

МОРФОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ХРОНІЧНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО РИФАМПІЦИН-ІЗОНІАЗИД ІНДУКОВАНОГО ГЕПАТИТУ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ

©Н. А. Рикало, О. Ю. Гумінська, О. В. Андрощук

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. У статті представлені морфологічні зміни у печінці статевонезрілих щурів при моделюванні медикаментозного гепатиту авторським способом шляхом введення 86 мг/кг рифампіцину та 50 мг/кг ізоніазиду протягом 29 днів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: модель, медикаментозний гепатит, статевонезрілі щури, рифампіцин, ізоніазид.

Вступ. Проблема токсичних уражень печінки є актуальною як в Україні, так і в світі загалом [1], через зростання частоти та тяжкості медикаментозних уражень печінки, збільшення питомої частки хвороб, що потребують тривалої антибіотикотерапії, а також тенденції до безпідставного використання антибіотиків у випадках самолікування та доступності препаратів у аптечній мережі [2].

За даними британських вчених [4, 5], серед всіх випадків гострої недостатності печінки у дітей 20 % пов'язано з прийомом лікарських препаратів, серед них 5 % випадків пов'язано з прийомом протитуберкульозних препаратів.

Метою роботи була розробка експериментальної моделі хронічного ураження печінки статевонезрілих щурів рифампіцином та ізоніазидом.

Матеріал і методи дослідження. Експериментальне дослідження з відтворення моделі хронічного медикаментозного рифампіцин-ізоніазид індукованого гепатиту виконано на 80 статевонезрілих нелінійних білих щурах обох статей, віком 1 міс, з початковою вагою 50–55 г.

Усі експерименти проводились з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та згідно із положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей». Для моделювання хронічного медикаментозного гепатиту (ХМГ) щурам інтрагастрально вводили рифампіцин в дозі 86 мг/кг та ізоніазид в розрахунку 50 мг/кг (на стандартизованому розчиннику ТВІН-65 та дистильованій воді) тричі на тиждень протягом 29 днів. Тваринам контрольної групи (інтакт) тричі на тиждень інтрагастрально вводили аналогічний об'єм стандартизованого розчинника ТВІН-65 та дистильованій воді.

На 30 день тварин піддавали евтаназії шляхом цервікальної дислокації під тіопенталовим наркозом, забір та фіксацію морфологічного матеріалу здійснювали за загальноприйнятою методикою. Гістологічну будову тканин печінки, зафарбованих гематоксиліном-еозином, досліджували за допомогою мікроскопа Olympus BX 41.

Результати й обговорення. При моделюванні ХМГ шляхом комбінованого впливу рифам-

піцину та ізоніазиду на печінку статевонезрілих щурів ми враховували вікові морфологічні особливості даного органа у інтактних тварин. Основними із них є недосконалість архітекτονіки часточкової будови в області триад, порівняно з статевозрілими тваринами, мала кількість сполучної тканини, чітко не означені пограничні пластинки. Привертає увагу певна мономорфність гепатоцитів та їх ядер (рис. 1).

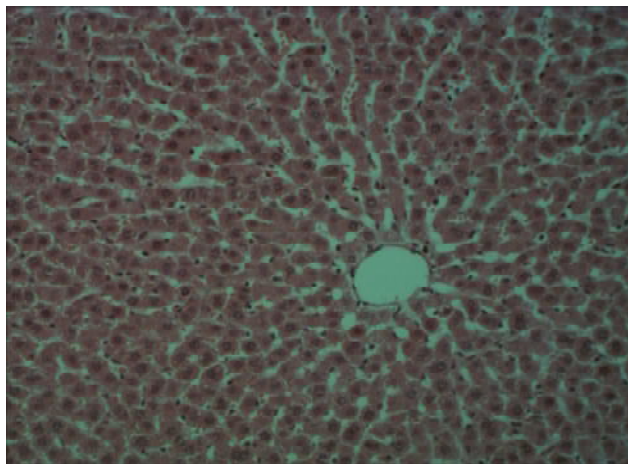


Рис. 1. Печінка інтактного статевонезрілого щура. Незначна кількість сполучної тканини, чітко не означені пограничні пластинки, мономорфність гепатоцитів та їх ядер. Гематоксилін-еозин x 200.

При гістологічному дослідженні печінки тварин із ХМГ виявлені глибокі та різнопланові зміни. Постійними ознаками патології у всіх тварин були порушення архітекτονіки часточок, вогнищева дисконкомплексція балкової орієнтації гепатоцитів за рахунок дистрофії, перичелюлярного набряку та некрозу клітин паренхіми (рис. 2).

Для даної моделі гепатиту характерна білкова гідропічна дистрофія, навіть дифузного характеру, з розвитком коліквацийного некрозу. Клітини збільшені в об'ємі внаслідок утворення прозорих вакуолей у цитоплазмі. Контури клітин не завжди чіткі, часто ущільнені та деформовані. Позаклітинний матрикс іноді забруднений фрагментами некротизованих клітин. Гепатоцити місцями нагадують «перисті» клітини, коли у значно набряклих клітинах у цитоплазмі відслідковуються глибокі

або ниткоподібні еозинofilні маси з орієнтацією від ядра до зовнішньої мембрани. Подібні зміни гепатоцитів описані при медикаментозних гепатитах у людей [3]. Серед подібно змінених гепатоцитів печінки щурів трапляються такі, у яких цитоплазма гомогенна, інтенсивно еозинofilна, а ядра гіперхромні, пікнотизовані, що ми розцінювали як ознаки патогенно індукованого апоптозу (рис. 3).

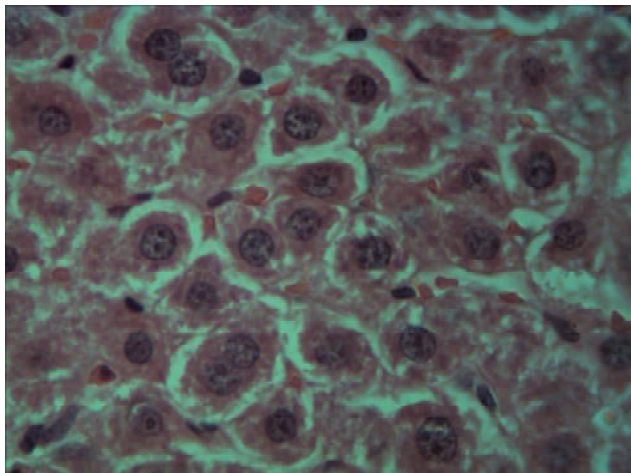


Рис. 2. Печінка статевонезрілого щура при ХМГ. Перичелюлярний набряк та некроз клітин паренхіми. Гематоксилін-еозин x 400.

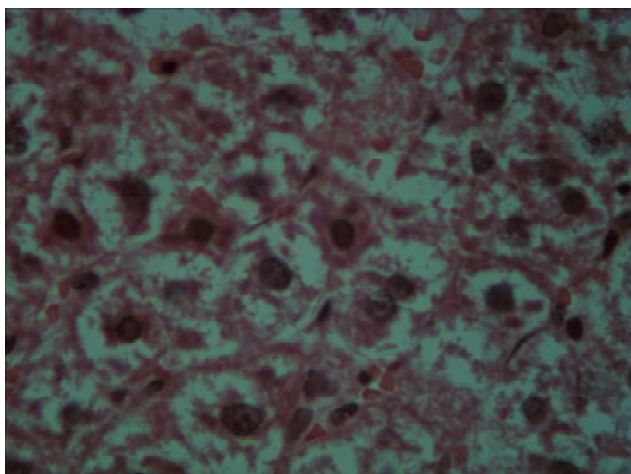


Рис. 3. Печінка статевонезрілого щура при ХМГ. «Перисті» клітини, еозинofilні апоптичні тільця Каунсільмена. Гематоксилін-еозин x 400.

В окремих випадках балонна білкова дистрофія поєднувалась з моноцелюлярним (дифузним) некрозом гепатоцитів і спричиняла розвиток великих осередків колапсу строми, що слугувало предиктором для формування масивних сполучнотканинних септ. Особливістю була невиразна запальна інфільтрація як в портальних трактах, так і у центрі часточок.

Практично у всіх випадках у печінці статевонезрілих щурів із модельованим медикаментозним гепатитом визначались ознаки хронізації про-

цесу. Так, в центрі часточок визначались круглої форми (рис. 4) та дифузні запальні інфільтрати з ознаками кілінгу дистрофічно та апоптично змінених гепатоцитів.

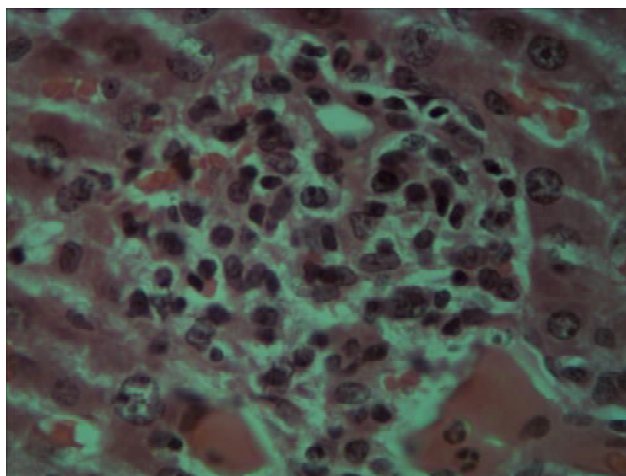


Рис. 4. Печінка статевонезрілого щура при ХМГ. Інфільтрат круглої форми із ознаками кілінгу дистрофічно та апоптично змінених гепатоцитів. Гематоксилін-еозин x 400.

Для розробленої нами рифампіцин-ізоніазидової моделі медикаментозного гепатиту у статевонезрілих щурів характерним є нерівномірне і різного ступеня вираження порушення кровообігу печінки, зумовлене запаленням і тромбозом окремих вен. Виявляються вогнища значного розширення просвіту синусоїдів кров'ю з ознаками адгезії та складжу еритроцитів (рис. 5).

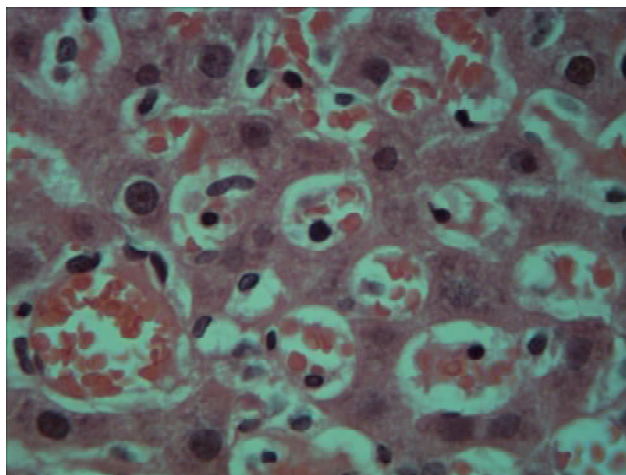


Рис. 5. Печінка статевонезрілого щура із ХМГ. Вогнища розширення просвіту синусоїдів кров'ю з ознаками адгезії та складжу еритроцитів, значна інфільтрація стінки мононуклеарами. Гематоксилін-еозин x 400.

Балки гепатоцитів, які розміщені між розширеними синусоїдами, іноді атрофовані, а перисинусоїдальні простори не визначаються. Має місце набухання і гемосидероз клітин Купфера, а також холестаза у жовчних капілярах. У деяких гілках

портальної вени виявляється стаз крові та значна інфільтрація стінки мононуклеарами на фоні загальної запальної інфільтрації портального тракту (рис.5). Подібні зміни визначаються і в окремих центральних та термінальних печінкових венах. Трапляються вени заповнені лише вакуолізованою плазмою крові (рис. 6).

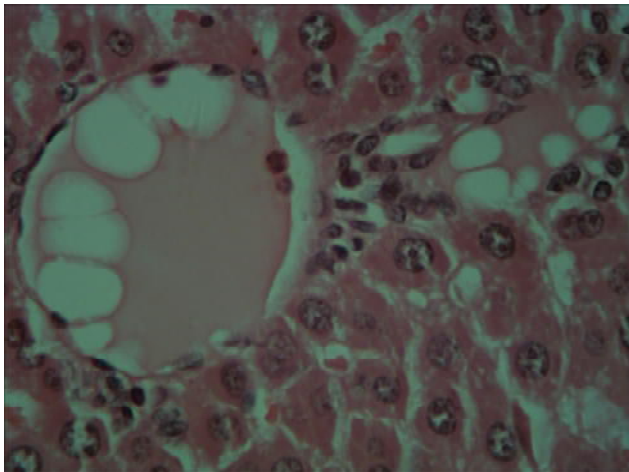


Рис. 6. Печінка статевонезрілого щура із ХМГ. Заповнення вен вакуолізованою плазмою крові. Гематоксилін-еозин x 400.

Крім холестазу у внутрішньочасточкових жовчних дуктулах і в просвітах розширених жовчних проток порталних трактів виявляється згущення жовчі, особливо при наявності значної запальної інфільтрації.

Поряд з патологічними змінами альтеративного та запального характеру в печінці тварин із модельованим ХМГ виявляються і процеси регенерації, що підтверджується наявністю численних (до 5 і більше при збільшенні x 400) двоядерних гепатоцитів, переважно в перипортальних ділянках часточок, де зазвичай і депонуються камбіальні клітини. Спостерігається активне компенсаторне збільшення жовчних проток у перипортальних трактах та в новоутворених сполучнотканинних септах.

Хронічний перебіг змодельованого ХМГ підтверджується наявністю непрямих ознак цирозу печінки: зменшенням відстані між центральними венами та їх кількісною перевагою, порівняно з порталними трактами, збільшенням кількості поліплоїдних гепатоцитів (рис. 7).

Прямими показниками розвитку цирозу печінки є склероз та розгалуження порталних трактів з формуванням вузлів-регенератів. Особливістю у статевонезрілих щурів є дисконфлексія балкової орієнтації гепатоцитів та порушення радіального напрямку балок. Морфологічним маркером цирозу печінки є не тільки мультиплікація сполучнотканинних септ, а й значне розширення порталних

них шляхів за рахунок вираженої інфільтрації мононуклеарами, яка місцями проникає всередину часточок і не має чіткої межі, зменшення відстані між центральними венами та їх кількісною перевагою порівняно з порталними трактами, збільшенням кількості поліплоїдних гепатоцитів (рис. 8).

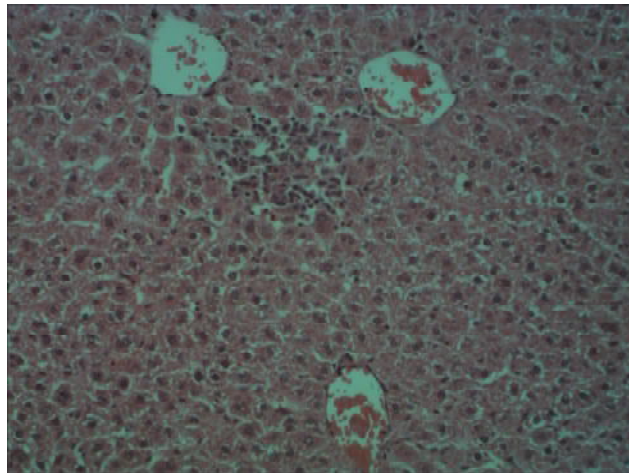


Рис. 7. Печінка статевонезрілого щура із ХМГ. Зменшення відстані між центральними венами, переважання їх кількості над порталними трактами, поліплоїдія гепатоцитів. Гематоксилін-еозин x 200.

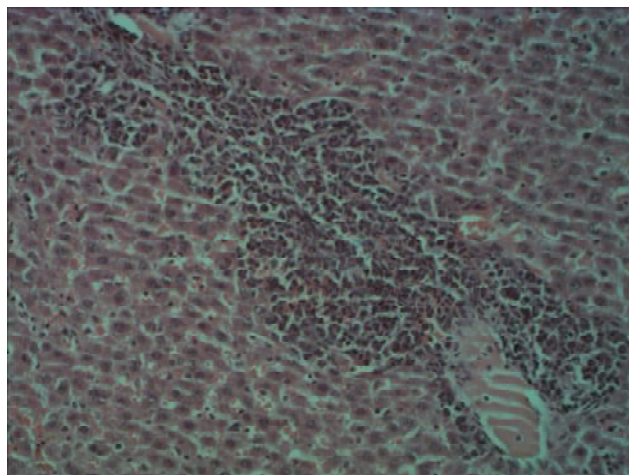


Рис. 8. Печінка статевонезрілого щура із ХМГ. Збільшення кількості сполучнотканинних септ, розширення порталних шляхів. Гематоксилін-еозин x 200.

Висновок. Створена модель хронічного рифампіцин-ізоніазид індукованого гепатиту у статевонезрілих щурів є адекватною для експериментального вивчення токсичних медикаментозних гепатитів з урахуванням вікових особливостей органа.

Перспективи подальших досліджень.

Виявлені зміни в подальшому потребують вибору адекватних лікувальних засобів для патогенетичної корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Шве́ц Н. И. Лекарственные поражения печени, связанные с приемом антибиотиков / Н. И. Шве́ц, Т. М. Бенца // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 3. – С. 43–49.
2. Шульпекова Ю. О. Лекарственные поражения печени / Ю. О. Шульпекова // Врач. – 2010. – № 7. – С. 13–18.
3. Логинов А. С. Клиническая морфология печени / А. С. Логинов, Л. И. Аруин – М., 1985. – 240 с.
4. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure / K. F. Murray, N. Hadzic, S. Wirth [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2008. – Vol. 47(4) – P. 395–405.
5. Abdullah S. Potentiation of isoniazid – induced liver toxicity by rifampicin in a combinational therapy of antitubercular drugs (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) in Wistar rats: a toxicity profile study / S. Abdullah, R. Kamal // Hepatology Research. – 2007. – Vol. 37, № 10. – P. 845–853.

MORPHOLOGICAL CRITERIA OF CHRONIC DRUG RIFAMPICIN-ISONIAZID-INDUCED HEPATITIS IN MATURE RATS

©N. A. Rykalo, O. Yu. Huminska, O. V. Androshchuk

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

SUMMARY. The article presents the morphological changes in the liver of imature rats after administration of 86 mg/kg rifampicin and of 50 mg/kg isoniazid for 29 days.

KEY WORDS: model, medical hepatitis mature rats, rifampicin, isoniazid.