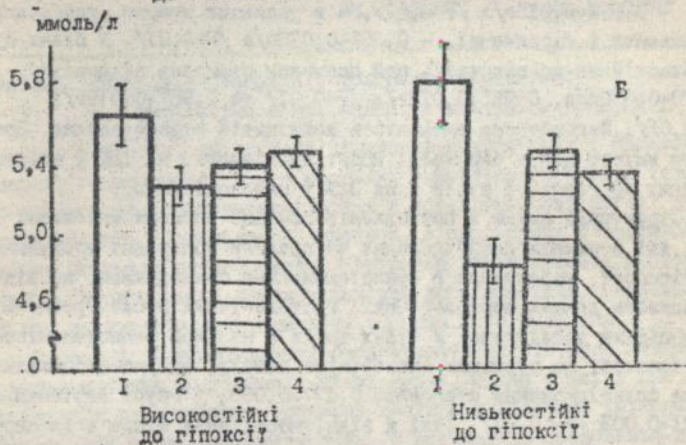
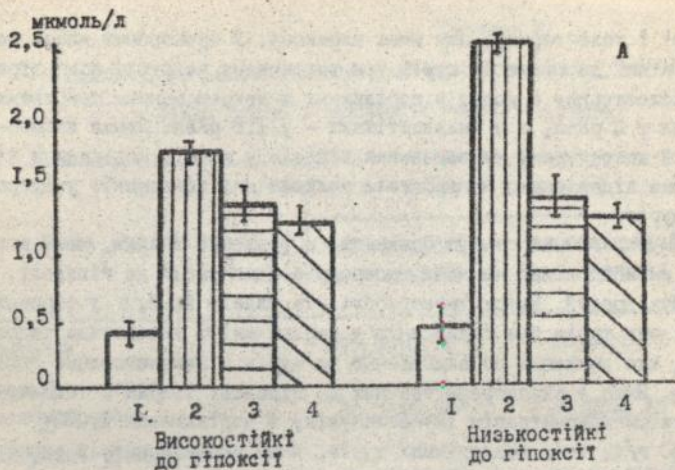
* - достовірно в порівнянні з контролем / $P < 0,01 - 0,001$ /.

Попередні тренування тварин у барокамері до дефіциту кисню також суттєво зменшували ступінь ураження печінки, що чітко підтверджувалось динамікою активності вищевказаних ферментів сироватки крові. Так, рівні АЛАТ і АсАТ при токсичному гепатиті в білих щурів, яких адаптували до гіпоксії зростали значно менше, ніж у нетренованих тварин $P < 0,001$, табл. I/. Під впливом попередніх гіпоксичних тренувань змінювалась активність ЛФ при розвитку токсичного гепатиту, особливо в щурів з низькою стійкістю до гіпоксії. В уражених тварин, які пройшли тренування, вона становила $2,765 \pm 0,054$ мккат/л, а в нетренованих - $3,881 \pm 0,087$ мккат/л $P < 0,001$ /.

Медикаментозна та барокамерна корекції токсичного гепатиту вели до суттєвого зменшення ДД у гомогенатах печінки /мал. I/. Так, в уражених високостійких до гіпоксії щурів, яких попередньо тренували до дефіциту кисню, цей показник знижувався в 1,4 рази, а в низькостійких - у 2 рази. Введення натрію оксидутирату тваринам з гострим гепатитом також вело до суттєвого зменшення ДД, особливо в білих щурів з низькою стійкістю до гіпоксії $P < 0,001$ /. У цій же групі тварин рівень МДА під впливом антигіпоксанта зростає на 25% /при порівнянні з інтактними тваринами/, тоді як у щурів, які його не одержали, - на 49%. Знижувалась концентрація цього показника й у високостійких до гіпоксії тварин, але значно менше. Такі ж зміни відбувались в уражених білих щурів, яких попередньо тренували до гіпоксії.

Відмічено підвищення вмісту відновленого глутатіону у тварин з гострим гепатитом, яким ввели оксидутират натрію чи здійснили тренування в барокамері /мал. I/. Вміст цієї сполуки був найвищий у гомогенатах печінки щурів з низькою стійкістю до гіпоксії. Зокрема, в останніх цей показник дорівнював $4,80 \pm 0,15$ ммоль/л, у тварин, яким вводили антигіпоксанти - $5,49 \pm 0,08$ ммоль/л $P < 0,01$ /, а в попередньо тренуваних - $5,39 \pm 0,07$ ммоль/л $P < 0,01$ /.

Після введення оксидутирату натрію або попереднього тренування в барокамері при токсичному гепатиті відмічено менше пошкодження жовчосинтезуючої функції печінки та в меншій мірі змінювався склад жовчі. Так, в уражених тварин, високостійких до гіпоксії, під впливом натрію оксидутирату інтенсивність виділення жовчі зросла на 4,3%, у низькостійких - на 29,8%, а в білих щурів, яких адаптували до гіпоксії, - відповідно на 3,8% і 34,4%. Відмічено майже таку ж динаміку інтенсивності виділення загальних жовчних



Мал. I. Показники дієсвих кон'югатів /А/ і відновленого глутатіону /Б/ при токсичному гепатиті в білих щурів з різною стійкістю до гіпоксії. I - контроль /інтактні тварини/, 2 - токсичний гепатит, 3 - токсичний гепатит, корегований натрієм оксипутиратом, 4 - токсичний гепатит у попередньо тренуваних до гіпоксії тварин.

кислот і холестерину, але менш виражену. У тренуваних високорезистентних до гіпоксії щурів при токсичному гепатиті концентрація холестерину в жовчі в порівнянні з нетренованими тваринами зросла у 2 рази, а в низькостійких - у 1,6 рази. Однак концентрації холестерину та загальних ліпідів у жовчі, незважаючи на суттєве підвищення, не досягала величин цих показників у здорових щурів.

Імунологічний статус організму в уражених тварин, яким вводили антигіпоксанти чи яких попередньо адаптували до гіпоксії, теж був кращий. Вміст імуноглобулінів класів А, М, G у сироватці крові цих щурів був підвищений у порівнянні з інтактними тваринами, але знижений по відношенню до щурів з некорегованим гепатитом. Якщо у високорезистентних до гіпоксії тварин з токсичним гепатитом концентрація імуноглобуліну А дорівнювала $1,060 \pm 0,033$ г/л, то в аналогічних щурів, яким вводили натрій оксидобутират, - $0,892 \pm 0,015$ г/л / $P < 0,01$ /, а в уражених тварин, попередньо тренуваних у барокамері, - $0,882 \pm 0,018$ г/л / $P < 0,01$ / . У білих щурів, низькостійких до гіпоксії, цей показник становив відповідно - $1,070 \pm 0,030$ г/л, $0,965 \pm 0,012$ г/л / $P < 0,01$ / та $0,987 \pm 0,019$ г/л / $P < 0,05$ / . Фагоцитарна активність лейкоцитів підвищувалась. Зростання вмісту ЦІК у сироватці крові було меншим на 18% у високостійких до гіпоксії щурів і на 32% у низькостійких.

Структурні зміни в пошкодженій печінці експериментальних тварин, які отримали антигіпоксанти чи пройшли попередні тренування до гіпоксії, корелювали з функціональними показниками, що підтверджилось даними морфологічних, гістологічних й електронно-мікроскопічних досліджень. У білих щурів з низькою резистентністю до гіпоксії, що отримали оксидобутират натрію, ядерно-цитоплазматичне співвідношення становило $0,177 \pm 0,003$, у групі порівняння - $0,161 \pm 0,003$ / $P < 0,01$ / . Такі ж відмінності мали місце в експериментальних тварин, яких попередньо адаптували до дефіциту кисню. Як оксидобутират натрію, так і тренування до гіпоксії в барокамері, значно підвищували резистентність печінки до токсичної дії солінокислого гідразину. На це вказує відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів /табл.2/.

При гістологічному вивченні печінки у тварин, яким проводили корекції токсичного гепатиту, виявлено зменшення кількості дистрофічно змінених і некротизованих гепатоцитів, жирової дистрофії, розширення і повнокрів'я судин, стромального і периваску-

Таблиця 2

Відносний об'єм вогнищевих уражень гепатоцитів /%/
у білих щурів з токсичним гепатитом /M±m /

| Умови досліджу | Групи тварин | |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | високостійкі до гіпоксії | низькостійкі до гіпоксії |
| Контроль | 49,50±0,75 | 60,30±0,72 |
| Корекція натрієм оксибутиратом | 40,06±0,66 ^ж | 47,30±0,87 ^ж |
| Попередні тренування до гіпоксії | 38,62±0,63 ^ж | 43,54±0,78 ^ж |

Примітки: Контроль - тварини з токсичним гепатитом;

ж - достовірно в порівнянні з контролем / $P < 0,001$ /

лярного набряків, збільшення кількості двоядерних і багато-ядерних гепатоцитів. Після введення оксибутирату натрію істотно знижувались деструктивні явища в досліджуваному органі та стимулювались регенераторні процеси. У порівнянні з тваринами, які не отримали антигіпоксанта, глікоген локалізувався нерівномірно в гепатоцитах, однак кількість його зростала, незважаючи на те, що зустрічались невеликі вогнища його зниження.

Вираженість ефективності оксибутирату натрію була значнішою в низькостійких до гіпоксії білих щурів, однак у них і при цьому функція та структура ураженої печінки залишались зміненими більше, ніж у високорезистентних. У попередньо тренуваних до гіпоксії тварин спостерігалась активація репаративних процесів /нормалізація будови мітохондрій, збільшення їхньої кількості, зростання вмісту вільних рибосом, лізосом/. Виявлено збільшення кількості глікогену в печінкових клітинах і рівномірніша його локалізація. Вищевказані зміни відмічались як у білих щурів з високою стійкістю до гіпоксії, так і в низькорезистентних.

Відомо, що в стані відносного спокою працюють не всі структурні елементи органів /С.С.Вайль, 1979; Д.С.Саркисов, 1977, 1987;

В.В.Серов, К.Лапін, 1989/. Це дозволяє в необхідних випадках швидко збільшувати функціональну активність за рахунок включення в роботу клітин, які були в стані спокою. Асинхронність функціональної активності структурних елементів має важливе значення при патологічних процесах.

У тварин, низькостійких до гіпоксії, функціональні структури печінки знаходяться, очевидно, в гірших умовах у порівнянні з високорезистентними. Отже, в печінці перших для виконання роботи необхідно задіяти більшу кількість функціонально-структурних одиниць. Тому можна припустити, що оксидутират натрію в цій групі білих щурів буде мати більший антигіпоксичний вплив.

Систематичні гіпоксичні тренування ведуть до покращення кровопостачання органів, збільшення засвоєння ними кисню, раціональної та оптимальної витрати енергії, підвищення резистентності організму /А.А.Ремберг, Д.Д.Зирете, 1983; Ф.З.Меерсон і співавт., 1988; Н.Вейс, 1985/.

Отримані дані дають підставу стверджувати, що попередні тренування до гіпоксії мають суттєвий гепатопротекторний ефект. У тварин, яких адаптували до кисневого голоду, при токсичному гепатиті спостерігаються менші функціонально-структурні зміни печінки, кращі регенераторно-компенсаторні процеси та імунологічний захист організму. Підвищення адаптації організму до гіпоксії можна використати як профілактичний захід на випадок гепатотоксичних впливів.

В И С Н О В К И

1. У білих щурів з різною стійкістю до гіпоксії неодинакові активності амінотрансфераз і жовчоутворення: рівні АсАТ, АсАТ у сироватці крові вищі в низькорезистентних до гіпоксії тварин, а інтенсивність виділення жовчі, жовчних кислот і холестерину переважає у високостійких.

2. Встановлено відмінності імунного гомеостазу білих щурів з різною стійкістю до гіпоксії, які проявляються в тому, що у високостійких до гіпоксії тварин виявляються нижчий вміст імуноглобулінів класів А, М, G і ЦІК у сироватці крові та більша фагоцитарна активність лейкоцитів.

3. Інтенсивність і глибина уражень печінки при експериментальному токсичному гепатиті, викликаному солянокислим гідразидом, залежать від резистентності організму до дефіциту кисню.

У щурів з низькою стійкістю до гіпоксії в більшій мірі зростають активності АЛАТ, АсАТ і ЛФ у сироватці крові, в порівнянні з високорезистентними. В останніх менш виражена активація ПДЛ. У низькостійких до гіпоксії тварин значніше зменшується інтенсивність виділення жовчі та істотно порушується її склад.

4. При експериментальному токсичному гепатиті у високорезистентних до гіпоксії білих щурів менш суттєво змінюється імунний статус організму в порівнянні з тваринами, які мали низьку стійкість до гіпоксії. В останніх гостре токсичне ураження печінки характеризується більш вираженими дистрофічними, некробіотичними та гемодинамічними змінами.

5. Застосування антигіпоксанта натрію оксидутирату позитивно впливає на перебіг токсичного гепатиту в експериментальних тварин, про що свідчать менші активності АЛАТ і АсАТ сироватки крові, процесів ПДЛ у паренхімі органа, краще збереження жовчосинтезуючої функції та імунного гомеостазу.

6. В уражених білих щурів, які отримали натрій оксидутират, виявлені менші дистрофічні явища в гепатоцитах, розлади гемодинаміки та деструктивні зміни строми, кращі глікогенсинтетична функція органа й регенераторні процеси. При цьому функція та структура печінки у низькостійких до гіпоксії тварин відновлювались у більшій мірі в порівнянні з щурами, високостійким до гіпоксії.

7. Попередня адаптація експериментальних тварин до дефіциту кисню шляхом систематичного тренування в барокамері підвищує резистентність їх печінки й організму до токсичної дії солянокислого гідразину. При гострому токсичному гепатиті у них виявлено менші активності АЛАТ, АсАТ, ЛФ, кількісні зміни основних класів сироваткових імуноглобулінів, інтенсивніше виділення жовчі та менші порушення її складу, в порівнянні з групою тварин, яких попередньо не адаптували до нестачі кисню.

8. У білих щурів, попередньо тренуваних до гіпоксії, в порівнянні з нетренованими, при токсичному гепатиті менші деструктивні явища в печінці. Паралельно з дистрофічно-некротичними змінами спостерігалась активація репаративних процесів і суттєво покращувалась глікогенсинтетична функція печінки. Вказані зміни відмічалися як у щурів з низькою стійкістю до гіпоксії, так і у тварин, високорезистентних до гіпоксії.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ.

1. Особливості функціонально-морфологічних змін печінки при токсичному гепатиті в залежності від індивідуальної резистентності організму до гіпоксії //Фізіологічний журнал. - 1993. - Т.39. - № 2-3. - С.52-56 /у співавт./.

2. Функціонально-структурні зміни печінки при токсичному гепатиті в залежності від індивідуальної резистентності організму //Наукова конференція молодих вчених Тернопільського медичного інституту ім. акад. І.Я.Горбачевського. - Тернопіль, 1993. - С.8-9.

3. Імунний статус при токсичних гепатитах у тварин з різною стійкістю до гіпоксії //Практичні аспекти медичної імунології. Тези наукової конференції. - Тернопіль, 1993. - С.27-28 /у співавт./.

4. Особенности функционально-морфологических изменений печени при токсическом гепатите в зависимости от индивидуальной резистентности организма //Депоновано в Укр. ЗНІ. - 12.03.93, № 476 - Ук.93. - Ис. /у співавт./.

5. Structural and functional liver changes in toxic hepatitis animals with different resistans to hypoxia // 16 Congress of the Polish anatomical society with international participation. September 16-19 1993. Abstracts. Olsztyn-Poland. - P. 4-5. /у співавт./.

ЛІБ ім. В. Стефаника
АН України

AB 29.622

AB 29.622