

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов, А. Ф. Показатели контроля бронхиальной астмы и их взаимосвязь с неспецифической гиперреактивностью бронхов у молодых больных / А. Ф. Иванов, Б. А. Черняк // Пульмонология. — 2007. — № 1. — С. 33–37.
2. Садовская, Т. М. Применение провокационных тестов с физическими факторами в диагностике бронхиальной астмы / Т. М. Садовская, Д. К. Новиков // Иммунопатология, иммунология, аллергология. — 2003. — № 1. — С. 63–67.
3. Савельев, Б. П. Гиперреактивность бронхов по ингаляционному тесту гистамином у детей и подростков / Б. П. Савельев, В. С. Реутова, И. С. Ширяева // Мед. научн. и уч. метод. журнал. — 2001. — № 5. — С. 121–146.
4. Черняк, А. В. Гиперреактивность дыхательных путей при астме: механизмы развития и влияние терапии / А. В. Черняк // Русский медицинский журнал. — Режим доступа: [http://www.rmj.ru/articles\\_2918.htm](http://www.rmj.ru/articles_2918.htm).

УДК 616.36-092.9:615.9

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У КРЫС И КРОЛИКОВ

*Лызиков А. Н., Осипов Б. Б., Призенцов А. А., Слепцова А. А.*

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

#### **Введение**

В экономически развитых странах хронические заболевания печени и цирроз печени (ЦП) входят в число шести основных причин смерти пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14–30 случаев на 100 тыс. населения. Возрастное медицинское и социальное значение хронических заболеваний печени требует новых усилий в разработке вопросов этиологии, патогенеза, иммунологии, диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний. Для изучения сложных патофизиологических нарушений, развивающихся при остром и хроническом поражении печени, используются различные экспериментальные модели, которые позволяют дать комплексную оценку и разработать методы адекватной коррекции патологических процессов, что не всегда возможно в клинических исследованиях [1].

#### **Цель**

Провести сравнительный анализ токсической модели поражения печени в эксперименте у крыс и кроликов.

#### **Материал и методы исследования**

У лабораторных животных острое и хроническое поражение печени можно вызвать различными методами: оперативные — резекция печени; химические — введение токсических агентов (тетрахлорметан, тиоацетамид, дипин и др.); специальные диеты (холин-дефицитная и др.); сочетание печеночных токсинов с гепатоканцерогенами, подавляющими пролиферацию гепатоцитов; вирусные модели, трансгенные модели [2].

Среди токсических моделей широкое распространение получила модель поражения печени, индуцированного тетрахлорметаном (CCl<sub>4</sub>, четыреххлористый углерод). В литературе описаны противоречивые данные о предпочтении той или иной модели токсического повреждения печени. Указываются на недостатки и преимущества различных моделей.

В качестве объекта для моделирования использовались белые крысы самцы линии Вистар, а также белые калифорнийские кролики обоих полов.

Моделирование поражения печени у белых крыс самцов линии Вистар массой 200 г проводили путем внутрибрюшинного введения 50 % раствора CCl<sub>4</sub> на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела 2 раза в неделю. Для потенцирования развития ЦП вместо питьевой воды давали 10 % раствор этилового спирта. На 2-й, 20-й, 40-й, 60-й день животные выводили из эксперимента и изучали общую морфологическую и морфометрическую картину органов.

Моделирование острого и хронического поражения печени у белых калифорнийских кроликов весом 1,5 кг проводили путем внутрибрюшинного введения 50 % раствора тетрахлорметана на оливковом масле из расчета 1 мл на кг массы тела 2 раза в неделю. Перед началом эксперимента у кроликов выполнялся биохимический анализ крови, изучались следующие показатели сыворотки крови кроликов: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (Щ.Ф.), билирубин, общий белок, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), глюкоза, мочевины, креатинин, амилаза, электролиты. Далее в ходе эксперимента забор крови для биохимического анализа выполнялся на 5-е, 30-е и 60-е сутки. На 5-е, 30-е и 60-е сутки животные выводили из эксперимента и изучали общую морфологическую и морфометрическую картину органов [3].

Кусочки органов фиксировали в 10 % нейтральном формалине и заливали в парафиновые блоки по стандартной методике. Депарафинированные срезы печени окрашивали гематоксилин-эозином и

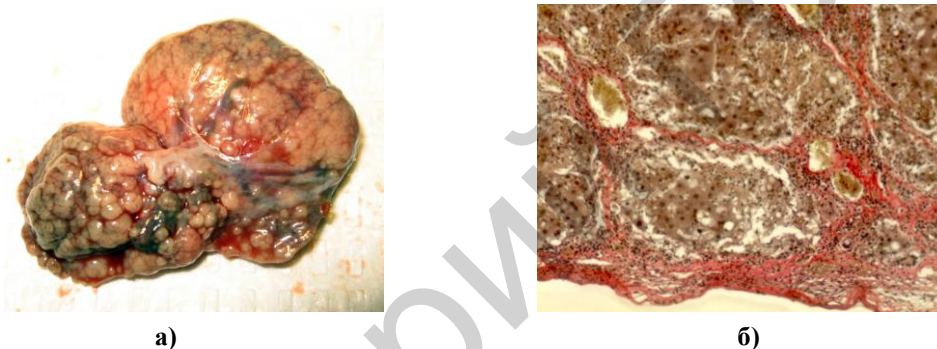
по Ван-Гизону, после чего изучали общую морфологическую картину органа. Степень и стадия фиброза оценивались по шкале METAVIR.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Механизмы токсического действия тетрахлорметана на кроликов и на крыс имеют некоторые различия. У крыс развития фиброза связано с активацией цитохром Р450-зависимой монооксидазы, расположенной в гладкой эндоплазматической сети перивенулярных гепатоцитов, и с продукцией ими реактивных видов кислорода. Кроме того, сенсibilизация макрофагов способствует выработке провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [4].

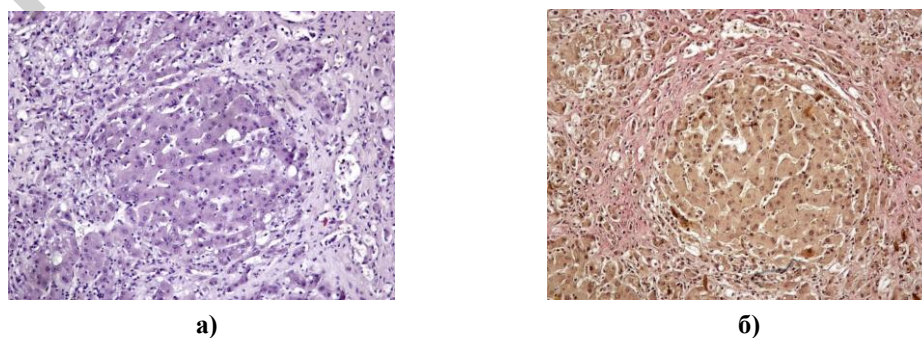
Введение СС14 кроликам приводит к ранней деструкции цитохрома Р-450 микросом печени, угнетению фермента глюкоза-6-фосфатазы, ультраструктурно выявляемому интенсивному некрозу и жировой дистрофии печени. Также печень кроликов способна переводить тетрахлорметан в активные метаболиты, которые ковалентно связываются с липидами. Есть исследования, которые подтверждают, что ковалентное связывание метаболитов тетрахлорметана с клеточными элементами имеет большее значение в повреждении печени, чем перекисное окисление липидов (в отличие от крыс) [5].

Введение тетрахлорметана крысам по описанной методике приводит к токсическому поражению печени. Уже на 2-е сутки начинаются токсические и дистрофические изменения с развитием острого токсического гепатита у крыс, к 20-м суткам — подострый токсический гепатит с начинающимися фиброзными изменениями, а к 40-60-м суткам развивается картина тяжелых фиброзных изменений и цирроза печени с явлениями портальной гипертензии (спленомегалия, асцит). ЦП являлся постнекротическим и преимущественно мультилобулярным. Некроз, приведший к циррозу, чаще начинался центрлобулярно и распространялся от центра дольки к ее периферии, встречались также мостовидные некрозы (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Постнекротический ЦП у крыс: а — фотография печени крысы; б — гистологический срез печени: формирование мультилобулярных ложных долек, разделенными полями соединительной ткани, перицеллюлярный и центрлобулярный фиброз, жировая дистрофия гепатоцитов.  $\times 100$ . Окраска по Ван-Гизон**

Внутрибрюшинное введение тетрахлорметана кроликам по схеме, представленной выше, также приводит к токсическому поражению печени. Острый токсический гепатит у кроликов развивается на 5-е сутки эксперимента. Процесс развития фиброза печени начинается с 30-х суток эксперимента и завершается формированием цирроза печени к 60-м суткам. Цирроз печени является постнекротическим и преимущественно мультилобулярным. Печень макроскопически слегка уменьшена в размерах, светло коричневого цвета плотная, бугристая, на разрезе мелкозернистой структуры, вне- и внутрипеченочные желчные протоки слегка расширены. При дополнительной окраске по методу Ван-Гизона определялся выраженный фиброз с формированием ложных долек (рисунок 2).



**Рисунок 2 — а — участок печеночной ткани кролика, вмурованный в фиброзную ткань. День 60 (Окраска гематоксилин-эозин. Увеличение:  $\times 100$ ); б — выраженное разрастание соединительной ткани. День 60 (Окраска Ван-Гизон. Увеличение:  $\times 100$ )**

Токсическое поражение печени у кроликов было подтверждено лабораторными методами. В ходе эксперимента происходило повышение маркеров деструкции печени (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП). Пик уровня «печеночных» ферментов наблюдается на 30-е сутки эксперимента, к 60-м суткам происходит некоторое снижение показателей.

Наиболее часто в качестве объекта для моделирования токсического поражения печени используют крыс. Однако у данной модели есть ряд недостатков. Во-первых, при одинаковых условиях эксперимента у различных крыс развивались различные морфологические изменения в печени к 60-м суткам, что свидетельствует о неодинаковой чувствительности крыс к тетрахлорметану. Также было отмечено, что после отмены препарата фиброзные цирротические изменения в печени носили обратимый характер. Это связано, в первую очередь, с очень высокой регенераторной способностью печени крыс. Кроме того диаметр магистральных сосудов у крыс очень мал, что затрудняет какие-либо операции на них.

Моделирование токсического поражения печени у кроликов дает несколько преимуществ. Во-первых, регенераторная способность печени кроликов ниже, чем у крыс, что делает данную модель более адекватной. Во-вторых, лабораторная диагностика, а именно биохимический и общий анализ крови кролика в динамике, позволяет оценить функциональные изменения в пораженных органах во время эксперимента, а также оценить результат последующей коррекции вызванных нарушений. Также использование более крупного животного позволит выполнить прижизненную диагностику вызванных поражений печени: ультразвуковое исследование поможет выявить признаки цирроза печени, портальной гипертензии и т. д.

#### **Выводы**

1. Внутривентрикулярное введение кроликам тетрахлорметана приводит к токсическому поражению печени. Острый токсический гепатит развивается на 5-е сутки эксперимента. Процесс развития фиброза печени начинается с 30-х суток эксперимента и завершается формированием цирроза печени примерно к 60-м суткам. Цирроз печени является постнекротическим и преимущественно мультилобулярным.

2. Моделирование поражения печени у крыс имеет ряд недостатков: неодинаковая чувствительности крыс к тетрахлорметану, обратимый характер изменений после отмены препарата.

3. Использование кроликов в качестве объекта для моделирования дает несколько преимуществ: более низкая регенераторная способность печени (по сравнению с крысами), возможность прижизненной лабораторной и инструментальной диагностики патологических изменений.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. член-корр. РАМН проф. Р. У. Хабриева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
2. *Constantinou, C.* Modeling liver fibrosis in rodents / C. Constantinou, N. Henderson, J. P. Iredale // *Methods Mol Med.* — 2005. — № 117. — P. 237-250.
3. *Автандилов, Г. Г.* Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1990. — 383 с.
4. *Hayashi, H.* Animal models for the study of liver fibrosis: new insights from knockout mouse models / H. Hayashi, T. Sakai // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 300(5). — P. 729-738.
5. Carbon tetrachloride-induced liver injury in the rabbit / A. S. Bemacchi [et al.] // *British Journal of Experimental Pathology.* — 1983. — P. 261-267.

УДК 543.183

### **ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЭНТЕРОСОРБЦИИ**

*Лысенкова А. В., Филиппова В. А.*

**Учреждение образования**

**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**г. Гомель, Республика Беларусь**

#### **Введение**

Энтеросорбция — это метод, основанный на связывании и выведении из желудочно-кишечного тракта с лечебной или профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток [1]. Энтеросорбция относится к наиболее древним методам эфферентной терапии. История применения энтеросорбентов берет свое начало в глубокой древности, однако широкое развитие метод энтеросорбции получил в послевоенный период. Именно тогда создаются новые энтеросорбенты, предназначенные для лечения и профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта, почечной недостаточности, сорбции холестерина и желчных кислот при атеросклерозе. В настоящее время энтеросорбенты относят к лечебным препаратам различной структуры, осуществляющие связывание экзо- и эндогенных веществ в ЖКТ путем адсорбции, абсорбции, ионного обмена и