

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Мороз В.М., Рикало Н.А.

УДК: 616.092:615.9:616.36-002-099

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПЕЧІНКИ

Мороз В.М., Рикало Н.А.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

Резюме. На моделі хронічного токсичного гепатиту у статевонезрілих щурів вивчені гепатопротекторні властивості антралю та дарсілу. Антиоксидантна, антихолестатична та антицитолітична дія препарату "Антраль" перевищують аналогічні ефекти препарату порівняння "Дарсіл". Білковосинтезуюча функція печінки швидше відновлюється при застосуванні Дарсілу.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, статевонезрілі щурі, Антраль, Дарсіл, ефективність.

Вступ

Останні роки характеризуються збільшенням кількості дітей із хронічною патологією печінки [Денисова, 2009]. Особливо актуальною проблемою сьогодення стала проблема адекватної терапії хронічних гепатитів, фіброзу та цирозу печінки [Бабак, 2009]. Основне місце серед засобів патогенетичного лікування даної патології посідають гепатопротектори [Наказ МОЗ України №471 від 10 вересня 2007 року]. Це група фармакологічних препаратів, які підвищують стійкість печінки до патологічних впливів та сприяють відновленню її функції при різних за етіологією і патогенезом ушкодженнях. За даними фармакомаркетингових досліджень, ця група препаратів у світі представлена 293 торговими марками. Препарати гепатопротекторної дії є одними з найбільш призначуваних фармакологічних засобів в Україні [Дрогвоз, 2003; Денисова, 2006; Лук'янова, Родіонов, 2007]. Незважаючи на величезний арсенал сучасних гепатопротекторів, питання вибору найбільш ефективного, особливо в педіатричній практиці, коли є необхідність урахування крім домінуючого механізму ураження печінки особливостей віку пацієнта, залишається невирішеним [Денисова, 2006; Лук'янова, Родіонов, 2007].

Нашу увагу привернули два вітчизняні гепатопротектори: антраль та дарсіл, які дозволені для застосування в педіатричній практиці і, за літературними даними, впливають на різні патогенетичні ланки відновлення ушкодженої тканини печінки [Стефанов 2001; Фролов та ін., 2002; Торхова, 2003; Бородіна та ін., 2004; Коваленко, 2006].

Антраль - гепатопротектор, розроблений на основі координаційного сполучення алюмінію з амінокарбонною кислотою [Торхова, 2003]. Він володіє протизапальною, знеболюючою, жарознижуючою, імуномодуючою, протівірусною, мембраностабілізуючою, антиоксидантною та дезінтоксикаційною активністю щодо вірусів гепатиту А, В та Е. Клінічно доведено, що препарат нормалізує вміст білірубину, γ -глобулінів, холестерину в крові, протромбіновий індекс, активність трансаміназ та лужної фосфатази [Стефанов, 2001; Торхова,

2003]. За результатами доклінічних досліджень встановлено, що антраль в умовах гострого, підгострого та хронічного ураження печінки різними ксенобіотиками сприяє ослабленню негативних наслідків їх дії, активує репаративні процеси, що підтверджується нормалізацією біохімічних та морфологічних показників, що відображають структурно-функціональний стан органу як у дорослих, так і у статевонезрілих тварин. За даними експериментаторів у препараті відсутні імунотоксична, місцевоподразнююча, алергенна, улцерогенна, ембріотоксична, тератогенна дії та кумулятивні властивості [Стефанов, 2001; Торхова, 2003; Коваленко, 2006].

Дія дарсілу обумовлена діючою речовиною сілімарином - субстанцією з насіння Розторопші плямистої, яка представляє суміш трьох основних ізомерних сполук - сілібініну, сілікрістіну і сілідіаніну, найбільшою гепатопротектором дією з яких володіє сілібінін [Гоникман, 2000]. Біологічні компоненти сілімарину зв'язують вільні радикали в печінці, значно зменшують активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у мембранах гепатоцитів, чим перешкоджають руйнуванню клітинних структур і сприяють їх зміцненню. Складові дарсілу специфічно стимулюють РНК-полімеразу та активізують синтез структурних і функціональних білків і фосфоліпідів в ушкоджених гепатоцитах. Вони запобігають виходу внутрішньоклітинних компонентів (трансаміназ) і прискорюють регенерацію клітин печінки, а також гальмують проникнення в гепатоцити деяких отрут [Коваленко, 2006]. Протягом останніх років виявлені протифібротичні властивості сілімарину. Доведено, що антифібротичний ефект забезпечується впливом на TGF- β і експресію генів матриксу на зірчастих клітинах [Коваленко, 2006; Івашкин і др., 2009; Роулоп, 2000].

Таким чином, завдяки антиоксидантним властивостям дарсілу, його фармакологічна дія базується на таких біологічних ефектах: мембраностабілізуючому, протизапальному і метаболічному (антитоксичному) [Гоникман, 2000; Коваленко, 2006; Дрогвоз, 2008].

Мета дослідження: у порівняльному аспекті вивчити гепатопротекторні властивості антралю та дарсілу на

моделі хронічного токсичного гепатиту у статевонезрілих шурів.

Матеріали та методи

Експерименти проводили на 80 статевонезрілих щурах-самцях лінії Вістар з початковою масою 50-60г, яких утримували у віварії ВНМУ за загальноприйнятими правилами. Експериментальні групи формували методом випадкової вибірки з урахуванням віку та маси тіла тварин.

Тварини були розділені на 4 піддослідні групи. Хронічний токсичний гепатит (ХТГ) викликали у 60 шурів за розробленою нами методикою шляхом інтрагастрального введення ССІ4 та етанолу протягом 60 днів [Рикало та ін., 2009]. Експериментальна модель адаптована до особливостей дитячого віку [Стефанов, 2001]. Щурі першої групи (20 тварин) із ХТГ не отримували лікування. Тваринам другої та третьої груп (по 20 шурів у кожній) протягом усього терміну експерименту перорально у лікувальному режимі вводили антраль та дарсіл в дозі ЕД50 (антраль - 8 мг/кг) та ЕД30 (дарсіл - 25 мг/кг) [Дроговоз и др., 1998]. До четвертої групи увійшло 20 інтактних шурів (контроль). При проведенні експерименту щодня спостерігали за поведінкою, загальним станом тварин, споживанням корму і води, щотижня визначали масу тіла.

Після завершення терміну експерименту тварин у умовах евтаназії деканітували і проводили забір крові та печінки для біохімічного та гістологічного дослідження. Шматочки тканини печінки фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і проводили через батарею спиртів з наступним заключенням в парафін за загальноприйнятою методикою. Парафінові зрізи тканини печінки фарбували гематоксилін-еозином та за Ван Гізон.

У зв'язку з тим, що поняття "гепатопротекторна дія" є комплексним і об'єднує в себе різні фармакологічні ефекти, нами проводився комплекс біохімічних та морфологічних досліджень. Про ефективність досліджуваних препаратів судили за біохімічними показниками, які відображають білковосинтетичну функцію печінки, наявність синдрому цитолізу та холестази, стан ПОЛ, ліпідний обмін. Так у сироватці крові експериментальних тварин визначали вміст загального білку, альбуміну, АЛТ, АСТ, тимолової проби, рівень загального, прямого та непрямого білірубину, лужної фосфатази (ЛФ), β -ліпопротеїдів та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) на біохімічному аналізаторі "Vital Microlab 300" (США), з використанням реактивів фірми "Pointe Scientific Inc" (США).

Стан ПОЛ визначали за рівнем малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [Владимиров, 1972].

Статистичний аналіз одержаних результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel. Використовували метод варіаційного аналізу з визначенням середньої арифметичної (М) та середньої похибки (m). Різницю середніх величин вважали достовірною при критерії Стюдента ($p < 0,05$).

Результати. Обговорення

Адекватність моделі ХТГ з використанням ССІ4 та етанолу підтверджується наявністю у сироватці крові нелікованих тварин суттєвого зниження вмісту загального білка на 15%, альбумінів на 28,2%, достовірного зменшення А/Г індексу на 42,9%, а також підвищення тимолової проби у 2,4 рази. Істотно порушувався ліпідний обмін і біотрансформація гемоглобіну. Так кількість β -ліпопротеїдів у сироватці крові збільшувалася на 13,2%, загального білірубину на 50,2%, прямого - на 43,1%. Про значне ушкодження паренхіми печінки свідчить підвищення активності АЛТ у 4 рази, АСТ - у 1,7 рази, ГГТП - у 2,1 рази, ЛФ - у 1,54 рази. Факт наявності у ССІ4 прооксидантних властивостей ми підтверджуємо виявленням накопиченням у сироватці крові продуктів ПОЛ: вміст МДА збільшувався на 35,3% (табл. 1).

Введення тваринам із ХТГ антралю та дарсілу значно покращило функціональний стан печінки, що проявилось у зниженні інтенсивності цитолітичних, холестатичних та вільнорадикальних проявів ушкодження

Таблиця 1. Характеристика біохімічних показників синдрому цитолізу у статевонезрілих шурів в залежності від застосованого гепатопротектора.

Показники	Групи тварин			
	Контроль	Неліковані	Антраль	Дарсіл
	M±m	M±m	M±m	M±m
Загальний білок, г/л	60,71±1,26	51,64±0,40*	60,41±0,88*	57,62±2,12**
Альбумін, г/л	46,63±1,26	33,54±0,87*	38,0±2,40*	41,30±2,41**
Глобулін, г/л	14,09±0,94	18,10±0,90*	21,33±2,93*	16,32±1,23
А/Г	3,31±0,25	1,98±0,14*	2,29±0,47	2,74±0,31*
Тимолова проба, у.о.	0,51±0,07	1,24±0,16*	0,61±0,05*	0,75±0,09*
Загальний білірубін, мкмоль/л	4,70±0,21	7,06±0,58*	5,52±0,32**	6,08±0,42*
Прямий білірубін, мкмоль/л	1,23±0,05	1,76±0,10*	1,43±0,10*	1,48±0,12
Лужна фосфатаза, у/л	47,50±2,05	73,38±8,32*	61,63±3,93*	67,10±4,71*
ГГТП	4,75±0,26	9,92±1,21*	7,88±0,83*	8,90±1,02*
АЛТ, у/л	28,05±2,13	112,08±8,93*	65,63±7,52**	66,90±8,65**
АСТ, у/л	209,25±2,85	354,54±24,03*	268,38±25,23**	280,80±16,63**
МДА, мкмоль/л	3,40±0,03	4,60±0,15*	3,25±0,13*	3,70±0,14**
β -ліпопротеїди, од	37,25±0,63	42,15±1,14*	36,25±1,24*	39,20±0,98*

Примітка: * - різниця вірогідна ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною групою; ** - різниця вірогідна ($p < 0,05$) у порівнянні з нелікованими тваринами з ХТГ; * - різниця вірогідна ($p < 0,05$) у порівнянні з тваринами, що отримували препарат "Антраль".

печінки та покращенні біохімічних показників процесів обміну речовин.

Позитивний вплив лікарських засобів, що досліджувалися, на гальмування синдрому цитолізу підтверджується зниженням активності АЛТ при застосуванні як антралю (у 1,7 разів), так і дарсілу (у 1,67 разів). Щодо зниження АСТ та ГГТП більш ефективним виявився антраль (268,38±25,23, $p < 0,03$ та 7,88±0,83, $p > 0,05$ відповідно), і менш дієвим - дарсіл (280,8±16,63, $p < 0,02$ та 8,9±1,02, $p > 0,05$). Це пов'язано із позитивним впливом антралю на показники енергетичного метаболізму, що зумовлено підвищенням рівня АТФ у плазмі крові та еритроцитах, нормалізацією коефіцієнту цАМФ/цГМФ, зростанням енергетичного заряду клітин у поєднанні з покращенням мікрогемодинаміки [Торхова, 2003; Фролов та ін., 2002].

Більшу здатність попереджувати цитоліз виявив антраль, меншу - дарсіл. Свідченням цього було вірогідне зменшення рівню загального та відновлення прямого білірубину при введенні антралю порівняно із нелікованими тваринами. Суттєвіше зниження ЛФ зареєстровано також при введенні антралю (61,63±3,92, $p > 0,05$), ніж при введенні дарсілу (67,1±4,71, $p > 0,05$) у порівнянні з таким у нелікованих тварин (73,38±8,32). Ми погоджуємось із думкою деяких авторів, що потужна антицитолітична дія антралю може бути пов'язана із його здатністю знижувати активність мембранних фосфоліпази і циклооксигеназ, захищати компоненти фосфоліпідів від окиснення [Бородіна, 2004].

Порівняльний аналіз показників білкового обміну показав позитивний вплив обох досліджуваних гепатопротекторів. При застосуванні антралю наставала вірогідна нормалізація тимолової проби (0,61±0,05 проти 1,24±0,16 у нелікованих, $p < 0,001$). Введення дарсілу теж вірогідно зменшувало величину даного показника, але у значно меншому ступені (0,75±0,09, $p < 0,002$). Рівень загального білка у сироватці крові експериментальних тварин, яким проводилось лікування ХТГ антралем, не відрізнявся від показника контрольної групи, проте вірогідно відрізнявся від нелікованих тварин (табл.1). Що стосується відновлення вмісту альбуміну, то воно наставало при введенні дарсілу (41,30±2,41 проти 33,54±0,87 г/л у нелікованих тварин, $p < 0,0001$). При застосуванні обох препаратів спостерігалось зростання А/Г індексу, проте вірогідна різниця з показником у тварин, які не отримували лікування, мала місце лише при застосуванні дарсілу (див.табл.1). Це, вочевидь, зумовлено тим, що антраль виступає в ролі коректора метаболічних змін в органі, але не володіє анаболічним ефектом. Рослинний препарат у цьому відношенні кращий, що можна пояснити наявністю у його складі флавонопротездів, гепатопротекторна дія яких добре відома. За впливом на енергозабезпеченість гепатоцитів активність рослинних гепатопротекторів значно перевищує таку у синтетичних препаратів [Бородіна, 2004].

Нормалізація ліпідного обміну відбувається краще

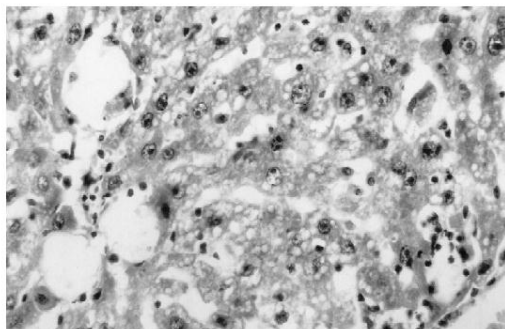


Рис. 1. Статевонезрілий щур з ХТГ, який не отримувал лікування. Лімфангіктазії на межі двох часточок на тлі жирової і гідропічної дистрофії та некрозу гепатоцитів. Гематоксилін-еозин. х400.

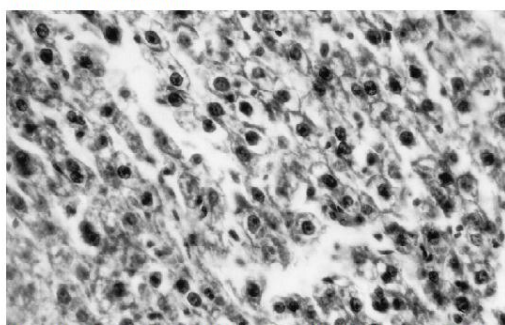


Рис. 2. Статевонезрілий щур з ХТГ, який не отримувал лікування. Значний набряк з дезінтеграцією дистрофічно змінених гепатоцитів у балках. Гематоксилін-еозин. х400.

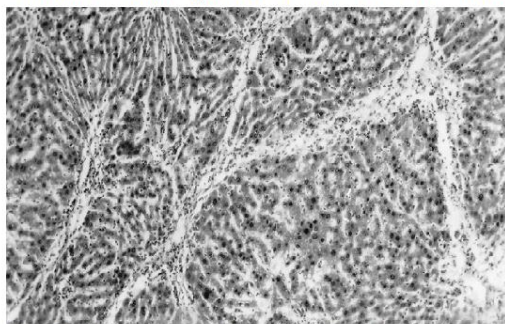


Рис. 3. Статевонезрілий щур з ХТГ, який не отримувал лікування. Широкі портальні шляхи із значним набряком, порушенням пограничної пластинки та розвитком перипортального некрозу з тенденцією до розвитку цирозу печінки. Гематоксилін-еозин. х100.

при застосуванні антралю ніж дарсілу, що підтверджується вірогідним зниженням рівню сироваткових β -ліпопротеїдів у порівнянні з нелікованою групою, а також із тваринами, яким вводили дарсіл. Це можна пояснити здатністю антралю покращувати метаболічні процеси

[Торхова, 2003, Фролов, 2002].

Обидва гепатопротектори, що досліджувалися, володіють антиоксидантними властивостями, що проявляється вірогідним зниженням вмісту МДА, порівняно з нелікованою групою тварин. Проте слід відмітити, що дія антралю, за здатністю пригнічувати процеси ПОЛ, вірогідно перевищує антиоксидантні ефекти дарсілу ($3,25 \pm 0,33$ проти $3,70 \pm 0,14$ мкмоль/л, $p < 0,05$) (див.-табл.1). Слабша антиоксидантна дія дарсілу пов'язана із тим, що він не має у своєму складі структур здатних або з'єднувати активні форми кисню, або блокувати ланцюги окиснення [Бородіна, 2004]. Тоді ж як антраль інгібує процеси ПОЛ у крові та тканинах, підтримує активність антиоксидантних систем організму, стабілізує структури печінки та мембрани гепатоцитів [Коваленко, 2006; Торхова, 2003, Фролов, 2002].

Адекватність моделі ХТГ у статевонезрілих шурів підтверджується результатами гістологічного дослідження печінки експериментальних тварин. Виявлені надзвичайно глибокі зміни альтеративного та ексудативного характеру. На тлі поширеної білкової зернистої дистрофії траплялись великі осередки гідропічної, з тенденцією до переходу в балонну, дистрофії, яка часто поєднувалась з дрібно- та крупновукульною жировою дистрофією. Мали місце різних розмірів вогнища некрозу, як всередині часточок, так і перипортально (рис. 1). Запальна інфільтрація лімфоцитами, макрофагами, плазмочитами та еозинофілами носила вогнищевий і нерівномірний характер, частіше виявлялась у ділянках некрозу. За системою METAVIR некрозапальні процеси відповідали А2, рідше - А3.

Слід підкреслити, що експериментальний ХТГ у статевонезрілих шурів виявлявся особливо значимим набряком з uszkodженням окремих кровоносних судин портальних шляхів та центральних вен, що проявлялось потовщенням та запальною інфільтрацією інтими, іноді з обструкцією просвіту. Простори Діссе, просвіти синусоїдів та лімфатичних щілин і судин значно розширювались тканинною рідиною (лімфою). Часто це спричиняло дезінтеграцію дистрофічно змінених гепатоцитів у печінкових балках (рис. 2). З розвитком васкулітів патогенетично пов'язано регіонарне порушення лімфовідтоку з утворенням великих лакун заповнених лімфою.

Про розвиток внутрішньочасточкового лімфостазу свідчило збільшення кількості лімфатичних щілин, судин, як в портальних шляхах, так і всередині часточок, де вони мали вигляд "порожніх" септ - широких, але з невеликою кількістю колагенових волокон та продукуючих їх клітин, з порушенням архітектоники часточок (рис. 3). Місцями балки гепатоцитів набували ознак атрофії від стиснення. Гепатоцити зменшувались в об'ємі, замість кубічної набували видовженої форми, ядра ставали овальними.

Подекуди у розширених просвітах синусоїдів визначались набухлі клітини Купфера, ендотеліоцити, скупчення та ланцюжки лімфоцитів, макрофагів, поява ко-

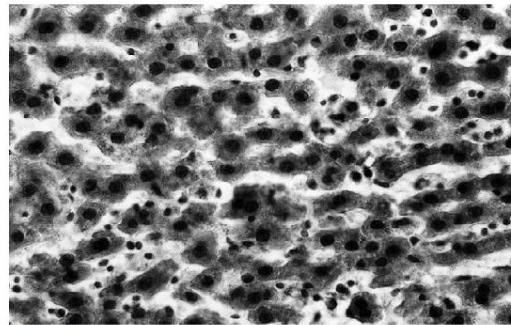


Рис. 4. Статевонезрілий шур з ХТГ, який отримував антраль. Контури клітин та балкова орієнтація гепатоцитів збережені, помірна запальна інфільтрація всередині часточок. Гематоксилін-еозин. x400.

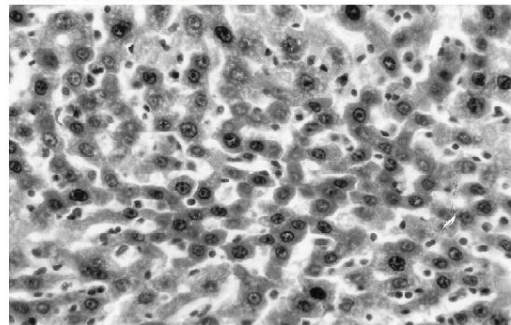


Рис. 5. Статевонезрілий шур з ХТГ, який отримував дарсіл. Значний набряк з атрофією гепатоцитів та помірною запальною інфільтрацією. Гематоксилін-еозин. x400.

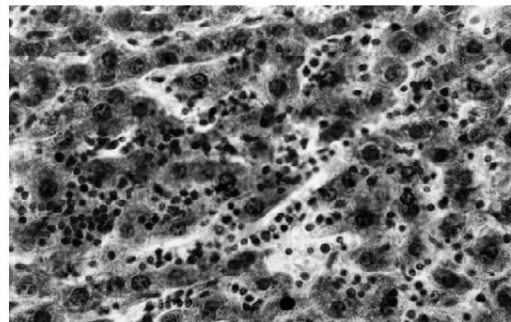


Рис. 6. Статевонезрілий шур з ХТГ, який отримував дарсіл. Значна вогнищева внутрішньочасточкова запальна інфільтрація печінки. Гематоксилін-еозин. x400.

лагенових волокон. Іноді набряк портальних шляхів спричиняє склероз і порушення пограничної пластинки з дезінтеграцією гепатоцитів у перипортальних зонах часточок. Спостерігаються усі етапи лімфостазу: від збільшення кількості функціонуючих лімфатичних судин за рахунок підключення резервних та утворення нових, до розвитку лімфангіектазій (рис. 1).

У просвіті розширених лімфатичних судин зустрічаються поодинокі еритроцити, що свідчить про особливу велику проникність їх стінки, і можливу зміну біохімічного складу лімфи з негативним впливом на її функцію, як середовища, в якому відбуваються міжклітинні взаємовідношення метаболічного, регуляторного та елімінативного характеру. На наш погляд, виявлені зміни лімфообігу в печінці експериментальних тварин за патогенезом мають комбінований генез і зумовлюються як механічними, динамічними, так і резорбтивними факторами. Сприятливим фоном для їх розвитку може слугувати вікова незрілість організму, у тому числі і печінки, статевонезрілих шурів.

Стан лімфообігу в печінці, на рівні з іншими морфологічними критеріями, враховували при корекції ХТГ антралем і дарсілом з метою вибору найбільш ефективного. В результаті виявлено, що обидва препарати суттєво пригнічують розвиток альтеративних змін. Вогнища некрозу в печінці тварин, яких лікували, за поширенням та кількістю осередків мають більш обмежений характер. Жирова дистрофія зустрічалась рідко, проявлялась наявністю у цитоплазмі дрібних вакуолей жиру, гідропічна дистрофія рідко сягає рівня балонної. Домінує оборотна білкова зерниста дистрофія. Звертає увагу позитивна мембраностабілізуюча дія препаратів, що досліджувалися, у більшій мірі - антралю. Гепатоцити відновлюють свою кубічну форму, чіткість контурів, місцями трапляється анізоцитоз та анізонуклеоз, зумовлений гіпертрофією та атрофією гепатоцитів та їх ядер. Багато двоядерних клітин (рис. 4), що вказує на інтенсивність регенерації гепатоцитів.

Що стосується набряку, то його інтенсивність як в портальних шляхах, так і всередині часточок теж зменшується, але вогнищево зберігається при застосуванні дарсілу, що спричиняє атрофію печінкових балок (рис. 5), колапс стромы.

Заслугує уваги високий протизапальний фармакологічний ефект у антралю проти слабкого у дарсілу. Це підтверджується незначною запальною макрофагально-лімфоцитарною інфільтрацією всередині часточок при застосуванні антралю (рис. 4) проти поширених запальних лімфогістіоцитарних інфільтратів, з наявністю плазматичних клітин та еозинофілів, як в портальних шляхах, так і всередині часточок печінки шурів, яким проводилось лікування дарсілом (рис. 6).

Отже, на основі морфологічних досліджень вперше встановлено, що при експериментальному ХТГ у статевонезрілих шурів розвивається значне порушення лімфообігу у вигляді набряку, збільшення кількості функціонуючих лімфатичних судин з наявністю лімфангектазій, яке суттєво може впливати на фіброгенез у печінці, а тому потребує лікувальної корекції. Застосування антралю, в меншій мірі - дарсілу, сприяє змен-

шенню лімфостазу та виразності запальної інфільтрації, що обґрунтовує доцільність його застосування в якості патогенетичної терапії при хронічній патології печінки.

Таким чином, виходячи з результатів проведених досліджень, при виборі гепатопротектора необхідно враховувати у кожному конкретному випадку індивідуальні особливості як клінічного перебігу захворювання, так і провідні біохімічні та морфологічні показники, на які діють ті чи інші препарати.

На основі проведеного дослідження можна зробити висновок, що гепатопротекторні властивості у препарату "Антраль" за більшістю показників, які досліджувалися (антиоксидантна, антихолестатична, антицитолітична дія), перевищують фармакологічну активність препарату порівняння "Дарсіл". Тому при переважанні синдромів цитолізу, холестазу, активації ПОЛ, в якості засобу патогенетичної терапії перевагу слід надати антралю. За впливом на білковосинтетичну функцію печінки більш дієвим засобом є дарсіл, водночас за впливом на ліпідний обмін ефективність антралю є вища.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. При порівняльному аналізі гепатопротекторної активності антралю та дарсілу встановлено, що при патології печінки, яка супроводжується переважанням синдрому цитолізу, холестазу, активацією ПОЛ, порушенням ліпідного обміну більш ефективним є препарат "Антраль".

2. На моделі ХТГ у статевонезрілих шурів за показниками білковосинтетичної функції печінки препарат "Дарсіл" проявив вищу лікувальну властивість, ніж антраль, за рахунок покращення синтезу альбуміну та нормалізації А/Г індексу.

3. Антраль та дарсіл володіють мембраностабілізуючим ефектом, вони пригнічують розвиток дистрофічних та некротичних процесів в печінці при експериментальному ХТГ та стимулюють регенерацію.

4. За морфологічними даними антраль володіє значно виразнішим протизапальним фармакологічним ефектом у порівнянні з дарсілом.

5. Підхід до вибору найбільш адекватного гепатопротектора для лікування дітей із хронічними гепатитами має бути індивідуальним і враховувати як домінуючі біохімічні показники клініко-лабораторних синдромів та вік пацієнта, так і особливості його патогенетичних фармакологічних ефектів.

Призначення препарату "Антраль" при хронічній патології печінки у дітей є обґрунтованим патогенетично і може бути перспективним у разі переважання синдромів холестазу та цитолізу, що обумовлені ПОЛ. Подальші дослідження у такому напрямку необхідні для удосконалення патогенетичної терапії хронічних гепатитів у дітей.

Література

Бабак О.Я. Достижения и перспективы гастроэнтерологии /О.Я. Бабак //

Сучасна гастроентерологія. - 2009. - №6(50). - С.6-24.

Владимиров Ю.В. Перекинное окисление липидов в биологических мембра-

- нах /Ю.В.Владимиров, А.И.Арчаков.- М.: Наука, 1972.- 252с.
- Гоникман Э.И. Пути исцеления: Мир лекарственных растений /Э.И.Гоникман.- М.: Издательский дом МСП, 2000.- 426с.
- Денисова М.Ф. Научно-практические приоритеты детской гепатологии /М.Ф.Денисова //Сучасна гастроентерологія.- 2009.- №6(50).- С.115-119
- Денисова М.Ф. Фармакотерапия хронических вирусных гепатитов у детей /М.Ф.Денисова //Соврем. педиатрия.- 2006.- №3(12).- С.215-217.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) /За ред. О.В.Стефанова.- К.: МОЗ України, Державний фармакологічний центр, 2001.- 527с.
- Дрогвоз С.М. Альтернатива выбора гепатопротекторов в условиях токсического гепатита и частичной резекции печени /С.М.Дрогвоз, Т.В.Бородина, Л.В. Деримедведь, Е.В.Журавель [Електронний ресурс] //Провизор.- 1998.- №18.- Режим доступу до журналу: <http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N18/drogvoz.htm>.
- Дрогвоз С.М. Гепатопротекторы - сегодня и завтра в Украине: Метод. рекомендації /С.М.Дрогвоз.- К., 2003.- 12с.
- Дрогвоз С.М. Преимущества силибинина в терапии заболеваний печени /С.М.Дрогвоз, Е.Г.Щекина //Сучасна гастроентерол.- 2008.- №2.- С.49-52.
- Коваленко В.Н. Компендиум 2006 - лекарственных препараты /В.Н.Коваленко, А.П.Викторов.- К.: Морион, 2006.- 2270с.
- Лук'янова О.М. Гепатопротекція та гепатопротектори у педіатрії /О.М.Лук'янова, В.П.Родіонов //Перинатол. и педиатрия.- 2007.- №2 (30).- С.115-118.
- Наказ МОЗ України "Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю: Дитяча гастроентерологія" (№471 від 10 вересня 2007 року) //Ліки України.- 2008.- №6(122).- С.24-27.
- Обґрунтування доцільного вибору вітчизняного гепатопротектора /Т.В.Бородина, Я.О.Бутко, З.П.Омельяненко, Т.М.Чернова //Вісник фармації.- 2004.- №4.- С.68-71.
- Пат. 43704 України, МПК (2009) G09B 23/00. Спосіб моделювання хронічного токсичного гепатиту та цирозу печінки у нестатевозрілих шурів /Рикало Н.А., Незгода І.І., Рауцкіс В.А.; власник Вінницький нац. мед. Унів. ім. М.І.Пирогова. - № u2009 03490; заявл.10.04.2009; опубл. 25.08.2009, Бюл.№16.
- Препараты растительного происхождения в лечении гепатита С /В.Т.Ивашкин, М.А.Морозова, М.В.Маевская, Е.А.Федосына //РЖГГК.- 2009.- №3.- С.70-75.
- Торхова Т. Антраль - эффективный гепатопротекторный способ для лечения хронического гепатита и цирроза печени [Електронний ресурс] //Здоров'я України.- 2003.- №66.- Режим доступу: <http://www.health-ua.org/article/healthy/96.html>.
- Фролов В.М., Григор'єва Г.С., Лоскутова І.В. Досвід і перспективи застосування нового препарату Антраль у клінічній практиці /В.М.Фролов, Г.С.Григор'єва, І.В.Лоскутова //Фармакол. вісник.- 2002.- №2.- С.2-5.
- Хайкин П.Л. Хронические гепатиты у детей и подростков (часть 2) [Електронний ресурс] /П.Л.Хайкин, Ю.С.Сапа //Режим доступу: <http://www.esus.ru/php/content.php?id=704&pr=print>.
- Poupon R.E. Management of primary biliary cirrhosis resistant to UDCA therapy /R.E.Poupon //J. Hepatol.- 2000.- №32, suppl.2.- P.19-20.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

Мороз В.М., Рыкало Н.А.

Резюме. На модели хронического токсичного гепатита у неполовозрелых крыс изучены гепатопротекторные свойства антраля и дарсила. Антиоксидантное, антихолестатическое и антицитолитическое действие препарата "Антраль" превышает аналогичные эффекты препарата сравнения "Дарсил". Белковосинтезирующая функция печени быстрее возобновляется при применении дарсила.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, неполовозрелые крысы, антраль, дарсил, эффективность.

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF PATHOGENETIC THERAPY OF CHRONIC LIVER PATHOLOGY

Moroz V.M., Rykalo N.A.

Summary. On the model of chronic toxic hepatitis at immature rats the hepatitis protector properties of antral and darsil were studied. Anti-oxidant, anti-cholestatic and anti-cytolytic activities of chemicals "Antral" exceed comparisons preparation "Darsil" to the same effects. The proteinsynthesized function of liver rather restore at darsil administration.

Key words: chronic toxic hepatitis, immature rats, antral, darsil, efficiency.

© Барінов Е.Ф., Сулаєва О.М.

УДК: 616.33/.342-002.41-005.1-036.65+616.74-018.2

ПОРУШЕННЯ РЕАКЦІЇ МІОФІБРОБЛАСТІВ ЗА УМОВ РЕЦИДИВІВ КРОВОТЕЧ З ВИРАЗОК ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ

Барінов Е.Ф., Сулаєва О.М.

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького (пр. Ілліча, 16, м.Донецьк, 83003, Україна)

Резюме. Проведено дослідження міофібробластів (МФБ) крайової зони виразки гастродуоденальної зони 75 пацієнтів за умов гострої кровотечі та після гемостазу. Залежно від результату хворих було розподілено на 3 групи: із загоєнням виразкового дефекту (1 група), розвитком раннього (за 1 добу, 2 група) та пізнього (протягом 2-3 доби, 3 група) рецидиву кровотечі. Імуноцитохімічний аналіз із використанням α -SMA дозволив визначити просторово-хронологічну реакцію МФБ, кількість яких у 1 групі значно зростала протягом перших 3 дб. Розвиток раннього рецидиву кровотечі відбувається на фоні