

## ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ «КВЕРТИНУ» ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕПАТИТУ У СТАТЕВОНЕЗРІЛИХ ЩУРІВ

©О. Ю. Гумінська, Н. А. Рикало

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

РЕЗЮМЕ. У статті представлені дані щодо ефективності застосування «Квертину» при хронічному медикаментозному гепатиті у статевонезрілих щурів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: «Квертин», «Антраль», хронічний медикаментозний гепатит, статевонезрілі щури.

**Вступ.** Проблема ятрогенної гепатотоксичності актуальна в сучасній гематології, оскільки частота медикаментозних гепатитів невпинно зростає, що спонукає до пошуку нових напрямків патогенетичної корекції [1].

В останні роки особливу увагу дослідників привернула можливість використання «Квертину» для лікування гепатобілярних захворювань [2]. В основі досліджень гепатопротекторних властивостей кверцетину лежать дані про його потужні антиоксидантні та протизапальні властивості, виявлені в експериментах *in vitro* та *in vivo*.

В патогенезі медикаментозних ушкоджень печінки значна роль належить окисному стресу, порушенню енергозабезпечення клітин, активації апоптозу, вибуху прозапальних цитокінів. Така багаторівневість патогенезу ураження печінки потребує використання препаратів, що діють на різні рівні та структури, тому перспективність впровадження біофлавоноїдів, як поліпрепаратів, у якості гепатопротекторів виправдана, зокрема і через те, що вони мають дуже низьку токсичність та високий ступінь терапевтичної безпеки, що, безперечно, важливо при лікуванні патології печінки у дітей [3].

**Матеріал і методи дослідження.** Експериментальне дослідження по відтворенню моделі хронічного медикаментозного рифампіцин-ізоніазид індукованого гепатиту виконано на 80 статевонезрілих нелінійних білих щурах-самцях віком 1 міс. з початковою вагою 50–55 г.

Усі експерименти проводили з дотриманням «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), узгоджених 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 [4]. З метою патогенетичної корекції статевонезрілим щурам вводили інтрагастрально «Квертин» ЗАТ НВЦ «Боргсгаївський ХВЗ» (діюча речовина – кверцетин), у дозі

75 мг/кг, у якості референсного препарату застосовано класичний гепатопротектор – «Антраль» у дозі 8 мг/кг (виробництва ВАТ «Фармак», Україна).

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 гематоксилином-еозином, досліджували за допомогою мікроскопа Olympus BX 41.

**Результати та обговорення.** У статевонезрілих щурів з хронічним медикаментозним гепатитом (ХМГ), які з метою патогенетичної корекції отримували «Квертин», при гістологічному дослідженні печінки виявлено ряд структурних відмінностей, порівняно із нелікованими тваринами. По-перше, у всіх тварин менш виражена білково-гідропічна дистрофія (рис. 1). Вакуолізація гепатоцитів типу «пір'ястих» клітин визначалась вогнищево [5]. У окремих тварин переважала білково-зерниста дистрофія.

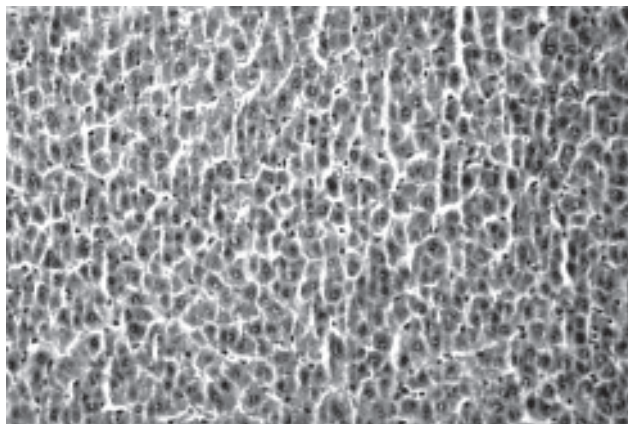


Рис. 1. Печінка статевонезрілого щура із ХМГ, корекція «Квертином». Балкова орієнтація гепатоцитів відновлена частково. Гематоксилін-еозин x 200.

У тварин, яким вводили «Антраль», глибина та розповсюдженість білково-гідропічної, місцями «балонної» дистрофії та вогнищ некрозу значно менша, ніж у тварин з медикаментозно індукованим ураженням печінки, але патологічні зміни глибші та поширеніші, ніж у тканині печінки тварин, яким вводили «Квертин» (рис. 2).

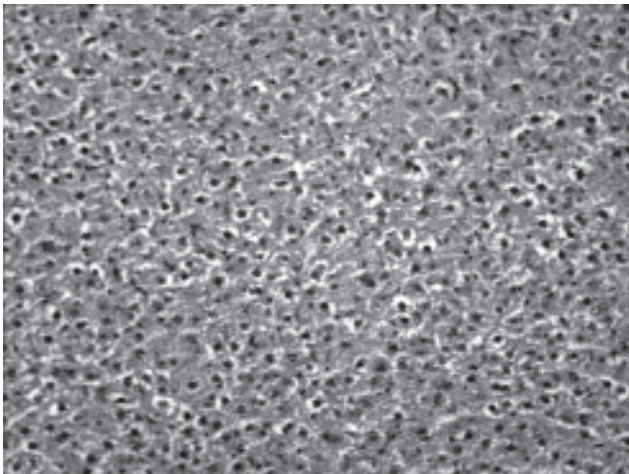


Рис. 2. Печінка статевонезрілого щура із ХМГ, корекція «Антралем». Поширена білково-гідропічна дистрофія. Гематоксилін-еозин x 200.

Гепатоцити щурів, які отримували «Квертин», через дистрофію не завжди мали чіткі контури, спостерігались фокальні некрози у центральних ділянках часточок. В осередках некрозу та поблизу них визначається значна поліплоїдія ядер гепатоцитів та гіпертрофія гепатоцитів (рис. 3), що вказує на посилення стійкості клітин до гепатотоксичного впливу та збереження функції.

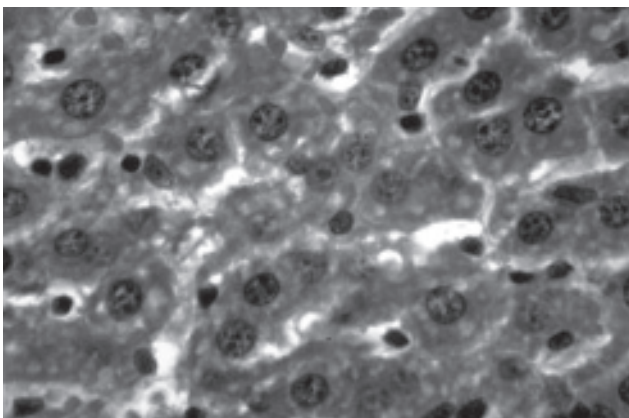


Рис. 3. Печінка статевонезрілого щура із ХМГ, корекція «Квертином». Поліплоїдія ядер та гіпертрофія гепатоцитів навколо дрібних фокусів некрозу. Гематоксилін-еозин x 400.

Серед поліплоїдних гепатоцитів траплялись численні (2–3 в полі зору) двоядерні гепатоцити в перипортальних зонах часточок на тлі помірної запальної інфільтрації та проліферації жовчних проток в портальному тракті, що свідчить на користь інтенсифікації процесів регенерації.

У щурів, які отримували «Квертин», спостерігали ознаки патогенно індукованого апоптозу гепатоцитів, але ступінь апоптозу значно був нижчий, ніж у тварин контрольної групи та групи тварин, що отримували «Антраль». Активної проліферації клітин Купфера дифузного характеру не спостерігали.

У тканинах печінки щурів, які з метою корекції ХМГ отримували «Антраль», виявляються поширені осередки «пір'ястих» гепатоцитів, що характерні для медикаментозних гепатитів. Названі гепатоцити значно збільшені в об'ємі, зовнішня мембрана потовщена, не завжди чітко контурована через звуження та забруднення позаклітинного матриксу білковими еозинофільними масами. У тканинах печінки трапляються обмежені вогнища некрозу з крововиливами, які інфільтровані переважно макрофагами, що оточують некротизовані гепатоцити, серед яких є навантажені гемосидерином (рис. 4).

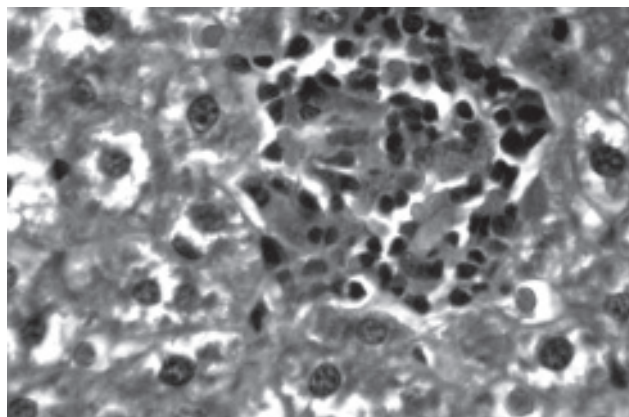


Рис. 4. Печінка статевонезрілого щура із ХМГ, корекція «Антралем». Серед «пір'ястих» гепатоцитів ділянка некрозу з крововиливом та макрофагальною інфільтрацією. Гематоксилін-еозин x 200.

Привертають увагу ознаки помірного холестазу, що проявляється нерівномірним розширенням просвіту жовчних дуктул та їх зближенням, посиленою проліферацією жовчних проток всередині та по периферії часточок, що супроводжуються запальною мононуклеарною інфільтрацією та проліферацією фібробластів. Інфільтрати нечисленні, з чіткими контурами, лише деякі із них мали неглибокі відгалуження всередину часточок, спостерігались в портальних трактах (рис. 5).

За численністю, поширеністю та клітинним складом інфільтратів можна відзначити помірну, в порівнянні з контрольною групою, імунну активність.

У тканині печінки тварин, які з метою корекції ХМГ отримували «Антраль», виявлено обмежені запальні інфільтрати у портальних шляхах, вогнищеві розширення їх за рахунок периваскулярного та перидуктального склерозу (рис. 6). Гістологічно констатовано наявність місцями досить грубих порто-портальних сполучнотканинних септ. Подібних змін у тканині печінки щурів, яким вводили «Квертин», не виявлено.

Вищенаведене засвідчує, що застосування «Квертину» при ХМГ у статевонезрілих щурів проявляє виражену позитивну дію.

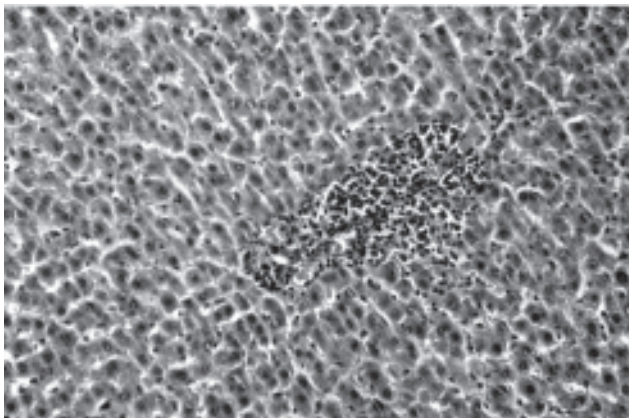


Рис. 5. Печінка статевонезрілого щура із ХМГ, корекція «Квертином». Вогнищеве розширення портального шляху за рахунок мононуклеарної запальної інфільтрації. Гематоксилін-еозин x 200.

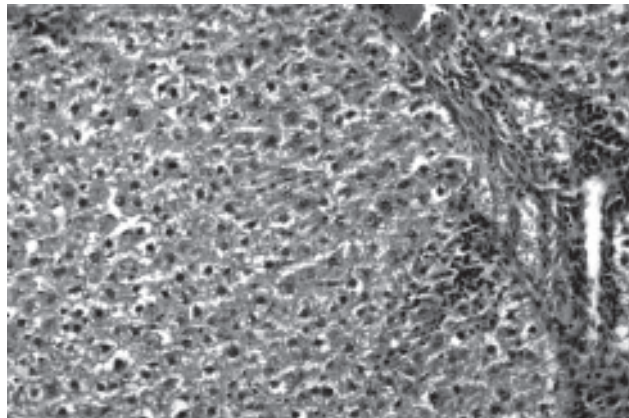


Рис 6. Печінка статевонезрілого щура із ХМГ, корекція «Антралем». Розширення і ущільнення портальних трактів внаслідок склерозу. Гематоксилін-еозин x 100.

**Висновки.** 1. «Квертин» зменшує виразність та поширеність гідропічної дистрофії. 2. Спостерігається виразне пригнічення імунного цитолізу гепатоцитів, тобто зменшення активного кілінгу гепатоцитів у групі тварин, яким вводили «Квертин». 3. Запальні інфільтрати при застосуванні «Квертину» траплялися значно рідше і мали обмежений характер, порівняно з референсною групою. 4. Склеротичних змін тканин печінки статевонезрілих щурів з ХМГ при застосуванні «Квертину» не виявлено.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Шульпекова Ю. О. Лекарственные поражения печени / Ю. О. Шульпекова // Врач. – 2010. – № 1. – С. 13–18.
2. Доркина Е. Г. Гепатопротекторные свойства флавоноидов (фармакодинамика и перспективы клинического изучения): автореферат диссертации доктора биол. наук / Е. Г. Доркина. – М., 2010. – С. 57.
3. Мороз В. М. Експериментальне обґрунтування патогенетичної терапії хронічної патології печінки / В. М. Мороз, Н. А. Рикало // Вісник морфології. – 2010. –

**Перспективи подальших досліджень.** «Квертин» як гепатопротектор є досить перспективним препаратом, оскільки має різнобічні фармакологічні ефекти, що дають змогу вплинути на різні ланки патогенезу ХМГ та мінімізувати поліпрагматичні підходи у терапії даної патології, покращити комплаєнс з пацієнтом, зважаючи на природне походження даного препарату.

- № 16 (2). – С. 236–241.

4. Патент № 77270 України, МПК (2013) G09B 23/28. Спосіб моделювання токсичного медикаментозного гепатиту у статевонезрілих щурів / Н. А. Рикало, О. Ю. Гумінська; власник Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова. – № u2012 08154; заявл. 03.07.2012; опубл. 11.02.2013, Бюл. № 3.

5. Логинов А. С. Клиническая морфология печени / А. С. Логинов, Л. И. Аруин. – 1985.

## PROSPECTS OF “QUERTIN” USE UNDER CONDITIONS OF CHRONIC DRUG HEPATITIS IN IMMATURE RATS

©O. Yu. Huminska, N. A. Rykalo

Vinnitsia National Medical University by M. I. Pyrohov

**SUMMARY.** The article presents data of the «Quertin» using with hepatoprotective purpose in chronic drug-induced hepatitis in immature rats.

**KEY WORDS:** «Quertin», «Antral», chronic drug hepatitis, immature rats.