

**Summary.** In the article presents the results of a study of the kinetics of cell cycle indicators thymus cells of rats after thermal burn injury of the skin on the background of treatment with 0,9% solution of NaCl, drugs Lactoprotein with Sorbitol or HAES-LX 5%. Burn injury of the skin on the background of treatment with 0,9% solution of NaCl leads to disruption of the cell cycle of the thymus cells is most highly expressed at 1 and 3 day observation. The use of Lactoprotein with Sorbitol or HAES-LX 5% can significantly improve the performance of the cell cycle of the thymus cells and reduce the negative impact of burn injury: Lactoprotein with Sorbitol affects on DNA synthesis (S-phase), and the drug HAES-LX 5% affects on apoptosis that manifests a decrease in DNA fragmentation (SUB-G0G1).

**Key words:** thymus, cell cycle, burn, DNA cytometry, Lactoprotein with Sorbitol, HAES-LX 5 %.

Стаття надійшла до редакції 17.02.2012р.

© Кисельова Т. М.

УДК: 616.36-002: 615.838

**Кисельова Т.М.**

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

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ АВТОІМУННИЙ ГЕПАТИТ І РЕЗУЛЬТАТ РАДОНОВОЇ ТЕРАПІЇ. СТРУКТУРНІ ПАРАЛЕЛІ

**Резюме.** Класичним і визнаним в лікуванні автоімунних гепатитів довгі роки залишається застосування імунодепресантів (зокрема глюкокортикоїдів) і різних цитостатиків. Та навіть у випадках ефективних ремісій з часом виникають важкі побічні дії, рецидиви, цироз. В перебігу автоімунних гепатитів головує лімфоцитарна автоагресія проти гепатоцитів на тлі дефіциту регуляції з боку імуносупресорів. Переймаючись цими фактами і маючи власний досвід у вивченні механізмів дії на організм такого фізіотерапевтичного фактору як радон, зокрема його властивість активізувати Т-супресорну ланку імунітету, ми вирішили дослідити ймовірність реалізації такої властивості на модельованому АІГ в експерименті. Індукцію АІГ здійснювали шляхом сенсibilізації щурів підшкірним введенням (за схемою імунізації) комплексного печінкового антигена. Макроскопічні і морфометричні дослідження гістологічних зрізів печінки проводили в кінці декількох термінів експериментів. Двічі застосовували радонові ванни за правилами курортного курсу і в якості контролю - звичайні водні ванни. Вивчено патоморфогенез автоімунних гепатитів до кінця 5 місяця і результати радонотерапії. Встановлено поступове поглиблення дії сенсibilізованих автоагресивних лімфоцитів з розвитком картини часточкового гепатиту й ростом некротичних процесів. Виявлено справжню біопозитивність дії радону, дійсну реалізацію розгортання його імуносупресивних потенцій з активацією регенеративних резервів печінки.

**Ключові слова:** автоімунний гепатит, лімфоцитарна автоагресія, гепатоцит, радон, альфа-терапія, імуносупресія, регенерація.

### Вступ

Головним засобом етіопатогенетичної терапії автоімунних гепатитів (АІГ) були й досі залишаються глюкокортикоїди у режимі монотерапії [Никитин, Сторожаков, 2006; Циммерман, 2010] і в комбінації з імунодепресантом азатиоприном та в інших комбінаціях з цитостатиками [Ивашкин, Буеверов, 2001]. Проте вже через декілька років лікування виявляються важкі побічні ефекти, а відміна глюкокортикоїдів обумовлює рецидив хвороби. Покращує стан хворих застосування меркаптопурина, але згодом виявляється редукція мієлопоезу.

Переймаючись цією медичною проблемою, ми вирішили привернути увагу до зовсім інших можливостей корекції патоморфогенезу АІГ, а саме до дійових потенцій такого природного фактору, як радон [Казначеев, Чернявский, 1976; Гусаров и др., 1999; Гусаров, 2000]. Це сприятливий вплив його альфа-випромінювання на загальний і регіональний кровообіг, мікроциркуляцію в тканинах і органах; нормалізуючий вплив на обмін білків, нуклеїнових кислот, ліпідів, макро-і мікроелементів [Бокша, 1983; Конопляников, 1994; Гусаров и др., 1999]. Це активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи [Соловьева и др., 2008] і гормо-

нальної функції статевих залоз [Донских, Бычкова, 1980; Соловьева, 1996]. Застосування радону як лікувального фактору у курортній практиці отримало назву альфа-терапії [Конопляников, 1994; Гусаров и др., 1999; Гусаров, 2000].

Це й десенсибілізуючий ефект, сприяння нормалізації функціональної активності та взаємодії Т- і В- систем імунітету, гальмування автоімунних процесів в організмі, зростання рівня його неспецифічної резистентності [Соловьева и др., 2005; Кисельова та ін., 2007].

А також це розвиток в клітинах внутрішніх органів і органів імунної та ендокринної систем таких багатопланових морфологічних змін продуктивного характеру, котрі формують основу для вищого рівня метаболічних процесів і за своєю сутністю відповідають сформованому стану неспецифічної довготривалої адаптації резистентного типу [Соловьева и др., 2008]. Це, нарешті, морфологічні маніфестації настання в тимусі, в селезінці та лімфатичних вузлах абсолютного переважання клітинної ланки імунітету [Соловьева, 1996; Соловьева, 1996; Соловьева и др., 2005; Соловьева и др., 2008]. Саме на ефект посилення загальної резистентності організму і підвищення функціональної повноцінності

**Summary.** In the article presents the results of a study of the kinetics of cell cycle indicators thymus cells of rats after thermal burn injury of the skin on the background of treatment with 0,9% solution of NaCl, drugs Lactoprotein with Sorbitol or HAES-LX 5%. Burn injury of the skin on the background of treatment with 0,9% solution of NaCl leads to disruption of the cell cycle of the thymus cells is most highly expressed at 1 and 3 day observation. The use of Lactoprotein with Sorbitol or HAES-LX 5% can significantly improve the performance of the cell cycle of the thymus cells and reduce the negative impact of burn injury: Lactoprotein with Sorbitol affects on DNA synthesis (S-phase), and the drug HAES-LX 5% affects on apoptosis that manifests a decrease in DNA fragmentation (SUB-G0G1).

**Key words:** thymus, cell cycle, burn, DNA cytometry, Lactoprotein with Sorbitol, HAES-LX 5 %.

Стаття надійшла до редакції 17.02.2012р.

© Кисельова Т. М.

УДК: 616.36-002: 615.838

**Кисельова Т.М.**

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

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ АВТОІМУННИЙ ГЕПАТИТ І РЕЗУЛЬТАТ РАДОНОВОЇ ТЕРАПІЇ. СТРУКТУРНІ ПАРАЛЕЛІ

**Резюме.** Класичним і визнаним в лікуванні автоімунних гепатитів довгі роки залишається застосування імунодепресантів (зокрема глюкокортикоїдів) і різних цитостатиків. Та навіть у випадках ефективних ремісій з часом виникають важкі побічні дії, рецидиви, цироз. В перебігу автоімунних гепатитів головує лімфоцитарна автоагресія проти гепатоцитів на тлі дефіциту регуляції з боку імуносупресорів. Переймаючись цими фактами і маючи власний досвід у вивченні механізмів дії на організм такого фізіотерапевтичного фактору як радон, зокрема його властивість активізувати Т-супресорну ланку імунітету, ми вирішили дослідити ймовірність реалізації такої властивості на модельованому АІГ в експерименті. Індукцію АІГ здійснювали шляхом сенсibilізації щурів підшкірним введенням (за схемою імунізації) комплексного печінкового антигена. Макроскопічні і морфометричні дослідження гістологічних зрізів печінки проводили в кінці декількох термінів експериментів. Двічі застосовували радонові ванни за правилами курортного курсу і в якості контролю - звичайні водні ванни. Вивчено патоморфогенез автоімунних гепатитів до кінця 5 місяця і результати радонотерапії. Встановлено поступове поглиблення дії сенсibilізованих автоагресивних лімфоцитів з розвитком картини часточкового гепатиту й ростом некротичних процесів. Виявлено справжню біопозитивність дії радону, дійсну реалізацію розгортання його імуносупресивних потенцій з активацією регенеративних резервів печінки.

**Ключові слова:** автоімунний гепатит, лімфоцитарна автоагресія, гепатоцит, радон, альфа-терапія, імуносупресія, регенерація.

### Вступ

Головним засобом етіопатогенетичної терапії автоімунних гепатитів (АІГ) були й досі залишаються глюкокортикоїди у режимі монотерапії [Никитин, Сторожаков, 2006; Циммерман, 2010] і в комбінації з імунодепресантом азатиоприном та в інших комбінаціях з цитостатиками [Ивашкин, Буеверов, 2001]. Проте вже через декілька років лікування виявляються важкі побічні ефекти, а відміна глюкокортикоїдів обумовлює рецидив хвороби. Покращує стан хворих застосування меркаптопурина, але згодом виявляється редукція мієлопоезу.

Переймаючись цією медичною проблемою, ми вирішили привернути увагу до зовсім інших можливостей корекції патоморфогенезу АІГ, а саме до дійових потенцій такого природного фактору, як радон [Казначеев, Чернявский, 1976; Гусаров и др., 1999; Гусаров, 2000]. Це сприятливий вплив його альфа-випромінювання на загальний і регіональний кровообіг, мікроциркуляцію в тканинах і органах; нормалізуючий вплив на обмін білків, нуклеїнових кислот, ліпідів, макро-і мікроелементів [Бокша, 1983; Конопляников, 1994; Гусаров и др., 1999]. Це активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи [Соловьева и др., 2008] і гормо-

нальної функції статевих залоз [Донских, Бычкова, 1980; Соловьева, 1996]. Застосування радону як лікувального фактору у курортній практиці отримало назву альфа-терапії [Конопляников, 1994; Гусаров и др., 1999; Гусаров, 2000].

Це й десенсибілізуючий ефект, сприяння нормалізації функціональної активності та взаємодії Т- і В- систем імунітету, гальмування автоімунних процесів в організмі, зростання рівня його неспецифічної резистентності [Соловьева и др., 2005; Кисельова та ін., 2007].

А також це розвиток в клітинах внутрішніх органів і органів імунної та ендокринної систем таких багатопланових морфологічних змін продуктивного характеру, котрі формують основу для вищого рівня метаболічних процесів і за своєю сутністю відповідають сформованому стану неспецифічної довготривалої адаптації резистентного типу [Соловьева и др., 2008]. Це, нарешті, морфологічні маніфестації настання в тимусі, в селезінці та лімфатичних вузлах абсолютного переважання клітинної ланки імунітету [Соловьева, 1996; Соловьева, 1996; Соловьева и др., 2005; Соловьева и др., 2008]. Саме на ефект посилення загальної резистентності організму і підвищення функціональної повноцінності

таких інтегруючих регуляторних систем, як ендокринна та імунна, що дійсно є результатом модуляції радоном їх природних потенцій, ми поклалися в надії на курсовий вплив радонових ванн як на ймовірний, альтернативний медикаментозному, шлях досягнення справжнього терапевтичного ефекту з вагомими маркерами гальмування лімфоцитарної автоагресії й підтримки регенераторних процесів [Пушкар та ін., 2008; Пушкар та ін., 2008].

Метою нашого дослідження було отримання в експерименті на щурах робочої моделі такої поширеної хвороби як автоімунний гепатит (АІГ), а далі спробували реалізувати альтернативний підхід до лікування, використовуючи не гормони наднирника і цитостатики, які завдають побічних впливів, а дію радонових ванн, яку ми вивчали раніше і виявили їх сильні адаптогенні властивості та індукцію імуносупресивної реакції.

### Матеріали та методи

Проведено експеримент на 136 безпорідних статевозрілих щурах чоловічої статі віком 3 місяці з початковою масою тіла 180-240 г. Тварини були розділені на 6 груп: контрольна група у звичайних умовах віварію; контрольна група щурів, яким проводили за схемою водні ванни з річковою водою; контрольна група тварини, яким проводили за схемою радонові ванни; група щурів з модельованим експериментально автоімунним гепатитом (АІГ); тварини з модельованим АІГ, що підлягали ванним процедурам з річковою водою; щури з модельованим АІГ, що підлягали ванним процедурам з радоною водою. Двічі - відразу після моделювання АІГ, протягом другого місяця, і впродовж п'ятого місяця проводили по 14 радонових або водних ванн через день тривалістю 20 хвилин, температура 36-37° С. Концентрація радону 0,75 - 1,5 кБк/л.

Стан сенсibilізації тварин викликали підшкірним введенням комплексного антигену печінки від евтаназованого щура, антиген готували за методом Вітебського [Witebsky, 1961]. Антиген піддослідним тваринам вводили тричі підшкірно з інтервалами 48 годин по 0,1 мл, потім 0,2 мл, потім 0,3 мл (на 200 г маси тіла). Останню дозу (після третьої) у кількості 0,9 мл (на 200 г маси тіла) вводили вже через 21 добу, щоб не порушити бажану сенсibilізацію [Суханов, 1970].

Через місяць, два місяці, чотири і п'ять місяців тварин виводили з експерименту в стані глибокого ефірного наркозу. Для морфологічного дослідження забирали печінку і здійснювали відому гістологічну обробку. Парафінові зрізи товщиною 6-8 мкм профарбовували гематоксилін-еозином. Визначали якісні мікроскопічні зміни і динаміку стереометричних кількісних показників у різних зонах печінкової часточки щурів із модельованим некорегованим гепатитом і після контрольного застосування водних ванн та головної корекції радоновими ваннами в зазначені терміни дослідів.

### Результати. Обговорення

Наше гіпотетичне припущення про доречність випробування радону для терапевтичної корекції автоімунного процесу в печінці щурів дійсно справдилося.

У віддалені терміни, що найцікавіше, а саме в кінці двомісячного реабілітаційного терміну після проведення першого бальнеокурсу (загалом 4 місяці від початку моделювання АІГ), а також ще через місяць, протягом якого проводили другий бальнеокурс, визначаються абсолютно переконливі відмінності в стані структурних складових печінкових часточок та порталних трактів у щурів, що існували без радонової корекції, і тих, на яких діяли радоновими ваннами. В кінці четвертого місяця патоморфогенез хронічного АІГ характеризується не менш - не більш як справжньою навалюю цитотоксичних лімфоцитів на дисконкомплексовані печінкові балки, крайовим і повним цитолізом гепатоцитів, плазмобластним і плазмочитарним супроводом автоагресивних лімфоцитів безпосередньо на території балок (явища часточкового гепатиту) (рис. 1).

Спостерігаються атрофія і масштабні некрози гепатоцитів уздовж балок, центробулярно, і перипортально. Подекуди - місця колапсу часточкової строми. У якості відновних явищ на тлі такої альтерації визначаються гіпертрофія гепатоцитів різної часточкової локалізації, зростання кількості двоядерних клітин, особливо часто в зоні крайових пластин. Компенсаторними слід вважати фібробластоз в порталних зонах і септальний (можливо, як результат трансформації у фіброласти клітин Іто) фібробластоз на території часточок серед дистрофічно і некротично пошкоджених гепатоцитів. На території триад містяться неоднаково щільні лімфоцитарно-макрофагальні інфільтрати, збагачені присутністю плазмощитів; такі інфільтрати подекуди розріджені новоутвореною сполучною тканиною. У серії "АІГ - водні ванни" присутня тасамалімфоцитарна аутоагресія проти гепатоцитів, значно дисконкомплексовані балки, постійними є анастомозуючі зони некрозу на тлі жирової та вакуольної дистрофії, гіпертрофія клітин Купфера, ознаки септальної і порталної фібробластичної активності. Після першого курсу радонових ванн (отже в кінці другого місяця експериментів) в печінці щурів з модельованим АІГ, порівняно з контролем цього патологічного стану і наслідками дії водних ванн, позитивно змінювались характеристики ядер, цитоплазми гепатоцитів, кількості некротизованих клітин, їх локалізації, явища автоагресії з боку лімфоцитів, плазматизації в клітинних інфільтратах порталних трактів, а також прояви адаптаційних та відновних процесів. Вплив лише першої черги радонових ванн в морфогенезі АІГ до кінця четвертого місяця ефективно зберігає будову балок; гепатоцити, з дрібними ліпідними краплинами, серед них є короткі ряди некротизованих, епізодично виявляються лімфоцитарна аутоагресія, скрізь багато гіпертрофованих макрофагів, фібробластична реакція помітна лише в зонах триад, де серед клітин переважають

фібробласти і макрофаги. В кінці п'ятого місяця в варіанті АІГ без корекції дуже значна деструкція гепатоцитів, балок. Присутня виражена лімфоцитарна автоагресія, рідшає хроматин ядер. Відновними явищами, мабуть, є гіпертрофія більш-менш збережених гепатоцитів і поліплоїдія їх ядра. Абсолютно такі зміни в печінці щурів з АІГ на цей час дослідження після другої черги водних ванн. Ще краще, ніж через 2 місяці після перших бальнеопроцедур з радоном, друга черга радонових ванн додає відновних ефектів. Не має зовсім детритних ділянок, структуровані балки, гіпертрофовані гепатоцити мають збережену цитоплазму і хроматин, зростає чисельність двоядерних гепатоцитів. Скрізь гіпертрофовані клітини Купфера, лише де-не-де на окремих гепатоцитах присутні поодинокі лімфоцити (рис. 2).

Отже отримано незаперечні ефекти імуносупресії в прийнятному еквіваленті морфологічних виправлень у перш постраждалих мікроскопічних елементах паренхіми й строми печінки.

Проведений аналіз змін стереометричних показників у різних групах щурів з АІГ також виявив докази позитивності радонової альфа-терапії.

В групі інтактних щурів (1 місяць), щурів контрольної групи із застосуванням водних ванн (2, 4 і 5 місяців) і контрольної групи із застосуванням радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) відносний об'єм *непошкоджених гепатоцитів* в перипортальних і проміжних зонах печінкових часточок статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) від 1,7 до 5,3 % більший, ніж у централобулярних зонах. Відносний об'єм *синусоїдів* в централобулярних зонах печінкових часточок щурів аналогічних груп статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) від 3,1 до 31,1 % більший, ніж у перипортальних і проміжних зонах. Відносний об'єм *пошкоджених гепатоцитів* у інтактних щурів і щурів обох контрольних груп у більшості випадків не має статистично значущих відмінностей між різними зонами печінкової часточки.

Відносний об'єм *непошкоджених гепатоцитів* в проміжних зонах печінкових часточок щурів із модельованим некоригованим гепатитом (1, 2, 4 і 5 місяців), некоригованим гепатитом на фоні контрольного застосування водних ванн (4 і 5 місяців) та коригованим радоновими ваннами гепатитом (2, 4 і 5 місяців) статистично значуще ( $p < 0,01-0,001$ ) від 2,6 до 9,2 % більший, ніж у перипортальних і централобулярних зонах. Відносний об'єм *синусоїдів* у централобулярних зонах печінкових часточок щурів аналогічних груп статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) від 13,0 до 68,2 % більший, ніж у перипортальних і проміжних зонах. Відносний об'єм *пошкоджених гепатоцитів* у перипортальних і проміжних зонах печінкових часточок щурів аналогічних груп статистично значуще ( $p < 0,001$  практично в усіх випадках) від 10,7 до 40,1 % більший, ніж у централобулярних зонах.

Встановлено, що в щурів із модельованим *некорегованим гепатитом* (1 місяць) в порівнянні з інтактними

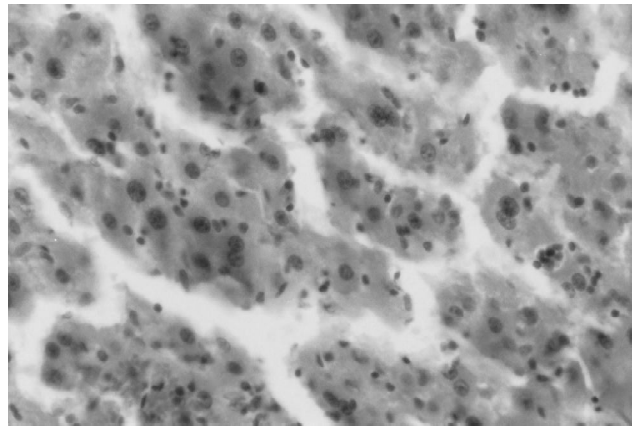


Рис. 1. Гепатит без корекції. Кінець четвертого місяця (період реабілітації).

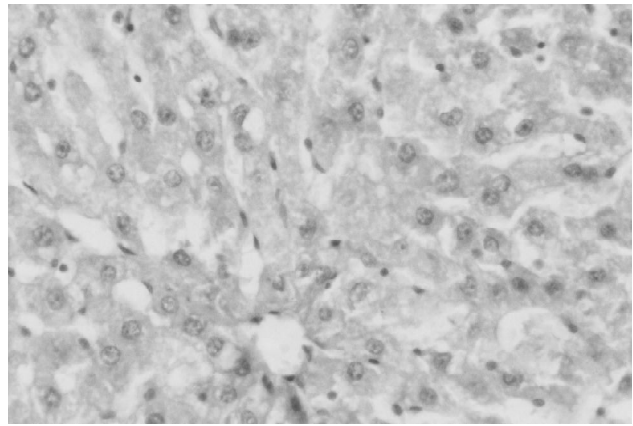


Рис. 2. Структури печінки щурів з АІГ в кінці четвертого місяця експериментів через 2 місяці після першої курсової корекції радоновими ваннами.

*тваринами* (1 місяць) в централобулярних, перипортальних і проміжних зонах печінкових часточок відносний об'єм *непошкоджених гепатоцитів* і *синусоїдів* відповідно на 13,5-14,5-8,4 % та 26,8-76,8-85,4 % менший, а відносний об'єм *пошкоджених гепатоцитів* на 214,1-208,8-283,9 % більший ( $p < 0,001$  в усіх випадках).

У щурів із модельованим *некорегованим гепатитом на фоні контрольного застосування водних ванн* (2, 4 і 5 місяців) в порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням водних ванн (2, 4 і 5 місяців) в централобулярних, перипортальних і проміжних зонах печінкових часточок відносний об'єм *непошкоджених гепатоцитів* і *синусоїдів* відповідно через 2 місяці на 21,7-21,1-21,2 % та 33,0-74,8-59,4 %, через 4 місяці на 34,7-41,0-34,1 % та 36,2-79,1-88,9 %, через 5 місяців на 58,9-65,7-50,1 % та 21,3-23,7-80,8 % менші, а відносний об'єм *пошкоджених гепатоцитів* відповідно на 335,7-293,5-316,2 %, 445,5-516,4-464,1 % та 584,0-351,7-516,7 % більший ( $p < 0,001$  в усіх випадках).

У щурів із модельованим *корегованим радоновими ваннами гепатитом* (2, 4 і 5 місяців) в порівнянні з щурами контрольної групи із застосуванням радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) в централобулярних, перипортальних і

проміжних зонах печінкових часточок відносний об'єм *непошкоджених гепатоцитів* відповідно на 15,8-17,8-14,7 %, 18,4-19,9-14,2 % та 14,9-16,4-11,2 % менші, а відносний об'єм *пошкоджених гепатоцитів* відповідно на 201,6-292,3-312,1 %, 205,7-245,3-415,9 % та 134,6-97,4-154,7 % більший ( $p < 0,001$  в усіх випадках). Зміна відносного об'єму синусоїдів в усіх зонах печінкових часточок щурів аналогічних груп має односпрямовану направленість лише через 2 і 4 місяці. А саме, у тварин із модельованим коригованим радоновими ваннами гепатитом на 16,5-50,3-53,4 % та 3,1-20,9-52,1 % менші, ніж у щурів контрольної групи із застосуванням радонових ванн ( $p < 0,001$  в усіх випадках).

У щурів із модельованим корегованим радоновими ваннами гепатитом (2, 4 і 5 місяців) в порівнянні з щурами із модельованим некорегованим гепатитом (2, 4 і 5 місяців) та щурами із модельованим некорегованим гепатитом на фоні контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) в центролобулярних, перипортальних і проміжних зонах печінкових часточок відносний об'єм *непошкоджених гепатоцитів* і *синусоїдів* відповідно через 2 місяці на 4,5-4,6-5,1 і 3,7-3,3-5,6 % та 8,7-13,5-9,2 і 14,2-20,4-7,9 %, через 4 місяці на 15,8-19,4-18,9 і 14,9-18,7-18,0 % та 24,0-37,5-22,6 і 30,8-43,8-31,9 %, через 5 місяців на 38,5-39,1-37,4 і 39,9-40,4-37,4 % та 26,2-51,4-73,3 і 23,2-45,8-72,2 % менші, а відносний об'єм *пошкоджених гепатоцитів* відповідно на 22,8-18,0-18,0 і 26,4-18,8-18,4 %, 80,9-67,9-56,4 і 85,2-70,1-59,0 % та 182,0-170,0-203,0 і 180,3-168,0-201,5 % більший ( $p < 0,001$  в усіх випадках). Практично в усіх випадках між групами щурів із модельованим некорегованим гепатитом і гепатитом на фоні контрольного застосування водних ванн статистично значущих відмінностей відносного об'єму *непошкоджених*, *пошкоджених гепатоцитів* і *синусоїдів* не встановлено.

При порівнянні динаміки змін стереометричних показників у різних зонах печінкових часточок різних груп щурів встановлено: відносний об'єм *непошкоджених*, *пошкоджених гепатоцитів* і *синусоїдів* у різних зонах печінкових часточок *інтактних щурів* (1 місяць) та щурів контрольної групи із застосуванням водних або радонових ванн (2, 4 і 5 місяців) мають лише поодинокі статистично значущі відмінності без чіткої однонаправленої динаміки у різні строки спостереження; відносний об'єм *непошкоджених гепатоцитів* у різних зонах печінкових часточок у щурів із модельованим некорегованим гепатитом (1, 2, 4 і 5 місяців) та модельованим некорегованим гепатитом на фоні контрольного застосування водних ванн (2, 4 і 5 місяців) має статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) менші значення у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім (відповідно від 6,7-7,0-11,5 % через 2 місяці до 39,7-41,1-40,4 % через 5 місяців та від 12,6-16,8-11,5 % через 4 місяці до 33,2-34,8-25,2 % через 5 місяців) та навпаки, відносний об'єм *пошкоджених гепатоцитів* - статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) більші значення у кожний

наступний термін спостереження порівняно з попереднім (відповідно від 17,9-7,1-18,5 % через 2 місяці до 71,1-44,1-71,8 % через 5 місяців та від 23,0-24,1-27,6 % через 4 місяці до 40,2-32,7-43,8 % через 5 місяців). Чіткої односпрямованої динаміки змін відносного об'єму *синусоїдів* у різних зонах печінкової часточки даних груп щурів не встановлено; відносний об'єм *пошкоджених гепатоцитів* у різних зонах печінкових часточок у щурів із модельованим корегованим радоновими ваннами гепатитом (2, 4 і 5 місяців) має статистично значуще ( $p < 0,05-0,001$ ) менші значення у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім (від 19,1-15,4-5,3 % через 2 місяці до 58,2-70,0-77,0 % через 5 місяців) та навпаки, відносний об'єм *синусоїдів* - статистично значуще ( $p < 0,001$  в усіх випадках) більші значення у кожний наступний термін спостереження порівняно з попереднім (від 16,1-24,3-6,7 % через 2 місяці до 25,7-56,5-46,1 % через 5 місяців). Суттєвих змін відносного об'єму *непошкоджених гепатоцитів* і їх чіткої односпрямованої динаміки у різних зонах печінкової часточки щурів із модельованим корегованим радоновими ваннами гепатитом (2, 4 і 5 місяців) не встановлено.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Для АІГ без корекції мікроскопічно притаманні перипортальні, а також зональні східчасті некрози гепатоцитів, зростаюча присутність на гепатоцитах автоагресивних лімфоцитів, за типом розвитку часточкового гепатиту, плазмоцитарна інфільтрація області триад. Водні ванни ситуації не змінювали. Радонові ванни виявили високу біопозитивність своєї дії, реалізацію імуносупресії з ефективним послабленням лімфоцитарної автоагресії і вагомим збереженням часточкових структур.

2. Відповідні стереометричні показники у більшості випадків мають зональні особливості - найбільш виражені для відносного об'єму синусоїдів (у центролобулярних зонах від 13,0 до 68,2 % більший, ніж у перипортальних і проміжних зонах) і пошкоджених гепатоцитів (у перипортальних і проміжних зонах від 10,7 до 40,1 % більший, ніж у центролобулярних зонах) у різних групах щурів із наявністю гепатиту.

3. У різних групах щурів із наявністю гепатиту в порівнянні з відповідними контрольними групами відносний об'єм *непошкоджених гепатоцитів* і *синусоїдів* в центролобулярних, перипортальних і проміжних зонах печінкових часточок відповідно від 3,7-3,3-5,6 % до 58,9-76,8-85,4 % та від 8,7-13,5-7,9 % до 36,2-79,1-88,9 % менший, а відносний об'єм *пошкоджених гепатоцитів* від 22,8-18,0-18,0 % до 584,0-516,4-516,7 % більший.

4. Відносний об'єм *пошкоджених гепатоцитів* у різних зонах печінкових часточок у щурів із некорегованим гепатитом і на фоні застосування при гепатиті водних ванн кожний наступний термін спостереження порівняно з

попереднім має більші значення (від 6,7-7,0-11,5 % через 2 місяці до 39,7-41,1-40,4 % через 5 місяців), а у щурів із корегованим радоновими ваннами гепатитом - навпаки менші значення (від 19,1-15,4-5,3 % через 2 місяці до 58,2-70,0-77,0 % через 5 місяців), що вказує на виражений корегуючий ефект застосування при ге-

патиті радонових ванн.

Проведений фізіотерапевтичний експеримент підтвердив очікувану біопозитивність радону в разі лікування АІГ. В перспективі ми розраховуємо на теоретичне обґрунтування цього терапевтичного ефекту, заявку на винахід і практичні рекомендації.

### Список літератури

- Бокша В. Г. Проблемы адаптации и курортное лечение / В. Г. Бокша. - 1983. - Медицина. - 126 с.
- Гусаров И.И. Опыт организации лечения природными радоновыми водами. И. И. Гусаров, А. М. Свергузов, Н. В. Речанский // Международная конф. "Современные вопросы радонотерапии на санаторном этапе медицинской реабилитации". - Респ. Беларусь, Дятлово, 1999. - С. 35.
- Гусаров И.И. Радонотерапия / И.И. Гусаров. - М., Медицина, 2000. - 200 с.
- Донских Н. В. Морфологические изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при действии радоновой воды курорта "Белокуриха" / Н. В. Донских, Н. А. Бычкова // Науч. тр. Новосб. мед. ин-та. - 1980. - Т. 100. - С. 38 - 40.
- Ивашкин В. Т. Аутоиммунный гепатит / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2001. - № 2. - С. 24-28.
- Імунологічне і гістологічне дослідження шкіри за умов дії пестицидів і радонових ванн як факторів малої інтенсивності / Пушкар М. С., Соловйова Л. О., Дякова О. В. [та ін.] // Вісник ВНМУ. - 2008. - Т. 2, № 13. - С. 291 - 294.
- К вопросу об иммуногенной составляющей в лечебном действии радоновых ванн / [Соловьева Л. А., Пушкар М. С., Киселева Т. Н., Церковнюк Е. И.] // Совр. проблемы клинической патоморфологии: С. - Пб., 2005. - С. 244 - 246.
- Казначеев В. П. О патофизиологических основах лечебного действия курортных факторов / В. П. Казначеев, В. Ф. Чернявский // Радонотерапия на курорте "Белокуриха". - Новосибирск. - 1976. - Т. 91. - С. 27 - 32.
- Кисельова Т. М. Структурна характеристика реакцій тимуса, легень і печінки на лікувальний курс радонових ванн / Т. М. Кисельова, В. О. Мазайкіна, О. Л. Черепеха // Матеріали IV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених "Молодь та перспективи сучасної медичної науки". м. Вінниця, 5-6 квітня 2007 р. - С. - 40.
- Конопляников А. Г. Отдаленные эффекты малых доз ионизирующей радиации / А. Г. Конопляников. - Тез. докл. всесоюз. конф. Подействию малых доз ионизирующей радиации. - К., 1994. - С. 14.
- Морфологічні кореляції впливу радонових ванн на шкіру та органи імунної системи / [Пушкар М. С., Соловйова Л. О., Дякова О. В., Паламарчук О. В.] // Вісник ВНМУ. - 2008. - № 12 (1). - С. 271.
- Никитин И. Г. Современные аспекты терапии аутоиммунного гепатита И. Г. Никитин, Г. И. Сторожаков // Фарматека. - 2006. - № 1. - С. 28 - 33.
- Соловьева Л. А. Экспериментально-клиническое исследование неспецифических адаптационных реакций в процессе радонотерапии / Л. А. Соловьева // Вісник проблем медичної реабілітації і фізіотерапії. - Вінниця. - 1996. - ВІП. 1. - № 1. - С. 64 - 69.
- Соловьева Л. А. Морфологическая объективизация особенностей адаптационных свойств радоновых ванн как малых радиационных воздействий / Л. А. Соловьева, М. С. Пушкар, О. В. Дякова // "Морфологичний альманах". - 2008. - № 2. - С. 197 - 198.
- Соловьева Л. А. Экспериментальная оценка адаптационных изменений в организме при курсовом воздействии Хмельникских радоновых вод / Л. А. Соловьева // Актуальні питання морфології. - Тернопіль. - 1996. - С. 609 - 611.
- Суханов А. Ф. К вопросу о морфологическом механизме сенсебилизации и анафилаксии / А. Ф. Суханов // Сб. "Материалы научно-практ. конф. врачей, г. Кемерово". - Кемерово, 1970. - С. 134 - 137.
- Циммерман, Я. С. Аутоиммунный гепатит: патогенез, диагностика, лечение / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина : Научно-практический журнал. - 2010. - № 3. - С. 12 - 15.
- Witebsky E. The question of self - recognition by the and problems of autoantibodies and their specificity / E. Witebsky. - "Cancer Res". - 1961. - Vol. 21. - P. 1216-1222.

**Киселева Т. М.**

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ И РЕЗУЛЬТАТ РАДОНОВОЙ ТЕРАПИИ. СТРУКТУРНЫЕ ПАРАЛЛЕЛИ

**Резюме.** Классическим признанным в лечении аутоиммунных гепатитов длительное время остается применение иммунодепрессантов (в частности глюкокортикоидов) и цитостатиков. Но при этом даже в случаях эффективных ремиссий невозможно избежать тяжелых побочных явлений, рецидивов, развития цирроза. В течение АИГ главенствует лимфоцитарная аутоагрессия против гепатоцитов на фоне дефицита регуляции со стороны иммуносупрессоров. Принимая во внимание эти факты и располагая собственным опытом в изучении механизмов действия на организм такого физиотерапевтического фактора как радон, а конкретнее его свойства активизировать Т-супрессорное звено иммунитета, мы решили проверить предположительную вероятность реализации такого свойства радона на моделированном аутоиммунном гепатите в эксперименте. Индукцию аутоиммунных гепатитов осуществляли путем сенсбилизации крыс подкожным введением (по схеме иммунизации) комплексного печеночного антигена. Микроскопические и морфометрические исследования гистологических срезов печени проводили в разные сроки. Дважды применяли радоновые ванны по правилам курортного курса, а в качестве контроля - простые водные ванны. Изучен патоморфогенез АИГ до конца 5 месяца и результаты радонотерапии. Установлено усиливающееся действие сенсбилизированных аутоагрессивных лимфоцитов с развитием картины долькового гепатита и расширением некротических процессов. Выявлена явственная биопозитивность влияния радона в форме реализации развертывания его иммуносупрессивных потенциалов с активацией регенеративных резервов печени.

**Ключевые слова:** аутоиммунный гепатит, лимфоцитарная аутоагрессия, гепатоцит, радон, альфа-терапия, иммуносупрессия, регенерация.