

УДК 615.038:616.36-008.5-092.9

**ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ АМИДОФОСФАТА ЦИТИЗИНА
НА СТРУКТУРУ И ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ**

Г.Б. Дуанбекова, Ж.Б. Абишев, М.Т. Бодеев, Е. Аяган, М.Ж. Карынбаева

Рассматриваются вопросы влияния нового фармакологического соединения на печень при экспериментальной механической желтухе. Установлена гепатопротекторная активность соединения в эксперименте.

Ключевые слова: амидофосфата цитизина; желтуха; эксперимент; структура; функции.

**INFLUENCE OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AMIDOPHOSPHATE CYTISINE
ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE LIVER IN EXPERIMENTAL
OBSTRUCTIVE JAUNDICE**

G.B. Duanbekova, J.B. Abishev, M.T. Bodeyev, Ye. Ayagan, M.Zh. Karynbayeva

This article discusses the impact of the new pharmacological compounds in the liver in experimental obstructive jaundice. It is established, the hepatoprotective activity of the compound in the experiment.

Keywords: amidophosphate cytosine; jaundice; experiment; structure; functions.

Актуальность. Заболевания гепатобилиарной системы имеет не только медицинский характер, но и ярко выраженный социально-экономический аспект, так как эти заболевания приводят к длительной потере трудоспособности, имеют высокий процент инвалидизации и смертности. На этом фоне необходимость разработки методов профилактики, лечения заболеваний печени и желчных путей и поиск новых фармакологических соединений с гепатопротекторной активностью является очевидной, и эту задачу можно считать актуальной для современной медицины.

Материал и методы исследования. Механическая желтуха вызывалась путем пересечения между двумя лигатурами под эфирным наркозом супрадуаденального отдела холедоха. Сразу после перевязки и в течение недели опытной группе крыс вводили в/б – АФЦ в дозе 100 мг/кг, крысам группы сравнения – эссенциале в дозе 50 мг/кг, крысам контрольной группы – физраствор, эквивалентное количество, группе интактных крыс – без введения препаратов вскрывали брюшную полость и накладывали швы. Желчсекреторную и желчевыделительную функции печени у крыс оценивали по общепринятой методике. Под эфирным наркозом крысам произведено вскрытие брюшной полости.

Общий желчный проток перевязан, в него вставлен пластиковый катетер. Катетер зафиксирован и выведен наружу. На кожу и мышечные слои наложены швы.

О функциональном состоянии печени судили по скорости выделения желчи, в мг/мин на 100 г массы животного, и общему количеству выделенной желчи за каждый час, в сумме за 5 часов наблюдения в мг на 100 г массы. [1–3].

Результаты и обсуждение. При моделировании механической желтухи развивается токсический гепатит с выраженным холестазом, который на 5–6-е сутки приводит к гибели 8 крыс: в контрольной группе – 3-х крыс, леченной эссенциале – 3-х крыс и получавшей амидофосфат цитизина (АФЦ) – 1 крысы [4, 5] (рисунок 1).

Во время проведения эксперимента у крыс были выражены признаки интоксикации: жажда, отсутствие аппетита, малоподвижность. Крысы не реагировали на внешние раздражители. Шерсть у крыс взъерошена, мокрая. Кожа ушей, лапок и хвоста, слизистая оболочка языка пожелтели на 1-е сутки, в дальнейшем окраска становилась более интенсивной. Моча потемнела, стул стал ахолическим на 2-е сутки. В течение всего эксперимента у крыс было мало мочи.

Таблица 1 – Биохимические показатели крови крыс при механической желтухе

Показатели	Интактная группа	Контрольная группа	Опытная группа	Группа сравнения
АлТ, ммоль/л	127,8 ± 12,1	13,80 ± 86,3*	791,6 ± 152,95**	806,8 ± 226,9***
АсТ, ммоль/л	93,4 ± 8,7	819,8 ± 92,74	486,6 ± 66,22	600 ± 71,32
Общ. белок, г/100 мл	55,8 ± 2,18	72,52 ± 2,4	71,3 ± 3,32	63,2 ± 2,92
Щел. фосф., усл. ед.	92,3 ± 7,8	1036 ± 40,46*	406,8 ± 37,96**	294,1 ± 31,3
О. билируб., Мк/моль/л	8,7 ± 0,24	186,7 ± 21,5*	54,34 ± 2,4**	19,4 ± 14,6***

Примечание. При $P < 0,05$ между контрольной и опытной – **; между интактной и контрольной – *; между опытной и сравнения – ***.

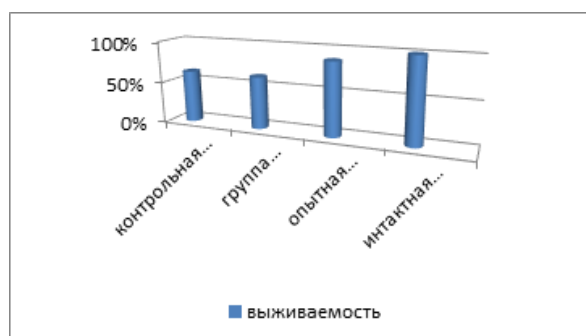


Рисунок 1 – Выживаемость крыс при экспериментальной механической желтухе

При механической желтухе также наблюдается цитолитический синдром, проявляющийся в нарушении целостности и проницаемости мембран и выхода внутриклеточного содержимого.

Об этом свидетельствует повышение активности АлТ – в 11 раз, АсТ – в 9 раз, О.бил – в 20 раз, ЩФ – в 9 раз, по сравнению с интактной группой. Использование эссенциале приводит к значительному уменьшению синдромов цитолиза: АлТ-и АсТ-активность сыворотки крови уменьшаются на 42 и 27 %, соответственно, ЩФ – 71 %, О.бил – 90 %.

Введение АФЦ также снижает активность АлТ, АСТ – на 42 и 64 %, соответственно, О.бил – на 70 %, ЩФ – 60 % (таблица 1).

Морфологически у крыс контрольной группы при экспериментальной механической желтухе в ткани печени наблюдались “желчные инфаркты”, выраженные воспалительные реакции, нарушения микроциркуляции, развивалась цирротическая трансформация печеночной ткани.

У крыс, получавших АФЦ, в отличие от животных группы сравнения и контрольной группы, крысы в течение всего эксперимента были активными, бегали по клетке, аппетит был снижен незначительно, крысы активно пили. Шерсть чистая, белая, гладкая, мокрая. Желтушное окрашивание кожных покровов и слизистых оболочек начало проявляется на 3-и сутки, кал серо-желтого цве-

та. В течение всего эксперимента крысы выделяли большое количество мочи.

При макроскопическом исследовании, после выведения крыс опытной группы из эксперимента, желтушное прокрашивание внутренних органов оказалось менее выражено, чем у крыс группы сравнения. Печень и почки увеличены в размерах, эластической консистенции, поверхность печени неравномерно зернистая. С поверхности и на разрезе ткань печени коричнево-желтого цвета, единичные, небольших размеров очаги желчных некрозов.

При ультрамикроскопическом исследовании ядра гепатоцитов имели ровные, слегка волнистые или фестончато-изрезанные контуры ядерной оболочки. С увеличением доли гранулярного компонента увеличивались размеры ядрышка. Перинуклеарное пространство было узкое. В цитоплазме располагались длинные, слегка расширенные каналцы ГЭР, снабженные фиксированными рибосомами. Отмечена гиперплазия пластинчатого и везикулярного элементов комплекса Гольджи. Возле ядра и по периферии цитоплазмы располагались целые “поля” гиперплазированных везикул АГЭР и электронно-плотных розеток гликогена.

Несмотря на некроз отдельных печеночных клеток, большинство гепатоцитов характеризовались ультраструктурными признаками восстановления белкового и углеводного обмена. Развивались выраженные внутриклеточные регенераторные процессы, обеспечивающиеся высоким уровнем окислительного фосфорилирования в митохондриях конденсированного типа.

При микроскопическом исследовании ткани печени крыс опытной группы, в отличие от группы сравнения, признаки цирротической перестройки выражены слабее. Проллиферирующие холангиолы и грануляционная ткань вокруг них распространяются в печеночную дольку. Воспалительные и склеротические процессы выражены слабее. В печеночных дольках гепатоциты по периферии долек и псевдодлек с признаками эозинофильной дистрофии. Некротизированные участки имели

четкую форму, хорошо отграничены от неизменной ткани. При гистохимическом исследовании, в отличие от данных группы сравнения, увеличивается количество гликогенсодержащих гепатоцитов по периферии и в центре долек, однако этот параметр не достигает показателей интактной группы. Активность СДГ и ЛДГ повышается на периферии и в центре долек. Активность Гл-6-ФДГ умеренно выражена во всех отделах печеночной дольки. Активность ЩФ выражена в эпителии пролиферирующих холангиол.

При морфометрическом исследовании отмечалось достоверное уменьшение объемной доли желчных некрозов, дистрофированных клеток, достоверное увеличение объема центральной вены и количества двуядерных клеток по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, при лечении экспериментальной желтухи АФЦ в ткани печени крыс слабо выражены дистрофические и некротические изменения гепатоцитов, выражена репаративная возможность гепатоцитов и эпителия желчевыводящих путей, по сравнению с двумя предшествующими группами. Разницу поражения печени можно объ-

яснить защитой клеток печени АФЦ от повреждения и обеспечением хорошей компенсаторно-приспособительной реакцией организма.

Литература

1. Блюгер А.Ф. Практическая гепатология / А.Ф. Блюгер, И.Н. Новицкий. Рига: Звайгзне, 1984. 405 с.
2. Блюгер А.Ф. Моделирование патологических процессов в печени / А.Ф. Блюгер, О.Я. Карташова // Экспериментальная патология в печени. Рига, 1983. С. 7–16.
3. Горштейн Э.С. Экспериментальная патология печени / Э.С. Горштейн, А.Я. Майоре, Н.А. Макарова. Рига, 1983. С. 168.
4. Дуанбекова Г.Б. Гепатопротекторное действие амидофосфоната цитизина при экспериментальной интоксикации CCl_4 / Г.Б. Дуанбекова // Медицина и экология. 1997. № 2. С. 71–76.
5. Дуанбекова Г.Б. Нарушения окислительного метаболизма при экспериментальных токсических гепатопатиях и их коррекция / Г.Б. Дуанбекова, Е.А. Алимбаев // Медицина и экология. 1999. № 2. С. 66–71.