

Actibiol-liver պատրաստուկի հեպատոպրոտեկտիվ ազդեցության ուսումնասիրությունը փորձարարական պայմաններում խրոնիկական ալկոհոլային ինտոքսիկացիայի ժամանակ

Մ. Գ. Բաղդասարյան

Ներացու ակտիվ Երևանի պետական բժշկական համալսարանի կլինիկական ֆարմակոլոգիայի, ֆարմակոգնոզիա բուսաբանության հետ առնչվող,
«Արմենիա» ՎԳ Ընդհանուր ախտաբանություն կենտրոն
375025 Երևան, Կոմյունի 2

Բանալի բառեր. Actibiol-liver, ալկոհոլ, լյարդ, հեպատոցիտներ, հիպոքսիա

Վերջին մի քանի տասնամյակների ընթացքում հեպատոլոգների հատուկ ուշադրությանն են արժանանում լյարդի ալկոհոլային ախտահարումները: Ալկոհոլի չարաշահումն առաջօր էլ հանդիսանում է լյարդի սուր և խրոնիկական հիվանդությունների հիմնական էթիոպաթոգենետիկ գործոններից մեկը, ուստի շարունակվում են լյարդի ալկոհոլային ախտահարումների բուժման նպատակով նոր, բարձր արդյունավետությամբ օժտված դեղերի որոնումները [1, 2, 6]:

Լյարդի ալկոհոլային հիվանդության ժամանակ լյարդի ախտահարումը զարգանում է ալկոհոլի և նրա նյութափոխանակային արգասիքների հեպատոցիտների նկատմամբ դրսևորած տոքսիկ ներգործության արդյունքում [3]: Ալկոհոլը հեպատոնեքսիս է, որը դրսևորում է հեպատոցիտների նկատմամբ ինչպես ուղղակի, այնպես էլ նյութափոխանակային խանգարումների արդյունքում հաստնացող միջնորդավորված ազդեցություն [4, 8]:

Լյարդի ալկոհոլային հիվանդության հյուսվածաբանական տիպերն են ճարպային լյարդը, ալկոհոլային հեպատիտը, հարերակային ֆիբրոզն ու ալկոհոլային ցիռոզը, որոնք ոչ հազվադեպ կարող են հանդես գալ որպես հիվանդության հարաճուն զարգացման փուլեր [5]:

Լյարդի ալկոհոլային հիվանդության առավել հաճախ հանդիպող հյուսվածաբանական տիպը ճարպային լյարդն է կամ ստեատոզը, իսկ ալկոհոլային հեպատիտ և ցիռոզ զարգանում են խրոնիկական ալկոհոլիզմով տառապող հիվանդների շուրջ 15-20%-ի մոտ: Հեպատոլոգների մեծամասնության կարծիքով լյարդի ցիռոզով տառապող հիվանդները սովորաբար անցնում են ալկոհոլային հեպատիտի փուլը, սակայն բացառիկ դեպքերում ցիռոզը կարող է զարգանալ հարերակային ֆիբրոզի արդյունքում, որը կարող է դիտվել ստեատոզի փուլում և զնահատվել որպես կանխորոշիչ անբարենպաստ գործոն [10]:

Ուսումնասիրության օբյեկտ է ծառայել Actibiol-liver պատրաստուկը: Այն բնական ծագման յուրա-

հատուկ պատրաստուկ է, որը պարունակում է կենսաբանական ակտիվ նյութեր: Ինչպես ցույց են տվել մախկնում կատարված փորձարարական և կլինիկական հետազոտության արդյունքները, Actibiol-liver-ը դրսևորում է բարձր ակտիվություն և արդյունավետություն լյարդի ֆունկցիան վերականգնելու տեսակետից:

Actibiol-liver-ի հեպատոպրոտեկտիվ ազդեցության առավել լիարժեք ուսումնասիրության, ազդեցության այլ ուղիների հայտնաբերման նպատակով որոշվեց փորձարարական հետազոտություններն իրականացնել սպիտակ առնետների մոտ խրոնիկական ալկոհոլային ինտոքսիկացիայի մոդելի վրա:

Նյութը և մեթոդները

Փորձարարական հետազոտությունները կատարվել են ոչ ցեղական տեսակի 160-180 գ քաշով 50 սպիտակ առնետների վրա, որոնք պահվել են վիվարիումում սովորական սննդակարգի պայմաններում: Փորձարկվող կենդանիները բաշխվել են պատահական կարգով հետևյալ 3 խմբերի.

I խումբ. բացարձակ ստուգիչ (n=18), փորձի ընթացքում ստացել են անհրաժեշտ քանակով ջուր և սնունդ.

II խումբ. ստուգիչ (n=14), առնետները շուրջ 30 օր խմելու ջրի փոխարեն ստացել են էթանոլի 25%-ոց լուծույթ.

III խումբ. փորձարկվող (n=18), առնետները շուրջ 30 օր էթանոլի 25%-ոց սպիրտային լուծույթի հետ մեկտեղ ստացել են մահ Actibiol-liver-ի լուծույթ ներընդունման ուղով, օրվա ընթացքում 3 մլ/կգ քանակությամբ:

Փորձը ավարտելուց հետո եթերային մարկոզի պայմաններում առնետներին անզգայացնելուց հետո կատարվեց որովայնահատում, իսկ հեռացված լյարդերը համարակալվելուց հետո տեղադրվեցին ապակյա տարաներում և իզոթերմիկ արկղով ամմի-

ջապես տեղափոխվեցին «Արմենիա» ՀԲԿ Ընդհանուր ախտաբանություն կենտրոնի հյուսվածաբանական լաբորատորիա:

Լյարդի հյուսվածքի կտորները հետազոտվել են հիստոլոգիական և հիստոքիմիական մեթոդներով: Լյարդի հյուսվածքի կտրվածքները ներկվել են հեմատոօքսիլին-էոզինով, մախսապատրաստվել են մազանոթային համակարգի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակի ուսումնասիրության, շարակցական հյուսվածքի, ճարպի և ճարպաման նյութերի, ինչպես նաև գլիկոգենի հայտնաբերման նպատակով: Այնուհետև ներկված պատրաստուկները հետազոտվել են լուսային մանրադիտակի մեթոդով: Մորֆոլոգիական հետազոտությունների ընթացքում կատարվել է ոչ միայն որակական, այլև կիսաքանակական վերլուծություն (հյուսվածաբանական ակտիվության ինդեքսի կամ Knodell-ի ինդեքսի որոշումով): Խրոնիկական հեպատիտների դեպքում որպես ախտաբանական պրոցեսի ակտիվության «ուսկե ստանդարտ» ընդունում են հեպատոցիտների շուրջը ռե-րակային մեռուկների մորֆոլոգիական գնահատումը, դոնորակային ուղիների բորբոքային ինֆիլտրատի արտահայտվածությունը, հեպատոցիտների դիստրոֆիկ փոփոխությունների առկայությունը [5, 9]:

Արդյունքները և քննարկումը

Ինչպես ցույց են տվել մորֆոհիստոքիմիական հետազոտությունների արդյունքները, առնետների մոտ շուրջ 1 ամիս էթանոլի 25%-ոց լուծույթ ստանալուց հետո լյարդային հյուսվածքում զարգացել են թույլ և չափավոր արտահայտված ճարպային դիստրոֆիայի երևույթներ: Վնասված որոշ հեպատոցիտների ցիտոպլազմայում հեմատոօքսիլին-էոզինով ներկման միջոցով հայտնաբերվել են էոզինոֆիլ հոմոգեն ներդրումների տեսքով բազմաթիվ Մալորի մարմնիկներ (ալկոհոլային հիալին):

Հետազոտվող բոլոր դեպքերում հայտնաբերվել են օջախային, տեղ-տեղ էլ սամբոլաձև մեռուկային փոփոխություններ, ինչպես ներթափանցիվ՝ գերազանցապես հարեբակային, այնպես էլ շուրջը ռե-րակային տեղակայումով: Ընդ որում, որպես օրինաչափություն, մեռուկի օջախներում միկրոցի-կոլյացիայի անոթները կամ չեն հայտնաբերվել, կամ էլ հայտնաբերվել են դժվարությամբ, հիմային ֆոսֆատազի ակտիվությունն էլ ցածր է: Որպես օրինաչափություն, այն դեպքերում, երբ հայտնաբերվել է ալկոհոլային հիալին, պարենխիմայում հայտնաբերվող կառուցվածքային փոփոխությունները եղել են էլ ավելի արտահայտված:

Բորբոքային օջախները լեյկոլիմֆոցիտար և հիստոցիտար կուտակումների տեսքով տեղակայված են սովորաբար շուրջը ռե-րակային տարածության մեջ, երբեմն էլ ունեն ներթափանցիվ տեղակայում:

Կոլագենի թելերի առավելագույն կուտակում հայտնաբերվել է հարեբակային շրջանում:

Ստացված արդյունքների և գրականության տվյալների համեմատությունը և վերլուծությունը [5, 7] թույլ են տալիս եզրակացնելու, որ խրոնիկական ալկոհոլային հեպատիտին բնորոշ է մի կողմից լյարդի ստեպատոզի համակցումը դեգեներատիվ-նեկրոտիկ փոփոխությունների հետ, մյուս կողմից էլ բորբոքային ինֆիլտրացիայի և ֆիբրոզի զարգացումը, ընդ որում բնորոշ է դոնորակային ուղիների բորբոքային ինֆիլտրատներում և մեռուկի օջախներում մեծ քանակությամբ նեյտրոֆիլային լեյկոցիտների առկայությունը:

Հիալինաման կուտակության կամ ինչպես անվանում են ալկոհոլային հիալինի (Մալորի մարմնիկներ) առկայությունը հաճախ հայտնաբերվող, սակայն ալկոհոլային հեպատիտի պարտադիր կառուցվածքային բաղադրամասը չէ:

Ըստ մորֆոհիստոքիմիական հետազոտությունների արդյունքների, առնետների կողմից շուրջ մեկ ամիս էթանոլի 25%-ոց լուծույթի հետ համատեղ օրվա ընթացքում 3 մլ/կգ քանակությամբ՝ Actibiol-liver ստանալու պայմաններում լյարդային հյուսվածքներում զգալի նվազել են հեպատոցիտների ստեպատոզի դրսևորումները: Որոշ դեպքերում հայտնաբերվել են շուրջը ռե-րակային տեղակայման մանր օջախային մեռուկներ, տեղ-տեղ, հատկապես լյարդային բջակի 2-րդ և 3-րդ գոտիներում՝ անցումով կամրջանմանի: Բորբոքային օջախներ, ինչպես շուրջը ռե-րակային, այնպես էլ ներթափանցիվ տարածության մեջ մեծամասամբ չեն հայտնաբերվել:

Օրինաչափ է, որ հետազոտվող դեպքերի մեծամասնության ժամանակ հայտնաբերվել են գերազանցապես բջակների ծայրամասում մեռուկի օջախների հարևանությամբ հիպերտրոֆիայի ենթարկված հեպատոցիտներ, երբեմն էլ հսկա երկկորիզավոր բջիջներ:

Նկարագրված մորֆոլոգիական փոփոխությունները հաստատում են, որ Actibiol-liver-ը բերում է հեպատոցիտներում ճարպային փոխանակության բարելավման, նվազեցման դիստրոֆիկ և նեկրոտիկ պրոցեսների ակտիվությունը, ինչպես նաև ընկճում բորբոքային պրոցեսը, իսկ արդյունքում կանոնավորվում է ալկոհոլով ախտահարված լյարդային հյուսվածքի մորֆոֆունկցիոնալ վիճակը:

Խրոնիկական ալկոհոլային ինտոքսիկացիայի պայմաններում լյարդի հյուսվածքների ձևաբանական փոփոխությունների, ինչպես նաև Actibiol-liver-ի հեպատոպրոտեկտիվ ազդեցության օբյեկտիվ գնահատման նպատակով մեր կողմից, ընդ որում Հայաստանի Հանրապետության մեջ առաջին անգամ, կատարվել է ձևաբանական կիսաքանակական հետազոտություն՝ պրոցեսի հյուսվածաբանական ակտիվության ինդեքսի օգտագործումով:

Ըստ հյուսվածաբանական ակտիվության ինդեքսի [9] կատարվել է շուրջ 1 ամիս էթանոլի 25%-ոց լուծույթ ստացած առնետների լյարդի հյուսվածք-

Լյարդի ակտիոլային ախտահարման – Actibiol-liver-ի հեպատոպրոպիլ ազդեցության գնահատումը ըստ ձ-աբանական կառուցվածքի (միավորներով)

Ձ-աբանական կառուցվածք		Խումբ I բացարձակ ստուգիչ (n=18)	Խումբ II ստուգիչ (ակտիոլ) (n=14)	Խումբ III փորձարարական (ակտիոլ + Actibiol) (n=18)
1.	Նեպարոցիկների շուրջոցներակային մեռուկներ (ընդհուպ կամրջանման)	0,444±0,16	3,286±0,19*	1,222±0,15*
2.	Ներբլթակային օջախային մեռուկներ – հեպատոցիկների դիսպրոֆիա	0,444±0,12	2,142±0,17*	1,111±0,13*
3.	Բորբոքային ներսիւնանք դոնեռակային ուղիներում	0,666±0,16	2,143±0,22*	1,0±0,11*
4.	Ֆիբրոզ	0	1,857±0,09*	0,888±0,13*

*P < 0,001

ների ձևաբանական փոփոխությունների կիսաքանակական վերլուծություն, որը հնարավորություն տվեց ախտաբանական պրոցեսի ակտիվության մասին խոսող ձևաբանական բավականին արտահայտված նշանները գնահատել և արտահայտել համապատասխան միավորներով:

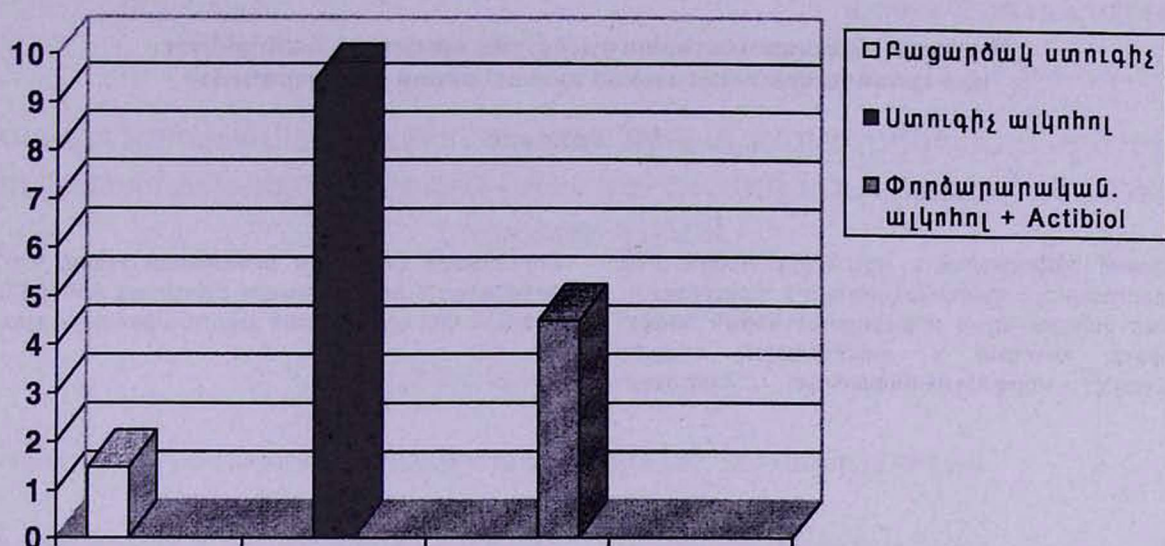
Հետազոտության արդյունքները մշակվել են ստանդարտ վիճակագրական Ստյուդենտ-Ֆիշերի եղանակով՝ չափանիշի օգտագործումով և P-ի արժեքը 0,05-ից ցածր գնահատվել է որպես նշանակալի վիճակագրական տարբերություն:

I-ին աղյուսակում տրված են բացարձակ ստուգիչ խմբի առնետների, ինչպես նաև ստուգիչ խմբի՝ էթանոլի 25%-ոց լուծույթ ստացած և փորձարարական խմբի՝ էթանոլի 25%-ոց լուծույթի հետ մեկտեղ Actibiol-liver ստացած՝ առնետների լյարդում ախտաբանական պրոցեսի գնահատման արդյունքները ըստ որոշակի մորֆոլոգիական կառուցվածքների: Էթանոլի 25%-ոց լուծույթ ստացած առնետների խմբում լյարդի հյուսվածքներում հայտնաբերվող հեպատոցիտների ճարպային դիստրոֆիան ըստ Knodell-ի ինդեքսի կազմել է միջին հաշվով 2,14±0,17 միավոր, հեպատոցիտների շուրջոցներակային մեռուկները գնահատվել են միջին հաշվով 329±0,19, իսկ դոնեռակային ուղիներում հայտնաբերվող բորբոքային ինֆիլտրատը և գերազանցապես հարերակային տեղակայումով ֆիբրոզը՝ համապատասխանաբար՝ 2,14±0,22, 1,86±0,09 միավոր:

Հանրագումարի բերելով ստացված արդյունքները ըստ Knodell-ի ինդեքսի, մենք հնարավորություն ստացանք քանակական տեսանկյունից դատելու ախտաբանական փոփոխությունների արտահայտվածության մասին և տալու ախտաբանական պրոցեսի ակտիվության բնորոշումը: Այսպիսով՝ մեր կողմից ստացված լյարդի ակտիոլային ախտահարման փորձարարական մոդելի համար հաշվարկված ՀԱԻ-ն կազմել է միջին հաշվով 9,43±0,19 միավոր, որին համապատասխանում է չափավոր ակտիվությամբ խրոնիկական հեպատիտ ախտորոշումը (աղ. 2, նկ.):

Էթանոլի 25%-ոց լուծույթի հետ միաժամանակ օրվա ընթացքում 3 մլ/կգ քանակությամբ Actibiol-liver ստացած առնետների լյարդի հյուսվածքներում հայտնաբերվել է խրոնիկական ակտիոլային հեպատիտին բնորոշ ձևաբանական նշանների վիճակագրական տեսանկյունից նշանակալի նվազեցում (P < 0,001) (աղ. 1):

Այսպես, հեպատոցիտների ճարպային դիստրոֆիայի դրսևորումները նշանակալի նվազել են և ըստ ՀԱԻ կազմել միջին հաշվով 1,11±0,13 միավոր, հեպատոցիտների մանր օջախային շուրջոցներակային տեղակայման մեռուկները գնահատվել են 1,22±0,15, դոնեռակային ուղիներում հայտնաբերվող եզակի սահմանափակ բորբոքային ինֆիլտրատները՝ 1,0±0,11, իսկ գերազանցապես հարսնոտիդային տեղակայման սահմանափակ ֆիբրոզի տեղամասերը՝ 0,89±0,13 միավոր:



Նկ. Խրոնիկական հեպատիտի ակտիվության որոշումը ըստ ՀԱԻ լյարդի ալկոհոլային ախտահարման – միաժամանակ Actibiol liver օգտագործելու պայմաններում:

Աղյուսակ 2

Լյարդի ալկոհոլային ախտահարման, Actibiol liver-ի հեպատոպրոտեկտիվ ազդեցության գնահատումն ըստ հյուսվածաբանական ակտիվության ինդեքսի – ախտաբանական պրոցեսի ակտիվությունը

Առնետների խումբ		ՀԱԻ (միավորներով)	Ակտիվություն
I	բացարձակ ստուգիչ (n=18)	1,444±0,12	նվազագույն
II	ստուգիչ ալկոհոլ (n=14)	9,429±0,19*	չափավոր
III	փորձարարկան. ալկոհոլ + Actibiol (n=18)	4,444±0,25*	ցածր

Այսպիսով՝ Actibiol-liver-ի ներգործությամբ հյուսվածաբանական ակտիվության ինդեքսը նվազել է՝ կազմելով միջին հաշվով $4,44 \pm 0,25$ միավոր (աղ. 2, նկ. 1), որին համապատասխանում է ցածր ակտիվությամբ կամ «փափուկ» խրոնիկական հեպատիտ ախտորոշումը:

Վերլուծելով ստացված տվյալները՝ կարելի է եզրահանգել, որ Actibiol-liver-ը դրսևորում է արտահայտված հեպատոպրոտեկտիվ ազդեցություն առնետների լյարդի հյուսվածքի ձևաբանական վիճակի վրա խրոնիկական ալկոհոլային ինտոքսիկացիայի պայմաններում:

Поступила 22.03.01

Изучение гепатопротективного действия препарата Actibiol-liver при хронической алкогольной интоксикации в эксперименте

М.Г. Багдасарян

Изучена эффективность препарата Actibiol-liver при алкогольных поражениях печени в эксперименте. Выявлен определенный гепатопротективный эффект препарата, который в значительной степени нормализует морфофункциональное состояние

пораженной алкоголем печеночной ткани, что дает возможность использования препарата Actibiol-liver в клинике при хронических алкогольных гепатитах.

The study of hepatoprotective action of Actibiol-liver preparation at experimental chronic alcohol intoxication

M.G. Bagdasaryan

The effect of Actibiol-liver preparation has been studied at alcohol liver damage in experimental settings.

Some hepatoprotective effect of Actibiol-liver has been shown. The morphofunctional condition of liver was

significantly normalized under the drug influence. Thus we can suppose that Actibiol-liver preparation can be used for the treatment of patients with chronic alcohol damage of liver.

Литература

1. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П., Усанкова И.Н. Практикующий врач, 1998, 13, с. 29.
2. Ивашкин В.Т. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., 1997, 2, с. 95.
3. Максимов С.Л., Змызгова А.В., Рослый И.М., Серова В.В. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., 1999, 5, с. 89.
4. Подымова С.Д. Болезни печени. М., 1984.
5. Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. М., 1998, с. 111.
6. Серов В.В., Войнова Л.В. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., 2000, 2, с. 41.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практич. рук., М., 1999.
8. Шулуто Б.И. Болезни печени и почек. СПб, 1995.
9. Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. et al. Hepatology, 1981, p. 431.
10. Sherlock S., Dooley J. In: Diseases of the Liver and Biliary System. Tenth Edition, 1997, p. 385.