

На правах рукописи



**АБИДУЕВА
ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА**

**ПОВРЕЖДЕНИЯ ПЕЧЕНИ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ И
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ И ИХ КОРРЕКЦИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ПРИРОДНОГО
ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

16.00.02 – патология, онкология и морфология животных

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Улан-Удэ, 2005

Работа выполнена в в Бурятской Государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова, Институте общей и экспериментальной биологии Сибирского Отделения Российской академии наук

Научный консультант: доктор биологических наук,
Лоншакова Клара Сергеевна

Официальные оппоненты: доктор биологических наук,
профессор Батоев Ц.Ж.

доктор биологических наук,
профессор Тармакова С.С.

доктор ветеринарных наук,
профессор Момот Н.В.

Ведущая организация: Алтайский государственный аграрный
университет, г. Барнаул

Защита состоится «14» июня 2005 года в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 220.006.01 в Бурятской государственной сельскохозяйственной академии им. В.Р. Филиппова по адресу: 670024, г. Улан-Удэ, ул. Пушкина, 8 (Ветеринарные клиники).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Бурятской государственной сельскохозяйственной академии.

Автореферат разослан «12» мая . 2005 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доцент

 Игумнов Г.А.

2006-4
9492

2155827

3

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

1.1. Актуальность темы

В настоящее время проблема терапии и особенно восстановления нормальной структуры и функции органов и тканей у сельскохозяйственных животных остается далеко не разрешенной и поэтому представляются оправданными поиски новых, более эффективных методов и средств направленного воздействия на развитие восстановительных процессов в них.

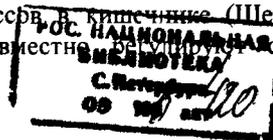
Широкое применение природных растительных лекарственных средств, обладающих противовоспалительным эффектом и способностью усиливать регенераторные процессы в органах и тканях имеют особое значение в ветеринарии, поскольку такие средства стоят дешевле синтетических, могут их с успехом заменять, что способствует снижению себестоимости продукции животноводства. Поэтому изыскание новых лекарственных средств природного происхождения, их изучение и внедрение в широкую ветеринарную практику имеют большое народнохозяйственное значение.

Большую актуальность представляет задача восстановления как функции, так и структуры печени при ее поражениях, что объясняется исключительным многообразием выполняемых ею функций в процессе жизнедеятельности организма. Необходимость исследований патологии печени сельскохозяйственных животных возрастает в связи с частотой встречаемости поражений печени, тяжестью их течения, а также большим экономическим ущербом, который наносится народному хозяйству в результате снижения молочной продуктивности, приростов массы животных, а также выбраковкой при их убое печени – ценного пищевого продукта.

В основе лечения заболеваний печени у животных лежат регенераторные процессы в поврежденной печени, ибо общеизвестно, что выздоровление организма при его заболеваниях идет через регенерацию. Полное выздоровление возможно лишь при восстановлении нормального строения клеток, тканей и печени в целом. В связи с этим в ветеринарии регенерационной терапии при патологии печени во все времена уделялось большое внимание.

При изучении вопросов патологии этого жизненно важного органа и ее терапии (в частности, фитотерапии) представляется оправданным проведение комплексных исследований на лабораторных и сельскохозяйственных животных, ибо это в большей степени, чем только в эксперименте в лабораторных условиях, может пролить свет в оценке предполагаемого влияния лекарственных средств при заболеваниях человека и животных.

При заболеваниях печени часто возникает состояние дисбактериоза, так как печень и кишечная микрофлора – это две основные детоксикационные системы, осуществляющие барьерную функцию организма от токсических соединений посредством окислительных реакций в печени или гидролитических и восстановительных процессов в кишечнике (Шендеров, 1998). Печень и кишечная микрофлора совместно образуют систему



гомеостаза в организме, что указывает на их тесное взаимодействие. Следовательно, повреждение печени будет отражаться на составе микроорганизмов, населяющих кишечник, и через его нормализацию возможно улучшение функционального состояния печени.

Из природных средств для лечения заболеваний печени заслуживают большого внимания средства растительного происхождения, что объясняется их комплексным действием на организм, достаточной эффективностью и мягкостью действия. Успехи в изучении и внедрении в практику фитосредств весьма скромны, а богатство флоры нашей страны открывает в этом направлении широкие перспективы.

Практически мало изучена роль микроэлементов в регуляции морфофункционального состояния печени, хотя они имеют ряд преимуществ: высокая фармакотерапевтическая эффективность, низкая токсичность или отсутствие таковой, мягкость действия определяют возможность их длительного применения без опасения возникновения побочных влияний (Москалев, 1985; Подколзин, Донцов, 1994).

В плане фармакологической коррекции повреждений печени заслуживают внимания средства минерального происхождения. Последние широко использовались в народной медицине и традиционных медицинских системах. В частности, в арсенал лекарственных средств тибетской медицины входили лекарства из драгоценностей, земли и камней. Средства о минеральном сырье тибетской медицины представлены в целом ряде работ (Варлаков, 1963; Птицын, 1980; Бухашеева и соавт., 1983; Кириллов, 1983). Так, драгоценные камни применялись в лечебных целях: их накладывали на больное место или толкли в порошок и принимали внутрь (Шуман, 1986); находили применение и природные цеолиты («бальч-жаб» - по-тибетски).

Цеолиты представляют собой ценный вид полезных ископаемых. Они широко применяются в качестве сорбентов, ионообменников, молекулярных сит, катализаторов.

1.2. Цель исследований

Целью настоящих исследований являлась морфофункциональная оценка влияния природных лекарственных средств растительного и минерального происхождения (экстрактов горечавки бородатой и зубчатки обыкновенной, отваров клевера лупинового, полыни метельчатой, календулы лекарственной, природного цеолита, фитобактериального и бифидосодержащего средств, калефлона) на восстановительные процессы в печени на моделях экспериментального гепатита у лабораторных и сельскохозяйственных животных.

1.3. Задачи исследований

1. Изучить морфофункциональное состояние печени белых крыс, кроликов, поросят и ягнят с острым токсическим гепатитом при фармакотерапии фитосредствами: экстрактами горечавки бородастой и зубчатки обыкновенной, отварами клевера лупинового, полыни метельчатой и календулы лекарственной, калефлоном, фитобактериальным и бифидосодержащим средствами, а также природным цеолитом.

2. Оценить влияние природных средств (экстрактов горечавки бородастой, зубчатки обыкновенной и калефлона) на восстановительные процессы в печени крыс при хроническом токсическом гепатите.

3. Исследовать влияние экстрактов горечавки бородастой, зубчатки обыкновенной, природного цеолита при остром токсическом гепатите у кроликов, поросят, ягнят с помощью метода электрогастрографии, являющегося одним из информативных и в то же время простым и физиологичным методом исследования состояния органов пищеварения.

4. Оценить морфофункциональные изменения печени и микробиологические нарушения в кишечнике при остром токсическом отравлении печени.

5. Оценить влияние бифидосодержащего и фитобактериального средств на морфофункциональное состояние печени белых крыс и на состав кишечной микрофлоры при остром токсическом повреждении печени, вызванном четыреххлористым углеродом.

1.4. Научная новизна

В работе дана морфофункциональная оценка влияния природных лекарственных средств растительного происхождения: экстрактов горечавки бородастой и зубчатки обыкновенной, отваров клевера лупинового, полыни метельчатой и календулы лекарственной, а также фитобактериального и бифидосодержащего средств и природного цеолита на моделях патологических состояний (острый и хронический токсический гепатит) у лабораторных (крысы, кролики) и сельскохозяйственных (поросята, ягнята) животных.

Изучены механизмы восстановления поврежденных структур при стимуляции регенерации средствами природного происхождения. Получены данные о характере восстановления структурно-функционального состояния печени путем применения гистологических, гистознзимологических и биохимических методов изучения, а также с помощью метода цитофотометрии. При патологии печени у животных установлена способность некоторых фитосредств ингибировать свободнорадикальное окисление липидов и стабилизировать биологические мембраны, благодаря которым обеспечивается ускоренное восстановление структуры и функции печени и предотвращается грубая деструкция клеточных и субклеточных образований в органах и достигается ускорение митоза клеток и внутриклеточной регенерации, что можно рассматривать как проявления морфофункциональных

основ регенерационной терапии лекарственными средствами природного происхождения.

Изучено влияние фитобактериального и бифидосодержащего средств на течение острого токсического гепатита. Показано, что курсовое введение этих средств в экспериментально-терапевтических дозах улучшает функциональное состояние печени, которое характеризуется торможением процессов перекисного окисления липидов в биологических мембранах гепатоцитов, снижением проявлений синдромов цитолиза, холестаза, воспалительной реакции. Установлено, что острые токсические повреждения печени белых крыс вызывают дисбиотические нарушения кишечной микрофлоры. Новым подходом в коррекции токсических повреждений печени, сопровождающихся дисбактериозами, является комплексная терапия с использованием пробиотиков на основе бифидобактерий и сухих растительных экстрактов, обладающих гепатопротекторными свойствами.

Наряду с этим в работе установлено, что патологический процесс (гепатит) в печени кроликов, поросят и ягнят сопровождается угнетением биоэлектрической активности печени, желчного пузыря, желудка и кишечника. Введение животным исследуемых лекарственных средств способствовало восстановлению биоэлектрической активности органов. Полученные результаты о состоянии биоэлектрической активности органов животных свидетельствует о потенциальной возможности электрографии, наряду с другими методами, для более полной оценки степени тяжести их повреждения и для контроля за фармакотерапевтической эффективностью лекарственных средств.

Следует заключить, что метод электрогастрографии может быть использован для подбора лекарственных средств, в том числе природных средств и оценки их эффективности при заболеваниях печени в ветеринарной практике.

1.5. Теоретическая и практическая ценность работы

В работе установлено, что применение природных лекарственных средств предотвращает выраженные деструктивные изменения клетск, тканей и органов в целом за счет ингибирующего влияния их на перекисное окисление липидов мембран и стабилизации последних. Это обуславливало активацию нуклеинового обмена, ускорение митоза, т.е. интенсификацию клеточной и внутриклеточной регенерации. На основе указанного молекулярно-биологического механизма представляется возможным объяснить стимуляцию регенераторных процессов при стереотипных формах повреждений печени и других органов, активацию отношений паренхимы и стромы органов, ускорение обратимости склеротических изменений и выявить некоторые стороны противовоспалительного и стимулирующего регенерацию эффектов при лекарственном воздействии, а также определить целесообразность

регенерационной терапии наиболее эффективными лекарственными средствами повреждений печени.

Выполненная работа имеет и прикладное значение. Последнее сводится, в частности, к тому, что выявленная фармакотерапевтическая эффективность изученных фитосредств на течение экспериментального гепатита служит основанием для дальнейших поисков эффективных природных лекарственных средств, содержащих преимущественно полифенольные соединения, микроэлементы с целью широкого внедрения их при лечении заболеваний печени сельскохозяйственных животных.

Полученные новые материалы о биоэлектрической активности желудка, кишечника у поросят, печени, желчного пузыря ягнят и кроликов позволяют судить о том, что электрогастрография как метод объективной оценки функционального состояния органов пищеварительной системы может быть применена для оценки эффективности лекарственных средств, в том числе средств природного происхождения при токсическом гепатите у сельскохозяйственных животных в эксперименте и в ветеринарной практике.

Использованные электрофизиологические методы могут быть применены в диагностических целях и для оценки эффективности лекарственных средств в эксперименте на животных и подбора их оптимальной дозы.

В целом, полученные результаты могут быть использованы и учтены не только в научно-исследовательской работе и клинической практике, но и в учебном процессе при прохождении курсов по патоморфологии, фармакологии, фитотерапии и физиологии в медицинском и ветеринарном учебных заведениях.

Препараты из дикорастущих растений: горечавки бородастой, зубчатки обыкновенной включены в основной рацион кормления при промышленном интенсивном откорме бычков в совхозе «Никольский» Тарбагатайского района республики Бурятия (Акт внедрения от 21.03.2001 г.).

1.6. Положения, выносимые на защиту

1. Растительные лекарственные средства: экстракты горечавки бородастой и зубчатки обыкновенной, отвары клевера лупинового, полыни метельчатой и календулы лекарственной, а также фитобактериальное и бифидосодержащее средства и природный цеолит обладают выраженной противовоспалительной и стимулирующей регенерацию печени активностью при остром токсическом гепатите у лабораторных животных (крыс и кроликов).

2. Указанные лекарственные средства обладают стимулирующим действием на восстановительные процессы в печени сельскохозяйственных животных (поросята и ягнята) при остром токсическом гепатите.

3. Экстракты горечавки бородастой, зубчатки обыкновенной, калефлон оказывают стимулирующее влияние на восстановительные процессы в печени при хроническом токсическом гепатите.

4. Основным в механизме действия исследуемых природных средств при повреждении органов гепатобилиарной системы следует считать их способность ингибировать свободнорадикальное окисление липидов и стабилизировать биологические мембраны, обуславливая противовоспалительный, противоотечный эффекты, улучшая обмен веществ в организме животных, оказывая индуцирующее влияние на систему митохондриального окисления и снижая явления цитолиза и холестаза в печени, усиливая интенсивность окислительно-восстановительных процессов, усиливая митотическую активность гепатоцитов, повышая показатели биоэлектрической активности органов пищеварения, и тем самым они определяют ускоренное восстановление структуры и функции печени.

5. Морфофункциональные изменения печени сопровождаются дисбактериозами кишечника. Бифидосодержащие средства нормализуют микробиоценоз кишечника.

1.7. Апробация работы

Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: международной конференции «Актуальные вопросы видовой и возрастной морфологии животных и пути совершенствования преподавания морфологических дисциплин» (Улан-Удэ, 1998); научно-методической конференции «Профилактика нарушений обмена веществ и незаразных болезней молодняка сельскохозяйственных животных» (Казань, 1998); международной научной конференции "Болезни животных Дальнего Востока" (Благовещенск, 1999); научно-производственной конференции по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии (Казань, 2001); международном симпозиуме азиатских стран (Улан-Батор, 2001); международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию БГСХА (Улан-Удэ, 2002); международной конференции, посвященной 40-летию ИВМ АГАУ (Барнаул, 2002); региональной конференции «Высшее сельскохозяйственное образование, аграрная наука и техника развитию АПК Байкальского региона» (Улан-Удэ, 2002); международной конференции, посвященной 130-летию Казанской Государственной академии ветеринарной медицины (Казань, 2003); международной конференции, посвященной 90-летию В.Р. Филиппова (Улан-Удэ, 2003); международной конференции, посвященной 100-летию проф. В.Я Суетина (Улан-Удэ, 2004); 10-ой международной научно-практической конференции «Природные и Интеллектуальные ресурсы Сибири» («Сибресурс-2004», Томск, 2004); международной научно-практической конференции, «Научное обеспечение АПК Сибири, Монголии, Казахстана» (Улаанбаатар, 2004).

1.8. Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 34 научные работы.

1.9. Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 316 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 3 глав собственных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 418 отечественных и иностранных источников. Работа иллюстрирована 31 таблицами, 65 рисунками, графиками и микрофотографиями.

2. СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1. Материал и методы исследований

В целом, выбор нами в качестве объектов исследования стимулирующих природных лекарственных средств для регенерационной терапии при патологии печени определили использование комплекса моделей повреждений указанных органов и соответствующих методических подходов.

2.1.1. Материалы и модели повреждений печени у животных

Объектами исследований явились следующие лекарственные средства: экстракты горечавки бородатой и зубчатки обыкновенной, отвар клевера лупинного, полыни метельчатой, календулы лекарственной, калефлон, фитобактериальные и бифидосодержащие средства и природный цеолит Холинского месторождения Бурятии. Вышеуказанные экстракты из растительного сырья получены по ресурсосберегающей технологии и представляли собой легкорастворимые аморфные порошки коричневого цвета.

Цеолитсодержащая порода Холинского месторождения Бурятии представляла собой порошок розового цвета с размерами частиц 0,1-1,0 мм и содержанием клиноптилолита в среднем 55 %.

Исследования на моделях повреждений печени осуществляли на лабораторных и сельскохозяйственных животных. В общей сложности в опытах использованы: 1046 белых беспородных крыс обоего пола с массой 180-220 г; 50 кроликов породы "Шиншилла" обоего пола с массой 3-4 кг; 17 поросят обоего пола с массой 10-12 кг в возрасте 2 месяцев; 10 ягнят обоего пола с массой 8-10 кг в возрасте 2 месяцев.

Существует множество моделей повреждения печени, позволяющие в эксперименте проводить в самых разных аспектах исследования репаративных процессов в этом органе.

Широко используются в экспериментальных исследованиях модели острого и хронического токсического повреждения печени. Из целого ряда гепатотропных ядов наибольшее распространение для моделирования экспериментального гепатита получил четыреххлористый углерод (CCl₄). При введении животным этого яда в печени обнаруживается целый ряд морфофункциональных изменений (в том числе дистрофические нарушения, активация свободнорадикального окисления липидов). Нами выбран способ воспроизведения острого токсического гепатита путем подкожного введения

50 % масляного раствора CCl_4 в объеме 0,4 мл/100 г массы крысы, трехкратно, через день. На выбранной модели повреждения печени у белых крыс оценивалась фармакотерапевтическая эффективность экстрактов горечавки бородачой и зубчатки обыкновенной, бифидосодержащего средства, отваров календулы, клевера лупинового, полыни метельчатой, калефлона, цеолита.

Исследуемые лекарственные средства вводили внутривентрикулярно в дозе 0,3 г/кг массы крысы, начиная с первого дня эксперимента 1 раз в сутки в течение всего периода опытов. В качестве препаратов сравнения использовали аллохол в дозе 80 мг/кг массы тела животного и гидрокортизон в дозе 10 мг/100 г. Крыс забивали декапитацией на 7, 14, 21 и 28 сутки с момента операции и начала введения им лекарственных средств.

Фитобактериальную смесь и бифидосодержащее средство вводили животным опытной группы внутривентрикулярно зондом в объеме 1 мл на 100 г массы животного, начиная с третьего дня опыта, один раз в сутки в течение всего эксперимента (21 день). Животным контрольной группы вводили в том же объеме интрагастрально дистиллированную воду. Определение показателей, характеризующих функциональное состояние печени и кишечника животных и микрофлоры кишечника крыс, проводили на 7-, 14-, 21-е сутки наблюдения.

У кроликов острый токсический гепатит вызывали однократным введением 50 % масляного раствора CCl_4 в объеме 0,6 мл/кг массы, у ягнят - в объеме 0,4 мл/кг массы. Цеолит получали животные в течение всего эксперимента (21 сутки) из расчета 1 г/кг массы с кормом, что составляло 2 % его суточного количества.

Острый токсический гепатит у поросят в возрасте 2-х месяцев вызывали введением 50 % масляного раствора CCl_4 в объеме 0,4 мл/кг массы животных однократно, внутривентрикулярно. У животных с токсическим гепатитом изучали влияние экстрактов горечавки бородачой и зубчатки обыкновенной в дозе 0,3 г/кг массы. Испытуемые средства вводили через сутки после введения яда 1 раз в день на протяжении всего периода наблюдений.

Хронический токсический гепатит вызывали у белых крыс с массой 180-200 г подкожным введением 50 % масляного раствора CCl_4 в объеме 0,25 мл/100 г массы животного 2 раза в неделю в течение 2 месяцев. После окончания введения CCl_4 крысам вводили *per os* ежедневно 1 раз в сутки в течение 1 месяца испытуемые средства: экстракты горечавки бородачой и зубчатки обыкновенной в дозе 0,3 г/кг массы животного (в пересчете на воздушно-сухое сырье). Калефлон вводили в дозе 0,5г/кг. В качестве препаратов сравнения использовали аллохол в дозе 80 мг/кг массы животного и гидрокортизон в дозе 10 мг/100 г. Животные контрольной группы получали только раствор CCl_4 .

2.1.2. Морфологические методы исследований печени сельскохозяйственных и лабораторных животных

Известно, что основополагающими при оценке восстановления органов являются морфологические критерии, характеризующие структуру и функцию печени. Во всех опытах печень лабораторных и сельскохозяйственных животных фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Кусочки органов заливали в целлоидин-парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизону (Меркулов Г.А., 1969). При оценке влияния природных средств на репаративную регенерацию печени после токсического повреждения использовали морфологические показатели, характеризующие регенераторный процесс. В частности, для суждения о пролиферации гепатоцитов исследовалась митотическая активность их. Митозы подсчитывали в 100 полях зрения гистологического препарата. Митотический индекс выражали в промилле (‰), т.е. количество митозов на 1000 клеток, способных к делению. Для полного суждения об интенсивности пролиферативных процессов, а также для оценки процессов внутриклеточной регенерации в дополнение к одноразовому определению митотического индекса подсчитывали в 100 полях зрения количество двуядерных и гипертрофированных печеночных клеток. Для исследования митотической активности гепатоцитов использовали обычные гистологические срезы печени (целлоидин-парафиновые) толщиной 7-10 микрон, окрашенные гематоксилин-эозином. Подсчет митозов и печеночных клеток осуществлены под иммерсионным увеличением.

Для оценки морфофункционального состояния печени животных использовали ряд гистологических, гистохимических и гистоэнзимологических методов. В частности, в свежемороженых срезах печени выявляли содержание гликогена ШИК-реакцией, нейтрального жира - окраской суданом черным "Б" по Беренбауму, активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ-азы) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ-азы) - по Нахласу, активность щелочной и кислой фосфатаз - по Гомори, активность цитохромоксидазы - реакцией НАДИ (Пирс, 1962).

Содержание гликогена в печени животных оценивали в сдлах по методу Соколовского (1971), а остальным гистохимическим реакциям давали качественную оценку.

Одним из морфологических признаков, характеризующих активацию перекисного окисления липидов является содержание в печени пигмента липофусцина. Последний имеет различные названия: пигмент изнашивания, пигмент старения, хромолипоид, цероид и др. Этот пигмент образуется из липидов. Одним из механизмов его образования является окислительный, поэтому он считается липидом высокой степени окисления (Пирс, 1962). В печени липофусцин имеет вид желтых сферических гранул диаметром от 1 до 20 микрон. Он локализуется в гепатоцитах, часто гранулы его образуют ободок кислотоустойчивого материала вокруг крупных жировых капелек (Лилли,

1969). В наших опытах для выявления липофусцина использован метод Шморля (Пирс, 1962). Микроскопирование и микрофотографирование гистологических и цитологических препаратов осуществляли на немецком микроскопе «Motic Images-2000» с видеокамерой и с рядом прикладных компьютерных программ.

2.1.3. Методы, характеризующие функциональное состояние печени

Учитывая, что при патологии органов гепатобилиарной системы имеют место нарушения окислительно-восстановительных процессов, активности ферментных систем и целый ряд нарушений обмена веществ, использован набор методик, позволяющих определить характер и степень изменений в организме животных под влиянием испытуемых природных средств. О фармакотерапевтической эффективности последних судили по степени активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) (Reitman, Frenkel, 1957), активности щелочной фосфатазы (унифицированный метод Вассея, Лоури, Брока с использованием набора реактивов Био-Ла-Тест, Чехословакия), по концентрации холестерина (метод Ильяка) и бета-липопротеидов (метод Бурштейна и Самай), содержанию общего белка (биуретовая реакция), количеству общего, прямого и непрямого билирубина в сыворотке крови (метод Йендрашека) и показателю тимоловой пробы - метод Хуэрго и Поппер с использованием набора реактивов Био-Ла-Тест, Чехословакия (Колб, Камышников, 1982).

К одним из универсальных механизмов повреждений органов гепатобилиарной системы следует отнести ускорение свободнорадикального окисления липидов в биологических мембранах (Арчаков, и соавт., 1969; Болдырев, 1986; Владимиров, Арчаков, 1972; Журавлев, Журавлева, 1975; Коган соавт., 1982; Tappel, 1973). Для оценки состояния перекисного окисления липидов в печени животных нами использованы хемиллюминиметрический метод и методики определения метаболитов радикальных реакций: диеновых конъюгатов (ДК), ненасыщенных высших жирных кислот (Стальная, 1977) и малонового диальдегида - МДА в сыворотке крови (Темирбулатов, Селезнев, 1981). Хемиллюминесценцию липидов печени проводили на квантометрической установке с охлаждаемым фотоэлектронным множителем ФЭУ-85 (Меньшиков, 1987).

Индукционную способность исследуемых препаратов на содержание цитохрома Р-450 в печени определяли по общепринятой методике (Карузина, Арчаков, 1977). Содержание этого фермента измеряли на спектрофотометре "Спекорд М-40" (ГДР) по дифференциальному спектру обработанных окисью углерода проб, используя коэффициент молярной экстинкции 104 мМ см^{-1} (Omura, Sato, 1964).

Состояние детоксирующей системы на уровне организма оценивали по длительности сна после внутрибрюшинного введения гексенала (в дозе 60 мг/кг массы животного).

Кроме того, функциональное состояние печени животных оценивали по скорости секреции желчи и общему количеству выделенной желчи по методике Скакуна и Олейник (1967), по количеству выделенных с желчью билирубина по методу Ван-дер-берга в модификации Скакуна (Меркулов, 1969), концентрации в желчи общего холестерина - по методу Дроговоз (1972), суммарной концентрации в желчи желчных кислот по методу Карбача (1961).

Полученные в опытах цифровые данные обрабатывали по Монцевичюте-Эрингене (1964), по параметрическому критерию (t) Стьюдента-Фишера (Плохинский, 1980). В ряде экспериментов с целью формализации данных был использован метод оценки тяжести патологического процесса (Николаев, 1988).

2.1.4. Методика записи биопотенциалов желудка у кроликов, поросят и ягнят

Запись биопотенциалов желудка поросят, кроликов и ягнят с CCl_4 -гепатитом проводили с наружной поверхности брюшной стенки по методике, разработанной Ю.А.Тарнуевым (1982). Кроме того, у кроликов и ягнят регистрировали электрические сигналы желудка (ЭГГ), кишечника (ЭЭНГ), печени (ЭГепГ) и желчного пузыря (ЭВФГ) с помощью вживленных платиновых электродов. Электрические сигналы с желудка животных записывали на электрогастрографе ЭГС-4м (Собакин, 1952; Тарнуев, 1982) спустя 30-60 минут после кормления, в специальной комнате, к которой животные предварительно привыкали.

Количественную обработку электрограмм проводили по методу Лисовской (1958). Измерения проводили курвиметром путем передвижения ролика по измеряемым линиям.

Определяли общий уровень биоэлектрической активности – ОУБА (усл. ед.), среднюю величину амплитуды (СВА) и частоту импульсов – ЧИ в минуту.

Биометрическую обработку параметров электрографических исследований осуществляли по методу Монцевичюте-Эрингене (1964).

2.2. Результаты исследований

2.2.1. Экспериментальная оценка влияния природных лекарственных средств при остром токсическом повреждении печени животных

2.2.1.1. Результаты исследований влияния экстракта горечавки бородатой при остром токсическом гепатите у белых крыс

Прекращение синтеза белка при интоксикации CCl_4 является причиной гибели гепатоцитов. Через 12-24 часа после введения яда очаги некроза в печени крыс представляются резко очерченными.

На 7 сутки с момента введения CCl_4 выявлены в печени животных всех групп резкие структурные изменения, сводящиеся к значительным гемодинамическим нарушениям в виде полнокровия междольковых сосудов, диапедезных кровоизлияний, сладжа-феномена, расширения просвета

центральных вен, утолщения стенок их, периваскулярного отека, расширения синусоидных капилляров и пространства Диссе, а также к выраженным изменениям гепатоцитов в форме "баллонной", зернистой и жировой дистрофии. По ходу сосудов располагаются обширные очаги клеточной инфильтрации. Встречаются единичные двуядерные гепатоциты. Обнаруживались гранулы липофусцина.

У животных, получавших экстракт горечавки бородачой, на 14 сутки опытов гемодинамические нарушения и альтеративные изменения в печени выражены в гораздо меньшей степени, чем у контрольных животных. Центролобулярные очаги некроза исчезали, хотя гепатоциты, заполнившие их, еще не приближались к норме. Они более крупных размеров с двумя-тремя ядрами, темноокрашенные. Клеточная инфильтрация внутри долек и по ходу сосудов значительно выражена. В инфильтратах преобладают гистиолимфоцитарные и макрофагальные элементы. По патологической картине налицо менее выраженные, чем в контроле, признаки воспалительного процесса, в частности, явления экссудации с признаками активной регенерации в органе. Гранулы диформаза выявлялись в отдельных случаях. Об активности регенераторных процессов судили по выявлению крупных темноокрашенных клеток с гиперхромными ядрами, частоте митозов и увеличению числа двуядерных гепатоцитов (табл.1, 2). Во все сроки исследований вышеописанные признаки регенерации выявлялись в печени животных, принимавших экстракт горечавки бородачой, гораздо чаще, чем у животных, не принимавших какой-либо препарат или получавших аллохол.

Таблица 1

Показатели митотической активности ($^{\circ}/_{\infty}$) гепатоцитов крыс
при остром токсическом гепатите ($M \pm m$)

Условия опыта	Срок исследования, сутки			
	7	14	21	28
CCl ₄ (контроль), n=7	0,3±0,002	0,7±0,002	0,3±0,002	0,3±0,001
CCl ₄ + аллохол, n=7	2,0±0,002	1,0±0,003	1,0±0,002*	0,7±0,002*
CCl ₄ + экстракт зубчатки обыкновенной, n=7	2,7±0,003*	2,3±0,004*	2,0±0,004*	0,7±0,002*
CCl ₄ + экстракт горечавки бородачой, n=7	4,3±0,004*	2,7±0,004*	2,7±0,002*	3,7±0,001*

Примечание. * - достоверность разницы между опытом и контролем во всех случаях, $P \leq 0,001$, n - количество животных в группе.

У животных, получавших экстракт горечавки бородачой, быстрее проходили гемодинамические нарушения, отечные изменения, гораздо раньше по сравнению с контролем происходило замещение некротических очагов в центре долек в ювь образованными гепатоцитами и за счет гипертрофии

печеночных клеток, не подвергшихся альтеративным изменениям. Быстрее происходило исчезновение клеточных инфильтратов.

Гистоэнзимологические исследования печени белых крыс на 7 и 14 сутки с начала опытов позволили выявить, что активность сукцинатдегидрогеназы в печени животных была ниже по сравнению с таковой у интактных животных. Размеры гранул диформаза варьировали, имели место их слияние в конгломераты. Активность лактатдегидрогеназы снижена по сравнению с нормой, гранулы диформаза сливались в глыбки. В последующие сроки (21-28 сутки) активность сукцинат- и лактатдегидрогеназ в печени постепенно восстанавливалась, но этот процесс протекал разными темпами в зависимости от препаратов. У животных, получавших экстракт горечавки бородачой, активность изучаемых ферментов в печени во все сроки гистохимического исследования была выше таковой у контрольных крыс и крыс, получавших аллохол. К концу исследований уровни активности изучаемых ферментов приближались к таковым в печени интактных крыс.

Таблица 2
Показатели регенерации в печени белых крыс при токсическом гепатите
($M \pm m$, $n=50$)

Условие опыта	Показатели по срокам, сутки			
	7	14	21	28
Число двуядерных клеток				
CCl ₄ (контроль)	10,6±0,001	22,3±0,02	21,0±0,02	18,3±0,02
CCl ₄ + аллохол	18,6±0,004*	19,6±0,01	19,0±0,01	26,0±0,02*
CCl ₄ + экстракт горечавки бородачой	37,0±0,03*	47,0±0,07*	41,0±0,04*	31,3±0,30*
CCl ₄ + экстракт зубчаткиобыкн.	26,7±0,09*	44,0±0,01*	27,3±0,02*	21,3±0,02*
Число гипертрофированных клеток				
CCl ₄ (контроль)	10,6±0,04*	22,4±0,02	24,0±0,01	27,6±0,07
CCl ₄ + аллохол	37,6±0,03*	36,3±0,01*	27,3±0,02*	28,5±0,07*
CCl ₄ + экстракт горечавки бородачой	54,3±0,05*	59,3±0,06*	47,0±0,04*	36,0±0,02*
CCl ₄ + экстракт зубчаткиобыкн.	59,0±0,03*	44,0±0,01*	28,0±0,03*	22,3±0,06

Примечание: * - достоверность разницы между опытом и контролем при $P \leq 0,05$.

Выраженным дистрофическим изменениям, а также нарушениям окислительно-восстановительных процессов в печени животных в вышеуказанные сроки изучения соответствовали значительные изменения в жировом, углеводном обменах. Последние сводились к увеличению

содержания гликогена в печени. Однако во все сроки отмечено, что у крыс, леченных экстрактом горечавки бородастой, содержание гликогена в печени выше, а содержание жира и гранул липофусцина гораздо меньше, чем у нелеченных крыс и животных, леченных аллохолом.

2.2.1.2. Результаты исследований влияния экстракта зубчатки обыкновенной при остром токсическом гепатите у белых крыс

У животных, получавших раствор CCl_4 и экстракт из зубчатки обыкновенной, на 7 сутки исследований в печени были микроскопически выявлены полнокровие сосудов с инфильтрацией клетками лейкоцитарного ряда, участки "баллонной", зернистой и жировой дистрофии, центрлобулярный некроз и некробиоз гепатоцитов. Наряду с изменениями в паренхиме печени наблюдались отклонения в строении соединительной ткани и ее производных (в частности, набухание, увеличение размеров клеток Купфера, которые выступали в просвет капилляров, иногда концентрировались небольшими очажками). Были обнаружены внутридольковая инфильтрация клетками гистиоцитарного типа, перилпоральная и поральная инфильтрация лимфоидными элементами. Встречались гипертрофированные гепатоциты с крупными гиперхромными ядрами, а также двуядерные клетки; изредка обнаруживались фигуры митоза (табл. 1, 2).

Спустя 14 суток от начала эксперимента патоморфологическая картина в печени животных, получавших раствор CCl_4 и экстракт зубчатки обыкновенной, сводилась к умеренным гемодинамическим нарушениям и неярко выраженным дистрофическим изменениям. Очаги некроза, локализованные в центре долек, исчезли. Сохранялась незначительная мелкокапельная жировая инфильтрация печени. Клеточные инфильтраты, как внутридольковые, так и по ходу сосудов, как правило, были очаговыми. В составе клеточных инфильтратов преобладали гистиолимфоцитарные элементы. Ближе к центру долек обнаруживалось множество темноокрашенных гепатоцитов с гиперхромными ядрами, двуядерных клеток и фигур митоза (табл. 1, 2). В печени крыс, получавших раствор CCl_4 , в эти же сроки были обнаружены гемодинамические изменения в виде полнокровия центральных вен, междольковых сосудов и капилляров, а также периваскулярный и перичеллюлярный отек. Сохранялись еще очажки некроза и некробиоза гепатоцитов. Границы между печеночными клетками были трудно различимы. В ряде случаев обнаруживались явления "баллонной" дистрофии и "мутного набухания" в гепатоцитах. Жировая инфильтрация органа представлена наличием средних и реже - крупных капель жира. Встречалась и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Размеры печеночных клеток и их ядер варьировали в значительной степени, также увеличивалось число двуядерных клеток. Гистохимические реакции позволили выявить более высокое содержание гликогена (табл. 3), более низкое содержание жира и липофусцина, более высокую активность СДГ-азы и ЛДГ-

азы, а также низкую активность щелочной и кислой фосфатаз в печени животных после двухнедельного введения экстракта зубчатки обыкновенной на фоне интоксикации CCl_4 по сравнению с печенью крыс, получавших только раствор CCl_4 . Следует отметить некоторое изменение гистохимических показателей в печени животных всех групп на 14 сутки исследования, что, по-видимому, связано с регенераторными процессами в паренхиме органа. Активность щелочной и кислой фосфатаз в печени крыс, получавших CCl_4 , оставалась еще высокой.

На 21-28 сутки после введения животным CCl_4 и экстракта зубчатки обыкновенной не удалось обнаружить выраженных дистрофических изменений в печени. Были отмечены явления активации репаративных процессов в органе, о чем можно судить по многочисленным митозам, частоте встречаемости крупных гепатоцитов с увеличенными базофильными ядрами, увеличению числа двуядерных клеток (табл.1, 2). Уровень содержания гликогена в печени животных этой группы оставался еще низким по сравнению с таковым в печени интактных крыс и животных, получавших с лечебной целью экстракт зубчатки обыкновенной (табл. 3). Активность СДГ-азы и ЛДГ-азы в печени на фоне введения экстракта зубчатки обыкновенной повышалась. Активность кислой и щелочной фосфатаз в печени крыс, принимавших только CCl_4 , была выше, чем в печени крыс после введения CCl_4 и экстракта зубчатки обыкновенной. Жировая инфильтрация паренхимы печени при введении экстракта зубчатки обыкновенной проявлялась очень мелкими каплями, гранулы липофусцина в подавляющем большинстве случаев отсутствовали.

У животных, получавших раствор CCl_4 и аллохол, во все сроки исследования патогистологические и гистохимические изменения в печени выражены в меньшей степени, чем в печени крыс, принимавших только раствор CCl_4 , но в большей степени, чем в печени животных после введения раствора CCl_4 и экстракта зубчатки обыкновенной.

Кроме того, в случаях введения крысам аллохола признаки регенерации в печени были менее интенсивны и появлялись они позже, чем у животных с токсическим гепатитом, получавших экстракт зубчатки обыкновенной.

При исследовании индукции цитохрома Р-450 после введения экстракта зубчатки обыкновенной в сравнении с классическим индуктором-фенобарбиталом обнаружено достоверное ($P \leq 0,05$) увеличение содержания цитохрома Р-450 в гомогенате печени до $49,2 \pm 2,2$ и $69,5 \pm 0,3$ нмоль/г при величине этого показателя в печени интактных крыс $28,6 \pm 4,0$ нмоль/г печени. Повышение активности ферментов метаболизма ксенобиотиков подтверждалось на примере сокращения длительности гексеналового сна (мин) у подопытных крыс по сравнению с интактными. При введении гексенала в дозе 60 мг/кг массы в группе животных, получавших экстракт зубчатки обыкновенной, средняя продолжительность сна составила 9,4 мин, у интактных - 8,6 минут, а животные, получавшие фенобарбитал в дозе 80 мг/кг

массы, вообще не спали, т.е. полученные нами данные свидетельствуют о выраженном индуцирующем действии экстракта зубчатки обыкновенной на систему микросомального окисления крыс.

В целом, на основании вышеизложенного можно предположить, что нормализации окислительно-восстановительных процессов, нарушений обмена веществ, а также угнетение перекисного окисления липидов в печени животных обуславливали стабилизацию проницаемости биомембран, которые, по-видимому, явились основными факторами в механизме восстановления структуры и функции поврежденной печени.

Таблица 3

Динамика содержания гликогена (в баллах) в печени крыс при остром токсическом гепатите ($M \pm m$)

Условия опыта	Срок исследования, сутки			
	7	14	21	28
Интактные животные, n=7	2,4±0,004	2,3±0,05	2,3±0,04	2,4±0,02
Контроль (CCl ₄), n=7	1,7±0,06	1,4±0,07	1,6±0,04	1,9±0,03
CCl ₄ + экстракт зубчатки обыкновенной, n=7	1,9±0,04	2,0±0,04*	2,3±0,03*	2,4±0,03*
CCl ₄ + экстракт горечавки бородачой, n=7	1,8±0,05	1,9±0,04*	2,4±0,04*	2,3±0,04*
CCl ₄ + аллохол, n=7	1,8±0,04	1,9±0,04*	1,8±0,03	2,0±0,03

Примечание: * - достоверность разницы между опытом и контролем во всех случаях $P \leq 0,05$; n – количество животных в группе.

2.2.1.3. Результаты исследований влияния фитосредств на морфофункциональное состояние печени поросят при остром токсическом гепатите (токсической дистрофии)

После отравления CCl₄ поросята больше находятся в лежачем положении, с трудом встают и тотчас же приседают на задние конечности.

В первые часы после затравки поросят не наблюдалось повышение температуры их тела, дыхание становилось поверхностным и частым (44-48 удара в мин.), частота пульса замедлялась (80-84 удара в мин.). У некоторых животных наблюдалось самопроизвольное мочеиспускание. Через сутки после затравки животных отмечены угнетение их состояния, отсутствие аппетита. При надавливании на область печени взвизгивают. Спустя 3 суток животные по-прежнему вялые, медленно передвигаются, больше лежат. Начинают с большой неохотой принимать пищу.

Через 4-5 суток у поросят, принимавших фитопрепараты, значительно улучшилось состояние по сравнению с теми, которым не спаивали экстракты испытываемых растений. Они охотно принимают пищу, активно передвигаются.

Дыхание ровное (число дыханий 29-32 в мин.), температура тела - 38,7-39⁰ С, частота пульса - 39-42 ударов в минуту.

У контрольных поросят на 7 сутки после затравки печень макроскопически была серовато-белого цвета с красно-бурыми пятнами по периферии долек, увеличена в объеме. Печеночные доли по краям утолщены, округлены, наблюдались спайки между долями печени. Эластичность ее понижена. На разрезе ткань органа тусклая. При микроскопическом исследовании печени поросят выявлены изменения в центре дольки, где печеночные клетки подвержены некротическому распаду. Отмечены клетки, подверженные некробиозу, гидропической дистрофии.

При гистохимических исследованиях печени контрольных поросят выявлены: среднекапельная жировая дистрофия, главным образом, в центре долек вокруг некротизированных гепатоцитов; резкое снижение содержания гликогена (он присутствует в функционирующих клетках, расположенных по периферии долек); значительное снижение активности СДГ-азы и ЛДГ-азы преимущественно в центре долек. В значительном количестве обнаруживаются на срезах органа гранулы липофусцина.

При биохимическом исследовании крови контрольных животных отмечено: снижение общего белка в сыворотке крови (5,3 г/л) по сравнению с таковыми интактных животных (5,9 г/л); повышение в 4 раза показателя тимоловой пробы (5,8 ед.) по сравнению с интактным контролем (1,45 ед.), что указывало на выраженную диспротеинемию. Уровни активности индикаторных ферментов АЛТ и АСТ, равные соответственно 3,2 и 1,8 мкМ, в отличие от таковых у интактных животных, равных соответственно 0,5 мкМ и 1,3 мкМ, свидетельствовали о развитии цитолиза в печени контрольных животных. Более низкий уровень содержания бета-липопротеидов (195 ед.) в печени их в сравнении с таковыми у интактных животных (124 ед.) указывает на проявления холестаза в печеночных клетках поросят, затравленных раствором СС₄.

Микроскопически печень поросят, которым вводили экстракт горечавки бородастой, характеризовалась умеренным полнокровием центральных вен с околосоудистой инфильтрацией клетками гистиоподобного типа и купферовскими клетками. Печеночные клетки плотно примыкают друг к другу, хорошо просматривалось их радиальное расположение в дольке. Среди гепатоцитов просматривалось множество двуядерных клеток и увеличенных в размерах клеток с темноокрашенными крупными ядрами. Биохимические исследования, проведенные на 7 сутки опытов, показали, что введение препарата горечавки бородастой способствовало повышению, по сравнению с контролем, содержания общего белка в сыворотке крови (66 мг/л), уменьшению диспротеинемии (тимоловая проба - 4,6 ед.), цитолиза (уровни АЛТ - 2,2 и АСТ- 1,8 мкМ), явления холестаза (содержание бета-липопротеидов - 160 ед.).

В печени поросят с токсическим гепатитом, получавших экстракт зубчатки обыкновенной, выявлены умеренные отечные изменения (периваскулярный и перицеллюлярный отек), расширение и переполнение кровью центральных вен. В некоторых долях диапедезные кровоизлияния в самом центре долек сопровождались некрозом и некробиозом печеночных клеток. Эти изменения носили мелкоочаговый характер и по размерам были значительно меньше, чем в контроле.

Патогистологическая картина в печени подопытных животных подтверждалась и биохимическими данными. В частности, у животных, получавших экстракт зубчатки обыкновенной, тимоловая проба составляла 5,2 ед. при 5,8 ед. в контроле. В отличие от контроля при введении данного средства в паренхиме печени быстрее шли регенераторные процессы, о чем свидетельствовали многочисленные фигуры митоза, двуядерные и гипертрофированные клетки. Данные биохимических исследований: содержание общего белка в сыворотке крови (6,6 г/л), уровни активности АЛТ (2,8 мкМ) и АСТ (1,8 мкМ), содержание бета-липопротеидов (140 ед.) и холестерина (0,2 мг %) отражали положительную динамику в восстановлении структуры и функции печени при введении животным средства из зубчатки обыкновенной.

Спустя 14 суток с начала опытов в печени поросят, получавших фитосредства: экстракты горечавки бородастой, зубчатки обыкновенной, в отличие от контрольных животных, обнаружены умеренные патоморфологические изменения. Синусоидные капилляры представлялись расширенными и полнокровными, в некоторых долях сохранялись микроочажки из гепатоцитов с явлениями дистрофии по типу "мутного" набухания. В случаях введения препарата из зубчатки обыкновенной обращала на себя внимание узелковая инфильтрация в паренхиме долики. Уровни содержания гликогена в эти сроки исследования не отличались от таковых в печени интактных животных. Жировая инфильтрация в печени поросят, получавших фитопрепараты, не выявлена. Уровни активности СДГ-азы и ЛДГ-азы соответствовали таковым в печени клинически здоровых поросят.

В печени контрольных животных в эти сроки исследований сохранялись отечные и гемодинамические нарушения, а также альтеративные изменения гепатоцитов, сводившиеся к некрозу, некробиозу и явлениям гидрорической дистрофии. Анализ результатов функциональных исследований показал, что имеется тенденция к нерезким изменениям биохимических показателей.

Наибольшие отклонения обнаружены в показателях, свидетельствующих о цитолизе, в частности, активность АЛТ и АСТ была повышенной в контроле: 1,0 и 1,8 мкМ и пониженной при введении горечавки бородастой, зубчатки обыкновенной соответственно: 1,65; 1,2 мкМ.

Таким образом, результаты гистологических, гистохимических и биохимических исследований свидетельствовали о том, что введение изучаемых фитопрепаратов поросят с токсическим гепатитом

способствовало более быстрой ликвидации последствий альтерации в их печени, стимулировало восстановительные процессы в ней.

2.2.1.4. Результаты исследований влияния фитосредств на биоэлектрическую активность желудка поросят при остром токсическом гепатите

На протяжении всего эксперимента с обследуемых поросят (17 голов) в общей сложности получено 700 электрогастрограмм. При анализе ЭГГ, полученных у клинически здоровых поросят, до начала введений раствора CCl_4 , по величине амплитуды колебаний биотоков (импульсов) на кривых выделено 3 типа электрогастрограмм: нормокинетический, гипокинетический и гиперкинетический (табл. 4).

Таблица 4

Типы электрогастрограмм у обследуемых здоровых поросят (n=17)

Тип ЭГГ	Число поросят	Процент из общ. числа животных	Колич. снятых ЭГГ	Средние величины показателей ЭГГ		
				ОУБА (усл.ед.)	ЧИ (в мин.)	СВА (мВ)
Нормокинетический	15	88,3	15	120	2,8	0,6
Гипокинетический	1	5,6	8	73,5	1,9	0,5
Гиперкинетический	1	11,1	7	161,8	3,0	1,1

Данные, приведенные в таблице 5, свидетельствуют о том, что наибольший процент гастрোগрам, полученных у обследуемых животных, относится к нормокинетическому варианту (88,3 %) со средней величиной амплитуды, равной 0,6 мВ, частотой импульсов 2,8 в минуту. В дальнейшем исследования биоэлектрической активности проводили на животных с нормокинетическим типом ЭГГ.

Одной из основных задач в наших исследованиях являлась оценка влияния фитопрепаратов на биоэлектрическую активность исследуемых поросят с токсическим гепатитом. Результаты гистологических и гистохимических исследований позволили нам констатировать, что у поросят с токсическим гепатитом, получавших испытуемые фитопрепараты, нормализация структурно-функционального состояния печени шла гораздо быстрее, чем в контроле, когда подопытным животным после токсического повреждения органа не вводили с лечебной целью какие-либо лекарственные препараты. При введении поросятам с токсическим гепатитом экстракта зубчатки обыкновенной выявлено достоверное повышение показателей биоэлектрической активности их желудка по сравнению с таковыми у животных, получавших только раствор CCl_4 (табл. 5). Подобная же разница, но несколько реже, чем в предыдущих случаях, наблюдается в уровнях показателей биоэлектрической активности желудка у контрольных поросят и животных, принимавших экстракт горечавки бородастой (табл. 6).

Таблица 5

Показатели биоэлектрической активности желудка поросят с CCl_4 - гепатитом, получавших экстракт зубчатки обыкновенной ($M \pm m$)

Условие опыта	Срок исследования (сутки)	ОУБА (усл.ед.)	ЧИ (в мин)	СВА (мВ)
CCl_4 (контроль) n=14	1-3	34,3±2,1	1,90±0,07	0,30±0,02
CCl_4 + экстракт зубчатки обыкн. n=15	1-3	60,2±9,3 $P \leq 0,001$	2,76±0,13 $P \leq 0,001$	0,50±0,03 $P \leq 0,002$
CCl_4 (контроль) n=8	5-7	61,0±4,6	2,40±0,3	0,40±0,03
CCl_4 + экстракт зубчатки обыкн. n=15	5-7	64,0±4,6 $P \leq 0,1$	2,30±0,02 $P \leq 0,2$	0,50±0,03 $P \leq 0,001$
CCl_4 (контроль) n=8	12-14	71,5±3,2	2,40±0,25	0,40±0,003
CCl_4 + экстракт зубчатки обыкн. n=13	12-14	80,0±2,3 $P \leq 0,01$	2,70±0,08 $P \leq 0,01$	0,60±0,02 $P \leq 0,01$

*Примечание: P - достоверность разницы между опытом и контролем;
n - количество животных в группе.*

Таблица 6

Показатели биоэлектрической активности желудка поросят с CCl_4 - гепатитом, получавших экстракт горечавки бородачой ($M \pm m$)

Условие опыта	Срок исследования (сутки)	ОУБА (усл.ед.)	ЧИ (в мин)	СВА (мВ)
CCl_4 (контроль) n=8	1-3	34,3±2,1	1,90±0,07	0,30±0,02
CCl_4 + экстракт горечавки бородачой n=15	1-3	40,3±3,5 $P \leq 0,01$	2,40±0,37 $P \leq 0,25$	0,35±0,03 $P \leq 0,1$
CCl_4 (контроль) n=8	5-7	61,0±4,6	2,40±0,03	0,40±0,03
CCl_4 + экстракт горечавки бородачой n=8	5-7	50,3±4,6 $P \leq 0,05$	2,30±0,02 $P \leq 0,05$	0,50±0,08 $P \leq 0,05$
CCl_4 (контроль) n=8	12-14	71,5±3,2	2,40±0,05	0,40±0,003
CCl_4 + экстракт горечавки бородачой n=9	12-14	71,6±5,4 $P \leq 0,05$	2,70±0,01 $P \leq 0,01$	0,60±0,06 $P \leq 0,001$

*Примечание: P - достоверность разницы между опытом и контролем;
n – количество животных в группе.*

2.2.1.5. Результаты исследований влияния средств из клевера лупинового и полыни метельчатой на восстановительные процессы в печени белых крыс при токсическом гепатите

Оценка показателей функции печени в опытах на белых крысах с токсическим гепатитом показала, что введение изучаемых отваров в дозе 0,3 г/кг массы животного один раз в сутки в течение 10 дней оказывает выраженное фармакотерапевтическое влияние. Так, уровни активности маркеров синдрома цитолиза при гепатите (АЛТ и АСТ) достоверно снижались при введении животным отваров, причем более отчетливое снижение наблюдали у группы животных, получавших отвар клевера. На 7-е сутки исследований уровень активности АЛТ на фоне введения отвара клевера был равен $3,06 \pm 0,21$ мкМ, отвара полыни – $3,4 \pm 0,1$ мкМ, а у контрольных животных – $5,0 \pm 0,63$ мкМ. На 14-е сутки опыта активность АЛТ при использовании отвара полыни метельчатой в 1,7 раза была ниже по сравнению с таковой у крыс соответствующей контрольной группы. Столь значительные различия сохранялись в группах животных на протяжении всего эксперимента (табл. 7). Даже на 28-е сутки исследований в сыворотке крови крыс контрольной группы были отмечены существенные различия ($P \leq 0,05$) в уровнях активности АЛТ ($1,96 \pm 0,13$ мкМ) по сравнению с таковыми у животных, получавших отвары клевера ($1,32 \pm 0,09$ мкМ) и полыни ($1,09 \pm 0,31$ мкМ). Изменения АСТ как фермента менее органоспецифичного при гепатите были не столь демонстративны. В частности, достоверные различия в уровнях активности АСТ у контрольной группы ($1,7 \pm 0,17$ мкМ) и у крыс, получавших отвар клевера ($1,3 \pm 0,11$ мкМ), выявлены только на 14-е сутки эксперимента.

Достоверные изменения тимоловой пробы, свидетельствующие о снижении диспротеинемии, удалось отметить на 7-е сутки эксперимента, причем в последующие сроки наблюдений эффект при использовании отвара клевера нарастал (табл. 7). Отвар полыни в меньшей степени способствовал уменьшению диспротеинемии.

Морфологические исследования также свидетельствовали о различной степени выраженности микроциркуляторных и альтеративных изменений в печени у животных разных групп. На 7-е сутки после введения животным CCl_4 в печени контрольных крыс обнаружены гемодинамические расстройства: образование очагов диапедезных кровоизлияний в паренхиму органа, разрывление и отек стенок сосудов среднего и крупного калибров и др. Дистрофические изменения характеризовались появлением фокусов “баллонной” дистрофии с дальнейшим распадом клеток на глыбки. Такие изменения были характерны для 70% животных контрольной группы. Как правило, вышеописанные альтеративные изменения сопровождалась жировой инфильтрацией печени, преимущественно в центральных частях ее долек.

Липофусцин обнаруживался в виде отдельных групп гранул. У этих животных обычное строение печени оказалось нарушенным. В печени животных, принимавших отвары клевера и полыни, подобные изменения отмечены соответственно у 40 и 55% крыс в первые сроки исследования. У остальных животных соответствующих групп значительно в меньшей степени были выражены гемодинамические нарушения, не наблюдалось отечных изменений в стенках сосудов и вокруг них. Патоморфологические изменения в печени были представлены зернистой, реже вакуольной дистрофией, сопровождающейся мелкокапельным жировым перерождением клеток в центре долек.

На 14-е сутки после воздействия CCl_4 процент животных с выраженными микроскопическими изменениями в ткани печени во всех группах уменьшился. Следует отметить, что процент животных с указанными изменениями был выше в контрольной группе. На 21-е сутки исследования четко выраженные изменения в паренхиме и строении органа в контрольной группе были отмечены у 53% животных, а в опытных группах - у 14%. В эти сроки в печени опытных крыс обнаружено множество гипертрофированных и двуядерных гепатоцитов и фигур митоза. Гранулы липофусцина встречались довольно редко.

О степени выраженности холестаза судили на основании комплексной оценки содержания холестерина и β -липопротеидов в сыворотке крови, а также по морфологическим тестам. На 14-е сутки исследования (табл. 7) выявлена достоверная разница в уровнях содержания холестерина в контроле ($1,98 \pm 0,05$ г/л) и при введении крысам отвара полыни ($1,27 \pm 0,08$ г/л). Снижение содержания β -липопротеидов в сыворотке крови крыс, получавших отвары полыни и клевера, также свидетельствовало об уменьшении у них холестаза. В случаях введения крысам отвара полыни эффект был более значительным.

Гистологическая картина печеночного холестаза, сопровождавшаяся пролиферацией желчных протоков, была выявлена в первые сроки исследования у большинства животных. Высокая активность щелочной фосфатазы была обнаружена в стенке синусоидов портальных и перипортальных отделов долек. В просветах некоторых расширенных желчных канальцев просматривались тромбы желчного содержимого. На 14-е сутки исследования у животных, принимавших отвары клевера и полыни, частота встречаемости пролиферирующих желчных капилляров была значительно снижена по сравнению с этим показателем в контроле. В печени крыс контрольной группы как на 21-е, так и на 28-е сутки эксперимента сохранялись морфологические признаки холестаза. У животных, получавших отвар клевера, на 21-е сутки активность щелочной фосфатазы в просветах желчных капилляров в печени крыс была несколько повышенной, в то время как у животных, получавших отвар полыни, этот наиболее чувствительный маркер холестаза приближался к норме.

Благоприятное действие отваров клевера и полыни на процесс желчегенеза отмечено уже на 7-е сутки наблюдения. Интенсивность секреции желчи у крыс,

получавших отвар клевера, возрастала по сравнению с соответствующим контролем на 34%, тогда как при введении отвара полыни этот показатель увеличивался только на 21%; общее количество желчи у опытных животных повышалось на 14%. Количество выделенных с желчью холатов у крыс, получавших отвар клевера, составляло 5,04 мг/100 г, а у крыс, получавших отвар полыни, - 4,14 мг/100 г при 3,53 мг/100 г массы у контрольных крыс. О нормализации функционального состояния печени свидетельствовало и увеличение по сравнению с контролем выделения с желчью билирубина у животных, получавших отвары клевера и полыни, на 143 и 137% соответственно. В последующие сроки сохранялось умеренное повышение интенсивности желчетока, более выраженное у крыс, получавших отвар полыни, который однако в меньшей степени, чем отвар клевера, влиял на синтез и секрецию желчных кислот. У крыс, получавших отвар клевера, на 7-е и 14-е сутки опыта улучшилась на 26 и 30% соответственно также и холестеринвыделительная функция печени. А у крыс, принимавших отвар полыни, данная функция печени восстанавливалась несколько позже: на 14-е сутки количество холестерина в желчи повышалось на 12,55, а на 28-е сутки - на 36%.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что отвары указанных растений ускоряют нормализацию функциональных и морфологических изменений у крыс с токсическим гепатитом. В частности, введение животным отваров из клевера лупинового и полыни метельчатой снижало выраженность синдрома цитолиза и диспротеинемии. Отвар из полыни метельчатой способствовал значительному уменьшению холестаза у экспериментальных животных. Исследуемые средства стимулировали процессы желчеобразования и желчевыделения при токсическом гепатите, а также способствовали восстановлению структуры печени у крыс, стимулируя регенераторные процессы в органе, после его токсического повреждения.

Таблица 7

Влияние отваров *Trifolium lupinaster* L. и *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit на течение экспериментального гепатита ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных						
	7-е сутки				14-е сутки		
	интактная (n=7)	контроль (n=7)	<i>T. lupinaster</i> (n=7)	<i>A. scoparia</i> (n=7)	контроль (n=7)	<i>T. Lupinaster</i> (n=7)	<i>A. scoparia</i> (n=7)
АЛТ, мкМ	0,68 ± 0,11	5,0 ± 0,63	3,06 ± 0,21*	3,40 ± 0,10*	4,30 ± 0,30	2,04 ± 0,12*	2,52 ± 0,21*
АСТ, мкМ	0,41 ± 0,03	2,05 ± 0,22	1,6 ± 0,03*	1,33 ± 0,15*	1,70 ± 0,17	1,34 ± 0,11*	1,45 ± 0,10
Гимоловая проба, ед	1,36 ± 0,19	2,13 ± 0,18	1,53 ± 0,13*	1,41 ± 0,09*	3,42 ± 0,46	2,06 ± 0,18*	2,29 ± 0,17*
Холестерин, г/л	1,33 ± 0,05	1,77 ± 0,21	1,22 ± 0,23	1,25 ± 0,15	1,98 ± 0,15	1,51 ± 0,08*	1,27 ± 0,08*
β-липопротеиды, усл. ед.	30,0 ± 2,5	58,3 ± 4,3	38,4 ± 3,8	35,4 ± 4,1*	63,0 ± 4,2	43,0 ± 4,0*	37,3 ± 3,4*

Показатели	Группы животных						
	интактная (n = 7)	21-е сутки			28-е сутки		
		контроль (n = 5)	T. lupinaster (n = 5)	A. scoparia (n = 5)	контроль (n = 5)	T. lupinaster (n = 5)	A. scoparia (n = 5)
АЛТ, мкМ	0,68 ± 0,11	3,30 ± 0,22	2,20 ± 0,37*	2,54 ± 0,24*	1,96 ± 0,13	1,32 ± 0,19*	1,09 ± 0,21*
АСТ, мкМ	0,41 ± 0,03	1,78 ± 0,12	1,63 ± 0,15	1,41 ± 0,33	1,67 ± 0,12	1,27 ± 0,13*	1,20 ± 0,11*
Тимоловая проба, ед.	1,36 ± 0,19	2,92 ± 0,39	1,43 ± 0,29*	1,79 ± 0,15*	1,63 ± 0,13	1,00 ± 0,22*	1,00 ± 0,17*
Холестерин, г/л	1,33 ± 0,05	2,03 ± 0,15	1,40 ± 0,10	1,3 ± 0,13	1,53 ± 0,12	1,33 ± 0,10	1,27 ± 0,16
β-липопротеиды, усл. ед.	30,0 ± 2,5	7,4 ± 3,34	35,0 ± 2,3*	31,0 ± 2,86*	33,3 ± 3,0	27,8 ± 2,76	29,0 ± 2,5

Примечание: * - различия достоверны в сравнении с контролем при $P \leq 0,05$
n - число животных в группе.

2.2.1.6. Результаты исследований влияния средств из календулы лекарственной при остром токсическом гепатите у белых крыс

При фармакотерапии крыс с токсическим гепатитом средством из календулы лекарственной отмечены более высокие по сравнению с контролем уровни содержания гликогена, уровни активности сукцинат- и лактатдегидрогеназ, а также более низкое содержание нейтрального жира.

В случае фармакотерапии крыс с токсическим гепатитом отваром календулы лекарственной на 7-е сутки с начала опытов снижение в содержании цитохрома P-450 было выражено в меньшей степени, чем таковое у животных, получавших только раствор CCl_4 .

Спустя 14 суток с начала введения изучаемого средства подопытным крысам в их печени нормализуется балочное строение долек, появляются в значительном количестве двуядерные гепатоциты, являющиеся одними из признаков регенерации в органе; встречаются отдельные жировые капельки в центре долек, а также очажки клеточной инфильтрации. Гистохимически выявлено, что в печени леченных крыс уровни содержания гликогена и активности изучаемых ферментов были выше, а уровни содержания жира и липофусцина значительно ниже, чем в печени контрольных (нелеченных) животных.

Содержание цитохрома P-450 в гомогенате печени крыс, получавших отвар календулы приблизилось к уровню его у интактных животных и было достоверно выше, чем таковые в печени контрольных крыс: $0,15 \pm 0,02$ против $0,05 \pm 0,006$ нмоль/мг белка в контроле, $P \leq 0,001$. Достоверное различие между опытом и контролем в эти сроки выявлено также и в содержании альбуминов в сыворотке крови подопытных животных.

Морфологические исследования печени подопытных животных позволили установить, что восстановление структуры этого органа идет более интенсивно по сравнению с контролем у крыс с токсическим гепатитом, получавшим отвар

календулы. В печени их в большем количестве, чем в контроле, обнаруживаются гипертрофированные, двуядерные гепатоциты и фигуры митоза, не выявлена жировая инфильтрация.

На фоне фармакотерапии отваром из календулы отмечены достоверные сдвиги в содержании альбуминов ($48,7 \pm 0,9$ при $37,6 \pm 1,8$ отн. % в контроле, $P \leq 0,001$), а также достоверная разница по величинам альбуминоглобулинового коэффициента: $0,96 \pm 0,07$ при $0,61 \pm 0,04$ в контроле, $P \leq 0,001$.

Таким образом, данные экспериментального изучения отвара календулы лекарственной на модели токсического гепатита позволяют судить о стимулирующем влиянии его на восстановительные процессы в печени, сводившиеся к мембраностабилизирующему эффекту, нормализации белковосинтетической функции гепатоцитов, углеводного, жирового обменов, а также к усилению регенерации в органе. Это обстоятельство подтверждает обоснованность замены в тибетской медицине шафрана посевного календулой лекарственной.

Исследования, проведенные во 2-ой серии опытов, показали, что введение калефлона в указанной дозе с лечебно-профилактической целью при экспериментальном гепатите оказывает выраженное фармакотерапевтическое влияние. В группе животных, получавших данный препарат, увеличивалась скорость секреции желчи на 7-е сутки опыта на 63%, на 14-е сутки - на 31% по сравнению с данными в контроле. Одновременно на 7-е сутки под влиянием калефлона повышалось общее количество желчи за 1-4 часа опыта (на 96%), ускорялся синтез и количество выделенных желчных кислот (на 116%). Наряду с этим повышалось выведение с желчью билирубина.

С помощью биохимических методов выявлено благоприятное влияние калефлона на основные звенья патогенеза поражения печени. Маркеры синдрома цитолиза при гепатите (АЛТ и АСТ) достоверно снижались в опытной группе животных, получавших калефлон, что свидетельствовало о снижении перекисного окисления липидов, входящих в оболочки лизосом и митохондрий. Через неделю уровень АЛТ при использовании калефлона составил $3,52 \pm 0,04$ мкМ ($P \leq 0,001$). Эти значительные отличия в группах животных сохранялись на протяжении всего эксперимента. Даже на 28-е сутки у животных в контрольной группе животных сохранились существенные отличия ($236 \pm 0,16$ мкМ) от уровня такового у крыс в группе с использованием калефлона ($1,48 \pm 0,12$ мкМ, $P \leq 0,01$). Изменения АСТ также отражали уменьшение степени цитолиза гепатоцитов при введении калефлона.

О степени выраженности данного синдрома судили на основании комплексной оценки показателей содержания холестерина, активности щелочной фосфатазы и β -липопротеидов в сыворотке крови. На фоне применения калефлона не повышались указанные показатели даже в остром периоде эксперимента, в то время как в контроле фиксируется повышение последних в 1,5 - 2 раза. Определение активности щелочной фосфатазы

является наиболее чувствительным показателем, отражающим холестаза. На 7-й день эксперимента при использовании калефлона активность щелочной фосфатазы составила $227 \pm 15,3$ ед., а в контрольной группе - $292 \pm 6,0$ ед. ($P \leq 0,02$). На 14-е сутки в группе животных, получавших калефлон, активность данного фермента достигла уровня показателей у интактных крыс, а в контроле их нормализация происходила лишь к 28 -му дню эксперимента.

Влияние калефлона на пигментный обмен проявлялось в достоверном снижении уровня гипербилирубинемии с 7-го дня эксперимента, причем к 14-му дню отмечалось более значительное снижение связанного билирубина, вероятно, вследствие улучшения конъюгационной функции гепатоцитов.

Наряду с этим, достоверные изменения демонстрирует показатель тимоловой пробы на фоне фармакотерапии калефлоном с 7-го дня эксперимента, что свидетельствует об уменьшении диспротеинемии.

Таким образом, можно констатировать, что применение калефлона в эксперименте на модели острого гепатита у крыс сопровождается уменьшением выраженности синдрома цитолиза, значительно понижаются явления холестаза что способствует снижению степени диспротеинемии и нормализации пигментного обмена

Проведенные патоморфологические исследования подтверждают данные биохимических наблюдений.

В последующие сроки в случае применения калефлона в печени животных происходила более быстрая, чем в контроле, нормализация синтеза гликогена, жирового обмена, ферментативной активности, в частности сукцинатдегидрогеназы.

2.2.1.7. Результаты исследований влияния природного цеолита на биоэлектрическую активность желудка, двенадцатиперстной кишки, печени и желчного пузыря и морфофункциональное состояние печени при остром токсическом гепатите у животных

Изучение влияния цеолита Холинского месторождения («холинки») проведены на кроликах, ягнятах, белых крысах в трех сериях опытов.

В первой серии опытов у контрольных кроликов, получавших только раствор CCl_4 , выявлено угнетение электрической активности печени, что подтверждалось достоверным снижением величин ОУБА и СВА во все изучаемые сроки. Показатели гепатограммы у кроликов с токсическим гепатитом, получавших цеолит, были достоверно выше, чем таковые у контрольных животных (табл. 8). Подобная картина сохранялась и в случаях изучения электрических сигналов с желчного пузыря у кроликов. Показатели везикофеллеограмм (ОУБА, ЧИ и СВА) у животных с токсическим гепатитом, принимавших цеолит, достоверно повышались по сравнению с таковыми у контрольных кроликов (табл.9).

При фармакотерапии животных с токсическим гепатитом изучаемым препаратом выявлено во все сроки исследований достоверное повышение по сравнению с контролем показателей электрогастрограмм (табл. 8).

Экспериментальная терапия животных с токсическим гепатитом цеолитом обуславливало достоверное по сравнению с контролем повышение показателей энтерограмм (табл.9).

В печени кроликов с токсическим гепатитом, получавших исследуемый препарат, в меньшей степени, чем в контроле, выражена жировая инфильтрация, гранулы липофусцина были мелких размеров, содержание гликогена несколько выше, активность изучаемых ферментов выше, чем таковые в печени контрольных кроликов, но ниже, чем в печени интактных животных. Гликоген в печени леченных животных находился часто в пылевидном состоянии, в виде зерен или конгломератов из слипшихся зерен. Гранулы диформазана при выявлении активности сукцинат - и лактатдегидрогеназ в печени этих же животных были мелкие, правильной округлой формы и окрашивались несколько бледнее, чем в контроле.

Скармливание подопытным кроликам цеолита в последующие сроки исследований (14-21 сутки) способствовало более ускоренной по сравнению с контролем нормализации структуры и функции печени.

Таблица 8

Изменение показателей электрической активности печени и желудка у кроликов с экспериментальным гепатитом ($M \pm m$)

Вид электрограмм	Срок сут-ки	Условие исследования	Показатель электрограмм			
			ОУБА (усл.ед.)	ЧИ (в мин)	СВА (мВ)	
ЭГепГ	3	Интакт.контроль, (n=12)	87,4±4,9	2,02±0,07	0,75±0,03	
		ССl ₄ (контроль), (n=12)	68,5±3,6	2,00±0,07^	0,51±0,04	
		ССl ₄ + цеолит, (n=12)	83,2±2,0	1,78±0,01*	0,72±0,02	
	7	ССl ₄ (контроль), (n=12)	73,2±2,6	1,90±0,04^	0,71±0,02^	
		ССl ₄ + цеолит, (n=12)	171,0±4,2	1,90±0,08*	1,36±0,05	
	14	ССl ₄ (контроль), (n=12)	86,9±2,1^	1,83±0,05	0,80±0,08	
		ССl ₄ + цеолит, (n=12)	216,0±8,3	1,90±0,15*	1,65±0,10	
	21	ССl ₄ (контроль), (n=12)	90,0±3,3^	1,62±0,05	1,17±0,05	
		ССl ₄ + цеолит, (n=12)	144,5±3,2	1,76±0,03	1,40±0,04	
	ЭГГ	3	Интакт.контроль, (n=12)	114,7±3,8	2,10±0,05	1,00±0,04
			ССl ₄ (контроль), (n=12)	51,1±2,6	1,70±0,08	0,49±0,03
			ССl ₄ + цеолит, (n=12)	81,2±2,2	2,25±0,04	0,78±0,02
7		ССl ₄ (контроль), (n=12)	71,4±4,8	1,25±0,05	1,00±0,08^	
		ССl ₄ + цеолит, (n=12)	96,0±4,9	1,94±0,04*	0,76±0,02	
14		ССl ₄ (контроль), (n=12)	65,8±3,0	2,06±0,05^	0,64±0,02	
		ССl ₄ + цеолит, (n=12)	125,5±4,1	1,95±0,03*	1,23±0,04	
21		ССl ₄ (контроль), (n=12)	68,2±3,8	1,74±0,03	0,75±0,03	
		ССl ₄ + цеолит, (n=12)	104,3±2,6	1,80±0,03*	1,09±0,03	

Примечание: Достоверность разницы между контролем (CCl_4) и интактным контролем, опытом (CCl_4 +цеолит) и контролем (CCl_4) во всех случаях значима ($P<0,05$); недостоверно: ^- с инт.контролем; * - с контролем (CCl_4); n – число животных в каждой группе.

Таблица 9
Изменение показателей электрической активности желчного пузыря и двенадцатиперстной кишки у кроликов с экспериментальным гепатитом ($M\pm m$)

Вид электрограмм	Срок суток	Условие исследования	Показатель электрограмм		
			ОУБА (усл.ед.)	ЧИ (в мин.)	СВА (мВ)
ЭЭНГ	3	Интакт.контроль	58,2±1,4	2,10±0,04	0,52±0,07
		CCl_4 (контроль), (n=12)	1,92±0,08^	39,8±2,0	0,38±0,01
		CCl_4 + цеолит, (n=12)	52,9±1,6	2,16±0,01	0,49±0,01
	7	CCl_4 (контроль), (n=12)	50,4±2,0	2,00±0,06^	0,44±0,01^
		CCl_4 + цеолит, (n=12)	56,3±1,5	2,10±0,03	0,57±0,01
	ЭВФГ	3	Интакт.контроль, (n=12)	145,0±10,2	1,97±0,08
CCl_4 (контроль), (n=12)			87,5±3,9	1,90±0,06^	0,78±0,03
CCl_4 + цеолит, (n=12)			102,4±4,1	2,10±0,05	0,77±0,03
7		CCl_4 (контроль), (n=12)	103,0±7,1	2,10±0,07^	0,75±0,04
		CCl_4 + цеолит, (n=12)	114,4±6,7	2,10±0,06*	0,88±0,02

Примечание: Достоверность разницы между контролем (CCl_4) и интактным контролем, опытом (CCl_4 +цеолит) и контролем (CCl_4) во всех случаях значима ($P<0,05$); недостоверно: ^- с инт.контролем; * - с контролем (CCl_4); n – число животных в каждой группе.

Введение ягнятам раствора CCl_4 вызывает достоверное уменьшение величин ОУБА, ЧИ и СВА, которые свидетельствуют об угнетении электрической активности в печени. В случаях экспериментальной фармакотерапии ягнят с токсическим повреждением печени цеолитом показатели гепатограмм достоверно превышают значения электрической активности печени животных контрольной группы (табл. 10). На протяжении всего эксперимента большинство максимальных значений показателей электрической активности печени животных, получавших цеолит, приходится на второй срок исследований (5-7 сутки), некоторые из которых превышают показатели животных интактной группы. Из таблицы 10 также видно, что токсическое повреждение печени оказывает угнетающее действие на активность биопотенциалов желудка, что подтверждалось достоверным уменьшением показателей ОУБА и СВА. Показатели гастротрограмм у ягнят, получавших цеолит, во все сроки исследований были достоверно выше, чем таковые у животных контрольной группы. Токсическое повреждение печени угнетало электрическую активность двенадцатиперстной кишки, о чем свидетельствовало достоверное уменьшение величин ОУБА и СВА (табл.10).

Таблица 10

Изменение показателей электрической активности внутренних органов
ягнят с токсическим гепатитом (M±m)

Вид электрограмм	Срок суток	Условие исследования	Показатель электрограмм		
			ОУБА (усл.ед.)	ЧИ (в мин)	СВА (мВ)
ЭГепГ	3	Интакт. контроль, (n=12)	182,5±2,2	2,50±0,03	1,30±0,03
		CCl ₄ (контроль), (n=12)	74,4±3,0	2,03±0,10	0,76±0,02
		CCl ₄ + цеолит, (n=12)	121,4±2,1	2,16±0,04	1,03±0,03
	7	CCl ₄ (контроль), (n=12)	106,5±2,0	2,63±0,05	0,84±0,02
		CCl ₄ + цеолит, (n=12)	239,7±3,6	2,53±0,03	1,61±0,05
	14	CCl ₄ (контроль), (n=12)	98,5±1,6	2,55±0,07	0,90±0,02
CCl ₄ + цеолит, (n=12)		172,6±5,9	2,81±0,10	1,20±0,07	
ЭГГ	3	Интакт. контроль, (n=12)	101,0±2,0	1,91±0,03	0,91±0,01
		CCl ₄ (контроль), (n=12)	52,3±2,5	1,58±0,06	0,51±0,03
		CCl ₄ + цеолит, (n=12)	132,5±6,5	2,05±0,08	1,04±0,03
	7	CCl ₄ (контроль), (n=12)	62,3±4,6	2,46±0,12	0,41±0,02
		CCl ₄ + цеолит, (n=12)	109,9±5,5	1,99±0,04	1,01±0,03
	14	CCl ₄ (котроль), (n=12)	80,0±1,5	2,24±0,07	0,77±0,03
CCl ₄ + цеолит, (n=12)		145,5±11,4	2,27±0,06*	1,23±0,07	
ЭДГ	3	Интакт. контроль, (n=12)	129,2±2,5	1,90±0,03	1,27±0,02
		CCl ₄ (контроль), (n=12)	89,1±6,7	1,46±0,05	1,30±0,1 ^
		CCl ₄ + цеолит, (n=12)	124,9±6,0	1,82±0,05	1,40±0,04*
	7	CCl ₄ (контроль), (n=12)	89,6±13,2	1,66±0,1	1,11±0,08
		CCl ₄ + цеолит, (n=12)	134,4±5,5	1,80±0,05*	1,42±0,07
	4	CCl ₄ (контроль), (n=12)	119,0±5,1	1,62±0,05	1,34±0,04^
CCl ₄ + цеолит, (n=12)		241,4±5,2	2,29±0,09*	1,80±0,05	

*Примечание: Достоверность разницы между контролем (CCl₄) и интактным контролем, опытом (CCl₄+цеолит) и контролем (CCl₄) во всех случаях значима (P<0,05); недостоверно: ^- с инт. контролем; * - с контролем (CCl₄); n – число животных в каждой группе.*

При фармакотерапии ягнят с токсическим повреждением печени цеолитом отмечено более ускоренное, по сравнению с контролем, восстановление электрической активности двенадцатиперстной кишки.

В целом, выявленный нами фармакотерапевтический эффект цеолита у животных с токсическим повреждением печени, несомненно, обусловлен молекулярно-ситовыми свойствами и целым рядом других физических особенностей структуры, а также большим разнообразием химического состава его, включающего комплекс элементов: титан, марганец, молибден, медь, свинец, цинк, олово, бериллий, стронций, барий и др., а также самые разнообразные окислы: SiO₂, Al₂O₃, FeO, MnO, CaO, K₂O, Na₂O (Мохосоев,

Цыщуктуева, Далибалова и др., 1989). Полученные в работе данные позволяют судить о том, что природный цеолит может найти применение в медицине и ветеринарии в качестве средства для стимуляции восстановительных процессов в печени и других органах пищеварительной системы при патологии печени у животных.

В 3 серии опытов патоморфологические изменения в печени подопытных крыс сводились к следующему.

По истечению 2 недель с начала введения белым крысам природного цеолита в печени наблюдались менее выраженные, чем в контроле, отечные изменения, умеренное полнокровие сосудов, сочетавшееся с мелкоузелковой инфильтрацией по ходу их в паренхиме печени. В единичных клетках имели место лизис цитоплазмы и фрагменты их ядер. Значительно меньшей, чем в контроле, инфильтрованы портальные поля и реже наблюдался застой желчи в капиллярах. Дистрофические изменения печеночных клеток были умеренно выраженными. В частности, жировая дистрофия сводилась к мелкокапельной жировой инфильтрации. Содержание липофусцина было незначительным. Уровни содержания гликогена в органе значительно колебались. У крыс гепатоциты были полностью заполнены гранулами гликогена и по уровню содержания последнего почти не отличались от такового в печени интактных животных, в некоторых случаях содержание гликогена было незначительным. Уровни активности изучаемых окислительно-восстановительных ферментов в печени животных, получавших "холинку", были лишь несколько ниже по сравнению с таковыми в печени интактных животных. Репаративные процессы в печени крыс, получавших цеолит, в эти сроки были выраженными. Можно было видеть множество гипертрофированных гепатоцитов, а также большое количество двуядерных клеток. Митотическая активность гепатоцитов составила $2,3 \pm 0,002$. В период с 7 по 14 сутки исследований ядерный состав гепатоцитов животных экспериментальных групп претерпевает значительные изменения. Это относится к октоплоидным (8n) клеткам печени животных, получавших цеолит, содержание которых к 14 суткам составляет 28,4 %, а также относится к гепатоцитам животных контрольной группы плоидность 16n, количество которых составляет 16,8%. Благодаря этому распределение клеток в печени животных контрольной группы сдвинуто вправо несколько больше, чем в печени крыс, получавших цеолит.

Суммарное количество клеток печени высокой плоидности (8n, 16n и 32n) на 14 сутки исследований у животных, получавших природный цеолит, составляет 33,2 %, тогда как в контрольной группе животных их количество достигает только 25,6 %, что в общей сложности с малым числом диплоидных клеток (2n) гепатоцитов у животных, получавших природный цеолит (0,8 %), по сравнению с таковым в контроле (3,6 %), способствует относительно высокому содержанию ДНК в клетках печени.

У всех животных с СС₄-гепатитом, принимавших цеолит, на 21 сутки исследования, изменения в печени сводились, главным образом, к тому, что

обнаруживались небольшие островки гепатоцитов с белковой дистрофией. В этих клетках, как правило, отмечалось некоторое снижение активности ЛДГ-азы и СДГ-азы. В изучаемые сроки значительно возросло число гипертрофированных и двуядерных клеток (табл. 11). Митотическая активность гепатоцитов у крыс этой группы выше, чем в контроле, что свидетельствовало об интенсивности репаративных процессов, происходящих в органе при введении "холинки".

Таблица 11
Показатели регенерации в печени белых крыс при токсическом гепатите (M±m)

Условие опыта	Показатели по срокам, сутки		
	7	14	21
Число двуядерных клеток			
CCl ₄ (контроль), (n=50)	18,7±2,3	21,0±1,2	28,7±0,3
CCl ₄ + цеолит, (n=50)	36,1±3,4	32,0±1,3	20,6±11,6*
Число гипертрофированных клеток			
CCl ₄ (контроль) (n=50)	20,0±2,1	24,0±1,3	26,0±13,2
CCl ₄ + цеолит (n=50)	33,8±3,8	35,0±2,0	31,3±1,4

Примечание: Достоверность разницы между опытом и контролем <0,05;

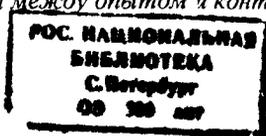
* - недостоверно.

Повышение суммарного количества высокоплоидных гепатоцитов (25,6 %) и гепатоцитов промежуточной плоидности (64,8 %) свидетельствует о высокой функциональной активности печени животных, получавших с кормом природный цеолит на фоне CCl₄-гепатита (табл. 12).

Таблица 12
Показатели регенерации в печени белых крыс при остром токсическом гепатите (M±m)

Условие опыта	Срок исследования, сутки		
	7	14	21
Содержание ДНК в ядрах гепатоцитов (отн.ед.)			
CCl ₄ (контроль)	111,3±5,2	119,9±3,5	74,1±2,0
CCl ₄ + цеолит	136,8±4,1	112,5±3,4	112,5±3,3
	P ≤ 0,05	P ≥ 0,05	P ≤ 0,05
Количество пролиферирующих гепатоцитов (%)			
CCl ₄ (контроль)	61,6±2,8	58,4±8,2	62,0±6,0
CCl ₄ + цеолит	72,4±3,7	60,8±6,4	68,4±3,3
	P ≤ 0,05	P ≥ 0,05	P ≥ 0,05

Примечание: P - достоверность разницы между опытом и контролем (CCl₄).



2.2.1.8. Оценка влияния бифидосодержащих средств на морфологическое и функциональное состояние печени белых крыс при остром токсическом гепатите

На фоне введения фитобактериального и бифидосодержащего средств в печени крыс были менее выражены признаки токсического гепатита, в частности, зернистая дистрофия гепатоцитов и клеточная инфильтрация, гемодинамические нарушения. В большинстве случаев отсутствовали выраженные альтеративные изменения, отмечалась сохранность структуры долек и балок в органе. Фитобактериальное средство в комплексе с экстрактом плодов рябины оказывало благотворное влияние на печень, уменьшая полнокровие сосудов, белковую дистрофию в гепатоцитах, мобилизуя систему мононуклеарных фагоцитов, тем самым повышая защитную функцию органа. Гистохимические исследования свидетельствовали о стимуляции углеводного обмена в печени животных, принимавших фитобактериальное и бифидосодержащее средства, повышении активности сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы.

Об активности регенераторных процессов судили по выявлению крупных темноокрашенных клеток с гиперхромными ядрами, частоте митозов и увеличению числа двуядерных гепатоцитов.

Во все сроки исследования вышеописанные признаки регенерации выявлялись в печени животных, принимавших комплексное средство гораздо чаще, чем у животных контрольной группы.

Во все сроки отмечено, что у крыс, леченных фитобактериальным и бифидосодержащими средствами, содержание жира гораздо меньше, чем у нелеченных крыс.

Таким образом, фитобактериальное и бифидосодержащее средства оказывают благоприятное влияние на структурную организацию печени при остром токсическом гепатите.

Курсовое назначение исследуемых средств приводит к торможению свободнорадикальных реакций в биологических мембранах гепатоцитов. Скорость накопления малонового диальдегида к 7-м суткам развития токсического гепатита снижается под действием бифидосодержащего средства с экстрактом рябины (БСЭР) - в 2,4 раза, Бифидосодержащего средства (БС) - в 1,4 раза. Регуляция интенсивности ПОЛ данными средствами уменьшает проницаемость и стабилизирует клеточные мембраны гепатоцитов, о чем свидетельствует снижение активности АлТ под действием БСЭР на 61% , БС - на 58%; активность АсТ под действием БСЭР снижается на 44%, БС — на 41%. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови при введении БС снижается почти в 2 раза, содержание общего билирубина в значительной степени снижается при введении БСЭР. Благоприятное воздействие на углеводный обмен в печени оказывает курсовое введение животным с ССІ₄-гепатитом исследуемых препаратов. Наиболее выраженное воздействие

оказывает БС: концентрация гликогена через 7 суток от начала эксперимента возрастает по сравнению с показателями в контроле в 1,5 раз.

К 14-м суткам развития острого токсического гепатита у крыс исследуемые средства также оказывают благоприятное воздействие. Активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови при введении БС снижается на 38%, БСЭР — на 28%. Содержание β -липопротеидов под действием БСЭР снижается на 36%, БС - на 70%, общего билирубина - на 26% и 30% соответственно. Скорость накопления МДА снижается под действием БСЭР - на 21%. Под действием БС концентрация гликогена возрастает по сравнению с показателями в контроле в 1,5 раза.

Через 21 сутки эксперимента при введении исследуемых средств у животных с экспериментальным гепатитом в значительной степени тормозится процесс перекисного окисления липидов: содержание МДА в печени снижается под действием БСЭР на 41%. Также стимулируются процессы синтеза гликогена в ткани печени: БСЭР повышает содержание гликогена в 2,2 раза, БС - в 2,1 раза. Наряду с этим, исследуемые препараты угнетают степень развития диспротеинемии, снижая показатели тимоловой пробы на 53 - 59%. Активность щелочной фосфатазы под влиянием БСЭР снижается на 25%, БС — на 37%, содержание β -липопротеидов — на 21%, 34% соответственно. Наиболее выраженное снижение концентрации общего билирубина в сыворотке крови происходит на данный срок исследования при курсовом введении БС.

2.2.2. Экспериментальная оценка влияния природных лекарственных средств при хроническом токсическом повреждении печени белых крыс

2.2.2.1. Результаты исследований влияния экстракта горечавки бородачей при хроническом токсическом гепатите у белых крыс

Патоморфологические изменения в печени белых крыс на фоне фармакотерапии экстрактом горечавки бородачей свидетельствовали о стимулирующем влиянии в органе регенераторных процессов.

В частности, спустя 28 суток с начала введений экстракта горечавки бородачей характерным в гистологической картине печени крыс было появление в большом количестве гипертрофированных и двуядерных гепатоцитов, фигур митоза. По ходу сосудов обнаруживалась умеренная клеточная инфильтрация. Синусы представлялись расширенными. Содержание липофусцина было меньше, чем в контроле. В печени контрольных животных в эти сроки сохранялась еще значительная дисконфлексация балочного строения долек, обнаруживались соединительнотканнные тяжики. Отдельные гепатоциты в центре долек находились в состоянии некробиоза. Повсеместно обнаруживались липидные капельки средних и мелких размеров, зерна липофусцина. Гипертрофированных и двуядерных клеток встречалось реже,

чем в печени животных, получавших экстракт горечавки бородатой. В печени крыс, получавших аллохол, также сохранялась дисконкомплексация балочной структуры долек, встречались единичные жировые капельки, зерна липофусцина. Имели место в печени животных гипертрофированные клетки, но встречающиеся реже, чем в случаях введения экстракта горечавки бородатой и чаще, чем у контрольных крыс. В печени животных всех изучаемых групп спустя 4 недели с начала введений препаратов жировая инфильтрация была представлена в виде мелких и пылевидных включений. По пятибалльной системе ожирение в печени животных, получавших экстракт горечавки бородатой, аллохол и у контрольных крыс оценивалось соответственно в 0,3; 0,5 и 2,0 балла. Наибольшие уровни содержания гликогена, активности СДГ-азы, ЛДГ-азы и ЦХО-азы в эти сроки были выявлены в печени животных, получавших экстракт горечавки бородатой.

На 42 сутки с начала введения крысам экстракта горечавки бородатой значительно лучше по сравнению с контролем и случаями введения животным аллохола шли восстановительные процессы в печени. Гепатоциты располагались упорядоченно, образуя печеночные балки. Отмечено, что в печени наблюдается обратное развитие фиброзных изменений, а также признаки репаративной регенерации: множество темноокрашенных гипертрофированных и двуядерных гепатоцитов. Жировая инфильтрация в печени животных была в основном в виде мелких зерен правильной формы. В неповрежденных и регенерирующих гепатоцитах отмечалось большое скопление зерен гликогена округлой и продолговатой формы. В остальных же клетках можно было видеть кроме зерен небольшие конгломераты и хлопья гликогена, а также пылевидные включения его. В печени крыс, получавших экстракт горечавки бородатой и аллохол, уровни активности СДГ-азы, ЛДГ-азы и ЦХО-азы приближались к уровням активности этих ферментов в печени интактных крыс. Только в печени контрольных животных активность изучаемых ферментов была несколько ниже, чем в печени животных, получавших изучаемые препараты.

Таким образом, морфофункциональное изучение печени крыс после 2-месячной заправки CCl_4 и последующих многократных введений экстракта горечавки бородатой в экспериментально-терапевтической дозе позволило установить, что последний способствовал ускорению восстановления структуры поврежденной печени. Выявленный факт стимуляции восстановительных процессов в поврежденной печени крыс следует объяснить тем, что препарат оказывал благотворное влияние на паренхиму печени и на обменные процессы, т.е. усиливает регенераторные процессы в органе. При оценке фармакотерапевтического эффекта экстракта горечавки бородатой предполагалось, что входящие в его состав биологически активные вещества, в том числе и полифенольные соединения, активизируют восстановительные процессы в печени, вероятнее всего, оказывая влияние на тканевое дыхание, стимулируя синтез нуклеиновых кислот. Основным механизмом влияния

полифенольных комплексов, входящих в состав изучаемого препарата, по-видимому, следует считать мембраностабилизирующее действие, противовоспалительную и стимулирующую регенерацию активность их.

2.2.2.2. Результаты исследований влияния экстракта зубчатки обыкновенной при хроническом токсическом гепатите у белых крыс

Спустя 1 месяц с начала одновременного введения животным CCl_4 и лекарственных препаратов (экстракта зубчатки обыкновенной и гидрокортизона) удалось обнаружить заметную разницу в гистологической картине печени испытываемых групп. У животных на фоне введения экстракта зубчатки обыкновенной нормализация структуры печени происходила более интенсивно, чем в контроле. Восстанавливалось балочное строение долек. Выявлена выраженная клеточная инфильтрация по ходу сосудов. Содержание липофусцина было значительно меньше, чем в контроле. В большом количестве обнаружены гипертрофированные гепатоциты с крупными гиперхромными ядрами, богатыми ДНК. Чаше, чем в предыдущий срок изучения и в контроле, встречались двуядерные клетки. Митотическая активность гепатоцитов была достоверно выше, чем в контроле (табл. 13).

Таблица 13

Показатели митотической активности гепатоцитов крыс (в ‰) при хроническом токсическом гепатите ($M \pm m$)

Условие опыта	Срок исследования		
	Через 1 месяц одновременного введения CCl_4 и препаратов	Через 1 месяц после окончания введения CCl_4 и препаратов	Через 3 месяца после окончания введения CCl_4 и препаратов
CCl_4 (контроль)	$2,66 \pm 0,006$	$0,33 \pm 0,002$	$0,33 \pm 0,001$
CCl_4 + гидрокортизон	$3,00 \pm 0,007$	$0,66 \pm 0,002$	$0,33 \pm 0,001$
	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,01$	-
CCl_4 + экстракт зубчатки обыкновенной	$4,33 \pm 0,004$	$1,66 \pm 0,001$	$1,33 \pm 0,001$
	$P \leq 0,002$	$P \leq 0,002$	$P \leq 0,001$

Примечание: P - достоверность разницы между опытом и контролем.

Патологическая картина в печени контрольных животных в этот срок сводилась к следующему: отмечены периваскулярный и перипеллюлярный отек, кровеносные сосуды представлялись полнокровными, балочное строение долек еще не восстановилось, границы между гепатоцитами трудно различимы, клетки Купфера увеличены в размерах.

Выявленная разница в патогистологической картине печени животных подтверждалась данными гистохимических исследований. В частности, при

введении животным экстракта зубчатки обыкновенной обнаруживалась меньшая степень жировой дистрофии, чем в контроле. Уровень содержания гликогена в печени животных, получавших экстракт зубчатки обыкновенной, был выше, чем в контроле (табл. 14).

Таблица 14
Динамика содержания гликогена в печени крыс (в баллах) при хроническом токсическом гепатите ($M \pm m$)

Условие опыта	Срок исследования		
	Через 1 месяц одновременного введения CCl_4 и препаратов	Через 1 месяц после окончания введения CCl_4 и препаратов	Через 3 месяца после окончания введения CCl_4 и препаратов
CCl_4 (контроль)	1,2±0,12	1,2±0,06	1,8±0,07
CCl_4 + гидрокортизон	1,2±0,09	1,2±0,13	1,5±0,08
CCl_4 +экстракт зубчатки обыкн.	1,5±0,09	2,1±0,04	2,3±0,09
	$P \leq 0,1$	$P \leq 0,001$	$P \leq 0,002$

Примечание: P - достоверность разницы между опытом и контролем.

В целом, на 30 сутки с начала одновременного многократного введения CCl_4 и экстракта зубчатки обыкновенной в печени крыс удавалось обнаружить меньшую по сравнению с контролем степень отечных и дистрофических изменений, большее содержание гликогена, ДНК, выраженную активность СДГ-азы и ЛДГ-азы, меньшее содержание липофусцина. Учитывая, что экстракт зубчатки обыкновенной вводили параллельно с введением CCl_4 , следует предположить, что он обладает протекторными свойствами, снижая отек паренхимы печени, предохраняя печеночные структуры ее от чрезмерного повреждения, а также профилактически воздействует на нее, препятствуя разрастанию соединительной ткани. В последующие сроки (через 1 и 3 месяца после окончания затравок животных CCl_4 и введения препаратов) результаты гистологических и гистохимических исследований печени животных с убедительностью показали выраженную фармакотерапевтическую активность зубчатки обыкновенной. Доминирующими в морфологической картине печени крыс, получавших экстракт зубчатки обыкновенной, являлись признаки регенераторного процесса: появление в большом количестве полиплоидных (гипертрофированных), двуядерных клеток и митотических структур, усиление реакции на ДНК, гликоген, повышение активности изучаемых ферментов и снижение перекисного окисления липидов. Таким образом, патогенетическое значение регенерации сводилось к тому, что она обеспечивала сохранение функции печени в условиях выраженной дистрофии.

Показателем стимулирующего влияния зубчатки обыкновенной являлось обнаруженное нами ранее в отдельной серии опытов на крысах выраженное

индуцирующее действие его на систему микросомального окисления в печени, ответственную за метаболизм ксенобиотиков и участвующую в формировании защитных сил организма. Так, содержание цитохрома Р-450 в гомогенате печени составило у крыс, получавших экстракт зубчатки обыкновенной, $32,2 \pm 2,2$ нмоль/г печени, фенобарбитал - $69,5 \pm 10,3$ нмоль/г, у интактных крыс - $26,8 \pm 4,1$ нмоль/г. Выявленные различия в содержании цитохрома Р-450 были статистически достоверны ($P \leq 0,05$).

Таким образом, экстракт зубчатки обыкновенной оказывает в целом стимулирующее действие на восстановительные процессы в печени крыс после хронической интоксикации раствором CCl_4 , что, несомненно, обусловлено влиянием комплекса биологически активных веществ, содержащихся в этом растении (Гармаев, Николаев, Найдакова, 1982; Деготь, Гармаев, Фурса, 1979).

2.2.2.3. Результаты исследования влияния калефлона при хроническом токсическом гепатите у белых крыс

При введении калефлона животным в отличие от контроля на 15-е сутки наблюдения при хроническом гепатите не было отмечено явлений "мутного" набухания клеток, что свидетельствует об упорядочении биохимических процессов в гепатоцитах. Менее выражена полиморфноклеточная инфильтрация в паренхиме и по ходу сосудов. В меньшей степени выражены отечные изменения в портальных трактах. Гистохимически в печени выявлены очень слабая жировая инфильтрация в виде очень мелких капель. Содержание гликогена в 4-х случаях из пяти очень близко к норме.

На 28-е сутки наблюдений в подавляющем большинстве случаев (в 4-х из 6) отсутствуют соединительнотканые волокна и полиморфно-клеточная инфильтрация, структура печени соответствует таковой у интактных животных. Совершенно отсутствуют явления жировой инфильтрации, гранулы липофусцина. В структуре печени наблюдается увеличение количества гипертрофированных гепатоцитов с крупными темноокрашенными ядрами.

На 35-е сутки наблюдений в одном случае из 5 отмечена клеточно-мезенхимальная реакция в печени. Жировая дистрофия гепатоцитов не была выявлена. У всех животных на этот срок исследования содержание гликогена в органе не отличалось от такового в печени интактных животных, активность окислительно-восстановительных ферментов не отличалась от интактного контроля.

Таким образом, результаты морфологических исследований свидетельствуют о том, что калефлон повышает по сравнению с контролем в более ранние сроки функциональную активность гепатоцитов, способствует более быстрому рассасыванию соединительнотканых тяжиков, обеспечивая в более короткие сроки нормализацию структуры органа.

Что касается регенераторных процессов, то показатели митотической активности, число двуядерных и гипертрофированных клеток при введениях белым крысам с CCl_4 -гепатитом калефлона в первые сроки исследований

свидетельствовали о вялом течении регенераторных процессов в печени крыс контрольной группы, так, митотический индекс практически прослеживался на одном уровне во все сроки наблюдения. Число двуядерных гепатоцитов также незначительно менялось на протяжении всего эксперимента.

В группе животных, получавших препарат калефлон, митотический индекс в клетках печени возрастал по сравнению с контролем в 2,2 - 2,5 раза во все сроки эксперимента. Число двуядерных гепатоцитов возрастало к концу исследований по сравнению с контролем в 3 раза. Среднее число гипертрофированных клеток у крыс на фоне введения калефлона постепенно увеличивалось до $69,1 \pm 0,3$ при контроле: $18,6 \pm 0,1$ (табл. 15).

Все эти явления свидетельствовали о том, что в печени крыс, получавших калефлон, регенераторные процессы проходят значительно активнее в сравнении с такими у крыс контрольной группы.

Таблица 15

Влияние калефлона на показатели регенерации в печени белых крыс при хроническом гепатите
($M \pm m$)

г/п	Группы животных	Сроки исследования, сутки					
		Число двуядерных клеток			Число гипертрофированных клеток		
		15-е	28-е	35-е	15-е	28-е	35-е
1.	CC ₄ (контроль) (n = 7)	18,2 ± 1,2	12,4 ± 0,6	13,5 ± 0,8	20,2 ± 1,2	19,5 ± 1,2	18,6 ± 1,3
2.	CC ₄ +калефлон (n = 7)	25,5 ± 2,1*	28,5 ± 2,3*	38,4 ± 1,2	43,2 ± 2,1*	43,2 ± 2,1*	69,1 ± 4,3*
3.	Инактивный контроль (n = 7)	7,3 ± 0,2	79,0 ± 0,8	69 ± 0,1	10,4 ± 0,4	10,4 ± 0,4	12,0 ± 0,7

Примечание: * - различия достоверны в сравнении с контролем при $P < 0,05$; n - количество животных в группе.

2.3. Заключение

В общей сложности, при рассмотренных патологических состояниях имели место изменения проницаемости и целостности клеточных мембран и связанные с ними нарушения в целом биологического окисления в организме. Усиление перекисного окисления липидов являлось одним из основных факторов при патологии печени (Болдырев, Николаев, 1992; Калмыкова, 1978; Оганесян и др., 1990).

Морфологически механизмы клеточных повреждений в печени сводились при действии токсических агентов на фоне активации свободнорадикального окисления липидов клеточных и субклеточных мембран и повышения их проницаемости и последующих нарушений обмена веществ к дистрофии клеток (белковой, жировой, вакуольной, "баллонной"), к гистотоксической гипоксии, к выраженным гидротическим изменениям тканей, органов,

проявляющихся в виде разрыхления ткани органа, париваскулярного, перицеллюлярного отека, нарушениям гемодинамики, понижению активности окислительно-восстановительных ферментов.

Полученные данные при фармакотерапии животных природными лекарственными средствами свидетельствовали о выраженной антиокислительной активности и мембранозащитном влиянии последних. В основе выявленного стимулирующего влияния изучаемых средств на регенераторные процессы в поврежденной печени следует считать ведущим молекулярно-биологический механизм, сводящийся к ингибированию перекисных процессов и стабилизации мембран в них (Барабой, 1984; Middleton, 1984; Peaa, Witschi, 1977, Tappel, 1973). В результате ингибирующего влияния испытуемых природных средств на процессы свободнорадикального окисления липидов и последующего снижения концентрации токсических перекисных продуктов достигается снижение митотического деления клетки, т.е. процессов клеточной регенерации. Можно предположить, что в процесс стимуляции репаративной регенерации поврежденных органов вносит свою лепту целый ряд антиоксидантов, содержащихся в природных средствах (полифенолы, кумарины, витамины, каротиноиды, микроэлементы и др.). Благодаря ингибирующему влиянию их на перекисное окисление липидов, мембранозащитному эффекту природных средств предотвращалась грубая деструкция и достигалось ускорение митоза клеток и внутриклеточной регенерации в поврежденной печени у животных, т.е. происходило угнетение процессов перекисного окисления липидов в поврежденной печени животных при введении природных средств, что обуславливало стабилизацию мембран, которая явилась основным механизмом в стимуляции восстановительных процессов в печени. Фармакотерапия животных с повреждениями печени указанными природными средствами обуславливала противоотечное влияние, в частности, в печени - уменьшения вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов, перицеллюлярного и париваскулярного отека, сужение межклеточных пространств что в конечном счете препятствовало развитию гидрорической дистрофии клеток, задерживало развитие некробиоза и некроза последних и в общем усиливало репаративные процессы в структурах печени. Выявленные у испытуемых природных средств противоэкссудативное и стимулирующее регенерацию свойства, несомненно, способствовали оптимизации течения восстановительного процесса при изучаемых патологических состояниях, приводя к более раннему завершению его.

В целом, полученные данные свидетельствуют о том, что применение природных лекарственных средств предотвращает выраженные деструктивные изменения клеток, тканей и органов в целом за счет ингибирующего влияния испытуемых средств - антиоксидантов на перекисное окисление липидов мембран и стабилизации последних. Это обуславливало усиление нуклеинового обмена, гипертрофии и полиплоидии клеток.

Что касается механизмов восстановления изменений клеток и клеточных популяций в воспалительном процессе в печени при применении лекарственных средств, то следует обратить внимание на более ускоренные, чем в контроле, восстановление уровней содержания ДНК, гликогена, уровней активности ферментов в гепатоцитах, снижение жировой инфильтрации в органе на фоне торможения перекисного окисления липидов в мембранных структурах.

В случаях фармакотерапии природными средствами животных с хроническим СС1₄-гепатитом усиление регенерации в паренхиме печени способствовало ускорению резорбции тяжиков соединительной ткани, фуксинофильных волокон. О роли активной регенерации (клеточной и внутриклеточной) паренхиматозных элементов печени в обратном развитии фиброзной ткани при циррозе печени, нормализации морфофункциональных показателей свидетельствуют данные других авторов (Бондарь, Подымова, Золотаревский, 1975; Плющ, 1994; Саркисов, 1970; Чернух, 1979).

Представляет значительный интерес выяснение механизма и системы регуляции, обеспечивающие резорбцию соединительной ткани, в особенности при хроническом токсическом повреждении печени и других органов. На фоне фармакотерапии повреждений печени и других органов мы налицо имеем активацию регенераторных процессов в паренхиме органов, что обуславливало более ускоренное, чем в контроле, обратное развитие в ней соединительнотканых элементов. Кроме того, фибробласты играют большую роль в сохранении и восстановлении паренхиматозных элементов.

В основе выявленного эффекта регресса фиброзных изменений лежит все тот же базисный молекулярно-биологический механизм. Кроме того, немаловажное значение в более ускоренной резорбции соединительной ткани в печени имел тот факт, что большинство использованных природных средств обладало желчегонным эффектом. Усиление этой функции способствует стимуляции регенерации в поврежденной паренхиме печени и ускорению резорбции соединительной ткани. Наши данные об этом согласуются со сведениями других авторов (Солопаев, Солопаева, 1975).

Стимулирующее влияние на восстановительные процессы в печени испытуемых нами природных средств следует, по-видимому, рассматривать как неспецифическое. В частности, изучаемые средства оказывали однотипный фармакотерапевтический эффект как при остром, так и при хроническом гепатите, что объясняется едиными механизмами токсического повреждения печени, а также общими закономерностями репаративных процессов.

Несомненно, природные средства действуют мягче, то есть без побочного действия, повышая защитные силы организма. Это подтвердили результаты исследований адаптогенных свойств целого ряда природных средств.

В целом, все вышеизложенное позволяет представить общие механизмы стимуляции природными лекарственными средствами восстановительных процессов при стереотипных формах повреждений в печени, активацию

отношений паренхимы и стромы печени и ускорение обратимости склеротических изменений и выяснить некоторые стороны противовоспалительного и стимулирующего регенерацию эффектов при лекарственном воздействии и свидетельствует о целесообразности регенерационной терапии наиболее эффективными из испытываемых лекарственных средств повреждений печени.

Результаты настоящих исследований представляют теоретический и практический интерес, ибо они служат основой одного из перспективных направлений в поиске эффективных и нетоксичных стимулирующих средств природного происхождения, а также позволяют сформулировать некоторые принципы стимуляции восстановительных процессов в поврежденной печени.

2.4. Выводы

1. Экстракты горечавки бородатой, зубчатки обыкновенной, отвары клевера лупинового, полыни метельчатой, календулы лекарственной, фитобактериальное и бифидосодержащее средства и природный цеолит обладают выраженной противовоспалительной и стимулирующей регенерацию печени активностью при остром токсическом гепатите. Они способствуют более ускоренной инволюции поврежденной печени у лабораторных и сельскохозяйственных животных (белых крыс, кроликов, поросят, ягнят).

2. Восстановление структуры печени осуществляется преимущественно за счет клеточной (путем митоза) и внутриклеточной (путем гипертрофии и полиплоидии) форм регенерации.

3. Введение испытываемым животным изучаемых природных лекарственных средств обуславливает повышения содержания ДНК, РНК, гликогена, активности сукцинат- и лактатдегидрогеназ, снижение степени жировой инфильтрации и уровней активности щелочной и кислой фосфатаз в печени.

4. Вышеперечисленные средства снижают цитолиз гепатоцитов, уменьшают холестаза и диспротеинемию в печени животных.

5. В организме животных, получавших указанные природные лекарственные средства, повышаются желчеобразовательная и желчевыделительная функции печени.

6. Под влиянием изучаемых природных лекарственных средств у поросят, кроликов и ягнят с гепатитом наблюдается более быстрое восстановление угнетенной биоэлектрической активности желудка, 12-перстной кишки и желчного пузыря.

7. Нормализация угнетенной биоэлектрической активности внутренних органов животных с CCl_4 -гепатитом происходит по мере восстановления структурно-функционального состояния печени.

8. Метод электрогастрографии может быть использован для более рациональной фармакотерапии животных и оценки эффективности природных лекарственных средств.

9. Одним из основных механизмов в действии исследуемых природных средств следует считать свойство их подавлять перекисное окисление липидов, стабилизировать биологические мембраны, оказывать противоотечное действие, активизировать митоз клеток, индуцировать цитохром Р-450 и ускорять обратное развитие соединительнотканых тяжиков в печени при остром и хроническом токсическом гепатите.

10. Стимулирующее влияние на восстановительные процессы в поврежденной печени указанных природных лекарственных средств, обусловленное адсорбирующим, антиоксидантным, противотечным и ускоряющим обмен веществ свойствами, благодаря наличию комплекса биологически активных веществ в них аргументирует целесообразность их внедрения в клиническую практику при патологии печени у животных.

11. Бифидосодержащее и фитобактериальное средства обладают гепатопротекторными свойствами, которые проявляются в ингибировании процессов перекисного окисления липидов, стабилизации биологических мембран клеток печени, снижении явлений холестаза, воспалительной реакции, нормализации структурной организации печени у белых крыс с острым токсическим гепатитом.

12. Морфофункциональные изменения печени при остром токсическом гепатите сопровождаются нарушениями микрообихоноза кишечника. Бифидосодержащее и фитобактериальное средства обладают терапевтической эффективностью при дисбактериозах кишечника, восстанавливают защитный барьер против патогенных микроорганизмов и продуктов их метаболизма.

2.5. Практические предложения

1. Лекарственные средства из исследованных дикорастущих растений могут использоваться при отравлениях недоброкачественными кормами, при промышленном откорме животных отходами спиртового производства. Использование этих средств улучшает общее состояние животных, предотвращает дистрофические изменения в печени, могут способствовать повышению среднесуточного привеса.

2. Выявленная фармакотерапевтическая эффективность изученных средств (экстрактов горечавки бородастой, зубчатки обыкновенной, отваров клевера лупинного, полыни метельчатой, календулы лекарственной) подтверждает целесообразность дальнейшего исследования интимных механизмов влияния их на течение экспериментального гепатита с целью внедрения в практику и служит основанием для целенаправленных поисков других эффективных фитопрепаратов, содержащих полифенольные соединения.

3. Природные лекарственные средства: растительные экстракты горечавки бородастой и зубчатки обыкновенной, отвары клевера лупинного, полыни метельчатой, календулы лекарственной, фитобактериальные и бифидосодержащие средства, калефлон могут быть рекомендованы для

использования в ветеринарной практике для регенерационной терапии повреждений печени, что позволит обеспечить учреждения по врачебной медицине безвредными эффективными средствами и ограничить импорт лекарственных препаратов.

4. Стимулирующее влияние природного цеолита на восстановительные процессы в поврежденных органах аргументирует целесообразность изучения тонких механизмов его действия с целью разработки в дальнейшем мер профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения у сельскохозяйственных животных.

5. Методы оценки биоэлектрической активности органов следует шире применять в эксперименте и в клинике, а полученные данные о динамике изменений электрографических показателей их при фармакотерапии природными средствами могут быть использованы при чтении лекций студентам, специалистам и проведении практических занятий в ветеринарных вузах, при написании учебников, руководств по физиологии, фармакологии, терапии и патологии сельскохозяйственных животных.

2.6. Список опубликованных научных и учебно-методических работ по теме диссертации

1. Применение березового сока при диспепсии телят // Ветеринария.- Монголия, Улан-Батор: 1996. №2. С.16-19. Нармандах Д., Тарнуев Ю.А.

2. Зондирование и регистрация биотоков сычуга у ягнят // Ветеринария. Москва: 1996. №11. С.38-39. Тарнуев Ю.А., Нармандах Д.

3. Исследование желудочного сока телят при диспепсии // Лечение монгольского скота. – Улан-Батор: 1996. №2. С.16-18. Тарнуев Ю.А., Нармандах Д.

4. Моторно-секреторная деятельность сычуга жвачных при применении тканевых препаратов // Труды Бурятской ГСХА. Улан-Удэ: 1997. С.166-169. Тарнуев Ю.А., Бодиев Р.Д., Санданов Ч.М.

5. Биохимические показатели крови и данные секреции желудка поросят // Матер. междунар. конф. «Актуальные вопросы видовой и возрастной морфологии животных и пути совершенствования преподавания морф. дисциплин». Улан-Удэ: Бурят. Отд-ние ВрНОАГЭ, 1998. С.3-5. Тарнуев Ю.А., Бутуханова М.Н.

6. Физико-химические свойства содержимого и биоэлектрическая активность сычуга телят до и после дачи стартина // Матер науч.-метод. конф. «Профилактика нарушений обмена веществ и незаразных болезней молодняка с.-х. животных». Казань: 1998. С.82-84. Дэмбэрэлийн Н., Санданов Ч.М., Тарнуев Ю.А.

7. Влияние стартина на секрецию и биотоки сычуга телят // Ветеринария. Москва: 1999. №3. С.40-41. Дэмбэрэлийн Н., Санданов Ч.М., Тарнуев Ю.А.

8. Клинические и морфофункциональные изменения печени при токсической дистрофии печени // Междунар. науч. конф. "Болезни животных

Дальнего Востока". Благовещенск:1999. С.35-37. Тарнуев Ю.А., Бутуханова М.Н.

9. Применение селена и витаминов Е и В₁₂ при токсической дистрофии печени поросят (статья). // Матер. научно-производ. конф. по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии. Казань: 2001. ч.2. С.109-112. Тарнуев Ю.А., Бутуханова М.Н., Третьякова Н.Ю.

10. Zeolite for use of the gastro-intestinal pathology of animals // Тр. междунар. симпозиума азиатских стран. Улан-Батор: 2001. С.12-16. Narmandakh D.,Tarnuev Yu.A.

11. Динамика общего сахара крови свиноматок при экспериментальном гепатозе и после применения биопрепаратов // Информационный листок Бур. ЦНТИ 09-007-02. Улан-Удэ: 2002. 3 с. Тарнуев Ю.А., Дэмбэрилийн Н.

12. Значение уровня йода и витамина А для повышения продуктивности животных Байкальского региона // В кн.: Устойчивое развитие сельского хозяйства в бассейне оз. Байкал.- матер. междунар. научно-практ. конф., посв. 70-летию БГСХА.- Улан-Удэ:2002.С.118-121. Оножеев А.А., Игнатъев Р.Р.

13. Изменение биохимических показателей сыворотки крови овцематок и их приплода под влиянием тканевого препарата из кукумарии японской // Информационный листок Бур.ЦНТИ № 09-012-02. Улан-Удэ: 2002, 3с. БугатовА.Б., Чойдонов А.С.

14. Динамика общего сахара крови свиноматок при экспериментальном гепатозе и после применения биопрепаратов. Достижения ветеринарной медицины – 21 века // Матер. междунар. конф., посв. 40-летию ИВМ АГАУ. Барнаул: 2002. Часть 1, С. 100-102. Тарнуев Ю.А., Дэмбэрилийн Н.

15. Биологические и хозяйственные особенности, биотоки сычуга и рубца аборигенной бурятской овцы // Матер. междунар. конф., посв. 40-летию ИВМ АГАУ. Барнаул: 2002. Часть 1, С. 181-1830. Тарнуев Ю.А., Бугатов А.Б., Чойдонов А.С. и др.

16. Препараты селена и витаминов Е и В₁₂ при ТДП поросят // Тез.регион. конф. «Высшее сельскохозяйственное образование, аграрная наука и техника развитию АПК Байкальского региона». Улан-Удэ: Изд-во БГСХА, 2002. С. 30-31. А.Б.Очирова, О.Г.Асалханова.

17. Динамика общего сахара крови свиноматок при экспериментальном гепатозе и после применения биопрепаратов // Информационный листок Бур.ЦНТИ № 09-007-02. Улан-Удэ: 2002, 3с. Тарнуев Ю.А., Дэмбэрэлийн Н.

18. Причины, клинические признаки токсической дистрофии поросят // Тр. междунар.конф., посв. 130-летию Казан. Гос. академии ветеринарной медицины.-Казань,2003.-С6-9. Тарнуев Ю.А.

19. Диагностическое значение лейкограммы и пневмоцитогаммы // Ветеринария.-2003.-№6.-С.33-37. Тарнуев Ю.А., Куликова А.В.

20. Цейолитийн сарлаг бярууны гузээний уйл ажиллагаанд узуулэх нолоог судалсан дунгээс // Шинэ бүтээл шилдэг технологи (Новые технологии и продукты)- Улаанбаатар,2003.-С.58-61. Нармандах Д., Тарнуев Ю.А.

21. Морфофункциональные изменения печени свиней при токсической дистрофии // Труды междунар. конф., посв. 90-летию В.Р.Филиппова. Улан-Удэ, 2003, часть 2, с. 5-6. Цыбикдоржиев Ж.С., Будаева А.Б.

22. Основные причины и морфологические изменения печени свиней при спонтанной дистрофии // Там же, Улан-Удэ, 2003, часть 2, с. 26-27. Дэмбэрилийн Н., Лхамсайзмаа Д.

23. Причины морфофункциональных изменений печени свиней при токсической дистрофии. // Труды Казан. вет. акад., посв. 130-летию КГВИ. Казань, 2003, часть 1, с.6-9. Тарнуев Ю.А.

24. Схема функционирования тиреоидного блока системы гормональной регуляции организма. // Матер. междунар. конф. «Возрастная физиология и патология с/х. животных», посв. 90-летию проф. В.Р.Филиппова.- Улан-Удэ, 2003. часть 2, с.34-37. Ильина О.П., Ильина Б.Я., Аюшиева С.Ц.

25. Повреждения печени сельскохозяйственных и лабораторных животных и их коррекция лекарственными средствами природного происхождения // Вестник БГСХА, Улан-Удэ, 2005, с.3-23. Абидуева Е.Ю., Убашеев О.И., Лоншакова К.С., Убашеев И.О., Тарнуев Ю.А.

26. Цеолитын сарлаг бярууныцзооний уйл ажиллагаанд зууулэх нолоог судалсан дунгээс // Шинэ бүтээл шилдэг технологи (Новые технологии и продукты).- Улаанбаатар, 2003, с.58-61. Нармандах Д., Тарнуев Ю.А., Золзояа М., Дэмбэрэл Ш.

27. К вопросу гипотрофии козлят. // Информационный листок Бур.ЦНТИ № 09-025-03. Улан-Удэ: 2003, 3с. Даваадоржийн Лх., Дэмбэрэлийн Н.

28. Токсическая дистрофия печени поросят. // Матер. междунар. конф., посв. 100-летию проф. В.Я.Суетина.- Улан-Удэ, 2004, 85-88с. Цыбикдоржиев Ж.С., Будаева А.Б.

29. Электрогастрография в ветеринарной медицине // Труды 10-ой междунар. Научно-практ. конф. «Природные и Интеллектуальные ресурсы Сибири» («Сибресурс—2004»).- Томск, 2004, 61-63с. Даваадоржийн Лх., Тарнуев Ю.А., Сосорова О.Д.

30. Влияние препаратов микробного происхождения на функцию рубца у телят // Матер. междунар. научно-практ. конф., «Научное обеспечение АПК Сибири, Монголии, Казахстана.- Улаанбаатар, 2004, с.34-35. Нармандах Д., Тарнуев Ю.А., Дэмбэрэл Ш.

31. Результаты исследования биоэлектрической активности пищеварительного тракта молодняка яков // Матер. междунар. научно-практ. конф., «Научное обеспечение АПК Сибири, Монголии, Казахстана.- Улаанбаатар, 2004, с. 36-37. Нармандах Д., Тарнуев Ю.А., Дэмбэрэл Ш.

32. Морфофункциональные основы восстановительной терапии природными лекарственными средствами токсического повреждения печени белых крыс. // Матер. конф., 2005. Убашеев И.О., Лоншакова К.С., Александрова Т.Е., Убашеев О.И.

33. Электрофизиологическая и функциональная оценка влияния

природных лекарственных средств на секреторно-моторную функцию желудка жвачных: (Учебное пособие с грифом УМО) // Улан-Удэ: Изд-во БГСХА, 2003.- 180с. Тарнуев Ю. А., Санданов Ч.М., Кушеев Ч.Б.

34. Морфофункциональные основы регенерационной терапии природными лекарственными средствами повреждений органов гепатобилиарной системы (Монография). Улан-Удэ: Изд-во БНЦ, 2005.-265с. Убашеев И.О., Лочшакова К.С., Бартанов А.И., Александрова Т.Е., Убашеев О.И.

T

+

+

.

.



№ 1 0 4 9 8

РНБ Русский фонд

2006-4

9492