

Изобретение относится к области экспериментальной терапии и физиологии, и может найти применение для изучения ультраструктурных и метаболических закономерностей протекания восстановительных процессов в печени при скрининге новых лекарственных средств, а также природных и преформированных физических факторов.

Прототипом изобретения является способ моделирования гепатита путем подкожного введения 50%-ного раствора CCl_4 на оливковом масле из расчета 0,1 мл на 100 г массы животного [1]. Приведенные авторами результаты морфологического анализа показали, что изменения в структуре паренхимы печени (некротизированные гепатоциты, отек и разрыхление стромы, клеточная инфильтрация лейкоцитами, разрастание соединительной ткани т. п.) сходны с изменениями в печени больных персистирующими гепатитами, с последующим прогрессированием процесса в фиброзогенном направлении (жировая и вакуолярная дистрофия гепатоцитов, фокальные и перипортальные некрозы, нарушение балочного строения долек и грубые прорастания соединительной ткани).

Принципиальным недостатком данного способа является развитие патологического процесса в сторону фиброза. Кроме этого, практически отсутствуют или выражены весьма слабо основные морфологические признаки восстановительного периода гепатита - клеточная пролиферация с наличием митозов, уменьшение воспалительной инфильтрации лимфоцитами, резорбция некротических масс, нормализация структурных долек, увеличение числа одноядерных полиплоидных клеток и пр. Динамика метаболических показателей (активность АлАТ и АсАТ в сыворотке крови), а также иммунологических тестов в условиях модели не соответствуют наблюдаемой в восстановительную фазу процесса у больных, перенесших вирусный гепатит.

В основу изобретения поставлена задача усовершенствования способа моделирования гепатита, путем комплексного воздействия химического и физического факторов развивающих специфические морфологические, биохимические и иммунологические изменения и за счет этого обеспечивается приближение модели к клиническому течению восстановительного периода гепатита. Благодаря этому появляется возможность изучения ультраструктурных и метаболических закономерностей протекания восстановительных процессов в печени при скрининге новых лекарственных средств, природных и преформированных физических факторов.

Поставленная задача решается тем, что в способе моделирования гепатита, использующем подкожное введение экспериментальным животным 50% раствора четыреххлористого углерода на оливковом масле, согласно изобретению, дополнительно экспериментальных животных ежедневно в течение 17 дней подвергают двухчасовому воздействию давлением 220 мм рт. ст., а четыреххлористый углерод вводят в дозе 0,05 мл на 100 г массы животного через два часа после гипоксического воздействия в первый, четвертый и седьмой дни.

Указанная совокупность существенных признаков заявляемого изобретения обеспечивает получение технического результата:

- При применении CCl_4 в виде подкожных инъекций экспериментальным животным удается достичь получения модели с признаками, характерными для острой фазы гепатита;
- Установлено, что барокамерная гипоксия указанных параметров повышает гепатотоксичность CCl_4 в наибольшей степени при назначении гипоксии в среднем за два часа до введения CCl_4 ;
- Потенцирующий эффект гипоксии особенно отчетливо проявляется при дозах 0,05 мл на 100 г массы после трехкратной инъекции яда;
- Сочетание гипоксии с низкими дозами CCl_4 (0,05 мл на 100 г массы) не только вызывает острое поражение печени, но и стимулирует репаративные процессы в ней;
- Назначение гипоксии ежедневно до 17 процедуры позволило воспроизвести поражение печени с продолжительным восстановительным периодом, т. е. более адекватным по длительности к таковому у больных гепатитом;

— Комплексное воздействие (гипоксия + CCl_4) для формирования острой фазы гепатита ограничилось 7 днями (поэтому CCl_4 вводят в первый, четвертый и седьмой дни), что примерно соответствует продолжительности формирования острой фазы у больных вирусными гепатитами.

Изобретение иллюстрируется следующим примером.

Крысы линии Вистар (12 штук) массой 180-200 г подвергались на протяжении 17 дней ежедневному воздействию давлением 220 мм рт. ст. в барокамере. На 1-ые, 4-ые и 7-ые сутки через два часа после гипоксического воздействия крысам вводилось подкожно 0,05 мл на 100 г массы животного 50%-ный раствор CCl_4 на оливковом масле.

По внешним признакам особых изменений не наблюдалось: крысы чистые, относительно бодрые, несколько снижен аппетит.

На различных стадиях воспроизведения модели (8, 17 и 42 дни) было забито по 4 крысы.

На 8-ой день моделирования выявлены обширные дистрофические и некробиотические изменения с наличием вакуолярной и жировой дистрофии и развитым воспалительным процессом в паренхиме печени.

На 17-ый день изменения в печени характеризовались затуханием дистрофических и воспалительных реакций, резорбцией некротических масс, активацией репаративных процессов с увеличением двуядерных и гипертрофированных гепатоцитов.

На 42-ой день отмечалось восстановление балочного строения долек, уменьшение лимфоцитарной инфильтрации. Во всех отделах долек встречались двуядерные и гипертрофированные гепатоциты. Печень приобрела нормальные размеры и окраску.

Данные биохимических и иммунологических исследований приведены в табл.

Морфологические, биохимические и иммунологические показатели подтверждают ярко выраженный восстановительный период, приближающийся к клиническому.

Биохимические и иммунологические показатели в динамике модели гепатита

Показатели	До моделирования гепатита	В острой фазе, 8-ой день	В восстановительном периоде	
			17-ый день	42-ой день
АлАт, ммоль/ч.л	0,7	11,6	5,8	0,7
АсАт, ммоль/ч.л	1,8	15,8	4,3	1,3
Щелочная фосфатаза, ммоль/ч.л	8,4	21,4	12,2	8,1
Билирубин, мкмоль/л	3,9	25,0	4,0	3,9
Т-лимфоциты, %	53,0	31,0	40,0	51,0
Т-хелперы, %	35,0	25,0	32,0	36,0
Т-супрессоры, %	14,0	8,0	11,0	15,0
Фагоцитоз, %	63,0	45,0	51,0	59,0