

К ВОПРОСУ О ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ГЕПАТОТРОПНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИОКСИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Т.В. Хамидова, Е.В. Кожевникова, В.Г. Кирюхин, Б.Н. Филатов

НИИ гигиены, токсикологии и профпатологии МЗиМП РФ, г Волгоград

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные различным аспектам токсикологии диоксина, вопросы эффективной терапии и профилактики диоксиновой интоксикации на сегодняшний день практически не разработаны [1, 5]. Ряд авторов полагают, что в основе биологических эффектов диоксина лежит его выраженная активность как индуктора микросомальных монооксигеназ [1—3, 10]. Исходя из этих представлений логично предположить, что препараты, обладающие свойствами ингибиторов микросомальных монооксигеназ, могут быть эффективными в терапии отравления диоксином. Такие свойства установлены у препаратов группы фторпроизводных бензимидазола, что послужило основанием для предположения о возможности их использования в терапии интоксикации диоксином. Другой подход — применение сорбентных средств, способствующих ускоренному выведению яда из организма. В качестве сорбента часто рекомендуют масло [4—6, 8, 9].

Целью данного исследования являлась разработка экспериментальной модели острого диоксинового гепатита с последующей сравнительной оценкой эффективности отдельных ингибиторов монооксидаз смешанной функции и сорбитов в качестве средств (вторичной профилактики), предупреждающих развитие поражений печени.

В данной работе использован лабораторный образец 2, 3, 7, 8-тетрахлорбензо-*p*-диоксина со степенью чистоты до 98%. Растворы диоксина в оливковом масле вводили внутривенно однократно в дозе 24 мкг/кг. В качестве средств профилактики использовали вазелиновое масло и три препарата из группы фторпроизводных бензимидазола: 2-(альфа-фтор-альфа-трифторметоксиметил)бензимидазол (ФФ-30), 2-(альфа-гидротетрафторэтил)бензимидазол (ФФ-31), 5(6)-(2-оксигексафтор-изопропил)-2-(альфа-фтор-альфа-три-фторметоксиметил)бензимидазол (ФФ-120), синтезированные в Институте элемен-

тоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова АН РФ. Подопытным животным вводили один из препаратов в двух дозах: 1 мг/кг ФФ-30, 1 и 0,2 мг/кг ФФ-31, 1 и 0,1 мг/кг ФФ-120 и медицинское вазелиновое масло внутривенно в дозах 1,5 мл/кг и 0,75 мл/кг. Схема введения была общей для всех препаратов: первый раз — через один час после введения диоксина, затем через каждые 5 дней.

У крыс основным патологическим эффектом острой интоксикации является повреждение печени, в которой накапливается большая часть поглощенной дозы яда, в связи с этим печень считается органом-мишенью, а сам диоксин — гепатотропным ядом для этого вида животных [4, 7]. Для характеристики патологии, развивающейся у отравленных животных и для оценки эффективности терапии изучали структуру печени. С этой целью кусочки печени фиксировали в 10% формалине. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилин-эозином, суданом-3 на жир, пикрофуксином по Ван Гизону. В работе использовали белых беспородных самцов крыс массой от 180 до 290 г. Исследуемые и контрольные группы включали по 10 особей.

Через 7 суток после введения диоксина на уровне ЛД-16 наблюдали тотальную жировую дистрофию печени — от мелкодисперсной до крупнокапельной и отек гепатоцитов. Ядра сохраняли нормальные размеры, ядрышки были различимы, хроматин конденсирован по периферии. Безъядерные гепатоциты наблюдались чаще, чем в контроле. В перимедиарной зоне ацинуса обнаруживались отдельные гепатоциты, содержащие до трех ядер. Портальные поля и периваскулярные пространства вне зоны были инфильтрированы гистиоцитами. Отмечены небольшие скопления фибробластов. У половины группы животных в паренхиме печени определялись мелкоочаговые круглоклеточные инфильтраты. Имело место частичное венозное полнокровие.

Через 14 суток после введения ТХДД гепатоциты приобретали обычные размеры, исчезал отек клеток. В отдельных случаях выявлялись признаки гипертрофии гепатоцитов, мутного набухания цитоплазмы. В центральном и медиарном отделах печеночной дольки присутствовали многоядерные гепатоциты. По сравнению с контролем число безядерных клеток увеличилось. В большинстве случаев тотальная мелкодисперсная вакуолярная дистрофия в центральном отделе дольки усилилась до мелко- и крупнокапельной. Венозное полнокровие сохранялось, реакция со стороны интерстициальной ткани паренхимы печени и портальных полей увеличилась. В портальных полях отмечалась пролиферация эпителия желчных протоков. У отдельных животных наблюдались дезинтеграция печени по типу так называемого "лестничного некроза" гепатоцитов с явлениями некробиоза, а именно пикноза ядер, эозинофилии цитоплазмы значительного числа гепатоцитов, расширения пространств Диссе, имbibии их эритроцитами, частичное полнокровие центральных вен.

Через 28 суток после воздействия ТХДД развивалась тотальная гипертрофия гепатоцитов с мутным набуханием цитоплазмы, сопровождаемым жировой дистрофией. Ядра гепатоцитов светлели, увеличивались в размерах, хроматин конденсировался по периферии ядра, отчетливо просматривались ядрышки. Дистрофические изменения были выражены в медиарном отделе дольки, наименее — в центральном. В медиарном отделе дольки размер жировых вакуолей достигал половины клеток, поэтому у многих гепатоцитов ядро было сдвинуто на периферию клетки или отсутствовало совсем. В паренхиме печени появлялись фибробласты, мелкоочаговые и более значительные некрозы с инфильтрацией гистиоцитами. В центральном отделе дольки наблюдались очаговые явления некробиоза по типу лизиса. Отмечались полнокровие центральных вен разной степени, расширение пространств Диссе, имbibии их эритроцитами, макрофагами и гистиоцитами.

В портальных зонах имели место инфильтрация гистиоцитами, утолщение соединительнотканых прослоек, значительный холангиофиброз с развитием атипических сосудов различного диаметра. Строение печеночной дольки не изменялось. В отдельном случае нарушалось строение печени по типу "лестничного некроза".

Через 42 дня у большинства животных дезинтеграция значительного числа печеночных долек выражалась в нарушении строения трабекул печени или печеночной дольки за счет пролиферации эпителия желчных протоков. В случае пролиферации эпителия гепатоциты подвергались мелко- и крупнокапельной жировой дистрофии. Группы гепатоцитов, окруженные эпителием желчных протоков, были гипертрофированы с явлениями мутного набухания, подвергались некрозу или некробиозу по типу лизиса. Перипортально, вокруг центральных вен, наблюдались продуктивная реакция по мононуклеарному типу, значительный холангиофиброз. В случае нарушения строения трабекул гепатоциты также были гипертрофированы с явлениями мутного набухания, полиморфизмом ядер, жировой дистрофией. Дистрофический процесс в форме мелкокапельной жировой дистрофии был наиболее выражен в медиарном отделе печеночной дольки, наименее — в периферическом. В центральном отделе дольки встречались мелкоочаговые некрозы, в медиарном — участки некробиоза по типу лизиса. Перипортально возникала незначительная продуктивная реакция по мононуклеарному типу с присутствием фибробластов.

Через 56 суток после введения ТХДД в большинстве случаев сохранялась гипертрофия гепатоцитов. Отмечался полиморфизм ядер — от мелких гетерофильных до светлых, увеличенных приблизительно в 2 раза по сравнению с контролем. Большое количество гепатоцитов было многоядерным. Вокруг центральной вены или в медиарном отделе дольки встречались участки безядерных гепатоцитов. В портальных зонах имели место отек, инфильтрация гистиоцитами, соединительнотканными клетками, многослойность эпителия желчных протоков, увеличение числа протоков. Рядом с центральными появлялись группы клеток эпителия желчных протоков, в некоторых случаях в форме канальцев. В медиарном, центральном отделе печеночной дольки также наблюдались мелкокапельная жировая дистрофия, мелкоочаговые некрозы, активация интерстициальной ткани, расширение и имbibии эритроцитами пространств Диссе. Исследование препаратов, окрашенных по методу Ван Гизона, показало развитие грубоволокнистой соединительной ткани между гепатоцитами в центральном, главным образом в медиарном отделе долек печени, и некоторое утолщение соединительнотканной

прослойки в сосудах в перипортальных полях. Проллиферация эпителия желчных протоков свидетельствовала о холангиофиброзе.

При анализе динамики морфогистологических признаков развития острой диоксиновой интоксикации выявлено следующее: пик поражения печени крыс на 14-е сутки и сохранение примерно такого же уровня до 28 суток. В это время в печени развивался мощный дистрофический процесс, сопровождавшийся многочисленным некрозами по типу лизиса и пикноза. На более поздних этапах интоксикации поражались портальные тракты, что приводило к развитию холангиофиброза и грубоволокнистой соединительной ткани в паренхиме печени.

Для снижения тяжести диоксиновой интоксикации использовали лекарственные препараты ФФ-30, ФФ-120, ФФ-31 и вазелиновое масло. Каждый лекарственный препарат применяли в двух дозах.

Рассмотрим подробнее действие каждого из препаратов. Применение ФФ-30 в первой группе (в большой дозе) усиливало холангиофиброз, а во второй группе (меньшая доза), кроме того, и гипертрофию гепатоцитов; появлялся отек клетки, увеличивалось количество многоядерных гепатоцитов, и начиналась дезинтеграция печени отдельных животных за счет пролиферации клеток желчных протоков. При введении указанных параметров в качестве положительного контроля динамика интоксикации была такой же, как в опытной группе, хотя возникали некоторые отличия в ее морфологическом выражении. При введении ФФ-120 возрастала гипертрофия гепатоцитов и количество многоядерных клеток. ФФ-31 в первой группе увеличивал гипертрофию, многоядерность гепатоцитов, но несколько уменьшал холангиофиброз по отношению к показателям опытной группы, а во второй группе картина интоксикации была аналогична таковой.

Более существенно отличалась динамика диоксинового гепатита при использовании вазелинового масла в качестве средства вторичной профилактики. Через 7 суток после его введения на фоне воздействия диоксином изменения в первой группе не отличались от контроля у большинства животных, а во второй — признаки поражения печени были такими же, как в опытной группе. На 14, 28-е сутки гистологическая картина печени крыс не отличалась от показателей животных, отравленных ди-

оксином. На 42-е сутки в первой группе не наблюдалось ярко выраженных признаков дезорганизации печеночных долек, которые были у животных второй группы. На 56-е сутки различия между показателями второй и опытной группами по-прежнему были несущественны, в первой же группе наблюдались более выраженные изменения портальных полей, в том числе холангиофиброза.

Таким образом, вазелиновое масло проявляет свойства гепатопротектора лишь на ранних этапах интоксикации и только в больших дозах. Следовательно, при острой диоксиновой интоксикации для снижения тяжести гепатотропных проявлений целесообразно применять вазелиновое масло. Фторпроизводные бензимидазола при остром отравлении диоксином неэффективны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каракчиев Н.И. // Воен.-мед. журн. — 1985. — № 3. — С. 74—75.
2. Фокин А.В., Борисов Ю.А., Коломиец А.Ф. // Хим.-фарм. журн. — 1987. — № 7. — С. 787—791.
3. Цирлов И.Б., Часовникова О.Б., Ляхович В.В. // Докл. АН СССР. — 1986. — Т. 290. — № 5. — С. 1271—1273.
4. Manara L., Coccia P., Croci T. // Drug metabolism reviews. — 1982. — Vol. 13. — P. 423—446.
5. Manara L., Coccia P., Croci T. // Food and Cosmet. Toxicology. — 1984. — Vol. 25. — P. 815—818.
6. Nagajama J. // Chemosphere. — 1987. — Vol. 16. — P. 2191—2192.
7. Hassan H.Q., Stohs S.J., Murray W.J. // Bull. Environ. Contam. Toxicol. — 1983. — Vol. 31. — P. 649—657.
8. Oquri K., Kamimura H., Koga N., Yoshimura H. // Chemosphere. — 1987. — Vol. 16. — P. 1700—1712.
9. Polin D., Underwood M., Lehning E. et al. // Toxicology. — 1986. — Vol. 6. — P. 316.
10. Safe S., Mason G., Farrel K. et al. // Chemosphere. — 1987. — Vol. 16. — P. 1723—1728.

Поступила 22.06.94.

ON THE PROBLEM OF SECONDARY PREVENTION OF HEPATOTROPIC MANIFESTATIONS OF DIOXYNE INTOXICATION

T.V. Khamidova, E.V. Kozhevnikova,
V.G. Kiryukhin, B.N. Filatov

Summary

The liver morphology in intoxication by 2-(α -fluor- α -trifluoromethoxymethyl) benzimidazol, 2- α -hydroxytetrafluorethyl benzimidazol and 5 (6)-(2-oxohexafluoroisopropyl)-2-(α -fluor- α -trifluoromethoxymethyl) benzimidazol is studied experimentally on rats. Vaseline oil in large doses manifests hepatoprotector property early in intoxication.