**Паламарчук Ольга Всеволодівна. Особливості морфофункціональних змін печінки щурів під впливом парацетамолу і алілового спирту та в умовах застосування антиоксидантів: дисертація канд. біол. наук: 14.03.01 / Тернопільська держ. медична академія ім. І.Я.Горбачевського. - Т., 2003**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Паламарчук О.В. Особливості морфофункціональних змін печінки щурів під впливом парацетамолу і алілового спирту та в умовах застосування антиоксидантів.**- Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2003.  Завдяки поєднанню морфологічних та біохімічних методів встановлено, що парацетамол діє переважно гіпоксично і пошкоджує перивенозні гепатоцити, найбільші зміни викликає зі сторони сироваткових ферментів ГДГ-ази та ІДГ-ази і ферментів мікросомальної фракції печінки - NADPH-редуктази та карбоксилестерази. Аліловий спирт діє токсично і уражує переважно перипортальні гепатоцити, викликає найбільші зміни зі сторони АлАТ, ГГТП і кислої фосфатази сироватки крові, мікросомальної Г-6-Ф-ази та вмісту ретинолу в печінці.  На ізольованих гепатоцитах встановлено, що токсична дія парацетамолу тісно корелює з активністю цитохрому P4502Е1 і гальмується інгібітором цього ферменту кобальту хлоридом. Токсичність алілового спирту не залежить від активності цитохрому Р450, а тісно пов’язана з активностями алкогольдегідрогенази (пряма кореляція) та альдегіддегідрогенази (зворотна кореляція).  В дисертації дана морфо-функціональна оцінка захисної дії селеніту натрію, дибунолу та мексидолу та встановлена зональна специфічність в їх дії, зокрема селеніт натрію більш ефективно попереджує центролобулярні пошкодження печінки, а мексидол - перипортальні. Співставлення даних морфологічного аналізу з даними біохімічних досліджень демонструє цілком задовільну кореляцію. | |
| |  | | --- | | В дисертації дано теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що виявляється у встановленні особливостей структурно-функціональних змін печінки при ураженні парацетамолом і аліловим спиртом та їх корекції антиоксидантами, яка вирішена комплексом гістологічних та біохімічних досліджень і призначена як основа для розробки і обґрунтування нових засобів профілактики та корекції токсичних уражень печінки антиоксидантами.  1. Найбільші зміни макрометричних показників печінки відмічаються при застосуванні парацетамолу, ніж алілового спирту, що пов’язано з судинними порушеннями і відповідно змінами кровонаповнення органу.  2. Парацетамол та аліловий спирт викликають токсичний гепатит, який проявляється судинними порушеннями, дистрофічними та некротичними змінами гепатоцитів, і, відповідно, переважною центролобулярною чи перипортальною локалізацією. Під впливом парацетамолу об’єм пошкоджених гепатоцитів в центролобулярній зоні зростає в 3,5 рази і ці зміни на 95,26 % визначаються дією парацетамолу (r =0,98). Під впливом алілового спирту об’єм пошкоджених гепатоцитів в перипортальній зоні зростає в 9,5 рази і ці зміни на 98,57 % (r=0,99) залежать від дії токсиканта.  3. Встановлена чітка залежність між об’ємом пошкоджень гепатоцитів і виразністю індукованих парацетамолом чи аліловим спиртом змін маркерів, пов’язаних з перивенозною чи перипортальною зонами печінки. Коефіцієнти кореляції між об’ємом пошкоджених аліловим спиртом гепатоцитів в перипортальній зоні та активністю аланінамінтрансферази, гама-глутамілтранспептидази і глюкозо-6-фосфатази становлять 0,73, 0,88 та –0,78, відповідно, а коефіцієнти кореляції між об’ємом пошкоджених парацетамолом гепатоцитів перивенозної зони та активністю глутаматдегідрогенази, ізоцитратдегідрогенази, NADPH-редуктази та карбоксилестерази – 0,79, 0,70, -0,70 та -0,72 відповідно.  4. Основною мішенню токсичної дії парацетамолу та алілового спирту є гепатоцити, однак ці токсиканти викликають також і пошкодження клітин Купфера та клітин Іто, про що свідчать зростання (в 5,0 та 7,3 рази, відповідно) активності маркера печінкових макрофагів кислої фосфатази, та падіння (на 69 і 80 %, відповідно) вмісту ретинолу в печінці – маркера перисинусоїдальних клітин.  5. Інкубація гепатоцитів з парацетамолом чи аліловим спиртом зменшує їх життєздатність, що проявляється в збільшенні числа клітин, що профарбовуються трипановим синім (в 4,7 та 5,7 рази, відповідно), зниженні рівня відновленого глутатіону (на 57 та 83 %, відповідно) та зростанні виходу лактатдегідрогенази в позаклітинне середовище (в 2,7 та 4,0 рази, відповідно). Аліловий спирт виявляє більш високу токсичність, ніж парацетамол.  6. Токсичність парацетамолу, щодо ізольованих гепатоцитів тісно корелює (r=0,63) з активністю цитохрому Р450 2Е1 та зменшується після введення щурам інгібітора цитохрому Р450 - кобальта хлориду. Токсичність алілового спирту прямо корелює з активністю алкогольдегідрогенази (r=0,69) та обернено з активністю альдегіддегідрогенази (r=-0,54). Введення інгібітора алкогольдегідрогенази піразолу зменшує, а інгібітора альдегіддегідрогенази дисульфіраму збільшує токсичний вплив алілового спирту на гепатоцити.  7. Профілактичне введення тваринам селеніту натрію та мексидолу суттєво зменшує прояви токсичного гепатиту, індукованого парацетамолом та аліловим спиртом, причому селеніт натрію є більш ефективним протектором центролобулярних ушкоджень печінки, а мексидол – перипортальних. Так, введення щурам селеніту натрію зменшувало об’єм пошкоджених парацетамолом гепатоцитів в перивенозній зоні на 39,5 %, а введення мексидолу лише на 25,2 %. В той же час при ураженні печінки аліловим спиртом об’єм ушкоджених гепатоцитів в перипортальній зоні печінки під впливом селеніту натрію зменшувався на 36 %, а під впливом мексидолу – на 40 %. Дибунол виявився слабким гепатопротектором.  8. Переваги селеніту натрію, як коректора центролобулярних ушкоджень, а мексидолу, як коректора перипортальних уражень виявляються і при дослідженні зоноспецифічних біохімічних маркерів ураження печінки. Так, якщо у тварин, що отримували парацетамол, селеніт натрію зменшував активність маркера центролобулярних уражень ізоцитратдегідрогенази у порівнянні з нелікованими твариними на 226 %, то мексидол – лише на 177 %. З іншого боку, у тварин, що отримували аліловий спирт, селеніт натрію зменшував активність перипортального маркера аланінамінторансферази на 267 %, а мексидол – на 374 %. | |