

УДК 611.41-018.1:615.218.2

О. В. Дудок

Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, м. Львів

СТАН МІКРОСТРУКТУРИ СЕЛЕЗИНКИ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ЛОРАТАДИНУ

Цель исследования заключалась в изучении морфологических изменений в селезенке после введения экспериментальным животным антигистаминного препарата Лоратадин. Установлено, что Лоратадин обуславливает ряд изменений в микроструктуре селезенки. Эти изменения касаются как сосудисто-стромальных компонентов, так и элементов белой пульпы. В ранние сроки исследования (10-й день после прекращения введения Лоратадина) более заметными были изменения в составе красной пульпы – полнокровие, инфильтрация стромы клеточными элементами. В более поздние сроки (30-й день) такие изменения были менее выраженными, однако зато нарастали изменения со стороны белой пульпы в виде увеличения ее относительной массы с одновременным угнетением проявлений антигенной стимуляции.

Ключевые слова: Лоратадин, белые крысы, селезенка, микроморфология.

Робота є фрагментом НДР “Лектино- та імуногістохімічний аналіз вуглеводних детермінант нормальних та патологічно змінених клітин і тканин”, № 0113U000207

Стан здоров'я сучасного суспільства характеризується загальним зниженням імунологічної реактивності [3]. Такий стан обумовлений не тільки антигенними чинниками, але й впливом невинно зростаючого спектру різноманітних ксенобіотиків, що не володіють антигенними властивостями – отрутохімікатів, детергентів, пестицидів і навіть деяких фармакологічних препаратів [8]. За останні роки з'явилося ряд повідомлень про отруєння різними ліками внаслідок їх безконтрольного застосування [4]. Такі препарати, як правило, є легкодоступними, їх придбання дозволено без рецепта лікаря. Серед них досить поширеними є антигістамінні препарати, які доволі часто приймають при самолікуванні “застуди”, сезонних респіраторних захворювань, харчових алергій [2]. У деяких публікаціях повідомляється про використання антигістамінних препаратів, зокрема Лоратадину, як компонента наркотичних сумішей [6]. Водночас проводяться дослідження можливого імуноксичного впливу антигістамінних препаратів у працівників фармацевтичної промисловості, які займаються безпосереднім виготовленням цих медикаментів [5]. Вказані дослідження проводилися в умовах гострого експерименту і стосувалися вивчення стану загально клінічних параметрів. При цьому було виявлено достатньо високий коефіцієнт кумуляції Лоратадину – 1,92.

Провідним механізмом антигістамінної дії Лоратадину є блокада рецепторів гістаміну – медіатора гіперчутливості негайного типу [9]. Рецептори гістаміну (H1- та H2-рецептори) присутні не тільки на безпосередніх клітинах-мішенях, наприклад гладких м'язцях мікроциркуляторного русла чи дрібних бронхах, але й у числі багатьох інших клітин [10]. Так, H1-рецептори мають на своїй поверхні імунокомпетентні клітини – В- і Т-лімфоцити, макрофаги, плазмоцити [1]. Зв'язування гістаміну забезпечує збалансованість внутрішньоклітинних регуляторних систем, яка необхідна для оптимальної диференціації імунокомпетентних клітин у відповідь на антигенну стимуляцію. У доступній літературі ми не знайшли робіт присвячених вивченню можливих структурно-функціональних зрушень у органах імунного захисту при застосуванні антигістамінних препаратів в умовах хронічного дослідження.

Метою роботи було вивчення можливостей виникнення і закономірностей розвитку морфологічних змін у селезінці білих щурів на тлі застосування в умовах хронічного дослідження антигістамінного препарату другого покоління – Лоратадину.

Матеріал та методи дослідження. Експерименти виконано на 18 зрілих білих щурах-самцях лінії Вістар масою 160-200 г, які утримувались в стандартних умовах віварію. Усі роботи і маніпуляції проводили відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986) та загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених 1 Національним конгресом України з біоетики (2001). Піддослідні тварини було розділено на дві групи по 9 щурів у кожній. Перша група тварин була контрольною. У другій групі білим щурам щоденно однократно впродовж 30 днів перорально вводили Лоратадин у дозі 0,15 мг/кг маси тіла, у вигляді водної суспензії. Лоратадин – етиловий ефір-4-8-хлор-5,6-дигідро-11Н-бензо-[5,6]циклопента-[1,2-в]піридин-11-іліден)-1-піперидинкарбонової кислоти. Виробник – “FARMACHEM SA Chem Limited” (Індія). Доза препарату відповідала середньодобовій максимальній дозі для людини.

На 10-й, 20-й, 30-й дні після останнього введення препарату здійснювали евтаназію тварин шляхом дислокації шийних хребців під загальним ефірним наркозом. Доцільність таких термінів взяття матеріалу для дослідження була вмотивована даними щодо високої кумулятивної здатності препарату, а також відсутністю у літературних джерелах повідомлень про віддалені наслідки його тривалого застосування. Проби селезінки фіксували у 4% нейтральному формаліні і заливали у парафін за загальноприйнятою методикою [7]. Зрізи товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксилином та еозином. Мікроскопію та фотографування препаратів проводили на мікроскопі "Leika" (марка DM 4000B), оснащеного цифровою фотокамерою.

Результати дослідження та їх обговорення. При зовнішньому огляді селезінки тварин обох груп помітних макроскопічних змін не виявлено. При світловій мікроскопії селезінка інтактних тварин мала типову будову: капсула органа утворена тонковолокнистою сполучною тканиною, паренхіма складається з червоної і білої пульпи. Остання представлена в першу чергу лімфатичними вузликами з чітко помітною центральною артерією та лімфатичними періартеріальними піхвами (рис.1). Заслуговує уваги те, що гермінативні центри фолікулів ледь помітні, що є характерною ознакою для будови селезінки білих щурів. У складі судинно-стромальних елементів присутні пульпарні тяжі, венозні синуси, поодинокі трабекули. У складі останніх розрізняли поодинокі судини, окремі інфільтрати клітинних елементів.

При дослідженні мікроструктури селезінки тварин, які отримували Лоратадин помічено наявність певних змін, які досягали свого максимального розвитку на 30-й день після останнього введення даного препарату. Так, вже на 10-й день по закінченні введення Лоратадину у селезінці спостерігалися явища венозного повнокрів'я, під капсулою органа виявлялись скупчення формених елементів, здебільшого еритроцитів. Пульпарні вени та венозні синуси переповнені кров'ю (рис.2). Поблизу трабекулярних судин виявлено ознаки периваскулярного набряку. У складі структур білої пульпи помітних змін не спостерігалось. Заслуговує уваги дещо більша насиченість малими та середніми лімфоцитами лімфатичних вузликів. Ознак антигенної стимуляції за конфігурацією реактивних центрів виявлено не було.

На 20-й день експерименту вище описані особливості мікроструктури селезінки помітних змін не зазнавали, за винятком наростання явищ насиченості червоної пульпи клітинними елементами, здебільшого еритроцитами (рис.3).

На 30-й день після останнього введення Лоратадину характер змін у мікроструктурі селезінки мав тенденцію до наростання (рис.4). У першу чергу заслуговує уваги зростання відносного об'єму білої пульпи за рахунок збільшення розмірів лімфатичних вузликів та ущільнення скупчень клітинних елементів періартеріальних зон. Ділянки червоної пульпи, що межують безпосередньо з фолікулами густо інфільтровані еритроцитами та макрофагами. Щільність розташування лімфоцитів у маргінальній зоні була подекуди значно більшою, ніж у гермінативних та періартеріальних зонах, що свідчить про активну міграцію цих клітин з крові для подальшої диференціації у зрілі форми. Описані морфологічні зміни у деяких випадках мали мозаїчний характер. Так, у деяких ділянках органа лімфатичні вузлики були значно менших розмірів, але поряд з тим, у них чітко відстежувалися світлі реактивні центри. Спостерігалася локальна інфільтрація лімфоцитами та макрофагами стромальних елементів, здебільшого у підкапсульних ділянках органа. Проте, наростання тих змін із сторони гемомікроциркуляторного руслу, які мали місце у попередні терміни дослідів майже припинилося.

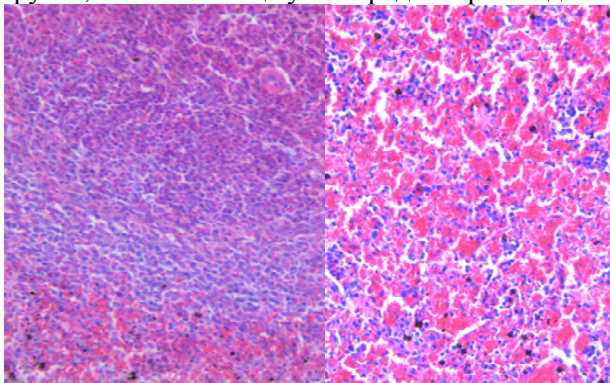


Рис. 1. Селезінка інтактного щура. Лімфатичний вузлик. Г.-е. Об. 40, ок. 10.

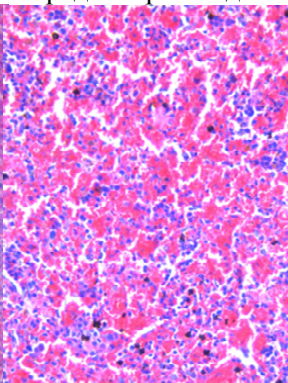


Рис. 2. Селезінка щура на 10-й день після припинення введення Лоратадину. Г.-е. Об. 40, ок. 10.

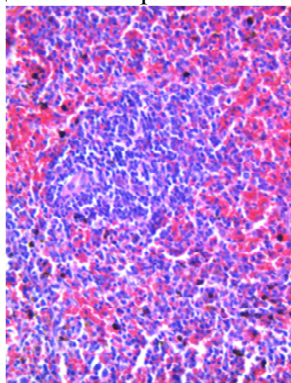


Рис.3. Селезінка щура на 20-й день після припинення введення Лоратадину. Г.-е. Об. 40, ок. 10.

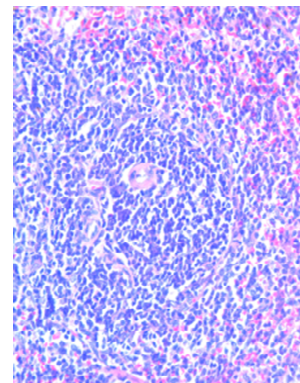


Рис. 4. Селезінка щура на 30-й день після припинення введення Лоратадину. Г.-е. Об. 40, ок. 10.

Аналізуючи отримані результати в цілому слід відзначити, що застосування Лоратадину веде до значної дезорганізації структур селезінки і, як наслідок, зрушень у її функціональних можливостях. Розвиток таких змін можна пояснити, на наш погляд, наступним чином. Тривале, упродовж 30-ти днів, введення експериментальним тваринам Лоратадину з одного боку веде до наростаючої перманентної блокади H1-рецепторів гістаміну не тільки клітин, що беруть безпосередню участь у реакціях гіперчутливості, але й ряду інших, зокрема імунокомпетентних. З іншого боку, внаслідок фізіологічної дегрануляції тканинних базофілів, прогресивно підвищується вміст вільного, не зв'язаного гістаміну, який у нашому випадку і викликає розвиток розладів гемомікроциркуляторного русла селезінки, що супроводжується повнокрів'ям та інфільтрацією форменими елементами стромальних компонентів.

Стосовно мікроструктурних змін білої пульпи, слід зауважити, що гістамін відіграє суттєву роль у реалізації регуляторного впливу на внутрішньоклітинному рівні у лімфоцитах. Це стосується, зокрема, регуляції активності циклічного гуанозинмонофосфату та циклічного аденозинмонофосфату. У випадку блокади гістамінових рецепторів лімфоцитів Лоратадином розвиваються зрушення у системі внутрішньоклітинної регуляції, що веде у кінцевому результаті до певних змін у процесах антигензалежної диференціації Т- і В-лімфоцитів та дезінтеграції механізмів імунної відповіді у цілому. Отримані нами результати у певній мірі підтверджують вищезазначене фактами зростання вмісту клітинних елементів білої пульпи у складі лімфатичних фолікулів і периваскулярних піхв та відсутності в цілому ознак антигенної стимуляції.

Висновки

1. Введення експериментальним тваринам антигістамінного препарату Лоратадину веде до розвитку змін у морфології селезінки, які полягають у зрушеннях стану судинно-стромальних та лімфоїдних елементів.
2. Застосування Лоратадину викликає збільшення загального об'єму білої пульпи з одночасним пригніченням у ній проявів антигенної стимуляції.

Перспективи подальших досліджень. Проведення морфометричних досліджень з метою встановлення перерозподілу окремих субпопуляцій В- і Т-лімфоцитів у складі білої пульпи селезінки та їхньої участі у реалізації імунної відповіді.

Список літератури

1. Berezhnaja N.M. Vnutrikletochnaja reguljacija funkcional'nogo sostojanija N1- i N2- receptorov limfocitov pri atopii – vozmozhnyj kriterij individual'nogo podbora antigistaminnyh preparatov / N.M. Berezhnaja, S.A. Kotova, T.A. Evseeva [i dr.] // Allergologija i immunologija. – 2000. – Т.1, №1. – С. 93-100.
2. Borisova E.O. Antigistaminnye preparaty: voprosy bezopasnosti / E.O. Borisova // Lechebnoe delo. – 2005. – №2. – С. 37-43.
3. Bibik E. Ju. Sovremennye predstavlenija o morfogeneze pervichnogo limfoidnogo organa / E. Ju. Bibik, A. Ju. Berest // Ukraїns'kij morfoloģičnij al'manah. – 2011. – Т.9. №3. – С.43-46
4. Drogovoz S. M. Toksičeskie efekty blokatorov N1-gistaminovyh receptorov i mehanizmy ih formirovanija / S.M. Drogovoz, V.D. Luk'janchuk, B.S. Shejman [i dr.] // Suchasni problemi toksikologii. – 2012. – №3-4. – С.44-48
5. Kuz'minov O.B. Ocinka imunotoksičnogo vplivu loratadinu v umovah eksperimentu na laboratornih tvarinah / O.B. Kuz'minov // Eksperimental'na ta klinična fiziologija i biohimija. – 2014. – №1. – С.43-46
6. Parijskaja T.V. Ostrye otravlenija u detej / T.V. Parijskaja // Moskva: JeKSMO, - 2010. – 112s.
7. Romejs B. Mikroskopičeskaja tehnik / B. Romejs // Moskva: Izd. inostranoj literatury, - 1953. – 718 s.
8. Haitov R.M. Jekologičeskaja immunologija / R.M. Haitov, V.B. Pinegin, H.I. Shtamov // Moskva: VNIRO, - 1995. – С.178-207.
9. Camelo-Nunes I.C. New antihistamines: a critical view / I.C. Camelo-Nunes // J.Pediatr. (Rio J.). – 2006. – Vol.82, №5(Suppl.). – P.173-180.
10. Mohammad S. Histamine, histamine receptors, and their role in immunomodulation: an updated systematic / S. Mohammad, T. Tripathi, F. Sobial // The Open Immunology Journal. – 2009. – Vol.2. – P.9-41.

Реферати

СТАН МІКРОСТРУКТУРИ СЕЛЕЗІНКИ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ЛОРАТАДИНУ

Дудок О. В.

Метою дослідження було вивчення морфологічних змін у селезінці після введення експериментальним тваринам антигістамінного препарату Лоратадину. Встановлено, що Лоратадин спричиняє ряд змін у мікроструктурі селезінки. Ці зміни торкаються як судинно-стромальних компонентів, так і елементів білої пульпи. У ранні терміни дослідження (10-й день після припинення введення Лоратадину) більш помітними були зміни у складі червоної пульпи – повнокрів'я, інфільтрація стромі клітинними елементами. У більш пізні (30-й день) такі

MICROSTRUCTURE OF SPLEEN AFTER THE LORATADINE APPLICATION

Dudok O. V.

The aim of present investigation was to study morphological changes in the spleen of rats induced by antihistamine drug Loratadine. It was revealed that oral administration of Loratadine caused detectable changes in the vascular stromal components and in the white pulp of spleen. On the early stages of experiment (day 10 after the cessation of Loratadine administration) significant changes were detected in the red pulp, including plethora, cellular infiltration of stroma. On the later terms (30-th day of

зміни були менш вираженими, проте наростали зміни з боку білої пульпи у вигляді збільшення її відносної маси з одночасним пригніченням проявів антигенної стимуляції.

Ключові слова: Лоратадин, білі щурі, селезінка, мікроморфологія.

experiment), the changes included increased relative weight of the white pulp with simultaneous inhibition of morphologic manifestations of antigenic stimulation.

Key words: Loratadine, rats, spleen, micromorphology.

Стаття надійшла 1.03.2015 р.

Рецензент Шепітько В.І.

УДК 616.24-002-093.9

О. А. Ковалишин

Львівський медичний університет ім. Д. Галицького, м. Львів

ЗРУШЕННЯ ПРОТЕЇНАЗ-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ В ЛЕГЕНЯХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ПНЕВМОНІЇ ТА ЕНДОМЕТРИТІ

Діагностика і лікування гострих інфекційних запальних процесів органів малого таза залишається одним з актуальних завдань в акушерстві та гінекології. Незважаючи на впровадження в акушерську і гінекологічну практику сучасних методів діагностики, профілактики і терапії післяпологових захворювань, вираженої тенденції до зниження їх частоти не спостерігається.

Ключові слова: протеїназо-інгібіторна система, ендометрит, експериментальна пневмонія

Робота є фрагментом НДР «Патогенетичні аспекти формування алергічних і запальних процесів, вплив їх на реактивність організму та фармакотерапія», № держреєстрації 0111U000126.

Хронічні ендометрити у 80-90% випадків виявляється у жінок репродуктивного віку, у пацієнок з непліддям його частота- 7,5- 15,4% [6].

Це пов'язано з низкою факторів, що становлять особливості сучасної медицини та розширюють шляхи інфікування: широке використання сучасних інвазивних методів діагностики і терапії, значне збільшення частоти оперативних втручань при пологах, нераціональне застосування антибактеріальних препаратів, що призводить до накопичення в клініках антибіотикорезистентних видів і штамів мікроорганізмів, застосування лікарських препаратів, у тому числі кортикостероїдів, що володіють імунодепресивною дією і т.д. Крім того, змінився контингент вагітних і породіль- переважають пацієнтки з екстрагенітальними захворюваннями, з різними формами безпліддя, після гормональної та /або хірургічної корекції невиношування вагітності, зі змішаною віруснобактеріальною інфекцією, які відносяться до групи високого ризику інфекційних ускладнень [4].

Велике значення у підтриманні гомеостазу організму належить протеолітичним ферментам та їх інгібіторам, так як вони приймають участь у згортанні крові, обміні речовин і тд. Також доведена їх роль у формуванні та генералізації запалення [5].

Активация протеолізу розглядається як реакція організму на пошкодження і залежить від специфічних білків-інгібіторів, які інактивують протеолітичні ферменти. Зростання протеолітичного потенціалу плазми крові супроводжується активацією коагуляційної та тромбоцитарної ланок гемостазу, що призводить до порушення реологічних властивостей крові [9], порушення резистентності слизових оболонок [1, 2.]. Водночас протеоліз лежить в основі таких життєво важливих фізіологічних процесів, як згортання крові, фібриноліз, регуляція кров'яного тиску та ін. [8].

Поєднаний перебіг таких захворювань як пневмонія та гострий ендометрит у людини є однією з багатьох складних сучасних проблем клінічної медицини, адже ці захворювання, можуть зустрічатися в одному віці, мають спільні збудники та фактори ризику, низку схожих патофізіологічних механізмів, зокрема реологічні зміни крові.

Метою роботи було встановлення ролі функціональних зрушень протеїназо-інгібіторної системи у легенях при прогресуванні експериментальної пневмонії (ЕП) та гострого експериментального ендометриту (ГЕЕ).

Матеріал та методи дослідження. Для реалізації поставленої мети досліди проводили на морських свинках- самках масою тіла 0,20...0,24 кг, які як до, так і після експерименту утримували на стандартному раціоні віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. В процесі роботи використано 64 тварини, яких було поділено на 4 групи (по 16 тварин у кожній). Перша група- контроль (інтактні морські свинки); друга- самки з ЕП та експериментальним ендометритом (ЕЕ) на 3-ю добу розвитку хвороби; третя-тварини з ЕП та ЕЕ