

- мы / В.Д. Пасечников, С.З. Чухов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. - № 12 (2). – С. 30-37.
4. Jemal A. Cancer statistics / A.Jemal, R.Siegel, E.Ward et al. // CA Cancer J. Clin. – 2007. – V.57. - P. 43-66.
5. Shi M. Partial hepatectomy wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial / Shi M., Guo R.P., Lin X.J. et al.// Ann Surg. - 2007 January. – V. 245 (1). – P. 36-43.

**УДК** 616-059+616.36-006

### **ВИКОРИСТАННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ**

**Хасанов Д.Ш.**

**Резюме.** У статті розглядаються питання впливу різних режимів хіміотерапії в 86 хворих з первинним раком печінки (ПРП). Монохіміотерапія не мала протипухлинної дії. Був показаний відносний ефект поліхіміотерапії за схемою FAP у хворих ПРП із III стадією, що проявлявся стабілізацією процесу й збільшенням відносного показника 12-місячної тривалості життя. Монотерапія рофероном-А мала позитивну дію у хворих із ПРП.

**Ключові слова:** первинний рак печінки, монохіміотерапія, поліхіміотерапія, роферон-А, протипухлинні препарати.

**UDC** 616-059+616.36-006

### **CHEMOTHERAPY USE in TREATMENT of a PRIMARY CANCER of a LIVER**

**Khasanov D.S.**

**Summary.** In article questions of influence of various modes of chemotherapy at 86 patients with a primary cancer of a liver (PCL) are considered. The monochemotherapy did not possess antineoplastic action. The relative effect of polychemotherapy under scheme FAP at patients PCL with III stage, shown by stabilisation of process and increase in a relative indicator of 12-month's life expectancy has been shown. Monotherapy roferon-A possessed positive action at patients with PCL.

**Key words:** a primary cancer of a liver, monochemotherapy, polychemotherapy, roferon-A, antineoplastic preparations.

*Стаття надійшла 25.02.2010 р.*

**УДК** 615.362:591.146:616.36 – 004

**Н.А.Чиж, И.В. Белочкина, Н.В. Дедух, Б.П. Сандомирский**

## **ВЛИЯНИЕ ЛИОФИЛИЗИРОВАННОГО МОЛОЗИВА НА ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ**

**Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (г. Харьков)**

Работа выполнена в отделе экспериментальной криомедицины в рамках плановых тем НИИ ИПКиК НАН Украины «Исследование влияния и механизма действия криоконсервированных тканевых препаратов из ксеногенных органов на протекание ряда патологических процессов в организме» (шифр-2.2.6.05 госрегистрации 0102U002027).

**Вступление.** Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) к которым относятся хронический гепатит и цирроз, являются актуальной проблемой гепатологии [4]. Поиск новых методов профилактики и лечения

ХДЗП обоснованы малой эффективностью консервативной терапии и паллиативностью большинства операций. Одним из альтернативных путей решения этой проблемы может быть применение молозива коров в пищевом рационе для профилактики ХДЗП [2].

Молозиво обеспечивает две важные биологические функции – питательную и защитную. Благодаря высокому содержанию энергетических и биологически активных веществ, включающих иммуноглобулины, ферменты, ростовые гормоны, большое количество витаминов и минералов, молозиво

во способно уменьшить негативное влияние вредных факторов окружающей среды и стимулировать адаптационные процессы в организме человека [4-6].

**Целью исследования** явилось выяснение эффективности применения молозива коров как средства профилактики поражения печени при хроническом токсическом воздействии  $CCl_4$ .

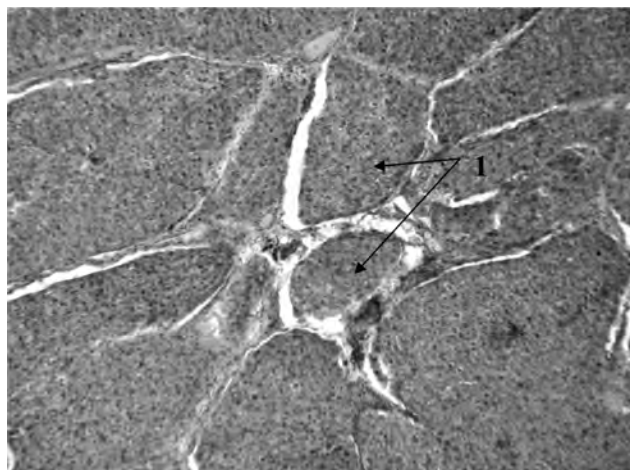
**Объект и методы исследования.** Исследование выполнено на 36 беспородных белых крысах массой 180-220 г с хроническим токсическим поражением печени, которое моделировали подкожным введением 40 % масляного раствора  $CCl_4$  в дозе 0,2 мл на 100 г массы тела животного на протяжении 60 суток. Животные были поровну разделены на 2 группы. Первую группу ( $CCl_4$ -контроль) составили животные с ХДЗП без дополнительного воздействия. Животным второй группы на фоне введения  $CCl_4$  перорально пять раз в неделю вводили через зонд 1 мл лиофилизированного молозива коров. Группу нормы составили 6 животных.

В течение хронической интоксикации и после ее окончания в сыворотке крови крыс определяли уровень билирубина, активность aminotransferаз (АлАТ и АсАТ) и тимоловой пробы.

Морфологический контроль состояния печени проводили по гистологическим препаратам, сразу и через 30 суток после окончания введения  $CCl_4$ . Критериями оценки были степень деструкции гепатоцитов, активность воспаления, фиброза и регенераторного процесса.

**Результаты исследований и обсуждение.** По окончании 2-х месячного периода введения тетрахлорметана смертность в первой группе составила 2 животных. Печень крыс контрольной группы макроскопически имела неровные контуры, бугристая, чаще коричневого цвета, местами с желтоватым и сероватым оттенком. Консистенция органа была плотнее нормальной печени.

В морфологической картине печени выявлялись во многом однотипные изменения, связанные с циркуляторными расстройствами, дистрофией и деструкцией гепатоцитов. В строме органа воспалительный процесс характеризовался появлением инфильтратов по ходу портальных трактов. На значительных участках поля зрения обнаруживалась междольковая полиморфно-клеточная инфильтрация [1]. Дольковая организация отсутствовала или была нарушена за счет междолькового и портального склероза с формированием ложных долек (рис.1).

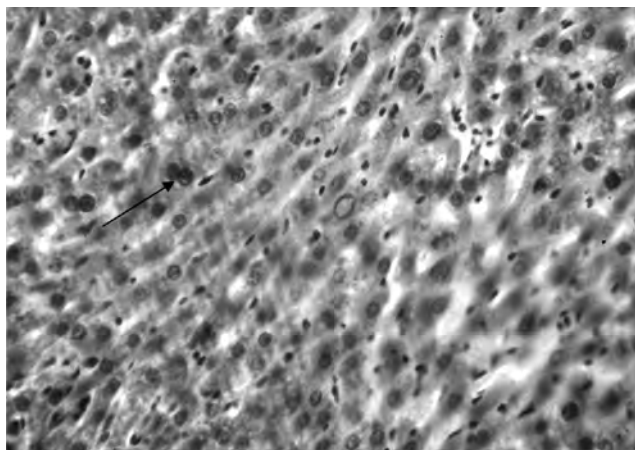


**Рис. 1.**  $CCl_4$ -контроль 2 месяца. Ложные дольки печени (1). Гематоксилин и эозин. Об. x10, ок. x10.

Для печени, подвергшейся воздействию  $CCl_4$ , была характерна слабовыраженная репаративная активность, о чем свидетельствовало присутствие в структуре лишь единичных двуядерных и гипертрофированных гепатоцитов. Полученные данные указывают на развитие у экспериментальных животных хронического активного гепатита, переходящего в начальную стадию цирроза.

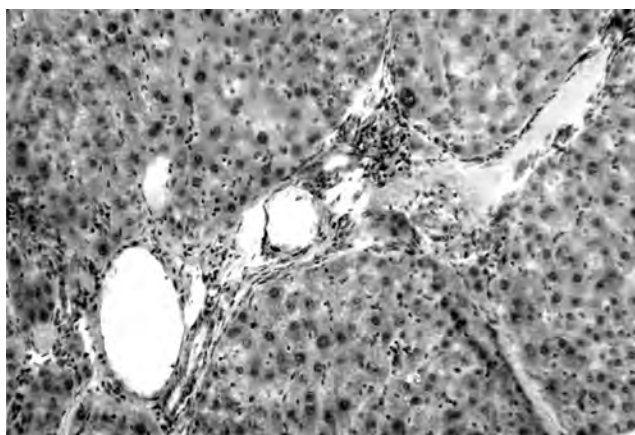
В группе хронической интоксикации животных тетрахлорметаном с одновременной коррекцией молозивом смертность отсутствовала. Макроскопически поверхность печени оставалась без выраженных патологических нарушений. Лишь на участках обнаруживалась неравномерная окраска – от характерной для нормальной печени до более светлой на отдельных участках.

Микроскопически деструктивные нарушения в печени у животных получавших молозиво, были значительно менее выражены, чем у животных первой группы. Гепатоциты на большем протяжении среза формировали тяжи. Среди клеток, образующих тяжи, обнаруживались двуядерные гепатоциты, плотность которых выше, чем у не принимавших молозиво животных. Имели место вариабельность размеров ядер гепатоцитов. Отдельные гепатоциты имели крупные ядра с 2-3 ядрышками, заполненные рыхлым хроматином (рис. 2).



**Рис. 2.** Тяжи из гепатоцитов. Двухъядерные гепатоциты ( ). Просветы синусоидов неравномерные. Воздействия  $CCl_4$  с одновременной коррекцией молозивом. 2 месяца. Гематоксилин и эозин. Об.  $\times 25$ , ок.  $\times 10$ .

В центральных венах на участках стенка утолщена и разрыхлена (**рис.3**). Синусоиды печени сохранялись, однако они имели неравномерную ширину, сужены на участках. В синусоидах повышена плотность клеток Купфера, выполняющих функции фагоцитоза.



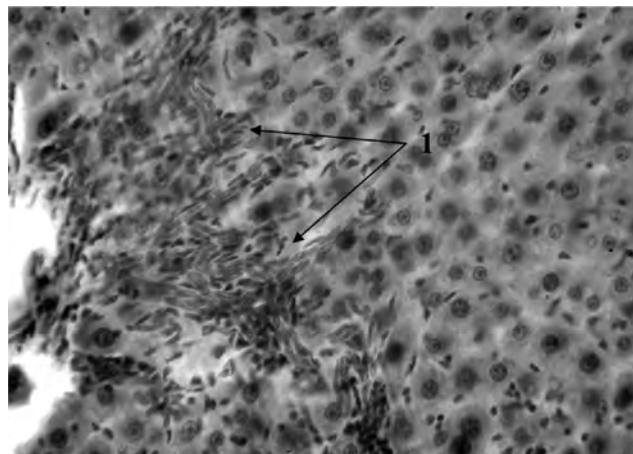
**Рис. 3.** Венозное русло печени. Вены с тонкими стенками, содержащими эндотелиоциты и единичные мышечные волокна. Воздействия  $CCl_4$  с одновременной коррекцией молозивом. 2 месяца. Гематоксилин и эозин. Об.  $\times 25$ , ок.  $\times 10$ .

Клетки Ито единичны, обнаруживались в основном в участках пролиферации фибробластов. Выраженность воспалительного процесса снижена по сравнению с контрольной группой, в паренхиме печени обнаруживались лишь небольшие инфильтраты из лимфоцитов.

Полиморфизм структурных изменений в контрольной группе сохранялся и через 1 месяц после прекращения введения  $CCl_4$ . В

паренхиме печени и сосудистом русле у животных прогрессировали дистрофические и деструктивные нарушения, сохранялись признаки воспалительного процесса.

Вблизи сосудов и на участках деструкции паренхимы печени обнаруживались небольшие воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и макрофагов, а также лентовидные тяжи из фибробластов, врастающие в паренхиму печеночных долек, что свидетельствует о прогрессировании фибротических процессов в органе (**рис. 4**).



**Рис. 4.**  $CCl_4$ -контроль через 30 суток восстановительного периода. Пролiferаты из фибробластов в строме печени (1). Гематоксилин и эозин. Об.  $\times 25$ , ок.  $\times 10$ .

В паренхиме печени формировались очаги междолькового фиброза, присутствовали ложные дольки и обнаруживались очаги глыбчатого распада балок гепатоцитов. Клетки, располагающиеся в таких областях, имели признаки некробиоза и апоптоза.

Деструктивные проявления в печени обнаруживались в виде дисциркуляторных нарушений и проявлялись утолщением и разволокнением стенок венозных сосудов. Имели место гиперплазия эпителия желчных протоков, спавшиеся синусоиды.

Узелки регенерации были представлены округлыми участками паренхимы печени, окруженными соединительной тканью и образованными регенерирующими гепатоцитами.

В печени через 30 суток восстановительного периода после прекращения воздействия  $CCl_4$  с одновременной коррекцией молозивом обнаруживались единичные ложные дольки, очаги с деструктивными нарушениями паренхимы, лентовидные разрастания фибробластов.

Дольковая структура сохранялась на большей территории среза печени. В портальной области междольковая артерия и желчные

протоки не имели выраженных патологических нарушений (рис. 5).

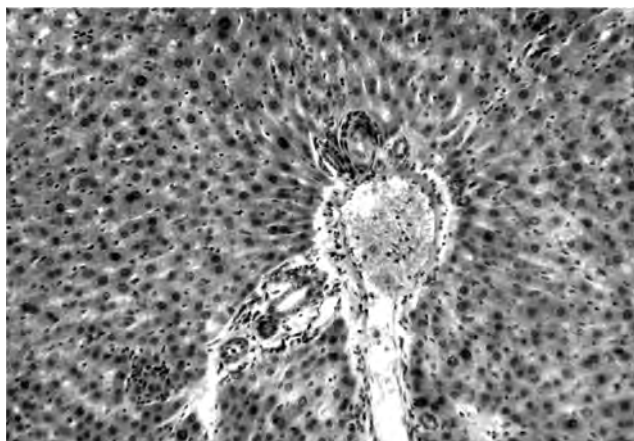


Рис. 5. Воздействие  $CCl_4$  с одновременной коррекцией молозивом через 30 суток восстановительного периода. Портальная зона печени. Гематоксилин и эозин. Об.  $\times 25$ , ок.  $\times 10$ .

Присутствовала вариабельность в размере ядер, однако, в поле зрения микроскопа была достаточно высокая плотность ядер, имеющих однотипный размер. Среди гепатоцитов встречались клетки с большими ядрами, содержащими 2-3 крупных ядрышка, что свидетельствует о гиперфункции ядра и может рассматриваться в аспекте развития адаптационно-компенсаторных перестроек в структуре органа, в частности, усилении белок-синтезирующей функции клеток. Повышена плотность темных гепатоцитов, что свидетельствует об активизации биосинтеза белков плазмы – ферментов глюконеогенеза, дыхательных ферментов и др. [3].

Таким образом, восстановительный период животных, принимавших молозиво при моделировании патологии, приводит к частичной редукции патологических нарушений. К концу срока наблюдения в морфологической картине практически отсутствовали ложные дольки, сосудистое русло было без патологических изменений. Признаки репаративного процесса связаны с гипертрофией гепатоцитов, увеличением в них количества и размеров ядрышек, а также присутствием гепатоцитов без выраженных патологических нарушений ядра и цитоплазмы. По сравнению с животными контрольной группы повышена плотность как светлых, так и темных гепатоцитов.

Для дифференциальной диагностики и оценки тяжести ХДЗП используют определение активности различных сывороточных ферментов. В первую очередь определяют активность аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), как маркеров цитолитического синдрома.

Через 30 суток моделирования экспериментального цирроза активность АлАТ и АсАТ в группе с введением молозива эти показатели были на 25 % ниже, чем в контрольной группе. После прекращения введения  $CCl_4$  активность аминотрансфераз, во всех группах была выше нормы почти в 8-10 раз (табл.1). Высокие уровни АлАТ и АсАТ свидетельствуют о массивной гибели гепатоцитов после моделирования экспериментального цирроза, что подтверждается обширными некротическими зонами в паренхиме органа при гистологическом исследовании.

Таблица 1

Активность АлАТ и АсАТ (моль/мл час) в сыворотке крови крыс с экспериментальным циррозом печени

Показатели	Группы	Срок наблюдения, сут				
		При моделировании		После моделирования		
		30	60	7	14	30
АлАТ	Норма	0,74±0,06				
	$CCl_4$ -контроль	5,76±0,23 <sup>2</sup>	7,02±0,53 <sup>2</sup>	6,35±0,34 <sup>2</sup>	3,58±0,15 <sup>2</sup>	1,59±0,14 <sup>2</sup>
	Введение молозива	4,17±0,15 <sup>1,2</sup>	6,22±0,15 <sup>2</sup>	3,72±0,36 <sup>1,2</sup>	2,2±0,21 <sup>1,2</sup>	1,15±0,08 <sup>2</sup>
АсАТ	Норма	0,78±0,05				
	$CCl_4$ -контроль	6,38±0,25 <sup>2</sup>	8,22±0,27 <sup>2</sup>	6,5±0,32 <sup>2</sup>	4,14±0,39 <sup>2</sup>	2,49±0,04 <sup>2</sup>
	Введение молозива	4,68±0,15 <sup>1,2</sup>	6,75±0,63 <sup>2</sup>	4,2±0,27 <sup>1,2</sup>	2,3±0,25 <sup>1,2</sup>	1,28±0,05 <sup>1,2</sup>

Примечание: 1 – различие достоверно относительно  $CCl_4$ -контроля того же срока наблюдения,  $p < 0,05$ ; 2 – различие достоверно относительно нормы,  $p < 0,05$ .

На протязенні всего срока наблюдения тенденция к нормализации рассматриваемых показателей поддерживалась в обеих группах. Использование молозива позволило ускорить восстановление этих показателей к концу срока наблюдения.

Наличие и степень холестаза оцениваются по показателям билирубинемии. Уровень билирубина сыворотки крови является показателем состояния экскреторной функции печени и увеличивается при сниженной спо-

собности к метаболизму и транспорту его в желчь. После моделирования цирроза показатели общего билирубина во всех группах возросли в 2-2,5 раза, а прямого билирубина – в 6 раз по сравнению с нормой.

К концу первой недели восстановительного периода в группе животных, вводимым молозиво показатели общего билирубина снижались на 40 %, а прямого на 60 %, и были достоверно ниже относительно группы нелеченого цирроза (табл. 2).

Таблица 2

## Концентрация билирубина в сыворотке крови, мкмоль/л

Показатели	Группы	Сроки наблюдения, сут				
		При моделировании		После моделирования		
		30	60	7	14	30
общий	Норма	11,6±0,22				
	ССІ <sub>4</sub> -контроль	22,1±0,32 <sup>2</sup>	27,6±0,32 <sup>2</sup>	25,7±0,22 <sup>2</sup>	22,7±0,22 <sup>2</sup>	17,3±0,28 <sup>2</sup>
	Введение молозива	20,1±0,56 <sup>2</sup>	25,7±0,56 <sup>1,2</sup>	15,2±0,48 <sup>1,2</sup>	13,1±0,36 <sup>2</sup>	11,9±0,37 <sup>1</sup>
прямой	Норма	2,3±0,29				
	ССІ <sub>4</sub> -контроль	11,3±0,41 <sup>2</sup>	13,4±0,52 <sup>2</sup>	8,9±0,59 <sup>2</sup>	8,2±0,61 <sup>2</sup>	5,6±0,32 <sup>2</sup>
	Введение молозива	10,8±0,23 <sup>2</sup>	13,8±0,43 <sup>2</sup>	5,2±0,46 <sup>1,2</sup>	4,3±0,64 <sup>1,2</sup>	2,8±0,39 <sup>1</sup>

**Примечание:** 1 – различие достоверно относительно ССІ<sub>4</sub>-контроля того же срока наблюдения,  $p < 0,05$ ; 2 – различие достоверно относительно нормы,  $p < 0,05$ .

К 30 суткам восстановительного периода в группе с использованием молозива показатель общего билирубина был равен уровню нормы, а прямого билирубина приближался к нему, что заметным образом отличалось от контрольной группы, где показатели билирубина этого срока были достоверно выше (табл. 2).

О степени выраженности мезенхимально-воспалительного синдрома может свидетельствовать повышение показателей осадочных проб, в том числе тимоловой. Количественные и качественные изменения сывороточных протеиновых фракций, выражающиеся в увеличении флоккуляционной или уменьшении ингибиторной активности, становятся причиной измененных осадочных проб.

Таблица 3

## Показатели тимоловой пробы (ЕД) в сыворотке крови крыс

Группы	Срок наблюдения, сут				
	При моделировании		После моделирования		
	30	60	7	14	30
Норма	1,69±0,03				
ССІ <sub>4</sub> -контроль	3,4±0,16 <sup>2</sup>	3,63±0,26 <sup>2</sup>	3,59±0,28 <sup>2</sup>	3,54±0,37 <sup>2</sup>	3,15±0,22 <sup>2</sup>
Введение молозива	2,8±0,11 <sup>1,2</sup>	3,43±0,31 <sup>2</sup>	2,88±0,35 <sup>2</sup>	2,06±0,12 <sup>1</sup>	1,88±0,12 <sup>1</sup>

**Примечание:** 1 – различие достоверно относительно ССІ<sub>4</sub>-контроля того же срока наблюдения,  $p < 0,05$ ; 2 – различие достоверно относительно нормы,  $p < 0,05$ .

Через 30 суток хронической интоксикации животных показатели тимоловой пробы были в 1,6 и 2 раза выше, чем в норме, при этом в группе с использованием молозива этот показатель был достоверно ниже  $\text{CCl}_4$ -контроля. Двухмесячная интоксикация  $\text{CCl}_4$  приводила к нивелированию показателей тимоловой пробы в обеих группах (табл. 3).

Через 2 недели восстановительного периода в группе с использованием молозива показатель тимоловой пробы достоверно снижался относительно группы  $\text{CCl}_4$ -контроля. К концу срока наблюдения показатель тимоловой пробы в группе с применением молозива выходил на уровень нормы.

**Выводы.** Употребление молозива коров на фоне интоксикации  $\text{CCl}_4$  снижает глубину метаболических нарушений и поражения структуры печени, что способствует последующей ускоренной нормализации функций печени и повышению регенераторных процессов в органе во время восстановительного периода.

**УДК** 615.362:591.146:616.36 – 004

#### ВПЛИВ ЛЮФІЛІЗОВАНОГО МОЛОЗИВА НА ПРОЯВЛЕННЯ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

Чиж М.О., Белочкіна І.В., Дєдх Н.В., Сандомірський Б.П.

**Резюме.** Вивчено вплив люфілізованого молозива корів на структурну організацію печінки і функціональну активність органу при експериментальному  $\text{CCl}_4$ -індукованому цирозі печінки у щурів. Виявлено, що застосування молозива корів на етапі формування токсичного ураження печінки, сприяє підвищенню регенераторних процесів в органі і знижує рівень метаболічних порушень під час відновного періоду.

**Ключові слова:** молозиво,  $\text{CCl}_4$ -цироз.

**UDC** 615.362:591.146:616.36 – 004

#### EFFECT of the LYOPHILIZED BOVINE COLOSTRUM on LIVER CIRRHOSIS

Chizh N.A., Belochkina I.V., Deduh N.V., Sandomirsky B.P.

**Summary.** The effect of freeze-dried bovine colostrum on structural organization of liver and functional activity of organ at experimental  $\text{CCl}_4$ -induced cirrhosis in rats has been studied. It has been revealed that the application of bovine colostrum at the stage of formation of toxic liver damage contributes to the increase of regenerative processes in an organ and reduces the rate of metabolic impairments during recovery period.

**Key words:** colostrum,  $\text{CCl}_4$ -cirrhosis.

**Перспективы дальнейших исследований.** Перспективным представляется выяснение эффективности одновременного использования молозива с другими методами лечения при циррозе печени.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Морфологические критерии оценки функционального резерва печени при ее циррозе / В. А. Сиплиный, В. Д. Марковский, А. Г. Петюнин [и др.] // Клініч. хірургія. – 2004. – № 10. – С. 12–14.
2. Сандомірський Б.П. Влияние лактоферина из молозива коров на интенсивность перекисных процессов в фрагментах печени при их гипотермическом хранении / Б.П. Сандомірський, С.Е. Гальченко, Е.С. Гальченко // Проблеми криобіології. – 2002. – № 3. – С. 42–47.
3. Серов В. В. Воспаление. / В. В. Серов, В. П. Пауков. – М.: Медицина, 1995. – С. 506–514.
4. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени / А. И. Хазанов, С. В. Плюснин, С. А. Белякин [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 43–52.
5. Sandomirsky B. P. Antioxidative properties of lactoferrin from bovine colostrum before and after its lyophilization / S. E. Galchenko, K. S. Galchenko // Cryo Letters. – 2003. – V. 24, № 5. – P.275–280.
6. Thapa B.R. Therapeutic potentials of bovine colostrum // Indian J. Pediatr. – 2005. – V. 72, № 10. – P. 849–852.

Стаття надійшла 27.01.2010 р.