**Міністерство охорони здоров’я України**
**Тернопільський національний медичний університет**
**імені І.Я. Горбачевського МОЗ України**
**Тернопільський національний медичний університет**
**імені І.Я. Горбачевського МОЗ України**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

**Кланца Микола Павлович**

**УДК:** 611.36–091.8–099:547.587.1]–092.9

# ДИСЕРТАЦІЯ
# ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ ОТРУЄННІ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ

222 «Медицина»
22 «Охорона здоров’я»

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _________________ М.П. Кланца

Науковий керівник: Герасимюк Ілля Євгенович, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2020

# АНОТАЦІЯ

*Кланца М.П.* Особливості морфологічних змін у печінці щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – Охорона здоров’я). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль 2020.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання щодо встановлення особливостей морфологічних змін у кровоносному руслі та клітинних і тканинних елементах печінки щурів за умов експериментального моделювання гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою з врахуванням стану кислотно-основної рівноваги та в’язкості крові.

Експерименти проведено на 84 білих безпородних лабораторних щурах-самцях з масою тіла 160-180 г і віком 2,5-3 місяці. З них 12 тварин склали контрольну групу. Ще 12 щурам одноразово дошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 500 мг на 1 кг маси тіла для моделювання важкого ступеня токсичності.

У роботі використано такі методи дослідження: макроскопічний – для візуального описання печінки; органометричний – для кількісного визначення маси органу та його лінійних параметрів; рентгенангіографічний – для встановлення динаміки просторових змін кровоносних судин печінки; гістологічний – для вивчення мікроструктурної перебудови судинних стінок та проведення кількісного морфометричного аналізу; ін’єкційний з

приготуванням просвітлених плівчастих препаратів – для вивчення просторової організації дрібних судин та елементів гемомікроциркуляторного русла; ультраструктурний – для дослідження гемомікроциркуляторного русла; статистичний – для обробки цифрових даних.

В результаті проведених досліджень встановлено, що паренхіма печінки інтактних статевозрілих щурів представлена гепатоцитами – клітинами з помірної електронної щільності цитоплазмою, порівняно великими за розмірами чіткої округлої форми ядрами з центральною. локалізацією. При проведенні морфометричних досліджень структурних компонентів печінкових клітин встановлено, що площа ядер гепатоцитів складала (61,94 ± 3,07) мкм², при цьому самі гепатоцити мали площу в (314,83 ± 10,09) мкм², площа перерізу їх цитоплазми сягала (252,88 ± 10,42) мкм², а ядерно-цитоплазматичні співвідношення – (24,33 ± 1,89) %.

Венозний відділ кровоносного русла щура має певні видові особливості: відповідно до поділу печінки на шість часток у них наявні шість часткових магістральних вен, які впадають виражений венозний колектор і який відкривається безпосередньо у каудальну порожнисту вену. Найбільшою за діаметром є вена найбільшої лівої частки. При проведенні морфометричних досліджень встановлено, що довжина венозного колектора складала в середньому (19,00 ± 0,97) мм, його ширина – (6,83 ± 0,43) мм, а його площа сягає (122,50 ± 4,21) мм². Діаметр вени лівої частки складав (2,32 ± 0,11) мм, її притоки (вени третього порядку) мали діаметр рівний (1,76 ± 0,06) мм, діаметр вен 2-го порядку складав (0,91 ± 0,06) мм і діаметр вен 1-го порядку сягав (0,75 ± 0,06) мм.

Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою у токсичних дозах супроводжується суттєвим зниженням pH до 6,67 ± 0,04 при 7,31 ± 0,03 у контролі ($p<0,05$), і в’язкості крові у щурів до 1,36 ± 0,01 при 1,42 ± 0,01 у контролі ($p<0,05$). У процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою через 1 добу експерименту також спостерігалася тенденція до зниження досліджуваних показників крові, проте ступінь її вираженості був значно меншим порівняно із гострим отруєнням. Через 3 доби від початку хронічної інтоксикації відбувалася стабілізація показників і навіть часткова компенсація pH. Проте, у подальшому рівень pH знову продовжував прогресивно знижуватися до 6,94 ± 0,03 ($p<0,05$), не сягаючи, однак, рівня, що був зареєстрований при гострому отруєнні. На відміну від цього в’язкість крові, навпаки, набувала тенденції до зростання, сягаючи 1,45 ± 0,02 ($p>0,05$).

При важкому ступені гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у печінці щурів виникають структурні зміни у вигляді гідропічної дистрофії гепатоцитів з дезорганізацією і деструкцією крист мітохондрій, утворенням на їх місці вакуолей, розширенням цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Основу таких змін складають розлади органного кровообігу у вигляді ворітно-венозного і печінково-венозного повнокров’я, звуження просвіту із зниженням пропускної здатності гілок печінкових артерій, набряку ендотелію капілярів і сладжем еритроцитів і які приводять до неоднакового ступеня кровонаповнення різних ділянок органу: ішемії перипортальних зон та гіперемії з капіляростазами інших ділянок.

При цьому набувала тенденції до збільшення довжина венозного колектора печінки (на 8,8 %), водночас достовірно збільшувалися його ширина (на 29,3 %) і площа (на 37,5 %), (в обох випадках $p<0,05$). Площа ядер гепатоцитів у гіперемійованих зонах зростала на 14,5 % ($p>0,05$), у ішемізованих зонах вона знижувалася на 27,4 % ($p<0,05$). При цьому площа самих гепатоцитів у зонах гіперемії зростала на 18,7 % ($p<0,05$), а у зонах ішемії знижувалася на 6,7 % ($p>0,05$). Відповідно цитоплазма займала площу в гіперемійованих зонах на 20,9 % більшу ніж у контролі ($p<0,05$), а у ішемізованих – на 2,0 % меншу ($p>0,05$). Це приводило до зниження ядерно-цитоплазматичних співвідношень у зонах гіперемії на 4,2 % (p>0,05), а у зонах ішемії – на 25 % (p<0,05). Тобто у зонах гіперемії ядерно-цитоплазматичні співвідношення суттєво не змінювалися, у той час як у зонах ішемії реєструвалося їх достовірне зниження.

Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою також приводить до виражених розладів органного кровообігу у печінці, які приводять до сповільнення органного кровотоку, ішемії тканин з розвитком та прогресуванням функціональних і дистрофічних змін в структурних компонентах органу, у перебігу яких можна виділити декілька етапів: раннє ураження у вигляді гідропічної дистрофії гепатоцитів (1 доба), період відносної компенсації і стабілізації (3-7 доба) і період відновлення прогресування структурних змін (14-28 доба).

В процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою на 28 добу спостереження набувала тенденції до збільшення довжина венозного колектора печінки (на 8,8 %), водночас достовірно збільшувалися його ширина (на 29,3 %) і площа (на 37,5 %), (в обох випадках p<0,05). Посилення набряку гепатоцитів підтверджувалося подальшим наростанням рівнів їх кількісних характеристик. Достовірно зростала площа поперечного перерізу як самих гепатоцитів, так і їх ядер. При цьому площа гепатоцитів збільшувалася на 20,2 %, їх ядер – на 19,5 % і цитоплазми – на 20,3 % (в усіх випадках p<0,05). У результаті ядерно-цитоплазматичні співвідношення знижувалися на 11,0 %.

*Наукова новизна отриманих результатів.* У даній дисертаційній роботі вперше проведено комплексне вивчення особливостей структурно-функціональної організації печінки щурів та її кровоносного русла у нормі, а також дано морфологічну та морфометричну характеристику перебудови кровоносного русла і клітин та тканин печінки за умов експериментального гострого і хронічного отруєння, обумовленого введенням ацетилсаліцилової кислоти.

Встановлено, що в результаті отруєння ацетилсаліциловою кислотою у венозному руслі печінки виникають морфологічні зміни, які є характерними проявами венозного застою з розвитком венозної недостатності і які можуть бути однією із морфогенетичних складових дистрофічно-деструктивних змін у клітинних елементах з розвитком печінкової недостатності. Найбільш виражені зміни виникають при гострому отруєнні великими дозами. При хронічному отруєнні зміни дещо менш виражені й у своєму перебігу мають декілька етапів: раннє ураження, період відносної компенсації і стабілізації та період повторного прогресування.

*Практичне значення отриманих результатів.* Результати дослідження доповнюють та уточнюють наукові дані про структурні особливості кровоносного судинного русла та паренхіми печінки щурів за умов фізіологічної норми.

Отримані дані дають комплексну об’єктивну органометричну, морфологічну, морфометричну та ультраструктурну характеристики змін у паренхімі та судинах печінки при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

Результати дослідження сприяють уточненню механізмів ушкодження печінки в результаті моделювання медикаментозного токсичного ураження різними дозами та часовими проміжками.

Основні тези та висновки дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах анатомії людини та оперативної хірургії і топографічної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрах анатомії людини та оперативної хірургії і топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедрі анатомії людини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедрі анатомії людини Одеського національного медичного університету, кафедрі анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»,

**Ключові слова:** ацетилсаліцилова кислота, отруєння, печінка, ішемія, повнокров'я, дистрофія.

## ANNOTATION

*Klantsa M.P.* Features of morphological changes in the liver of rats under conditions of acute and chronic acetylsalicylic acid poisoning. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Thesis for the degree of the Candidate of Medical Science (PhD), specialty 222 «Medicine» (22 Public Health). – I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, 2020.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, 2020.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new solution to the actual scientific problem of establishing the features of morphological changes in the bloodstream, cells and tissue of rat's liver under the conditions of experimental modeling of acute and chronic poisoning by acetylsalicylic acid given the state of acid-base balance and blood viscosity.

The experiments were carried out on 84 white outbred laboratory adult male rats weighing 160-180 g and 2.5-3 months of age. Of these, 12 animals formed a control group. Another 12 rats were administered intraorally with acetylsalicylic acid at a rate of 500 mg per 1 kg of body weight at once to simulate severe toxicity.

The following research methods were used in the work: macroscopic - for visual description of the liver; organometric – for quantitative determination of organ mass and its linear parameters; radiographic – to determine the dynamics of

changes in the blood vessels of the liver; histological – to study the microstructural remodeling of the vascular walls and conduct quantitative morphometric analysis; injection with preparation of enlightened film preparations – to study the spatial organization of small vessels and elements of the hemomicrocirculatory bed; ultrastructural – for the study of the hemomicrocirculatory bed; statistical - for digital data processing.

Studies show that the liver parenchyma of intact mature rats consists of hepatocytes with a central round nucleus and cytoplasm of moderate electron density. The morphometric studies of the structural components of liver cells were established that the area of hepatocyte nuclei was (61.94 ± 3.07) mkm$^2$, the hepatocytes themselves had an area of (314.83 ± 10.09) mkm$^2$, the cross-sectional area of their cytoplasm reached (252,88 ± 10,42) mkm$^2$, and nuclear-cytoplasmic ratios - (24,33 ± 1,89) %.

The venous section of the rat bloodstream has certain specific features: according to the division of the liver into six lobes, they have six partial trunks, which flow into the big venous collector and which opens directly into the caudal vena cava. The largest diameter has the vein of the largest left lobe. Based morphometric studies found that the length of the venous collector averaged (19.00 ± 0.97) mm, its width is (6.83 ± 0.43) mm and its area is (122.50 ± 4.21) mm$^2$. The diameter of the vein of the left lobe was (2.32 ± 0.11) mm, its tributaries (veins of the third order) had a diameter equal to (1.76 ± 0.06) mm, the diameter of the veins of the second order was (0.91 ± 0 , 06) mm and the diameter of the 1st order veins reached (0.75 ± 0.06) mm.

Acute poisoning with acetylsalicylic acid at toxic doses is accompanied by a significant decrease in pH to 6.67 ± 0.04 at 7.31 ± 0.03 in control (p0.05), and blood viscosity in rats to 1.36 ± 0.01 at 1.42 ± 0.01 in control ($p<0.05$). Under the conditions of chronic poisoning of acetylsalicylic acid after 1 day of the experiment there was a tendency to decrease the investigated parameters of blood, but its severity was much lower compared to acute poisoning. After 3 days from the beginning of chronic intoxication, stabilization of observed indicators and even partial compensation of pH occurred. However, further, the pH again continued to progressively decrease to 6.94 ± 0.03 (p0.05), however, it was not reaching the level reported for acute poisoning. In contrast, blood viscosity, on the contrary, tended to increase, reaching 1.45 ± 0.02 ($p>0.05$).

In severe acute acetylsalicylic acid poisoning structural changes occur in rat liver which lead to the slowdown of organ blood flow, tissue ischemia with the development and progression of functional and dystrophic changes in the structural components of the organ, in the course of which there are several stages: early lesions in the form of hydropic dystrophy of hepatocytes (1 day), a period of relative compensation and stabilization (3-7 days) and a period of recovery of the progression of structural changes (14-28 days).

During chronic poisoning aspirin for 28 days observation acquired a tendency to increase the length of the venous reservoir liver (8.8%), while significantly increasing its width (29.3%) and area (37.5%) (in in both cases, <0.05). Increased swelling of hepatocytes was confirmed by a further increase of the levels of quantitative characteristics. The area of cross section of both hepatocytes and their nuclei increased significantly. At the same time, the area of hepatocytes increased by 20.2%, their nuclei - by 19.5% and cytoplasm - by 20.3% (in all cases, $p<0.05$). As a result, nuclear-cytoplasmic ratios decreased by 11.0%.

Scientific novelty of the results. This thesis was first conducted a comprehensive study of the characteristics of structural and functional organization of the rat liver and its bloodstream in norm, and given the morphological and morphometric characteristics of liver bloodstream and cells remodeling under conditions of experimental acute and chronic poisoning caused by the introduction of aspirin.

It was established as a result of poisoning by aspirin morphological changes occur in the venous bed of the liver, which are common manifestations of venous stasis with development of venous insufficiency, which may be one of the components of morphogenetic dystrophic destructive changes in cellular elements with the development of liver failure. The most pronounced changes occur in acute poisoning with large doses. Chronic poisoning has somewhat less pronounced changes and have several stages: early lesions, a period of relative stability and compensation and time again progression.

The practical significance of the results. The survey results supplement and clarify the scientific data on the structural features of a blood vasculature and liver parenchyma of rats under physiological norm.

The obtained data give a complex objective organometric, morphological, morphometric and ultrastructural characteristics of changes in the parenchyma and vessels of the liver in acute and chronic acetylsalicylic acid poisoning.

The results of the study help to clarify the mechanisms of liver damage as a result of modeling toxic drug lesions at different doses and time intervals.

The main theses and conclusions of the dissertation research are introduced into the educational process at the departments of anatomy, surgery and topographic anatomy of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, departments of anatomy, surgery and topographic anatomy of the National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, departments of anatomy of the Ivano-Frankivsk National Medical University, departments of anatomy of the Odessa State Medical University, departments of anatomy, surgery and topographic anatomy of Bukovinian State Medical University.

Keywords: acetylsalicylic acid, poisoning, liver, ischemia, plethora, dystrophy.

# СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Кланца М. П., Герасимюк І. Є. Особливості морфофункціональної перебудови гепатоцитів печінки щурів та їх кількісна характеристика при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2018. № 3. С. 6–9.
2. Herasymiuk I. E., Klantsa M. P., Bedenyuk O. A. Features of liver structural changes under conditions of acetylsalicylic acid poisoning. *Scientific journal "Fundamentalis scientiam".* 2018. № 31. P. 18–22.
3. Кланца М. П., Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Стан кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою та їх вплив на структурну організацію печінки і нирок. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019. № 1. С. 68–73.
4. Кланца М. П. Особливості ангіоархітектоніки печінкових вен щура та їх ремоделювання при отруєнні ацетилсаліциловою кислотою**.** *Вісник наукових досліджень*. 2019. № 2. С. 95–100**.**

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

5. Кланца М. Особливості морфологічних змін у печінці щурів при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, присвяченого 60-річчю Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,* 24–26 квітня 2017 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2017. С. 307–308.
6. Герасимюк І. Є. Кланца М. П. Особливості морфофункціональних реакцій кровоносних судин печінки щурів при

гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Прикладні аспекти морфології :* матеріали наук.-практ. конф., присвяченої пам’яті професорів-морфологів Терентьєва Г. В., Роменського О. Ю., Когана Б.Й, Шапаренка П. П., Жученка С. П., 21–22 вересня 2017 р. Вінниця, 2017. С. 56–57.

7. Кланца М. П., Герасимюк І. Є. Вплив токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти на морфофункціональний стан структурних компонентів печінки щурів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини :* матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 227–228.

8. Герасимюк І. Є. Кланца М. П. Особливості ангіоархітектоніки печінкових вен інтактних статевозрілих щурів. *Зб. тез доп. VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України*. Одеса, 2019. С. 74–76.

9. Кланца М. П. Особливості ультраструктурних змін у печінці та її кровоносному руслі при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Priority directions of science development* : Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference. Львів, 2019. С. 99–102.

# ЗМІСТ

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСК – ацетилсаліцилова кислота
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ЦОГ – циклооксигеназа
ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
АКТГ – адренокортикотропний гормон
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

# ВСТУП

**Актуальність теми.** Проблема розвитку токсичного ураження печінки за останні роки стає все більш актуальною. Дані дослідження, проведеного у Китаї, вказують, що медикаментозне ушкодження печінки (DILI) становить приблизно 23,80 випадків на 100,000 осіб [61]. Зокрема, явища медикаментозного (токсичного) гепатиту розвиваються в результаті прийому разової великої дози препарату чи тривалого вживання, як під наглядом лікаря так і без нього [35, 58].

У зв’язку з особливостями кровообігу печінки і метаболізму лікарських засобів, ураження частіше буває за рахунок ентерального застосування середників [32, 218]. Збільшення кількості пацієнтів з патологією печінки, що виникла на тлі медикаментозного ураження за останні роки зумовлена доступністю, без рецептурним відпуском препаратів та їх широкою рекламою у засобах масової інформації [2, 152, 222]. Також досі поширеною причиною токсичного гепатиту залишається зловживання спиртними напоями та подальший безконтрольний прийом лікувальних середників для подолання похмільного синдрому серед яких виділяється ацетилсаліцилова кислота (АСК) [62, 117]. Крім того, саліцилова кислота належить до речовин, що зустрічаються у складі багатьох препаратів, які також можна придбати чи отримати без рецепту. [81, 93]. Дані центрів боротьби з отрутами США свідчать про щорічне ураження понад 40 тисяч громадян речовинами до складу яких входить саліцилова кислота [23]. Тому вивчення токсичного впливу ацетилсаліцилової кислоти на печінку є актуальним завданням.

АСК використовують для профілактики та запобігання повторних гострих ішемічних уражень. У першу чергу це пацієнти із ішемічною хворобою серця, а також ті люди що перенесли гострий інфаркт міокарда [163]. Також АСК використовується для зменшення смертності у пацієнтів із фібриляцією передсердь для запобігання інсульту та системної емболії [63].

Найбільш поширеними побічним явищем, що спостерігається під час тривалого прийому ацетилсаліцилової кислоти являється розвиток екстракраніальних кровотеч, які в основному локалізуються у шлунково-кишковому тракті [157, 159]. У пацієнтів середнього віку дана патологія розвивається у 1-2 випадках великих кровотеч на 1000 пацієнтів протягом року. Також, дослідження засвідчують факт, що прийом препаратів із вмістом ацетилсаліцилової кислоти впливає на збільшення ризику розвитку геморагічних інсультів у 1-2 випадках на 10 000 пацієнтів протягом року [78].

До причин отруєння саліцилатами також належать: бажання вчинити самогубство, отримання особистої уваги, неправильні стосунки та виховання дітей [138]. Проблемою також є література та інтернет-ресурси на яких описують методи самогубств із застосуванням без рецептурних препаратів, таких як аспірин, через те, що вони є дешевими і доступними [71].

Вищевказана проблематика підштовхує до більш детального вивчення медикаментозного гепатиту спричиненого різними дозами ацетилсаліцилової кислоти, як наслідок постійного прийому препарату, помилкового перевищення його дози. Також необхідно врахувати фактор самогубства та отруєнь з використанням аспірину з точки зору токсичного ураження печінки.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на тему “Особливості структурної реорганізації кровоносних русл внутрішніх органів за умов впливу екзо- і ендогенних негативних чинників у експерименті” (№ державної реєстрації, шифр 0118U000360), де автор даного дослідження є виконавцем складової частини зазначеної НДР.

**Мета дослідження.** Встановити особливості морфологічних змін у кровоносному руслі та клітинних і тканинних елементах печінки щурів за умов експериментального моделювання гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

**Завдання дослідження**

1. Вивчити особливості структурної організації печінки інтактних білих щурів на органному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях.
2. Дослідити стан кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.
3. Встановити особливості перебудови структурних компонентів печінки білих щурів при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою нарізних рівнях їх організації.
4. Дослідити особливості перебудови структурних компонентів печінки білих щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою на різних рівнях їх організації.
5. Дати кількісну характеристику ремоделювання кровоносного судинного русла і клітинних елементів печінки при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

*Об'єкт дослідження:* структурні зміни у клітинах і тканинах печінки білих лабораторних щурів при отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

*Предмет дослідження:* особливості структурної перебудови кровоносного русла, клітинних інтактних компонентах печінки білих лабораторних щурів за умов гострого і хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

*Методи дослідження:* макроскопічний – для візуального описання печінки; органометричний – для кількісного визначення маси органу та його лінійних параметрів; рентгенангіографічний – для встановлення динаміки просторових змін кровоносних судин печінки; гістологічний – для вивчення мікроструктурної перебудови судинних стінок та проведення кількісного морфометричного аналізу; ін'єкційний з приготуванням просвітлених плівчастих препаратів – для вивчення просторової організації дрібних судин та елементів гемомікроциркуляторного русла; ультраструктурний – для дослідження гемомікроциркуляторного русла; статистичний – для обробки цифрових даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У даній дисертаційній роботі вперше проведено комплексне вивчення особливостей структурно-функціональної організації печінки щурів та її кровоносного русла у нормі, а також дано морфологічну та морфометричну характеристику перебудови кровоносного русла і клітин та тканин печінки за умов експериментального гострого і хронічного отруєння, обумовленого введенням ацетилсаліцилової кислоти.

Встановлено, що в результаті отруєння ацетилсаліциловою кислотою у венозному руслі печінки виникають морфологічні зміни, які є характерними проявами венозного застою з розвитком венозної недостатності і які можуть бути однією із морфогенетичних складових дистрофічно-деструктивних змін у клітинних елементах з розвитком печінкової недостатності. Найбільш виражені зміни виникають при гострому отруєнні великими дозами. При хронічному отруєнні зміни дещо менш виражені й у своєму перебігу мають декілька етапів: раннє ураження, період відносної компенсації і стабілізації та період повторного прогресування.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати дослідження доповнюють та уточнюють наукові дані про структурні особливості кровоносного судинного русла та паренхіми печінки щурів за умов фізіологічної норми.

Отримані дані дають комплексну об’єктивну органометричну, морфологічну, морфометричну та ультраструктурну характеристики змін у паренхімі та судинах печінки при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

Результати дослідження сприяють уточненню механізмів ушкодження печінки в результаті моделювання медикаментозного токсичного ураження різними дозами та часовими проміжками.

Основні тези та висновки дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрах анатомії людини та оперативної хірургії і топографічної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедрах анатомії людини та оперативної хірургії і топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кафедрі анатомії людини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедрі анатомії людини Одеського національного медичного університету, кафедрі анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет».

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізовано тематичну наукову літературу, встановлено об’єм та кількість методів дослідження. Разом із науковим керівником сформульовані мета і завдання роботи, розроблено комплексний підхід для дослідження морфофункціональних змін печінки при гострому та етнічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. Самостійно проведено експериментальні дослідження та подальший комплекс морфологічних досліджень. Виконано статистичну обробку отриманих даних, аналіз і узагальнення результатів, сформульовано висновки, написано та оформлено дисертацію.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені на XXI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, присвяченому 60-річчю Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (Тернопіль, 2017), науково-практичній конференції «Прикладні аспекти морфології» (Вінниця, 2017), підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018), VII конгресі анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (Одеса, 2019), III Міжнародній науково-практичній конференції «Priority directions of science development» (Львів, 2019).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, з яких 3 статті у фахових виданнях України, 1 – у періодичному науковому виданні іншої держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу, 5 публікацій у матеріалах наукових конгресів і конференцій. Подано заявку № а201705586 на патент України.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на 161 сторінках комп‘ютерного друку (з них 154 сторінки основного обсягу). Складовими частинами роботи є вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел (що нараховує 227 бібліографічних описів, із них 85 – кирилицею, 142 – латиницею) та додатків. Дисертація ілюстрована 34 рисунками, 4 таблицями.

# РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕЧІНКИ В НОРМІ ТА ПРИ ТОКСИЧНОМУ УРАЖЕННІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

## 1.1 Особливості морфологічної будови та кровопостачання печінки у постнатальній фазі онтогенезу

Досі аналіз будови та функцій печінки в нормі не втрачає актуальності у науковій літературі [8, 29, 69]. Вибрана для експерименту печінка щура є подібною за морфологічною будовою та функцією до людської, та слугує хорошою моделлю для вивчення змін при різних ендо- та екзогенних середників [33, 54, 92]. Специфічною відмінністю є відсутній у щурів жовчний міхур [155, 204].

Печінка – найбільший паренхіматозно-залозистий орган, що займає значну частину в черевній порожнині, та становить приблизно від 2 % до 3 % від середньої маси тіла людини. У нормі розташовується в правому верхньому квадранті черевної порожнини і займає більшу частину правого підребер’я та епігастрій [123]. Прикріплюється до очеревини не справжніми зв’язками, що є аваскуляризованими і безпосередньо переходять у капсулу Гліссона, яка є еквівалентом вісцеральної очеревини печінки [99]. Звичайно описують такі сторони печінки як: верхня, передня, права, задня та нижні з чіткою нижньою межею [20, 83]. Історично печінка була поділена за зовнішнім виглядом на праву, ліву, хвостату та квадратну долі, які в деякій мірі розділяються перитонеальними зв’язками. Типовою є точка зору у морфологічній та функціональній анатомії виділяти в печінці праву та ліву частки [21].

Печінкова часточка – це складна структурна одиниця, що складається з гепатоцитів та численних непаренхіматозних клітин; включаючи лімфоцити, антиген-презентуючі клітини, зірчасті клітини (клітини Іто), ендотеліальні клітини і клітини синусоїдального ендотелію печінки [28, 147, 177, 220, 226]. Усередині часточок гепатоцити складають печінкові пластинки, що обмежуються синусоїдними капілярами. Вони обмежені ендотеліальними клітинами та перериввчатою мембраною – синусоїдою. В даних синусоїди містяться клітини Купфера [60, 209, 224].

Мікроанатомія печінкової часточки може бути описана ацинарною моделлю печінки. Ацинарна модель являє собою повторювані одиниці лобулярної тканини, визначені їх аферентним кровопостачанням [53]. Виділяють два портальних тракти кожен з яких дренує змішану кров печінкової артерії та ворітної вени до часточки і які можна розділити на 3 зони. Область між двома портальними трактами відома як зона 1 (Z1) і містить кров із найвищим тиском та найбільшою оксигенацією. Зона 3 (Z3) оточує частину часточки, найближчу до центральної вени. Зона 2 (Z2) лежить між Z1 і Z3, і не має чіткого анатомічного відмежування. Кров потрапляє в часточку через Z1 потім просочується до Z3 перед тим, як потрапити через центральну вену в системний кровообіг [59].

Важливе значення для оцінювання нормальної фізіології та рівня ураження має розуміння ендотеліальної системи. Зміни складу клітини синусоїдального ендотелію печінки спостерігалися при ряді станів, таких як печінковий фіброз [31], аутоімунне захворювання [97] та вірусний гепатит [55]. Схема ендотеліальних структур у нормальній печінці має важливе значення для оцінки структурних та молекулярних змін, що відбуваються при ушкодженнях органу.

Важливим також є факт мінливості самих гепатоцитів. Функціональне значення та виконувана функція є неоднаковою при різних патологічних процесах. Гепатоцити, що знаходяться в периферійній зоні в більшій мірі синтезують вітамін А та альбумін, а ті що ближче до центральної вени беруть участь у синтезі холестеринвмісних гормонів та самого холестерину [30, 195]. Гепатоцити складають приблизно 66 % клітин печінки і містять 90 % загальної білкової маси [42, 47].

Встановлено, що гепатоцити в ацинарних зонах розрізняються імунофентотипом відповідно до сусідніх ендотеліальних клітин [51, 80]. А між перипортальними та перицентральними гепатоцитами (Z1 та Z3 відповідно) спостерігаються відмінності в молекулярному фенотипі [74].

Гепатоцити в межах функціональної одиниці – печінкової часточки, беруть участь у різних біохімічних процесах залежно від їх розташування. Кров тече з ворітної вени та печінкової артерії через дрібні кровоносні судини, що називаються синусоїдами, до центральної вени. У той час як окремі гепатоцити виявляються досить однорідними вздовж усіх синусоїдальних зон печінки, розтягуючись від перипортального розташування (печінкової вени та печінкової артерії) до центральної вени, існують чіткі відмінності в межах мікросередовища самих клітин. Перипортальна ділянка піддається більшому впливу багатої на поживні речовини та кисень кров [207].

Разом з жовчним протоком вищевказані судини утворюють «портальну тріаду». Мітохондріальне β-окислення [49], глюконеогенез та синтез глікогену переважно відбуваються в перипортальній ділянці, тоді як гліколіз, ліпогенез та пов’язаний з ними синтез тригліцеридів переважно збагачуються в перицентральній області [142].

Клітини Купфера (також відомі як зірчасті макрофаги або клітини Купфера-Бравіца) складають від 80 % до 90 % усіх макрофагів у всьому організмі людини. Вони є частиною імунної системи, а також беруть участь у метаболізмі різних сполук. Колись вважалось, що дані клітини пов’язані з ендотеліальними клітинами, зараз відомо, що клітини Купфера утворюються із власної лінійки макрофагів, отриманих із жовткового мішка, а не з гемопоетичних стовбурових клітин [79]. Клітини Купфера можуть міститися як в центролобулярних, так і в перипортальних ділянках печінки хоча, як правило, основна концентрація припадає саме на перипортальну ділянку. Клітини в цих ділянках можуть відрізнятись певними ферментами, рецепторами і субклітинними структурами [26, 51, 66].

Клітини Купфера є власними макрофагами печінки та відіграють важливу роль у її нормальній фізіології та гомеостазі, а також беруть участь у гострих та хронічних реакціях органу на токсичні сполуки. Під впливом токсичних агентів клітини Купфера вивільняють медіатори запалення, фактори росту та активні види кисню. Вважається, що виробництво цих медіаторів сприяє розвитку травми печінки [108, 215]. Розуміння ролі клітин Купфера у реакціях на токсичний вплив різних середників є ключовим для розуміння механізмів ураження печінки. Ідіосинкратичне захворювання, спричинене медикаментами, призводить до захворюваності та смертності [98]. Вони мають амебоїдну форму і прикріплюються до клітин синусоїдального ендотелію. На їх поверхні містяться мікроворсинки, псевдоподії та ламелоподії, які можуть виступати у будь-якому напрямку. Мікроворсинки та псевдоподії беруть участь в ендоцитозі часток. Вони також містять у своїй цитоплазмі апарат Гольджі, рибосоми, центріоли, мікрофіламенти та мікротрубочки. Яйцеподібне ядро може бути часточковим. Також клітини Купфера містять шорсткий ендоплазматичний ретикулум, ядерну оболонку та кільцеві ламелі [25, 126, 140]. З огляду наукових досліджень в плані зонального поділу печінкової часточки випливає факт, що морфофункціональні зміни у печінці також будуть мати зональний характер.

У зв’язку з мінливістю структури судинного русла в нормі, кровопостачання печінки можна обговорювати з точки зору найбільш поширених конфігурацій. Печінка є високо васкуляризованим органом. Подвійне кровопостачання печінки спричинене надходженням до органу як артеріальної так і венозної крові через печінкову артерію 25-30 % та ворітню вену 70-75 %. Артеріальна та портальна кров в кінцевому рахунку змішується всередині синусоїдів печінки і в подальшому потрапляє через систему печінкових вен і нижню порожнисту вену в системний кровообіг [67, 113, 127]. В найпоширенішій артеріальній конфігурації, загальна печінкова артерія бере початок від черевного стовбуру. Поблизу печінково-дванадцятипалокишкової зв’язки, загальна печінкова артерія розгалужується на шлунково-дванадцятипалокишкову артерію та власну артерію печінки [125, 160]. Власна артерія печінки в ділянці воріт органу розділяється відповідно до часток на праву та ліву гілки.

Ворітна вена забезпечує значну частину кровопостачання печінки. Вона не містить клапанів і являє собою систему низького тиску, рівень якого як правило становить від 3 до 5 mm Hg [73, 94]. Аналогічно до артерій печінки ворітна вена поділяється на праву та ліву гілки.

Подальший розподіл гілок правих та лівих артерій печінки та ворітних вен будується за принципом сегментарного порядкового поділу. На прикладі ворітної вени можна чітко прослідкувати сегментацію артерій у печінці. Пупкова частина лівої ворітної вени зазвичай спочатку віддає галуження до II сегменту, а потім поділяється на гілки III та до IVa / IVb сегментів. Права ворітна вена часто виявляється ближче до печінкової паренхіми правої долі печінки, та ділиться на передню і задню гілки що галузяться до V, VIII та VI, VII сегментів відповідно [88].

## 1.2 Вивчення варіантів внутрішньопечінкової анатомії судинного русла у щурів в ряді наукових досліджень

Внутрішньо печінкова судинна анатомія у щурів, її варіанти, відношення стосовно часточкової структури органу мало описані в сучасній науковій літературі.

Фундаментальна структурна анатомія часток печінки в моделях гризунів порівняно з людиною є подібною згідно досліджень Couinaud [134]. Також данні про схожість і порівняння основних структур печінки наводяться у роботах Kogure і Kresakova [1, 3].

Загальновідомими фактами є: портальна вена збирає кров з брижових вен і утворю стовбур ворітної вени, що в свою чергу поділяється на дві основні гілки.

У дослідженні «Intrahepatic Vascular Anatomy in Rats and Mice – Variations and Surgical Implications» вказується, що у кожної печінкової частки є власне портальне живлення. Печінкові частки поділяються на праву, серединну і ліву бічну, та хвостату Права частка має один спільний стовбур портальної вени, який ділиться біля основи. У 5 з 18 випадків, права верхня портальна вена постачала тільки верхню праву частку. Права верхня ворітна вена віддавала одну додаткову каудальну (6 з 18 випадків) чи дві (7 з 18 випадків) додаткові гілки другого порядку до правої нижньої частку, а також одну задню гілку до правого паракавального сегменту. Резекція правої долі може бути виконана як за наявності так і за відсутності накладання лігатури на портальну тріаду. Лігатура правої портальної вени з або без перев’язування артерії печінки при резекції правої частки призведе до атрофії чи некрозу правої половини паракавальної частини печінки та стане причиною зниження функцій печінки [65].

Серединна і бічна частки постачаються головним стовбуром ворітної вени. Права серединна портальна вена (другого порядку) постачає праву серединну частку. Гілки лівої портальної вени постачають ліву латеральну та ліву медіальну частки. У 9 з 18 випадків, ліва медіальна і ліва латеральна портальні вени формувались із біфуркації, що глибоко залягала в паренхімі лівої бічної частки.

Хвостата частка постачається однією гілкою від головного стовбура ворітної вени, що згодом ділиться на дві гілки другого порядку. Вони постачають нижню та верхню хвостаті частки [179, 192, 227].

## 1.3 Застосування ацетилсаліцилової кислоти у медичні практиці та її вплив на органи травного тракту

Хронічні та гострі захворювання печінки були і продовжують залишатися актуальними питаннями сучасної медицини. Збільшення за останні роки кількості пацієнтів з патологією печінки, що виникла у наслідок медикаментозного ураження, зумовлене доступністю, без рецептурним відпуском препаратів та їх широкою рекламою у засобах масової інформації [11]. Найбільш показовими у цьому відношенні є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), що досить часто застосовуються у різноманітних галузях медицини. Саліцилова кислота одна з найпоширеніших речовин, що зустрічається у складі багатьох препаратів, які можна придбати чи отримати без рецепту. До даної фармакологічної групи належить і ацетилсаліцилова кислота (АСК) [4, 81, 93].

За даними ВООЗ, близько 20 % населення планети регулярно застосовують препарати даної групи [211]. В розвинених країнах прийом ліків є одною з основних причин розвитку печінкової недостатності та найчастішим показанням до трансплантації печінки. У 2007 році Agency for

Healthcare Research and Quality (AHRQ) представила данні, що в США близько 20 % дорослого населення приймає АСК щодня або через день, а у віці понад 65 років показник підвищується до 50 %. Є повідомлення у якому засвідчено, що саліцилати при місцевому застосуванні зубних гелів для новонароджених мають токсичний вплив на організм [109]. Тому проблема розвитку токсичного ураження печінки за останні роки стає все більш актуальною.

Досі найпоширенішою причиною токсичного гепатиту залишається зловживання спиртними напоями, та подальший безконтрольний прийом лікарських середників для подолання похмільного синдрому серед яких виділяється ацетилсаліцилова кислота [62, 117, 118]. Крім того все більш актуальним стає явище медикаментозного (токсичного гепатиту), що розвивається в результаті прийому разової великої дози препарату чи тривалого вживання, як під наглядом лікаря так і без нього [52, 70, 129].

У США були проведені епідеміологічні дослідження пов’язані з гепатотоксичністю нестероїдними протизапальними засобами. У дослідження включались усі випадки госпіталізації з основним діагнозом гострий або підгострий некроз печінки чи токсичний гепатит, на тлі анамнестичних даних виключали вірусні та інші причини гепатобіліарних захворювань, з бази даних NHI (National Health Insurance Research Database) з 2001 по 2004 роки. Результати засвідчили про підвищений ризик госпіталізації з гострим гепатитом серед гепатотоксичних нестероїдних протизапальних засобів [76].

Аспірин – широко відома брендова назва знеболюючого препарату, запатентована фірмою Bayer [115], діючою речовиною якого є АСК, яка інгібує ензими, що беруть участь в синтезі простагландинів, фізіологічно активних речовин які перешкоджають розвитку запального процесу, болю чи лихоманки, та необхідні для згортання крові.

Широкий спектр терапевтичних доз ацетилсаліцилової кислоти застосовують для лікування легкого та помірного болю. Препарати на основі даної сполуки використовують при лихоманці як жарознижуючий, а також протизапальний засіб для лікування запальних процесів м’яких тканин, суглобів та васкулітів, таких як гостра ревматична лихоманка та хвороба Кавасакі [44, 105].

Саліцилова кислота, сполука що міститься в вербовій корі, використовувалась в практиці лікування, ще з древніх часів у вигляді відвару при лихоманці чи болях. У 1828 році професор хімії Йоган Бюхнер виділив з кори верби активну субстанцію, названу ним саліцилін від латинського Salix, що значить верба. Серйозним побічним ефектом саліциліну як препарату було ураження шлунково-кишкового тракту, а основними проявами були сильні болі у животі та нудота. У 1897 році хімік Фелікс Хофман, що працював тоді на Bayer, розробив новий метод отримання ацетильованої форми саліцилової кислоти – ацетилсаліцилову кислоту, що мала ті ж самі терапевтичні ефекти, але набагато краще переносилась хворими [124, 164, 212, 225].

Більш детальне вивчення фармакологічних механізмів ацетилсаліцилової кислоти, її властивість інгібувати утворення простагландинів і тромбоксану А2, що викликають коагуляцію крові розпочалося у 80-х роках XX століття [131].

АСК на сьогодні – є “золотим” стандартом доступної медикаментозної профілактики серцево-судинної смертності, що і зумовлює її популярність серед засобів лікування, та масовість призначень [157]. Призначення АСК у низьких терапевтичних дозах як антиагрегантний засіб широко розповсюджений серед практикуючих лікарів, проте протягом останніх років, управління по контролю якості харчових продуктів і лікувальних засобів США (Food and Drug Administration, FDA) проаналізувавши доступні дослідження, зробило висновок, що наразі даних щоб засвідчували користь застосування аспірину з метою первинної профілактики недостатньо[13], хоча зараз в Україні з цією метою даний препарат використовується з великою частотою [157, 159, 221, 224].

У 2012 році було проведено дослідження T.A. Brighton et al., яке не засвідчило зменшення числа випадків потворних тромбоемболій при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти у дозі 100 мг/доб, проте було відмічено чітке зниження частоти інших тяжких ССЗ (серцево-судинні захворювання) на 34 % (p=0,01) порівняно з групою плацебо [68].

Найбільш поширеними побічним явищем, що спостерігається під час тривалого прийому ацетилсаліцилової кислоти є розвиток екстра-краніальних кровотеч, які в основному локалізуються у шлунково-кишковому тракті. У пацієнтів середнього віку дана патологія розвивається у 1-2 випадках великих кровотеч на 1000 пацієнтів протягом року. Також, дослідження засвідчують факт, що прийом препаратів із вмістом ацетилсаліцилової кислоти впливає на збільшення ризику розвитку геморагічних інсультів у 1-2 випадках на 10 000 пацієнтів протягом року [78].

АСК інгібує ензим, що носить назву циклооксигеназа (ЦОГ) та відповідає за продукцію простогландинів у двох формах ЦОГ 1 та ЦОГ 2 [137, 154, 193]. Ульцерогенна дія ацетилсаліцилової кислоти має два вектори розвитку. По перше, АСК за хімічною структурою являє собою слабку кислоту, як наслідок безпосередній контакт зі стінкою шлунку буде мати результат у вигляді виразкового дефекту [166, 168, 175]. По друге, тривалий прийом АСК сприяє зниженню рівня простагландинів, що мають гастропротекторний вплив, внаслідок інгібування ЦОГ-1, це призводить до порушення бар’єрних функцій слизового шару. В результаті утворюється ерозія слизової оболонки шлунку, що в подальшому може розвиватись у виразку [188, 191, 201].

## 1.4 Побічна дія ацетилсаліцилової кислоти при гострому та хронічному отруєнні

Отруєння ацетилсаліциловою кислотою, ще відоме під назвою саліцилізм – це гостре чи хронічне отруєння саліцилатами, зокрема такими як аспірин. У минулому передозування ацетилсаліциловою кислотою викликало багато смертей [6, 112, 139].

Класичними симптомами вищевказаного стану є дзвін у вухах, нудота, біль у животі та пришвидшене дихання. Ускладнення можуть включати набряк головного мозку чи легень, судоми, зниження рівня цукру в крові чи зупинку серця [89, 223].

Від гострого передозування саліцилатами помирає близько 1 % людей, тоді як хронічні передозування мають більш складний характер. Підвищений ризик отруєння саліцилатами для будь-якої дози присутній у людей похилого віку. Згадки про токсичні ефекти саліцилатів зустрічаються з 1877 року. У 2004 році в США зафіксовано понад 20 000 випадків отруєння пов’язаних з ацетилсаціловою кислото, 43 з яких мали летальне закінчення [24].

При більш серйозних отруєннях зустрічаються значніші ознаки та симптоми і включають високу температуру тіла, тахіпноє, респіраторний алкалоз, метаболічний ацидоз, низький вміст калію в крові, низький рівень глюкози в крові, галюцинації, сплутаність мислення, припадки, набряк мозку та кому. Найбільш поширеною причиною смерті після передозування аспірину є серцево-легенева недостатність, що зазвичай пов’язана з набряком легень [128, 219, 166].

Очікувана токсична доза АСК, як правило, вважається більше 150 мг на 1 кг маси тіла [110]. Помірна токсичність спостерігається у дозах до 300 мг на 1 кг маси тіла, важка токсичність в межах від 300 – 500 мг на 1 кг маси тіла, потенційно смертельна доза перевищує 500 мг на 1 кг маси тіла.

Хронічна інтоксикація може спостерігатись після доз 100 мг на 1 кг маси тіла протягом двох і більше днів [121].

Діагностика отруєння зазвичай включає в себе вимірювання вмісту саліцилату у плазмі, за допомогою спектрофотометричних методів. Звичайний рівень саліцилату становить 30-100мг/л (3-10 мг/дл) при звичайних терапевтичних дозах, та 50-300 мг/л у пацієнтів з високими дозами та 700-1400 мг/л після гострого передозування [37].

Кількість отруєнь саліцилатами у другій половині XX століття зменшилась, у зв’язку з наростаючою популярністю без рецептурного відпуску інших анальгетиків, таких як парацетамол (ацетамінофен) та інших [199]. У 2000 році в Сполучених Штатах було зареєстровано 50 смертей пов’язаних із прийомом аспірину. За винятком трьох випадків причиною прийому летальних доз сполуки була навмисною, переважно суїцидальною [10].

Фармако-епідеміологічні дослідження та метааналізи, задокументували інші небезпечні прояви даної групи, зокрема серйозні проблеми збоку травного тракту [132, 133] та серцево-судинні ускладнення. Можливі побічні явища при порушенні рецептурного прийому препарату: профузне потовиділення, поява шуму у вухах та ослаблення слуху, можливий ангіоневротичний набряк, шкірні та інші алергічні реакції [106]. При довготривалому, безконтрольному застосуванні ацетилсаліцилової кислоти можуть спостерігатись диспепсичні розлади і шлункові кровотечі; може уражатись слизова оболонка не тільки шлунку, а й дванадцятипалої кишки. Поява виразок шлунку і шлункових кровотеч пояснюється не тільки резорбтивною дією (гальмуванням факторів згортання крові), але і її безпосередньою подразнюючою дією на слизову оболонку шлунку, особливо якщо препарат приймають у вигляді таблеток [1, 136]. При довготривалому застосуванні саліцилатів треба враховувати можливість розвитку анемії, потрібно систематично проводити аналізи крові та перевіряти наявність крові в калі [46].

При підвищеній чутливості до ацетилсаліцилової кислоти може розвиватись аспіринова астма, для попередження і лікування якої розроблені методи десенсибілізуючої терапії з використанням наростаючих дох аспірину. У зв’язку з наявними експериментальними даними про тератогенну дію ацетилсаліцилової кислоти рекомендується не назначати її і препарати що місять дану сполуку жінкам у перші 3 місяці вагітності. Також існує небезпека використання ацетилсаліцилової кислоти у дітей для зниження температури тіла при грипі, гострих респіраторних інших захворюваннях що супроводжуються підвищеною температурою тіла, у зв’язку з випадками розвитку синдрому Рейє (гепатогенної енцефалопатії) [50].

Використання даної сполуки у дітей молодших від 15 років протипоказано у зв’язку з можливістю розвитку серйозного ускладнення, відомого під назвою синдром Рейє. Розвиток даного синдрому пов’язують із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти у дітей на тлі ГРВІ (гостра респіраторна вірусна інфекція). Характерними ознаками синдрому Рея є нестримне блювання з появою токсичної енцефалопатії та жировою дегенерацією внутрішніх органів (переважно печінки та головного мозку) [87].

Синдром Рейє (гостра печінкова енцефалопатія) – гострий стан, що характеризується швидко прогресуючою токсичною енцефалопатією внаслідок набряку головного мозку і супроводжується жировою дегенерацією печінки та інших внутрішніх органів [150, 153, 198]. Вперше дане захворювання було описане в 1963 році патологоанатомом Рейє та його колегами, які повідомляли про 21 дитину що отримували лікування препаратом ацетилсаліцилової кислоти на тлі захворювання грипом В. Летальність при даних умовах становила 17 дітей [103].

Пік даного захворювання відмічався з 1979 по 1980 роки, було описано 555 випадків. У проміжку між 1978 та 1989 роками в Сполучених Штатах Америки проводились шість досліджень за типом випадок-контроль, що показали зв’язок між прийомом ацетилсаліцилової кислоти під час вірусної інфекції у дітей та синдромом Рейє. Частота випадків синдрому Рейє до нашого часу знизилась, це пояснюється поширенням рекомендацій Комітету з безпеки лікарських засобів щодо обмеження використання аспірину у дітей у віці молодшому за 12 років під час вірусних захворювань. Також у літературі описані поодинокі випадки синдрому Рейє у дорослих [82, 104].

Важливим є той факт, що синдром Рейє розвивається у хворих, котрі приймали ацетилсаліцилову кислоту у терапевтичних дозах (15-27 мг / кг / доба). Також в ході експерименту було зазначено, що прийом ацетилсаліцилової кислоти у мінімальних дозах не виключає можливості виникнення даного синдрому [213]. Одним з основних етіопатогенетичних механізмів пошкодження мітохондрій при класичному синдромі Рейе є збіг факторів прийому ацетилсаліцилової кислоти та поточної вірусної інфекції. Після всмоктування препарату за допомогою мітохондрій та ендоплазматичної мережі гепатоцитів здійснюється його метаболізм із подальшим утворенням активних метаболітів. Ацетилсаліцилова кислота in vitro здатна збільшувати проникність іонних каналів внутрішньої мембрани мітохондрій для іонів H+, приводячи до її деполяризації, з подальшим набуханням мітохондрій, гальмуванням 3-ої фази і активації 4-ої фази дихання, роз’єднання окисного фосфорилювання, збільшення активності АТФ-ази з подальшим розвитком енергодефіциту. Мітохондрії із деполяризованою внутрішньою мембраною руйнуються в лізосомах [27].

Світова статистика показує, що в структурі гострих та хронічних захворювань печінки медикаментозно-індуковані захворювання печінки складають від 0,7 до 20 %. Згідно з патогенезом виділяють дві групи медикаментозних уражень печінки – токсичні та ідіосинкратичні. Токсичні ураження являються дозо залежними проявляють себе протягом нетривалого часу від моменту передозування та є передбачуваними. Більшість випадків медикаментозних гепатопатій що розвиваються за принципом ідіосинкразій є непередбачуваними та різними за проявами [213].

Незважаючи на відсутність специфічного антидоту для отруєнь саліцилатом, запобігання подальшого всмоктування та елімінація речовини отримали успішно справляються із проблемою у більшості пацієнтів з помірною чи навіть тяжкою інтоксикацією [141].

Найбільш висвітленою побічною дією використання ацетилсаліцилової кислоти при довготривалому прийомі є кровотечі і гастропатії асоційовані з НПЗП [223]. Ризик кровотечі є прямим наслідком антиагрегантної дії препарату. З точки зору фармацевтичної інженерії, неможливо позбутись ризику кровотеч не втративши антиагрегантного ефекту [12]. Ураження ШКТ пов’язане із прийомом АСК являється дозозалежним придушенням активності ЦОГ-1 в слизовій ШКТ і дозонезалежним придушенням ЦОГ-1 тромбоцитів [45]. Навіть в невеликих терапевтичних дозах (75-300 мг на добу в якості антиагреганта) – ацетилсаліцилова кислота може викликати пошкодження слизової шлунку і призводити до виникнення ерозій та виразок, які доволі часто ускладняються кровотечами. Цей ризик є дозозалежним: при дозі 75 мг на добу він на 40 % нижчий чим при дозі 300 мг на добу та на 30% нижче чим при дозі 150 мг на добу [48].

Вивчення впливу різних доз ацетилсаліцилової кислоти на кислотну резистентність клітинної мембрани еритроцитів у щурів показало, що АСК в малих дозах захищає клітинну мембрану, в середніх – не впливає, а у високих концентраціях здійснює шкідливі дії на мембрану еритроцитів. У великих концентраціях АСК викликає помітне прискорення ступеню гемолізу еритроцитів [195, 205].

Саліцилова кислота метаболізується шляхом кон’югації в печінці з утворенням саліцилурової кислоти та кількох інших метаболітів. Відомо також, що АСК швидко всмоктується з шлунку та тонкого кишечника, в першу чергу через пасивну дифузію, та швидко гідролізується до саліцилової кислоти естеразою в слизовій оболонці та плазмі крові. Препарат розповсюджується по усьому тілу, найбільша концентрація знаходиться у плазмі крові, печінці, корі нирок, серця та легень [14, 36]. Також повідомляється про негативний вплив ацетилсаліцилової кислоти під час вагітності [130].

Інгібуюча активність аспірину також виявляється на ендокринних гормонах, а саме: АКТГ, ендорфін, кортизол, пролактин і гормон росту через можливу стимулюючу роль простагландину. Крім того, передозування аспірину стимулює кортикостероїдну секрецію кори наднирkових залоз [5].

## 1.5 Особливості морфологічної перебудови структурних компонентів печінки під впливом різних доз ацетилсаліцилової кислоти

Із наукових джерел відомо, що великі дози ацетилсаліцилової кислоти можуть призводити до некрозу гепатоцитів, розвитку печінкової недостатності з наступною ендогенною інтоксикацією, печінковою комою та смертю [121]. Ураження печінки може відбуватись і при малих терапевтичних дозах [96]. Одною з причин ушкодження печінки є порушення регуляції та функціональних властивостей циклу Кребса [43]. Також відомо, що саліцилати підвищують проникність внутрішньої мітохондріальної мембрани для протонів, зменшуючи тим самим трансмембранний потенціал [7].

Багато досліджень вказують на зв’язок між вживанням аспірину та поширеністю неалкогольної жирової хвороби печінки [15]. На даний момент неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки у всьому світі. Згідно оцінок поширеність НАЖХП у загальному населенні знаходиться в межах від 6,3 % до 33 % [122, 135].

Неалкогольна жирова хвороба печінки – хронічний процес, що характеризується стеатозом печінки переважно вогнищевого некротичного запалення, з присутнім чи відсутнім центролобулярним фіброзом, який вказує на ускладнення стану у вигляді неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). Наслідком цих патологічних станів є розвиток цирозу та супутніх йому ускладнень [208].

В розвинутих державах НАЖХП реєструється у 20-35 % дорослого населення; Внаслідок росту випадків діабету II типу, ожиріння, щорічно зростають і випадки на НАЖХП. Дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey) показують, що поширеність жирової дистрофії печінки у пацієнтів з нормальною масою тіла складає до 16 % випадків та до 76 % у хворих, які страждають на ожиріння [9, 38, 91, 95, 101].

Зазвичай патогенез НАЖХП пояснюється теорією «двох ударів», згідно якої на розвиток жирової хвороби спочатку впливає, накопичення ліпідів у печінці, а згодом їх окислення. Основними механізмами накопичення ліпідів є: надмірне надходження, надмірний синтез, недостатнє виведення їх з органу [151, 190, 200].

На основі NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey) була проведено дослідження «Association between aspirin use and the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey», цілю якого було вивчення зв’язку між використанням аспірину та поширеністю неалкогольної жирової хвороби печінки у загальному населенні США. В результаті мультиваріативного емпіричного регресійного аналізу видно, що регулярне застосування аспірину обернено пов’язано з поширеністю НАЖХП [коефіцієнт шансів = 0,62, 95% довірчий інтервал 0,51-0,74; P для тренду = 0,04], в першу чергу результати свідчать про ризик у чоловічої статі (OR = 0,32, 95% CI 0,23-0,45; P для взаємодії <0,01) особливо старшим (> 60 років) (OR = 0,21, 95% CI 0.14-0.30; P для взаємодії <0.01) [15].

Ацетилсаліцилова кислота викликає руйнацію гепатоцелюлярного тіла та масивний мікростеатоз печінки внаслідок мітохондріальної дисфункції та порушення механізму перекисного окислення ліпідів, що призводить до помітного падіння внутрішньоклітинного АТФ та порушення акумуляції вільних жирних кислоту печінці [17, 34]. АСК також розвиває нефротоксичність, тобто вакуолярну дегенерацію канальців і поступово підвищує вміст мембрано асоційованої фосфатази (ACP і ALP) та трансаміназ (GOT і GPT), ці ферменти підтримують амінокислотний гомеостаз. Тому внаслідок патологічних процесів у печінці та нирках підвищує вміст білірубіну та креатиніну в сироватці крові [18, 171, 206].

Було проведено дослідження де протягом двох тижнів проводилось лікування у людей високими дозами аспірину, результатом стало зниження продукції глюкози печінкою на 22 %, зниження глюкози в плазмі крові натще 24 % та тригліцеридів 48 % та збільшення на 19 % периферичної глюкози [85].

Пошкодження печінки препаратами є нечастим ускладненням терапії НПЗЗ, та носить назву – лікарські ураження печінки . Про ускладнення пов’язані з розладами гомеостазу печінки при дії не стероїдних протизапальних засобів відомо понад 60 років, відсоток від усіх побічних реакцій макроорганізму, пов’язаних із застосуванням лікарських препаратів знаходиться в межах 10 %. Лікарські ураження печінки в Сполучених

Штатах Америки є причиною 2,5-3 % усіх випадків жовтяниці, що мала гострий перебіг, в Європі цей показник дещо вищий і становить 3-4 % [75].

На відміну від нирок та легень, які страждають в міру однаково незалежно від способу введення препарату, чи перорального чи внутрішньовенно, лікарське ураження печінки частіше виникає при ентеральному застосуванні, що пов'язано з особливостями кровопостачання печінки та метаболізму у ній лікарських середників [102].

Печінка відіграє центральну роль в метаболізмі багатьох лікарських засобів, будучи основним учасником біотрансформації ксенобіотиків. Лікарьскі ураження печінки може імітувати майже будь-які прояви гострої чи хронічної хвороби цього органу [119].

Функціональний стан печінки при ураженні препаратами змінюється неспецифічно та супроводжується розвитком таких станів, як холестаз, цитоліз і запалення. У патогенезі гепатотоксичної дії лікарських засобів виділяють: зниження специфічної функції гепатоцитів; порушення мікрогемодинаміки; порушення секреції жовчі; розвиток новоутворень [177, 158, 169]. На даний момент немає специфічних клініко-лабараторних і морфологічних критеріїв обумовленості ураження печінки при використанні лікарських засобів. У більшості випадків можна підозрювати даний зв'язок, тому доцільно говорити про можливий гепатотоксичний ефект застосованих середників. Необхідно враховувати той фактор, що ураження може бути наслідком посиленого стану індивідуальної реактивності хворого, гіпоксією, хронічними інфекціями а також сукупністю чинників навколишнього середовища та спадковості [116].

У роботі Neha Jain, 2012 року Aspirin induced changes in serum ACP, ALP, GOT, GPT, bilirubin and creatinine in correlation with histopathalogical changes in live and kidney of female albino rat було проведено вивчення побічних ефектів протизапального препарату аспірину у дозі 100 мг/кг маси тіла на печінку та нирки на самицях білих щурів, Rattus norvegicus, шляхом дослідження гістологічних препаратів вищевказаних органів, а також оцінкою біохімічних показників, таких як АЛТ, АСТ, лужної та кислотної фосфатази, рівень білірубіну та креатині ну в сироватці крові після 15 та 30 днів лікування піддослідних тварин [14, 173].

Було встановлено, що аспірин розвиває гепатотоксичність, тобто некротичну травму гепатоцелюлярного тіла та масивний мікростеатоз печінки як наслідок мітохондріальної дисфункції та механізму перекисного окислення ліпідів, що призводить до помітного падіння внутрішньоклітинного АТФ та порушення вільного накопичення жирних кислот у печінці [34, 40, 174, 214].

Аспірин також розвиває нефротоксичність, тобто вакуолярну дегенерацію канальців і поступово підвищує вміст мембранної асоційованої фосфатази (АСФ і АЛП) і трансаміназ (ГОТ і ГПТ) в тканинах, ці ферменти підтримують амінокислотний гомеостаз [72, 111]. Також підвищує вміст білірубіну в сироватці крові та вміст креатиніну у пацієнтів, що лікували аспірин, через токсичність печінки та нирок [114].

Внаслідок застосуванню аспірину в основному індукується вазоконстрикція та гладко-м’язова атрофія в печінці та нирках через інгібування синтезу різних простагландинів, а саме PGE2, PGD2, PGF2 і PGI2, які є потужними вазодилятаторами [131]. У цьому дослідженні аспірин (100 мг / кг) також значно підвищив вміст АЛТ, АСТ, ГТО, ГПТ, креатиніну та білірубіну у сироватці за 15 та 30 днів лікування.

Ушкодження печінки проявлялось дегенеративними та пікнотичними змінами в ядрах, та зменшеним вмістом цитоплазматичних матеріалів, що містять щільні частки в гепатоцитах. В синусоїдах також виявлено прозоре розщеплення, більшість гепатоцитів стають гіпертрофічними з малими та дегенеративними ядрами, на пізніх етапах експерименту [160, 165, 196, 202, 217].

Підсумовуючі данні роботи можна зробити висновок, що аспірин у дозі 100 мг / кг викликає значні гістоморфологічні зміни в печінці та нирках за рахунок збільшення рівнів АЛТ, АСТ, ГТО, ГПТ, креатиніну та білірубіну у сироватці молодих самок щурів Rattus norvegicus. Тому не виключається що пацієнти які тривало приймають аспірин, можуть страждати на ниркові та печінкові патології [131, 170, 172, 189].

У роботі H. Bouzenna et all. при дозі 600 мг/кг (DL50 = 5.3705 г/кг) відзначаються такі гістологічні зміни в тканині печінки: дегенерація синусоїдів, збільшення лейкоцитарної інфільтрації та утворенню згустків в центральній портальній вені порівняно із контрольною групою [22].

Таким чином, аналізуючи дані наукової літератури, можна прийти до висновку, що при патологічних станах які виникають на тлі гострого чи хронічного ураження ацетилсаліциловою кислотою у печінці відбуваються суттєві зміни. Оскільки ацетилсаліцилова кислота метаболізується у печінці із утворенням активних метаболітів, її можна вважати органом мішенню при вищевказаних патологічних станах. Важливим фактором у даному морфогенезі структурної реорганізації тканин печінки є судинні зміни. Характеристика і особливість реакцій різних ланок кровоносних русл печінки є необхідною для кращого розуміння патогенетичних механізмів при отруєнні ацетилсаліциловою кислотою [148, 187, 216].

Разом з тим залишається ряд ще остаточно не вирішених, а також суперечливих питань. Зокрема, в науковій літературі недостатньо відображено особливості венозного відтоку від печінки і його роль у розвитку застійних явищ при її токсичних ураженнях. Недостатньо вивчені морфогенетичні механізми розвитку печінкової недостатності при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. Практично відсутні дані про особливості динаміки структурної реорганізації печінки і її кровоносного русла в процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

# РОЗДІЛ 2

# МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 2.1 Матеріал дослідження

Експерименти проведено на 84 білих безпородних лабораторних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 160-180 г і віком 2,5-3 місяці (табл. 2.1). З них 12 тварин склали контрольну групу. Ще 12 щурам одноразово дошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 500 мг на 1 кг маси тіла для моделювання важкого ступеня токсичності [110, 121]. Тварини цієї експериментальної групи гинули впродовж 1-ї доби від початку експерименту, посмертно відбувався забір необхідних матеріалів.

Таблиця 2.1 – Розподіл тварин за експериментальними групами та термінами спостереження

| Вид експерименту | Тривалість спостереження | | | | | | Разом |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 доба | 3 доби | 7 діб | 14 діб | 28 діб | |
| Контроль | 12 | - | - | - | - | - | 12 |
| Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою | - | 12 | - | - | - | - | 12 |
| Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою | - | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 60 |
| Всього | 12 | 24 | 12 | 12 | 12 | 12 | 84 |

Для постановки даного експерименту нами був застосований спосіб перорального дозозалежного введення препарату за допомогою полімерних матеріалів. Раніше найбільш поширеною процедорую введення біологічно активних речовин у практиці наукових досліджень із використанням лабараторних тварин була пероральна внутрішньошлункова техніка. Ще і на даний час для цього широко застосовуються пристрої (зонди), що зєднані із шприцом. Хоча цей метод добре відомий, у нього є недоліки, які полягають в ускладненнях, що можуть привести до швидкого виснаження тварини, а також підвищений ризик летальності як результат невдало проведеної процедури. Крім того, для введення біологічно активних речовин їх попередньо необхідно розвести у рідинах, що інколи є неможливим унаслідок хімічної специфікації сполуки. З метою профілактики ускладнень та вирішення питання хімічної специфікації різноманітних біологічно активних речовин нами був застосований метод виготовлення полімерних ємностей для перорального введення ацетилсаліцилової кислоти. Для цього за основу беруть підходящого розміру пластинку 100 % целюлози на яку насипається ацетилсаліцилова кислота у дозі відповідній до поставленої мети експерименту. Зверху наноситься розігрітий до рідкого стану природній полімер (желатин) до складу якого додаються ароматизатори, що стимулюють апетит у піддослідної тварини. Після застигання ємність з поміщеною у неї біологічно активною речовиною готова до використання. Тварини самостійно і активно споживають її (подано заявку № a201705586 на патент України).

У іншій експериментальній групі ще 60 щурам щоденно дошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 150 мг на 1 кг маси тіла для моделювання хронічної інтоксикації [110, 121]. Забій тварин цієї експериментальної групи проводили через 1, 3, 7, 14 і 28 діб від початку експерименту також шляхом швидкої декапітації під кетаміновим знечуленням.

Усі дослідження проводили у першу половину доби з 8.00 до 12.00 години (для запобігання впливу часового фактора на функціоанльний стан тварин). Піддослідні тварини утримувались у пластикових клітках (не більше 10 тварин в одній) заповнених підстилкою із деревної стружки, умови їхнього утримання були стандартними для віварію.

Всі експериментальні дослідження проводилися з дотриманням «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин». Матеріал науково-дослідної роботи розглянуто комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол засідання № 56 від 08.01.2020 р.). Члени комісії дійшли узгодженої думки, що надані для експертизи матеріали науково обґрунтовані. Утримання тварин та експериментальні дослідження проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Хельсинської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000). При проведенні експериментів на лабораторних тваринах (щурі) були дотримані вимоги відповідно до частин третьої і четвертої статті 26, статті 31 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», розпорядження Кабінету Міністрів України від 28 липня 2010 року № 1585 «Про затвердження переліку нормативно-правових актів з питань захисту тварин від жорстокого поводження», а також методичні рекомендації «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (Київ, 2001).

Дослідження проводили із застосуванням препарування, контрастної рентгенангіографії, гістологічних методик, макро- і мікроморфометрії, електронної мікроскопії та статистичної обробки отриманих даних.

## 2.2 Методи дослідження

Для визначення і оцінки просторових параметрів печінкових вен проводили ін’єкцію системи каудальної порожнистої вени рентгенконтрастною речовиною (дрібнодисперсною суспензією свинцевого сурика). Для цього у попередньо виділену через правобічний торакотомний доступ та відпрепаровану грудну частину каудальної порожнистої вени вводили поліхлорвініловий катетер. Далі за допомогою 20,0 мл скляного шприца з’єднаного з катетером вводили 5 % розчин аміаку для промивання судинного русла. Після цього вводили підігріту водну суспензію дрібнодисперсного свинцевого сурика до відчуття опору поршня. Отримані препарати промивали під проточною водою для усунення залишків свинцевого сурика. Для рентгенографії використовували апарат Koch&Sterzel. Знімки виконувались у переднє-задній проекції. Тип апарату – двопівперіодний, тип рентгенівської трубки – ДВ-100. Рентгенівська зйомка проводилась за наступних налаштувань: напруга на трубці – 42 кВ; сила струму – 200 мА; фокусна відстань до об’єкта – 55 см; час експозиції – 0,04 секунди. Рентгенівські знімки виготовлялись на рентгенографічній медичній плівці “КРОВЛЕКС ОРГС–4”. Рентгенівські знімки виготовлялись на рентгенографічній медичній плівці “КРОВЛЕКС ОРГС-4”. Замість екрануючих касет для плівки використовували звичайні картонні пакети.

На рентгенангіограмах визначали розміри і площу венозного колектора печінки, діаметри основних венозних магістралей (D), довжину їх сегментів між двома сусідніми розгалуженнями (L), вираховували довжино-діаметральні співвідношення (L/D), а також вимірювали величину кутів їх злиття (φ) з використанням штангенциркуля, транспортира та міліметрового паперу.

Матеріал для гістологічного дослідження (шматочки печінки) після забору фіксували у 10 % нейтральному формаліні. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином та за Ван Гізон.

Перед фіксацією забрані шматочки тканини печінки промивали у теплому фізіологічному розчині. При фіксації матеріалу у 10 % розчині нейтрального формаліну його виготовляли безпосередньо перед використанням. Після фіксації матеріал промивали у проточній воді впродовж 24-х годин. Зневоднення здійснювали у етиловому спирті наростаючої концентрації також впродовж 24 годин. Просвітлення проводили в органічному розчиннику. Для цього використовували ксилол – 2 порції по 1 годині у кожній .

Просочування препаратів парафіном здійснювали у термостаті при температурі 56˚ протягом 2 годин після чого проводили заливку матеріалу у парафінові блоки. Залитий у блоки матеріал фіксували і виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм на санному мікротомі МС-1. Після забарвлення препарати заключали у канадський бальзам (розведений на толуолі чи ксилолі) і висушували у витяжній шафі.

Візуальну оцінку препаратів проводили при використанні мікроскопа МБС-15. Мікроморфометричні дослідження проводили із застосуванням окуляра з вимірювальною лінійкою.

Мікроморфометричні дослідження включали визначення: площі ядер і цитоплазми гепатоцитів (мкм²).

Площу ядер гепатоцитів обчислювали за формулою площі круга:

$$S=\pi r^2 \qquad (2.1)$$

де S – площа круга,

r – радіус круга

Для визначення площі самих гепатоцитів використовували формулу площі еліпса:

$$S = \pi \times a \times b \qquad (2.2)$$

де S – площа еліпса,

a – довжина великої піввісі еліпса,

b – довжина малої піввісі еліпса.

Площу перерізу цитоплазми гепатоцита визначали за формулою:

$$Sц = Sг – Sя \qquad (2.3)$$

де Sц – площа перерізу цитоплазми гепатоцита,

Sг – площа перерізу гепатоцита в цілому,

Sя – площа перерізу їх ядер.

Визначали також ядерно-цитоплазматичні співвідношення у %

Забір матеріалу для електронномікроскопічного вивчення структурних компонентів печінки проводили згідно загальноприйнятих правил через 1, 3, 7, 14 і 28 діб тривалості експерименту. Відпрепаровані маленькі шматочки печінки фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,2–7,4, приготовленому на фосфатному буфері. Фіксований матеріал через 60 хвилин переносили у буферний розчин і промивали протягом 20-30 хвилин. Постфіксацію здійснювали в 1 % розчині чотириокису осмію на фосфатному буфері протягом 60 хвилин, після чого проводили його дегідратацію у спиртах зростаючої концентрації, пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол з аралдитом.

Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB–3 (Швеція), контрастували 1 % водним розчином уранілацетату та цитратом свинцю згідно метода Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ–125К.

Із функціональних методик використовували визначення в’язкості сироватки крові за допомогою віскозиметра ВК-4, принцип дії якого заснований на порівнянні швидкостей протікання крові і дистильованої води в строго однакових за внутрішнім перетином капілярах, за однакової температури і тиску.

Рівень рН крові визначали за допомогою іономіра універсального ЭВ-74. При експлуатації приладу для його калібрування застосовуються контрольні свіжоприготовлені стандартні буферні розчини. Перед зануренням у розчин електроди промивають дистильованою водою і видаляють її залишки фільтрувальним папером. Відлік показників роблять після їх встановлення. Час встановлення показів триває до 10 хв.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Визначали середнє значення (М), стандартне відхилення (δ) та похибку середнього (m). Статистичний аналіз результатів дослідження проводили пакетом Microsoft Excel.

Програма дозволяє одержати результати досліджень у вигляді наступних прогнозованих значень:

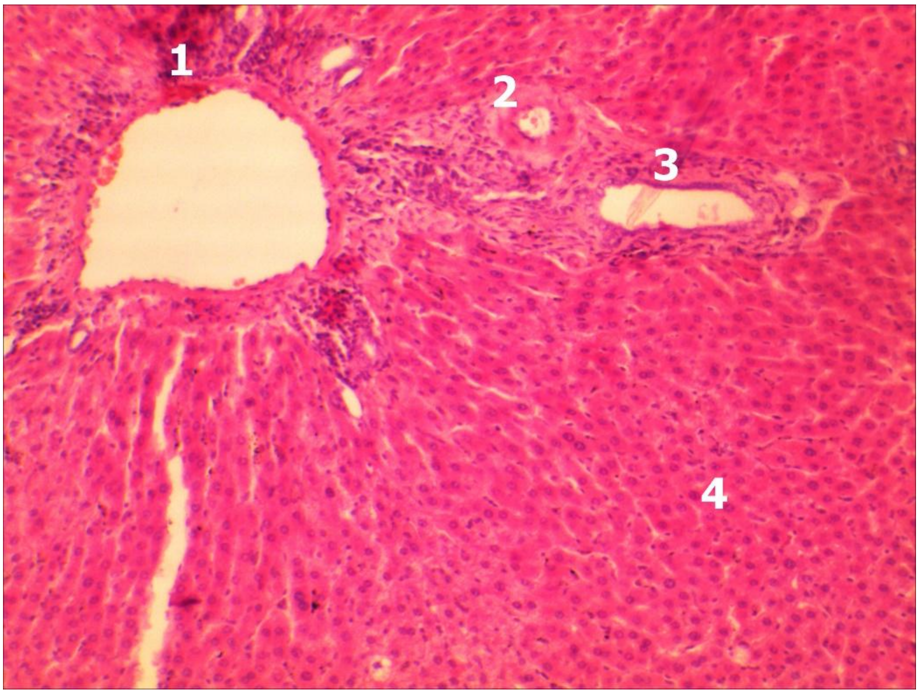
- середнє прогнозоване значення досліджуваного параметру (М);
- прогнозоване значення стандартної похибки (відхилення) досліджуваного параметру (m);
- середнє квадратичне відхилення (δ);
- достовірність оцінювали коефіцієнтом Стьюдента (t) при $p<0,05$.

# РОЗДІЛ 3

# ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПЕЧІНКИ ТА ЇЇ КРОВОНОСНОГО РУСЛА В ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

Особливості структурної організації печінки та її кровоносного русла у щурів у першу чергу визначаються макроскопічною будовою печінки. За нашими даними, як і за даними інших дослідників у печінці нараховується шість часток, або як їх ще по іншому називають – лопастей. Частки розділені між собою міжчастковими вирізками по зовнішньому краю печінки.

Іншою особливістю є подвійне кровопостачання печінки: артеріальною кров'ю через печінкову артерію (гілка із системи черевної аорти) і венозною через систему ворітної вени. Гілки печінкової артерії разом із гілками ворітної вени, а також жовчними протоками проходять поряд і формують так звані тріади Гліссона (рис. 3.1).

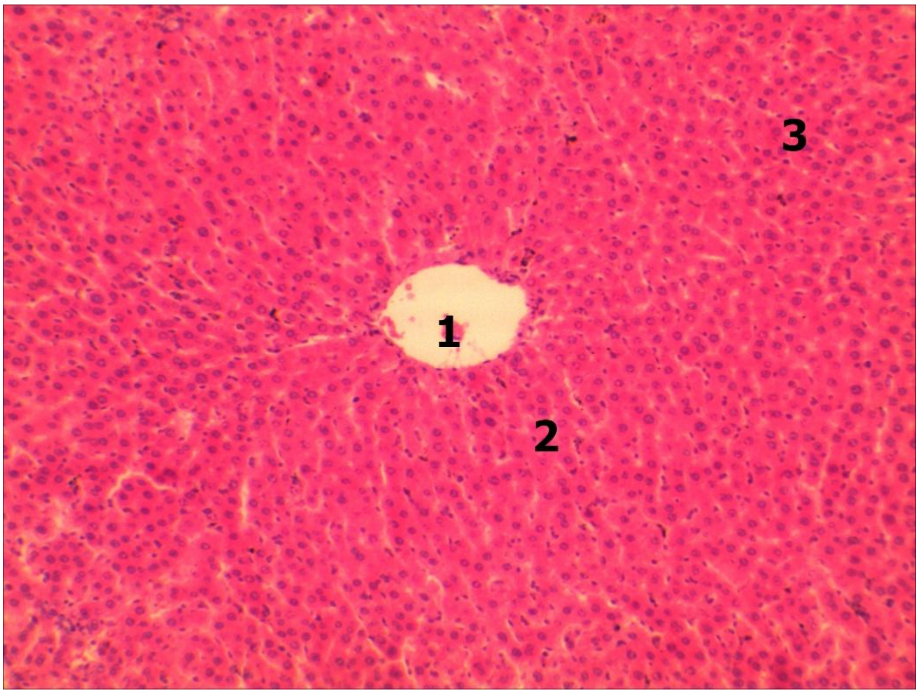


*Умовні позначки:* 1 – просвіт гілки ворітної вени, 2 – гілка печінкової артерії, 3 – просвіт жовчної судини, 4 – гепатоцити.

Рисунок 3.1 – Гістологічний зріз печінки інтактного щура. $^{x}$ 140

Дані тріади маючи спільну сполучнотканинну оболонку розташовані у міжчасточкових проміжках. При співставленні діаметрів даних трубчастих систем печінки найбільший із них у гілок ворітної вени, який переважає діаметр розташованих поряд гілок печінкової артерії у 15-20 разів. Діаметр жовчних судин займає проміжне положення. Венозний відтік здійснюється через систему печінкових вен у каудальну порожнисту вену.

При гістологічному паренхіма печінки представлена гепатоцитами з типовою для цих клітин гістологічною будовою, які формували упорядковані печінкові балки, що мали радіальне розташування по відношенню до центральних вен (рис. 3.2). Причому слід відмітити, що у міру наближення до центральної вени упорядкованість печінкових балок наростала.



*Умовні позначки:* 1 – просвіт центральної вени, 2 – гепатоцити центрального розташування, 3 – гепатоцити периферійного розташування.

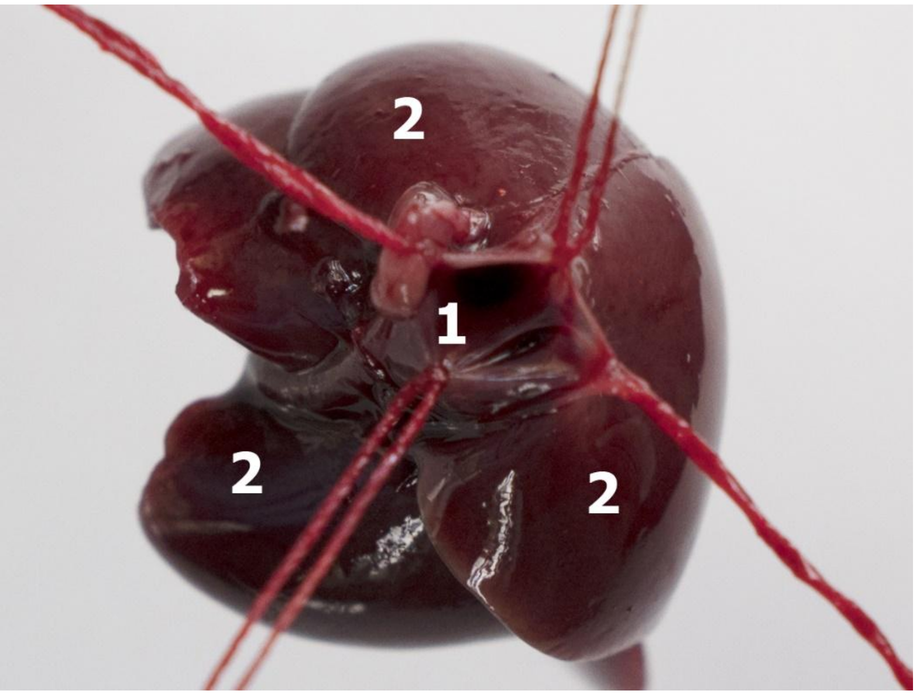
Рисунок 3.2 – Гістологічний зріз печінки інтактного щура. $^{x}$ 140

Водночас зменшувалася відстань між гепатоцитами, а також їх поперечні розміри. Периферійні по відношенню до центральної вени печінкові клітини були дещо більшими і менш впорядкованими, хоча і зберігали доцентрове розташування.

При проведенні морфометричних досліджень структурних компонентів печінкових клітин були отримані наступні кількісні дані. Площа ядер гепатоцитів складала (61,94 ± 3,07) мкм$^2$, при цьому самі гепатоцити мали площу в (314,83 ± 10,09) мкм$^2$, площа перерізу їх цитоплазми сягала (252,88 ± 10,42) мкм$^2$, що визначало ядерно-цитоплазматичні співвідношення у (24,33 ± 1,89) %.

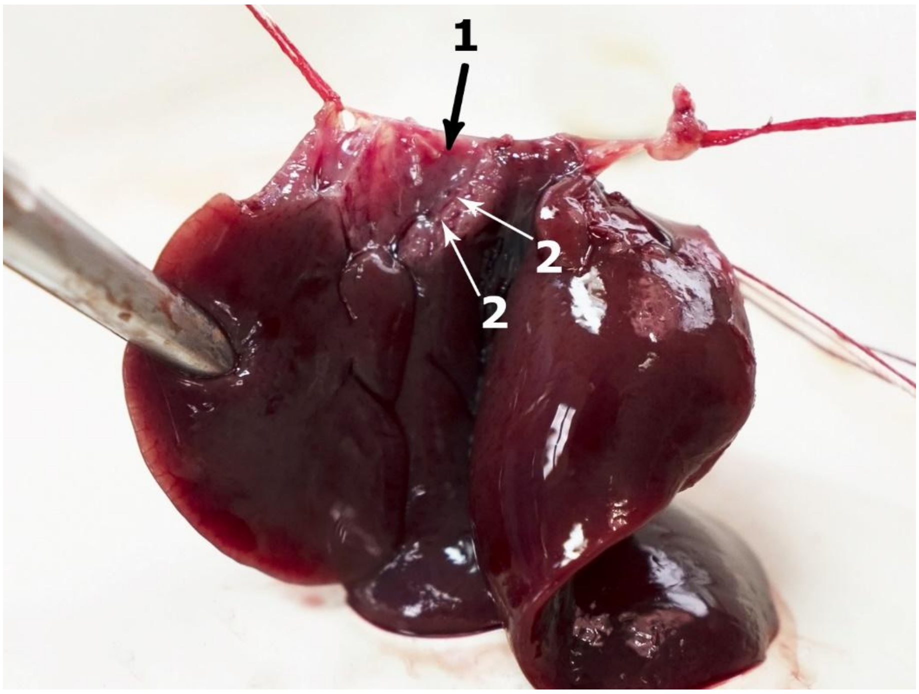
У центральні вени впадають капіляри як із системи печінкової артерії, так і системи ворітної вени. Венозний відтік у цілому здійснюється у каудальну порожнисту вену. За результатами проведеного дослідження було встановлено, що у печінці всіх експериментальних тварин був наявний досить добре виражений венозний колектор у який впадали часткові вени від усіх часток печінки. Форма колектора була гачкоподібною, його початкова частина – напівсферичною, а контури обмежувалися великою і малою кривизною. Сам колектор розташовувався біля хвостатої частки печінки. Його устя відкривалося безпосередньо у каудальну порожнисту вену (рис. 3.3 і 3.4).

Як уже відмічено, макроскопічною особливістю будови печінки у щурів є те, що вона анатомічно складається з шести розділених між собою часток, які з’єднані лише в ділянці воріт, куди входить судинна ніжка. Із кожної із часток виходить часткова вена. Відповідно розрізняють вени: лівої частки (бокова і центральна), середньої, хвостатої, а також правої частки (переднього і заднього сегментів) (рис. 3.5).



*Умовні позначки:* 1 – устя венозного колектора печінки, 2 – частки печінки.

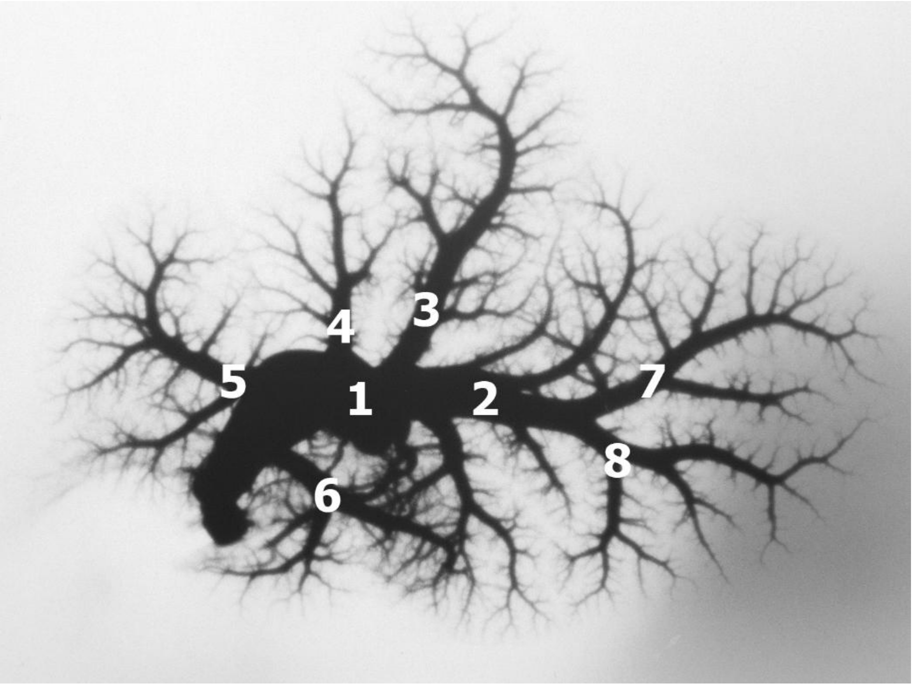
Рисунок 3.3 – Фото з макропрепарата печінки інтактного щура



*Умовні позначки:* 1 – розсічене устя венозного колектора печінки, 2 – устя часткових вен.

Рисунок 3.4 – Фото з макропрепарата печінки інтактного щура

Найбільшою є ліва частка печінки. Тому діаметр вени, що відводить кров від неї, був також найбільшим. Вона є ніби безпосереднім продовженням венозного колектора. Вени від інших часток (бокова і центральна лівої, середня, хвостата, а також переднього і заднього сегментів правої частки) були близькими за розмірами діаметрів їх просвітів.



*Умовні позначки:* 1 – венозний колектор печінки, 2 – вена лівої частки печінки (7-8 бокова і центральна притоки), 3 – вена середньої частки печінки, 4-5 – передній і задній сегменти правої частки печінки, 6 – вена хвостатої частки печінки.

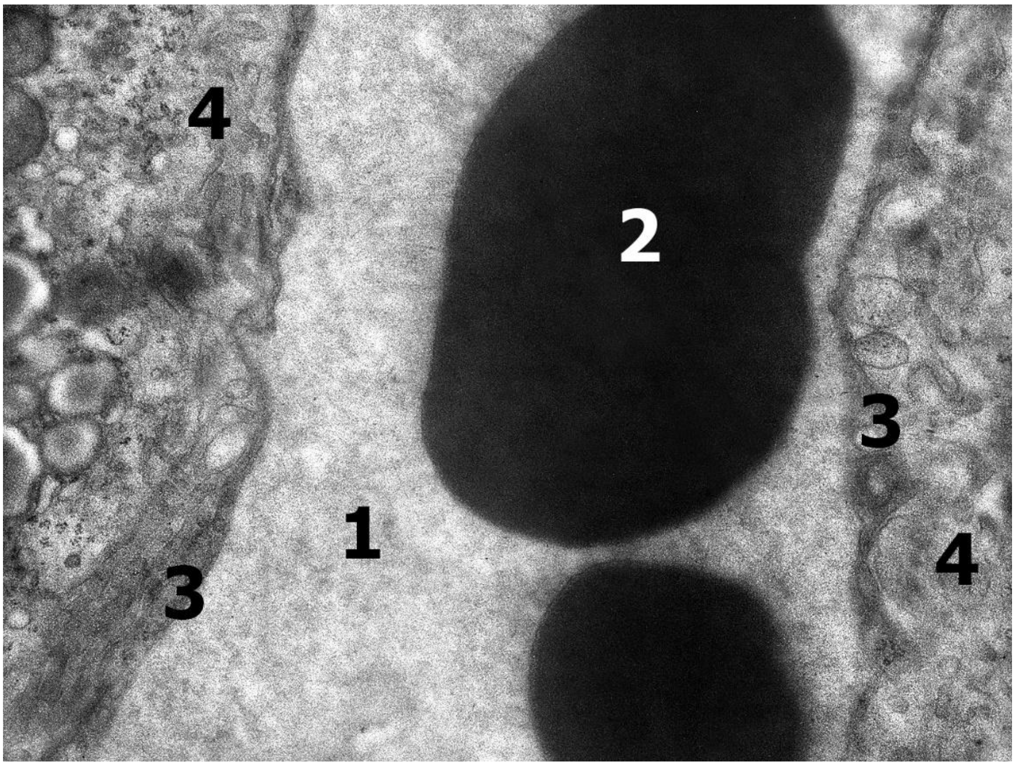
Рисунок 3.5 – Вени печінки інтактного щура. Фото з рентгенангіограми

Щодо кутів злиття вен попередніх порядків при формуванні венозних магістралей наступних порядків, то їх величина залажала від діаметра вен, що зливаються. Причому найбільшими були кути малих за калібром вен, а по мірі збільшення їх діаметра і наближення до венозного колектора печінки велична кутів злиття зменшувалася.

При проведенні морфометричних досліджень основних венозних магістралей печінки було встановлено наступне. Довжина венозного колектора складала в середньому (19,00 ± 0,97) мм, його ширина – (6,83 ± 0,43) мм. Відповідно площа колектора сягала (122,50 ± 4,21) мм$^2$. Діаметри часткових вен кожної із часток дещо відрізнялися між собою і залежали від розмірів самих часток. Так, діаметр вени лівої частки складав (2,32 ± 0,11) мм, їх притоки (вени третього порядку) мали діаметр рівний (1,76 ± 0,06) мм, діаметр вен 2-го порядку складав (0,91 ± 0,06) мм і діаметр вен 1-го порядку сягав (0,75 ± 0,06) мм. Відповідно до цього при обчисленні довжинно-діаметральних співвідношень у інтактних тварин були отримані наступні дані: у венах лівої частки таке співвідношення сягало 3,14 ± 0,16, у їх притоках (венах третього порядку) – 2,91 ± 0,28, у венах 2-го порядку – 3,05 ± 0,10 і венах 1-го порядку – 3,38 ± 0,10. При вимірюванні кутів злиття вен різної градації було також встановлено: вени третього порядку зливалися під кутом у (49,67 ± 1,35) $^o$, вени 2-го порядку – під кутом (64,83 ± 1,34) $^o$ і вени 1-го порядку – під кутом (80,83 ± 1,43) $^o$.

На сьогоднішній день електронна мікроскопія знайшла широке застосування в різних галузях наукових досліджень, зокрема: в морфології, мікробіології, вірусології, біохімії, онкології, медичній генетиці, імунології. Завдяки цьому методу вдалося розкрити субмікроскопічну структуру клітин, а також відкрити цілий ряд невідомих раніше клітинних органел, таких як лізосоми, рибосоми, ендоплазматичний ретикулум, мікротрубочки, цитоскелет, структури, специфічні для окремих видів клітин. Електронна мікроскопія дозволила проникнути у тонкі механізми розвитку хвороб, у тому числі на ранніх етапах їх виникнення, ще до появи чіткої клінічної картини. Вона все ширше застосовується для ранньої діагностики захворювань, а також для виявлення етіології інформаційних процесів. Зокрема, при вивченні пунктатів печінки цей метод дозволяє провести диференційну діагностику гепатитів, гепатозів та інших захворювань печінки, визначити активність процесу і нерідко його етіологію. Тому для встановлення зв’язку між структурною перебудовою і функцією нами було проведено ультраструктурне дослідження печінки інтактних щурів.

Ультраструктурне дослідження тканини печінки інтактних статевозрілих щурів дозволило встановити, що особливістю її гемомікроциркуляторного русла є те, що воно побудоване за синусоїдним типом. Тобто, капіляри синусоїдного типу також утворені моношаром ендотеліоцитів, але з нещільними міжклітинними контактами між ними. Просвіт таких капілярів помітно переважає над розмірами еритроцитів, що знаходяться у них (рис. 3.6).



*Умовні позначки:* 1 – просвіт синусоїдного капіляра, 2 – еритроцити у просвіті синусоїдного капіляра, 3 – периферичні частини ендотеліоцитів, 4 – простори Діссе.

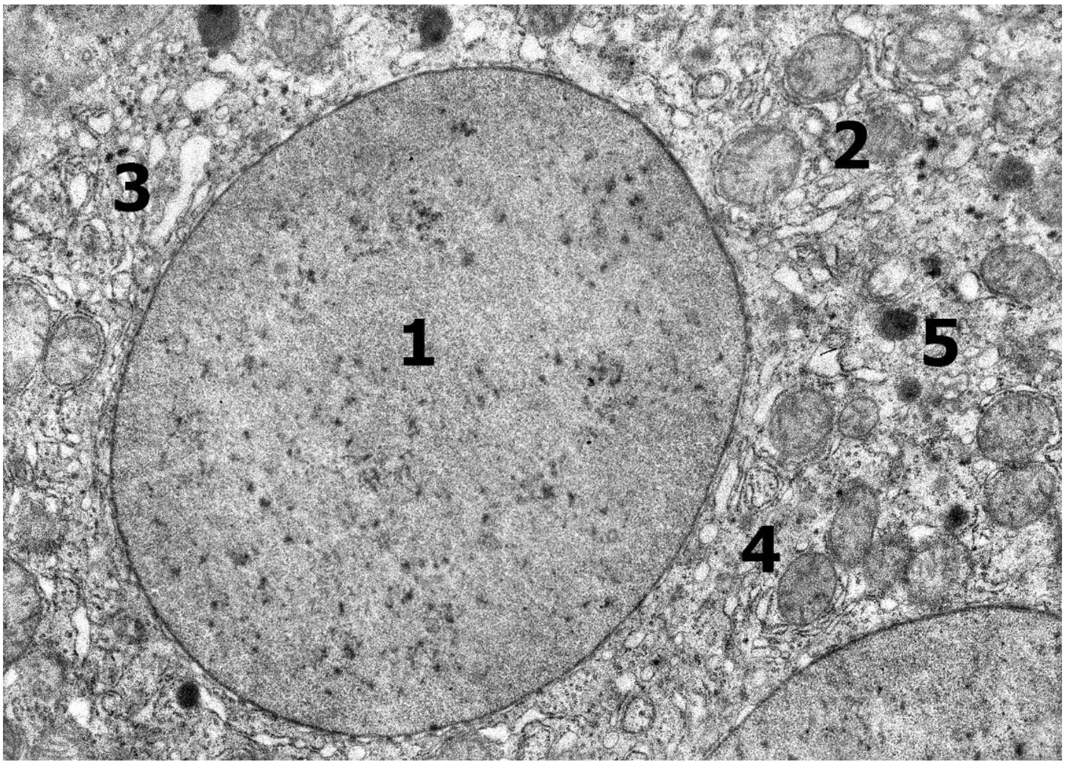
Рисунок 3.6 – Ультраструктурна організація синусоїдного капіляра печінки інтактного щура. $^{x}$ 17000

Самі ендотеліоцити також характеризуються наявністю чисельних пор і у їх просторовій організації можна виділити більш випуклу ядерну зону та потоншені і видовжені периферичні відділи. Більша частина органел ендотеліоцитів локалізуються у біляядерній зоні. Серед них виділяються великі овальні мітохондрії, а також наявні цистерни цитоплазматичного ретикулуму, вільні рибосоми, комплекс Гольджі, лізосоми. До периферії кількість органел, а також їх розміри зменшуються. Базальна мембрана виражена нечітко, у більшості відсутня зовсім. Пори, які пронизують периферичні відділи ендотеліоцитів відкриваються у так звані простори Діссе, які заповнені глікокаліксом і покривають аблюмінальну поверхню ендотеліальних клітин.

Паренхіма печінки інтактних статевозрілих щурів представлена гепатоцитами – клітинами з помірної електронної щільності цитоплазмою. Порівняно великі за розмірами чіткої округлої форми ядра займали центральне положення (рис. 3.7). Каріолема тонка, рівномірної товщини, у каріоплазмі рівномірний розподіл дрібнозернистого еухроматину. Досить добре виражені канальці ендоплазматичної сітки. Мембрани ендоплазматичної сітки мають переважно паралельне розташування. Округлої форми мітохондрії з доволі щільним матриксом. Виявляються зерна глікогену і поодинокі ліпідні включення. У різних відділах клітин розташовані цистерни комплексу Гольджі.

*Висновок.*

Структурна організація печінки білих лабораторних щурів має певні видові особливості, які необхідно брати до уваги при проведенні експериментальних досліджень. До цих особливостей належать: шестичасткова будова печінки і відповідно до цього градація гілок її кровоносних судин. Іншою особливістю є наявність вираженого венозного колектора печінкових вен, який вже самостійно впадає у каудальну порожнисту вену.



*Умовні позначки:* 1 – ядро гепатоцита, 2 – мітохондрії, 3 – цистерни ендоплазматичного ретикулуму, 4 – комплекс Гольджі, 5 – л ізосоми.

Рисунок 3.7 – Ультраструктуа гепатоцита інтактного щура. $^{x}$ 17000

Отримані кількісні морфометричні параметри структурних компонентів печінки можуть бути взяті за основу для об’єктивної оцінки змін, які виникають при моделюванні патологічних процесів у експерименті на даному виді тварин.

Результати даного розділу опубліковані у наукових працях автора [161].

# РОЗДІЛ 4

# ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН У ПЕЧІНЦІ ТА ЇЇ КРОВОНОСНОМУ РУСЛІ ПРИ ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ ОТРУЄННІ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ НА СВІТЛООПТИЧНОМУ РІВНІ ТА ЗА ДАНИМИ РЕНТГЕНАНГІОГРАФІЇ

## 4.1 Стан кислотно-основної рівноваги та в’язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою та їх вплив на структурну організацію печінки

Кислотно-лужний стан організму, як відомо, регулюється комплексом фізико-хімічних, біохімічних, фізіологічних, клітинних механізмів, які підтримують стабільність активної реакції крові та інших біологічних рідин [178]. Оптимальний рівень кислотно-лужної рівноваги є однією з вагомих складових, що формують гомеостаз організму. Вважається, що величина pH крові є однією з найбільш стабільних констант і діапазон коливань її значень складає від 6,8 до 8,0. При значеннях pH крові менше за 6,8 та більше за 8,0 в організмі виникають порушення, несумісні з життям [197]. Тому продукти метаболізму, що викликають ацидоз, є реальною небезпекою, так як здатні не тільки порушувати функції, але і приводити до морфологічних змін у різних органах і тканинах [144].

Відомо також, що на тлі метаболічного ацидозу розвивається ендогенна інтоксикація. Тому метаболічний ацидоз може використовуватись як маркер ендогенної інтоксикації, яка розвивається у тому числі при передозуванні ліків, зокрема саліцилових препаратів [110, 121, 144, 197, 210].

При цьому вплив зрушення pH у кислу сторону на морфологію органів і тканин продовжує залишатися недостатньо вивченим [143]. Є лише поодинокі роботи, присвячені даному питанню [16]. Водночас слід враховувати також і антикоагулянтні та антиагрегантні властивості ацетилсаліцилової кислоти [156].

Все це спонукало нас до вивчення стану кислотно-основної рівноваги та в’язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що у контрольної групи тварин в’язкість крові перебувала у межах 1,41-1,45 (в середньому 1,42 ± 0,01), а рівень pH – у межах 7,24-7,39 (в середньому 7,31 ± 0,03).

Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою призводило до суттєвого наростання ацидозу з одночасним відчутним зниженням рівня в’язкості крові. Так рівень pH у експериментальних тварин протягом першої доби достовірно знижувався до 6,67 ± 0,04 ($p<0,05$), тобто на 8,8 %. При цьому в’язкість крові також знижувалася до 1,36 ± 0,01 ($p<0,05$). Вказані зміни приводили до загибелі тварин вже протягом першої доби. При гістологічному дослідженні органів щурів цієї експериментальної групи виявлялися ознаки суттєвих розладів органного кровотоку застійного характеру. Зокрема, у печінці вони проявлялися кіпіляростазами і значним розширенням просвіту як печінкових вен, так і галужень ворітної вени за рахунок перерозтягнення їх форменими елементами крові. Поряд з цим виявлялися ішемізовані ділянки.

Хронічна інтоксикація ацетилсаліциловою кислотою також приводила до змін досліджуваних функціональних показників. Однак, ступінь їх вираженості був порівняно меншим і для них спостерігалася певна часова динаміка (табл. 4.1).

Зокрема, щодо в’язкості крові, то від початку експерименту і до 3-ї доби спостереження відмічалася досить чітка тенденція до її поступового зниження (на 5,0 %, при $p>0,05$). На 7-у добу процес дещо стабілізувався, після чого спостерігалася інверсія динаміки даного показника з його тенденцією до зростання. Тому на завершальній стадії експерименту ступінь в’язкості крові вже на 2,1 % перевершувала контрольні показники ($p>0,05$).

Таблиця 4.1 – Рівень в’язкості та pH крові щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою (M ± m)

| Тривалість спостереження | | Параметр | |
|---|---|---|---|
| | | В’язкість крові | pH крові |
| Контроль | | 1,42 ± 0,01 | 7,31 ± 0,03 |
| Гостре отруєння | | 1,36 ± 0,01* | 6,67 ± 0,04* |
| Хронічне отруєння | 1 доба | 1,39 ± 0,03 | 7,19 ± 0,04 |
| | 3 доби | 1,35 ± 0,02 | 7,23 ± 0,02 |
| | 7 діб | 1,38 ± 0,02 | 7,18 ± 0,02* |
| | 14 діб | 1,42 ± 0,03 | 7,04 ± 0,03* |
| | 28 діб | 1,45 ± 0,02 | 6,94 ± 0,03* |

Примітка. * – $p<0,05$.

Більш суттєві зміни спостерігалися із показником кислотно-основної рівноваги, тобто з pH крові. Через 1 добу від початку введення ацетилсаліцилової кислоти спостерігалася тенденція до його зниження (на 1,7 %, при $p>0,05$). Однак, на 3-ю добу відбувалося його часткове відновлення. Проте, починаючи з 7-ї доби і до кінця експерименту, рівень pH прогресивно достовірно зменшувався, доходячи на 28-му добу експерименту до 6,94 ± 0,03, тобто ставав на 5,1 % меншим від контрольного показника ($p<0,05$).

Така динаміка показників в’язкості крові і її кислотно-основної рівноваги супроводжувалася суттєвою перебудовою органних кровоносних русел печінки і нирок, що проявлялося венозним повнокров’ям з реактивною висхідною вазоконстрикцією артерій досліджуваних органів. Тривале порушення кровообігу у кінцевому результаті приводило до дистрофічних змін у їх паренхімі. У печінці на тлі застійного венозного повнокров’я і капіляростазів спостерігалися зміни дистрофічного характеру у гепатоцитах, що проявлялося їх набряком, просвітленням і гомогенізацією цитоплазми та деструкцією ядер.

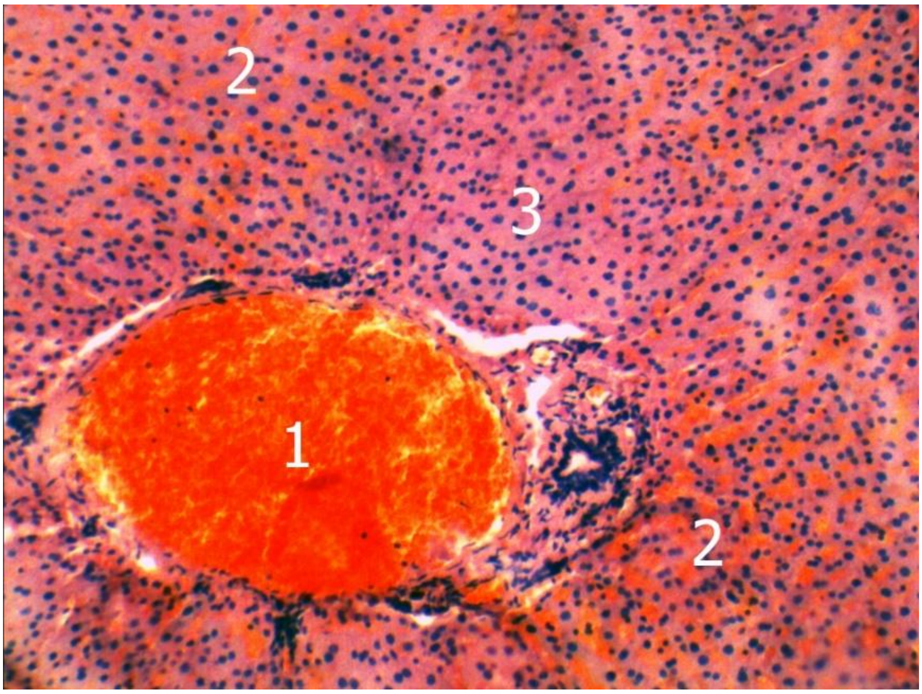
Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою у великих токсичних дозах супроводжується суттєвим зниженням pH і в’язкості крові у щурів, що приводить до виражених розладів органного кровообігу у печінці, які проявляються у вигляді застійного венозного повнокров’я, капіляростазів з реактивною висхідною вазоконстрикцією артеріального відділу кровоносного русла, а також застійним венозним повнокров’ям у системі ворітної вени печінки. Ступінь таких гемодинамічних розладів була несумісна із життям піддослідних тварин.

У процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою через 1 добу експерименту також спостерігалася тенденція до зниження досліджуваних показників крові, проте ступінь її вираженості був значно меншим порівняно із гострим отруєнням, що безпосередньо залежало від дози препарату. Через 3 доби від початку хронічної інтоксикації відбувалася стабілізація показників і навіть часткова компенсація pH. Проте, у подальшому рівень pH знову продовжував прогресивно знижуватися, не сягаючи, однак, рівня, що був зареєстрований при гострому отруєнні. На відміну від цього в’язкість крові, навпаки, набувала тенденції до зростання, що могло сприяти погіршенню кровообігу.

Виявлені тривалі розлади органного кровотоку приводили до дистрофічних змін тканин печінки, які можуть бути причиною розвитку печінкової та ниркової недостатності, що цілком узгоджується із сучасними уявленнями згідно з якими при ацидозі спостерігається зміна гемостатичних і реологічних властивостей крові, посилюється гіпоксія тканин і зменшується функція енергоутворення внаслідок роз’єднання гліколізу і циклу Кребса. Причому, характер і ступінь порушень залежить від рівня ацидозу. Так, при pH крові 7,2-7,0 відбувається гіперкоагулемія, скорчується час згортання крові, знижується антикоагулянтная активність крові. Зниження pH крові нижче 7,0 і збільшенні тривалості ацидозу супроводжується гіпокоагуляцією, коагулопатією споживання, значним зниженням фібриногену і появою продуктів деградації фібрину. Для зсуву pH до 7,0-6,5 характерними є агрегація форменних елементів, тромби, набряк судинної стінки, десквамація ендотеліоцитів [16, 145, 146, 186]. Негативний вплив ацидозу на стан ендотелію судин проявляється збільшенням проникності капілярної стінки та зміною реакції судинних сфінктерів, артеріол, венул наслідком чого є розвиток гіпоксії тканин [167, 176].

## 4.2 Особливості структурних змін у печінці та її кровоносному руслі при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою

Уже протягом першої доби на світлооптичному рівні після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у печінці піддослідних тварин відмічалися суттєві структурні зміни, які проявлялися вираженими ознаками розладів органного кровообігу та їх наслідками (рис. 4.1). Розлади органного кровообігу полягали, у першу чергу, в значному розширенні просвіту галужень ворітної вени за рахунок перерозтягнення їх форменими елементами крові, які у буквальному значенні «нафаршировували» дані судини.

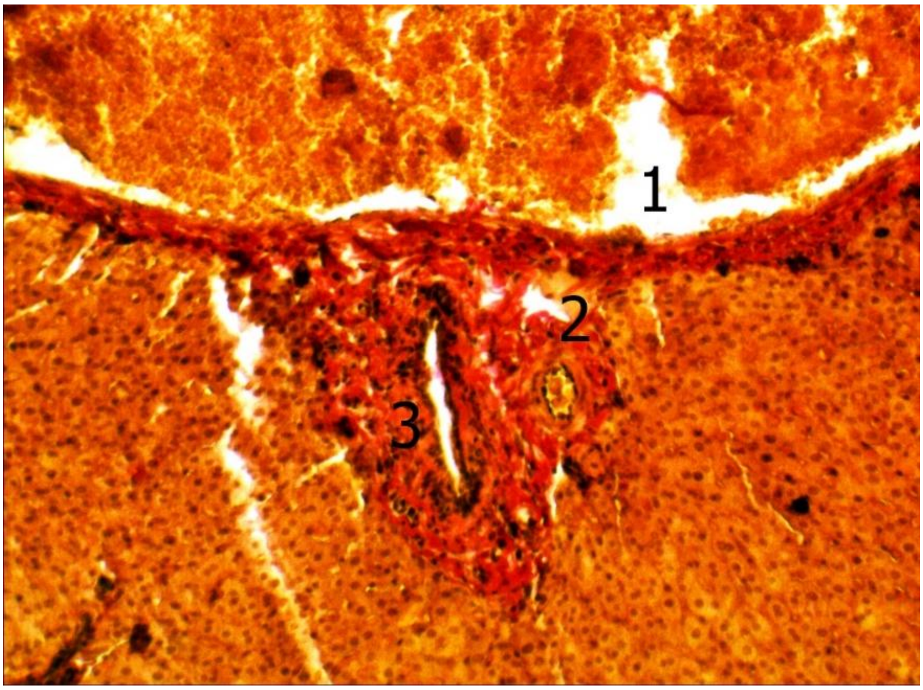


*Умовні позначки:* 1 – повнокровна розширена гілка ворітної вени, 2 – зони капіляростазів, 3 – ішемізована зона.

Рисунок 4.1 – Гістологічний зріз печінки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×140

У відповідь на це зростав тонус стінок печінкових артерій із звуженням їх просвіту і зниженням пропускної здатності (рис. 4.2). Ендотелій таких артерій виглядав набряклим, що підтверджувалося випинанням його ядер у просвіт судин у вигляді «частоколу». У результаті цього спостерігалося нерівномірне кровонаповнення печінкової тканини, що створювало враження мозаїчності гістологічної картини. Тобто, вогнища капіляростазів чергувалися із ділянками ішемії. Останні локалізувалися переважно у перипортальних зонах. Причому у різних зонах виявлялися відмінності і у структурі самих гепатоцитів.

У зоні підвищеного кровонаповнення ядра печінкових клітин були збільшені у розмірах і їх діаметри помітно переважали над діаметрами ядер гепатоцитів ішемізованих зон, цитоплазма таких клітин виглядала просвітленою. Так, якщо у тварин контрольної групи площа ядер гепатоцитів у середньому складала (61,94 ± 3,07) мкм², то у гіперемійованих зонах вона сягала (71,57 ± 3,23) мкм² ($p>0,05$ – порівняно з контролем), а у ішемізованих знижувалася до (44,61 ± 1,17) мкм² ($p<0,05$). При цьому площа самих гепатоцитів у контрольних тварин складала (314,83 ± 10,09) мкм², у експерментальних щурів у зонах гіперемії – (374,17 ± 8,91) мкм² ($p<0,05$) і у зонах ішемії – (293,41 ± 9,35) мкм² ($p>0,05$).

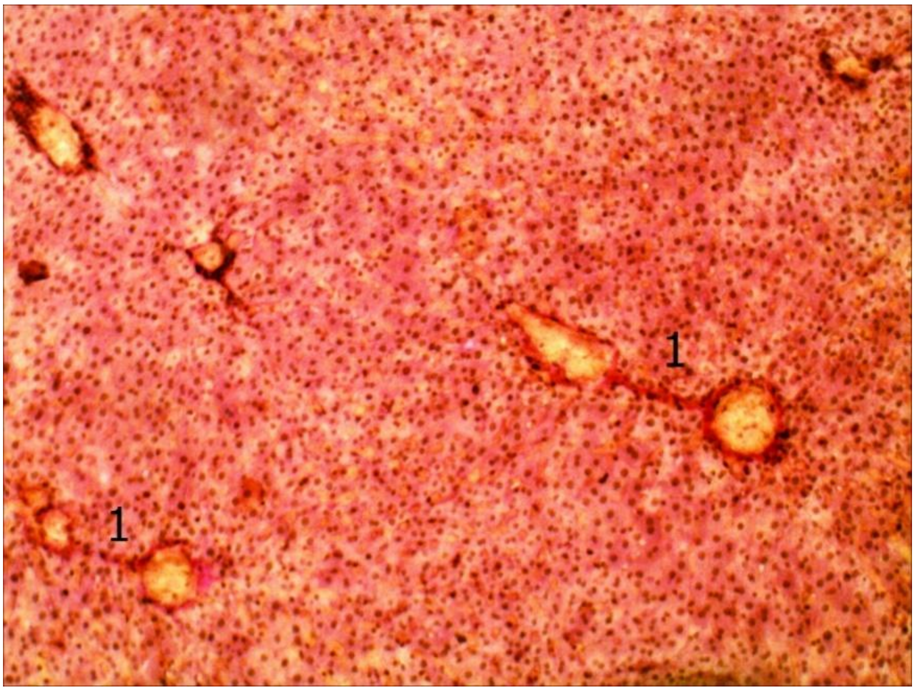


*Умовні позначки:* 1 – повнокровна розширена гілка ворітної вени, 2 – гілка печінкової артерії з потовщеною стінкою і звуженим просвітом та набряклим ендотелієм.

Рисунок 4.2 – Гістологічний зріз печінки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Забарвлення за Ван Гізон. ×140

Відповідно до цього цитоплазма займала площу в (252,88 ± 10,42) мкм², (306,10 ± 10,51) мкм² ($p<0,05$) і (248,80 ± 10,18) мкм² ($p>0,05$). Це приводило до наступних змін ядерно-цитоплазматичних співвідношень у зонах гіперемії таке співвідношення складало 23,33 ± 1,50 (р>0,05) у зонах ішемії – (18,15 ± 1,13) (р>0,05 – порівняно з контролем) при 24,33 ± 1,89 у тварин контрольної групи. Тобто у зонах гіперемії ядерно-цитоплазматичні співвідношення суттєво не змінювалися, у той час як у зонах ішемії реєструвалося їх достовірне зниження.

Певні морфофункціональні реакції спостерігалися і з боку судин венозного відтоку від тканини печінки (рис. 4.3).

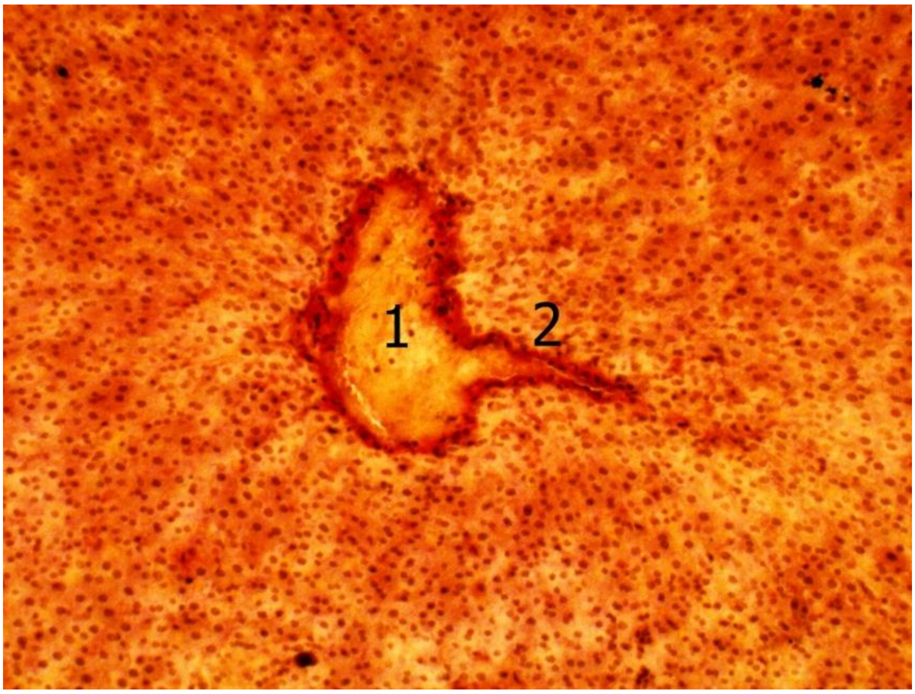


*Умовні позначки:* 1 – міжвенозні анастомози.

Рисунок 4.3 – Гістологічний зріз печінки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×120

На тлі досить вираженого печінково-венозного повнокров'я між дрібними гілками печінкових вен, а також між гілками печінкових і ворітної вени нерідко можна було спостерігати наявність анастомозів з одним спіральної форми шаром гладком'язових клітин і діаметром 25-30 мкм.

Функціональну активність проявляли і самі стінки дрібних печінкових вен. Їх просвіт нерідко виглядав нерівномірним за рахунок локальних звужень і розширень (рис. 4.4).



*Умовні позначки:* 1 – розширена гілка печінкової вени, 2 – нерівномірність просвіту гілка печінкової вени при її впадінні у венозний колектор наступного порядку.

Рисунок 4.4 – Гістологічний зріз печінки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Забарвлення за Ван Гізон. ×120

При впадінні дрібних печінкових вен у колектори наступного порядку також можна було спостерігати звуження їх гирл за рахунок тиску на них розташованих тут перицитів.

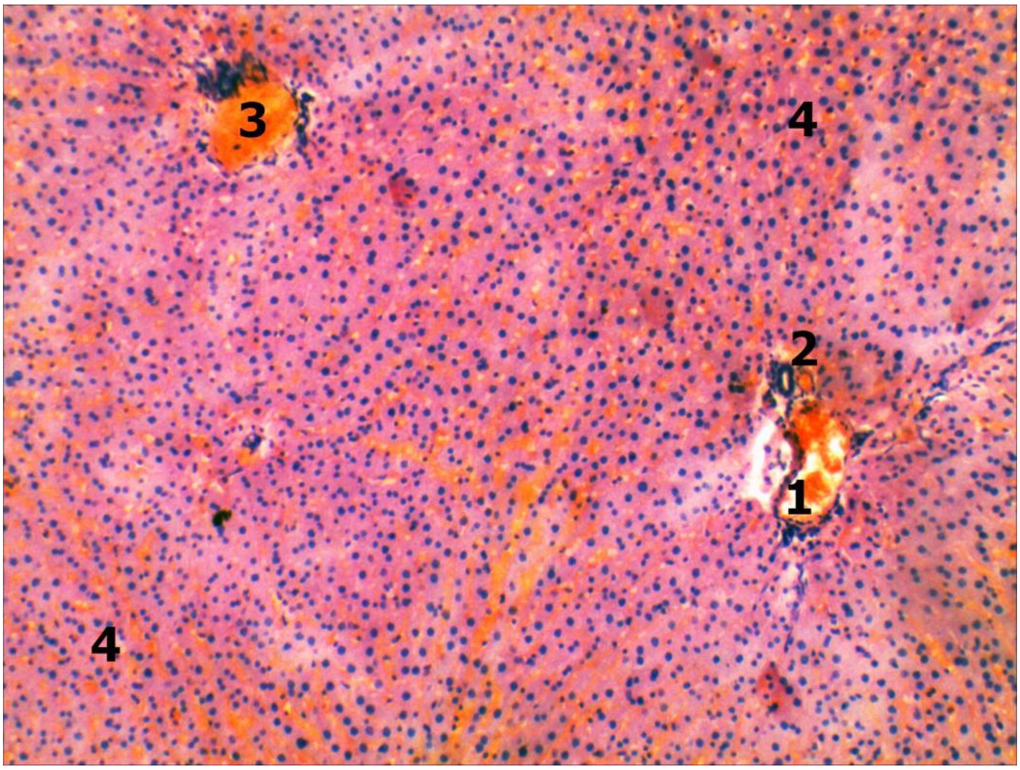
Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що при важкому ступені гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у печінці щурів виникають структурні зміни, основу яких складають розлади органного кровообігу, що проявляються у вигляді вираженого ворітно-венозного і печінково-венозного повнокров’я, звуження просвіту із зниженням пропускної здатності гілок печінкових артерій і які приводять до неоднакового ступеня кровонаповнення різних ділянок органа: ішемії перипортальних зон та гіперемії з капіляростазами інших ділянок. Результатом цього є різна морфофункціональна реакція гепатоцитів і їх ядер з відповідною зміною їх морфометричних параметрів.

Враховуючи те, що збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, насамперед, свідчить про підвищення функціоанльної активності клітини, а зменшення такого співвідношення вказує на її пригнічення можна прийти до висновку, що у зонах гіперемії, яка виникає внаслідок застійного капіляростазу, збільшення розмірів самих гепатоцитів і їх ядер йде пропорційно за рахунок підвищеної гідратації, причому функціональна активність клітин за ядерно-цитоплазматичним співвідношенням не зазнає суттєвих змін. На відміну від цього у зонах ішемії відбуваються процеси іншого характеру: внаслідок дегідратації зменшуються розміри гепатоцитів і їх ядер з одночасним зниженням їх функціональної активності, що підтверджується відчутним зниженням рівня ядерно-цитоплазматичних співвідношень [86, 90].

Це співзвучно із іншими проведеними у даному напрямку дослідженнями згідно з якими найбільш поширеною причиною смерті після передозування препаратів саліцилової кислоти вважається порушення кровообігу з розвитком серцево-легенева недостатності і набряку легень [6, 57]. Щодо функціонального стану печінки, то він при цьому змінюється неспецифічно і у його патогенезі саме і виділяють: зниження специфічної функції гепатоцитів на тлі порушення мікрогемодинаміки і секреції жовчі [7].

### 4.3 Особливості структурних змін у печінці та її кровоносному руслі при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що вже через 1 добу після дошлункового введення ацетилсаліцилової кислоти у структурних компонентах печінки щурів виникали певні морфофункціональні зміни, які розвивалися на тлі відчутних розладів органного кровообігу. Гемодинамічні порушення проявлялися у вигляді помірного печінково-венозного, досить вираженого ворітно-печінкового, а також частково і артеріального повнокров'я та капіляростазів (рис. 4.5).



*Умовні позначки:* 1 –повнокровна гілка ворітної вени, 2 – гілка печінкової артерії і жовчна протока, 3 – центральна вена, 4 – капіляростази.

Рисунок 4.5 – Гістологічний зріз печінки щура через 1 добу після дошлункового введення ацетилсаліцилової кислоти. Забарвлення гематоксиліном і еозином.×100

Стінки артерій виглядали потовщеними, а їх просвіт – звуженим. Ендотелій внутрішньої оболонки судин нерідко випинався у їх просвіт у вигляді «частоколу». Вени обох венозних систем, особливо ворітної, виглядали розширеними, у їх просвітах виявлялися скупчення еритроцитів.

При збереженні балкової структури тканини печінки в цілому, для самих гепатоцитів на даний термін спостереження характерними були явища гідропічної дистрофії із збільшення розмірів як ядер, так і самих клітин з одночасним просвітленням їх цитоплазми. При цьому площа поперечного перетину ядер набувала тенденції до зростання на 4,4 % ($p>0,05$) порівняно з контролем, а площа поперечного перетину самих клітин достовірно зростала на 13,8 % ($p<0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Морфометрична характеристика гепатоцитів щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою (M ± m)

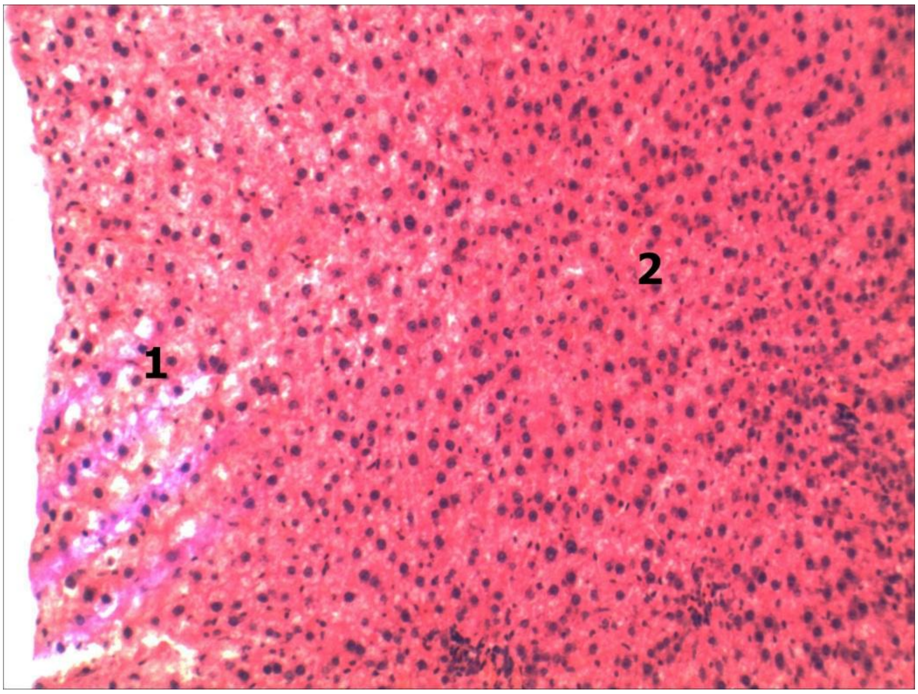
| Тривалість спостереження | Площа ядер гепатоцитів (мкм$^2$) | Площа гепатоцитів (мкм$^2$) | Площа перерізу цитоплазми гепатоцитів (мкм$^2$) | Ядерно-цитоплазматичні співвідношення (в %) |
|---|---|---|---|---|
| Контроль | 61,94 ± 3,07 | 314,83 ± 10,09 | 252,88 ± 10,42 | 24,33 ± 1,89 |
| 1 доба | 64,67 ± 2,40 | 358,45 ± 9,04* | 293,78 ± 9,23* | 21,50 ± 1,43 |
| 3 доби | 62,32 ± 2,35 | 325,56 ± 8,99 | 263,23 ± 7,39 | 21,17 ± 1,30 |
| 7 діб | 65,19 ± 2,87 | 351,40 ± 9,80 | 286,20 ± 9,47 | 20,83 ± 0,79 |
| 14 діб | 68,58 ± 3,06 | 369,44 ± 9,77* | 300,86 ± 10,05* | 21,67 ± 1,48 |
| 28 діб | 74,05 ± 3,06* | 378,41 ± 10,02* | 304,36 ± 8,50* | 21,67 ± 1,48 |
| Примітка. * – $p<0,05$. | | | | |

Тобто, збільшення площі перетину самої клітини відбувалося інтенсивніше, ніж її ядра, що підтверджувалося достовірним збільшенням площі перерізу цитоплазми гепатоцитів (на 16,2 % при $p<0,05$) і відповідною динамікою ядерно-цитоплазматичних співвідношень (тенденція до зменшення на 11,6 % при $p>0{,}05$) та було наслідком посиленої гідратації цитоплазми. Причому порівняно низький рівень ядерно-цитоплазматичних співвідношень зберігався протягом усіх термінів експерименту.

Через 3 доби експерименту відбувалася часткова компенсація виявлених попередньо змін з ознаками нормалізації органного кровотоку. Дещо знижувався тонус стінок артерій і артеріол, зменшувалися ознаки гіпергідратації гепатоцитів. Їх кількісні показники наближалися до рівня показників, що були зареєстровані у контрольних тварин. Однак, у просвіті як артерій, так і особливо вен (портальної і кавальної систем) продовжували зустрічатися різної величини скупчення еритроцитів.

Через 7 діб від початку експерименту характерним було відновлення і прогресування виявлених попередньо судинних реакцій, які полягали у повторному підвищенні тонусу артеріол і дрібних артерій, що відмічалися на тлі посилення кровонаповнення обох венозних систем. При цьому відновлювалися і наростали дистрофічні зміни у гепатоцитах (рис. 4.6). Це підтверджувалося як візуально (просвітлення цитоплазми гепатоцитів, зменшення інтенсивності забарвлення їх ядер), так і відновленням тенденції до зростання кількісних показників при одночасному зменшенні ядерно-цитоплазматичних співвідношень. Водночас можна було відмітити збільшення кількості двоядерних гепатоцитів, що може бути ознакою одночасного посилення регенераторних процесів. Вказані зміни були більш характерними для субкапсулярних зон печінки.

Через 14 діб від початку експерименту зміни, що були виявлені у 7-добовий термін, продовжували прогресивно наростати. Венозні кровоносні судинні русла продовжували залишатися розширеними і повнокровними. Внаслідок порушення венозного відтоку і застою крові у печінкових венах їх притоки набували звивистих контурів (рис. 4.7).

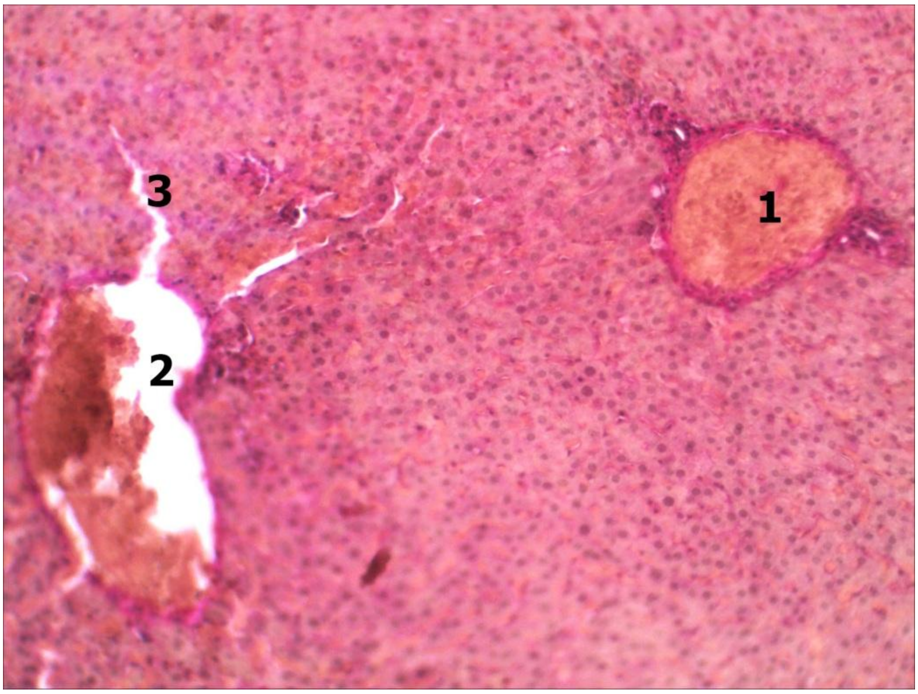


*Умовні позначки:* 1 – дистрофічні зміни гепатоцитів субкапсулярної зони (1), зона з відносно збереженою структурою гепатоцитів (2).

Рисунок 4.6 – Гістологічний зріз печінки щура після хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою тривалістю 7 діб. Забарвлення гематоксиліном і еозином.×140

Артерії зберігали підвищений тонус своїх стінок що в поєднанні з набряком ендотелію приводило до зниження їх пропускної здатності за рахунок звуження просвіту. Унаслідок порушення гемомікроциркуляції розвивався периваскулярний і інтерстиціальний набряк.

Зміни зі сторони гепатоцитів у цей термін спостереження полягали у подальшому прогресуванні дистрофічних процесів. Причому, якщо для центральних відділів часточок була більш характерною гідропічна дистрофія з характерною вакуолізацією цитоплазми, то для периферичних більш притаманною була зерниста дистрофія з відповідними змінами у цитоплазмі у вигляді помутніння і наявності уній зернистих вкраплень.

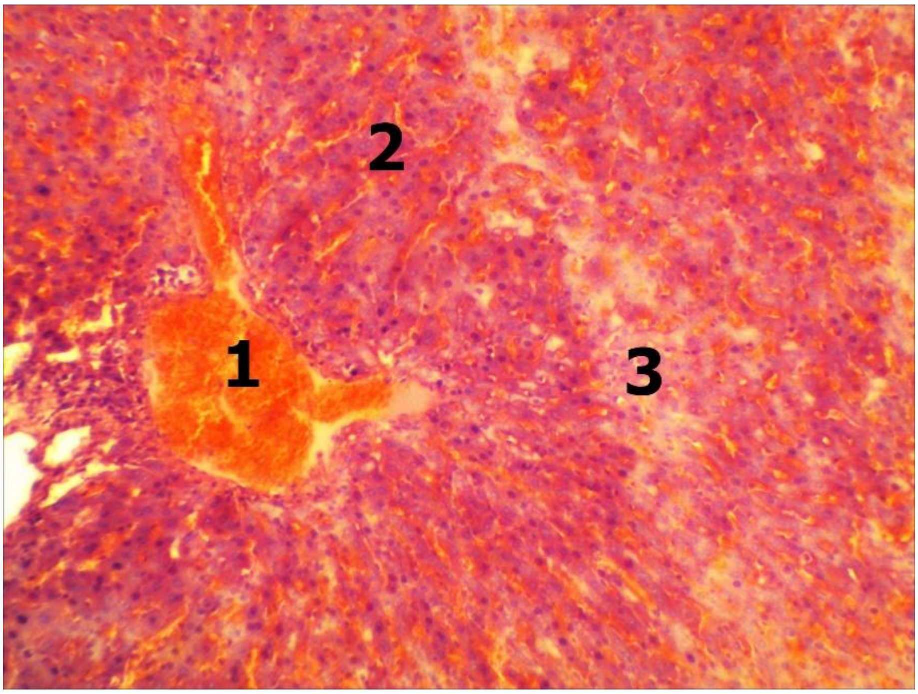


*Умовні позначки:* 1 – повнокровна гілка ворітної вени, 2 – розширений просвіт гілки печінкової вени, 3 – звивиста притока печінкової вени.

Рисунок 4.7 – Гістологічний зріз печінки щура після хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою тривалістю 14 діб. Забарвлення гематоксиліном і еозином.×140.

Аналіз кількісних показників свідчив про подальше наростання площі гепатоцитів і їх ядер. Причому, зростання площі гепатоцитів на 17,3 % і цитоплазми на 19,0 % порівняно з контролем було вже достовірним (в обох випадках $p<0,05$) при одночасній тенденції до зростання площі їх ядер на 10,7 % ($p>0,05$). В окремих місцях довкола портальних трактів формувалися поліморфноклітинні інфільтрати.

28-денний термін спостереження характеризувався подальшим прогресуванням ознак, які характерні для розладів органної гемодинаміки застійного характеру. Вени обох систем (портальної і кавальної) залишалися виражено повнокровними. Підвищувався тонус, збільшувалася товщина стінок і знижувалася пропускна здатність внутрішньоорганних артерій. В усіх полях зору фіксувалися виражені капіляростази. Розширювалися зони клітин із ознаками зернистої дистрофії, які переходили у поля з дискомплектацією печінкових балок, порушенням міжклітинних меж, гомогенізацією цитоплазми і деструкцією ядер гепатоцитів (рис. 4.8).



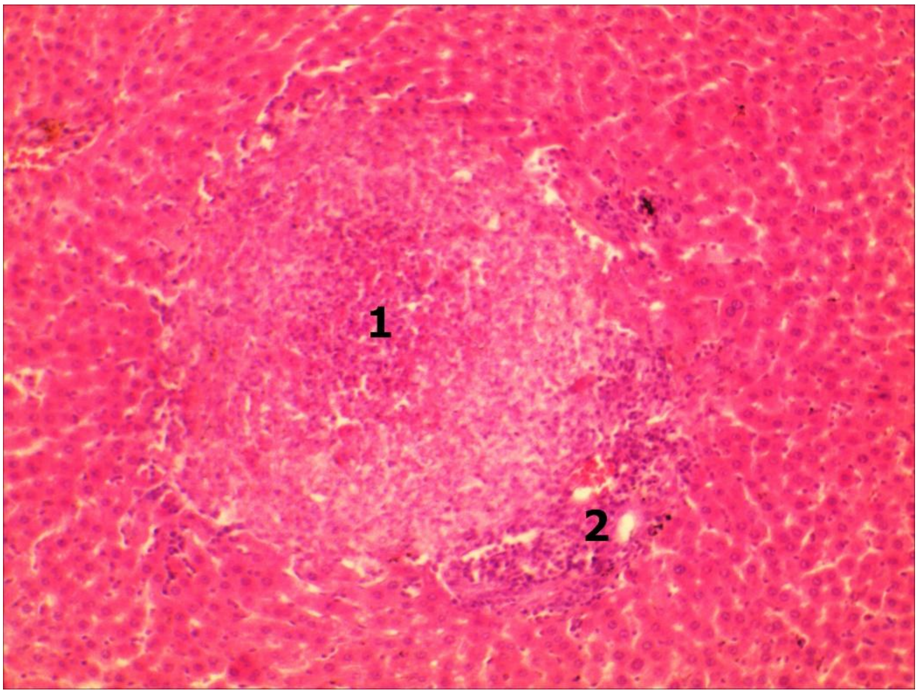
*Умовні позначки:* 1 – гілка печінкової вени, 2 – капіляростази, 3 – дистрофічні зміни із просвітленням і гомогенізацією цитоплазми гепатоцитів.

Рисунок 4.8 – Гістологічний зріз печінки щура після хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою тривалістю 28 діб. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×100

Посилення набряку гепатоцитів підтверджувалося подальшим наростанням рівнів їх кількісних характеристик. Так, достовірно наростала площа поперечного перерізу як самих гепатоцитів, так і їх ядер. При цьому площа гепатоцитів зростала на 20,2 %, їх ядер – на 19,5 % і цитоплазми – на 20,3 % (в усіх випадках $p<0,05$).

Водночас, на даний термін спостереження в перипортальних зонах і в інтерстиції виявлялися ознаки периваскулярного та інтерстиціального фіброзу, які могли бути наслідком, як ішемії, так і результатом плазматичного просочування тканин внаслідок їх набряку у попередні терміни.

Нерідко можна було спостерігати значно розширені за рахунок заповнення їх просвіту тромбами гілки ворітної вени, що супроводжувалося деформацією інших трубчастих елементів Глісонової тріади (рис. 4.9).



*Умовні позначки:* 1 – тромб у просвіті гілки ворітної вени, 2 – деформовані гілка печінкової артерії і жовчні судини.

Рисунок 4.9 – Гістологічний зріз печінки щура після хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою тривалістю 28 діб. Забарвлення гематоксиліном і еозином. ×140

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою приводить до виражених розладів органного кровообігу у печінці, які проявляються у вигляді застійного венозного як портального, так і кавального повнокров’я з рефлекторним зниженням пропускної здатності артеріального відділу кровоносного русла органу внаслідок підвищення тонусу стінок і звуження просвіту гілок печінкової артерії. Тривалий венозний застій і рефлекторна вазоконстрикція веде до сповільнення органного кровотоку, ішемії тканин, що може бути причиною розвитку та прогресування функціональних і дистрофічних змін в структурних компонентах паренхіми органу як морфологічного підґрунтя печінкової недостатності.

### 4.4 Особливості структурних змін у печінці та її кровоносному руслі при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою за даними рентгенангіографії

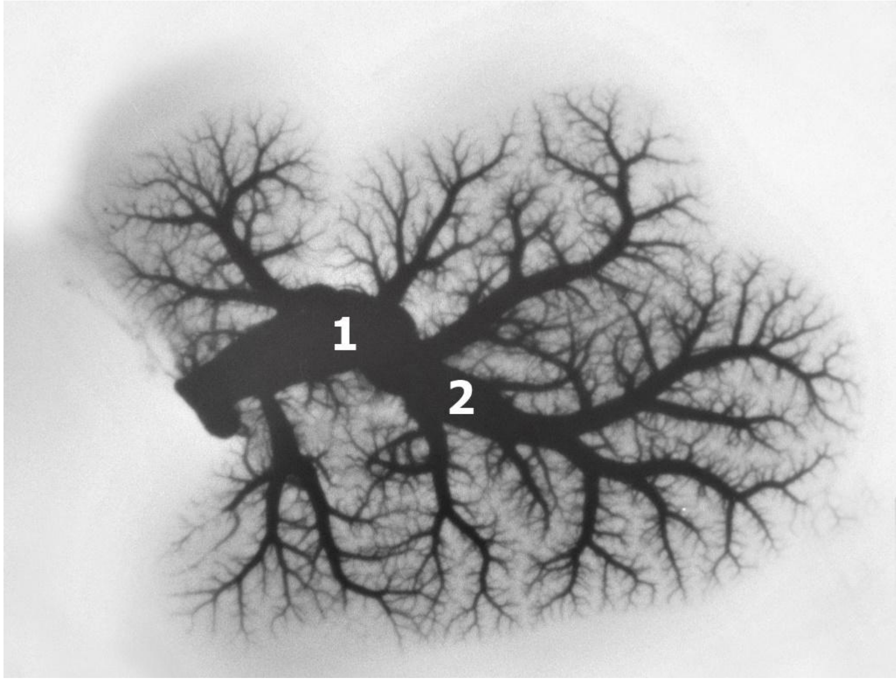
При моделюванні важкого ступеня токсичності у першу добу експерименту гинули всі тварини. При цьому на їх контрастних рентгенангіограмах спостерігалися значні зміни ангіоархітектоніки вен печінки. Вони проявлялися вираженим розширенням просвіту вен усіх контрастованих порядків, що візуально підтверджувалося посиленням судинного рисунка за рахунок більш глибокого контрастування дрібних гілок, а також результатами їх кількісного аналізу (табл. 4.3; рис. 4.10).

За даними морфометрії рентгенангіограм було встановлено, що при гострому отруєнні важкого ступеня зростала більшість кількісних параметрів досліджуваних порядків судин. Зокрема набувала тенденції до збільшення довжина венозного колектора печінки (на 8,8 %) при цьому достовірно збільшувалися його ширина (на 29,3 %) і відповідно площа (на 37,5 %), (в обох випадках $p<0,05$).

Достовірно збільшувалися також діаметр вени лівої частки (на 15,9 %) і діаметри інших часткових вен, тобто судин 3-го порядку (на 16,5 %), (в обох випадках $p<0,05$). Набували тенденції до збільшення і діаметри вен 2-го та 1-го порядків.

Таблиця 4.3 – Морфометрична характеристика вен печінки при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою (M ± m)

| | | Параметр | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Довжина колектора (мм) | Ширина колектора (мм) | Площа колектора (мм)$^2$ | D вени лівої частки (мм) | L/D лівої частки | Діаметр вен 3-го порядку (мм) | $L/D_3$ | Діаметр вен 2-го порядку (мм) | $L/D_2$ | Діаметр вен 1-го порядку (мм) | $L/D_1$ | $\varphi^o_3$ | $\varphi^o_2$ | $\varphi^o_1$ |
| Інтакні тварини | | 19,00 ± 0,97 | 6,83 ± 0,43 | 122,50 ± 4,21 | 2,32 ± 0,11 | 3,14 ± 0,16 | 1,76 ± 0,06 | 2,91 ± 0,28 | 0,91 ± 0,06 | 3,05 ± 0,10 | 0,75 ± 0,06 | 3,38 ± 0,10 | 49,67 ± 1,35 | 64,83 ± 1,34 | 80,83 ± 1,43 |
| Гостре отруєння | | 20,67 ± 0,79 | 8,83 ± 0,43* | 168,50 ± 4,01* | 2,69 ± 0,07* | 3,03 ± 0,14 | 2,05 ± 0,06* | 2,83 ± 0,20 | 0,98 ± 0,04 | 2,95 ± 0,04 | 0,82 ± 0,10 | 3,19 ± 0,13 | 51,33 ± 1,07 | 69,83 ± 1,12* | 91,33 ± 2,05* |
| Хронічне отруєння | 1 доба | 19,83 ± 0,67 | 8,33 ± 0,30* | 148,83 ± 4,46* | 2,51 ± 0,07 | 3,11 ± 0,09 | 1,94 ± 0,07 | 2,88 ± 0,15 | 0,94 ± 0,04 | 3,03 ± 0,09 | 0,78 ± 0,07 | 3,33 ± 0,12 | 51,00 ± 1,03 | 65,50 ± 1,67 | 88,67 ± 1,70* |
| | 3 доби | 19,33 ± 0,70 | 7,67 ± 0,47 | 134,33 ± 4,77 | 2,41 ± 0,05 | 3,11 ± 0,07 | 1,85 ± 0,05 | 2,95 ± 0,25 | 0,90 ± 0,05 | 3,08 ± 0,08 | 0,77 ± 0,07 | 3,37 ± 0,13 | 50,83 ± 1,69 | 63,67 ± 1,62 | 82,33 ± 2,72 |
| | 7 діб | 19,17 ± 0,84 | 7,17 ± 0,67 | 131,17 ± 4,40 | 2,38 ± 0,06 | 3,05 ± 0,13 | 1,81 ± 0,05 | 2,83 ± 0,27 | 0,92 ± 0,07 | 3,03 ± 0,11 | 0,78 ± 0,07 | 3,29 ± 0,13 | 49,83 ± 1,73 | 64,00 ± 1,37 | 81,67 ± 2,24 |
| | 14 діб | 19,83 ± 0,85 | 8,17 ± 0,57 | 141,93 ± 4,81* | 2,58 ± 0,05 | 2,94 ± 0,21 | 1,97 ± 0,07 | 2,85 ± 0,14 | 0,94 ± 0,07 | 2,99 ± 0,12 | 0,80 ± 0,05 | 3,22 ± 0,17 | 51,00 ± 1,59 | 67,83 ± 1,77 | 90,17 ± 1,43* |
| | 28 діб | 20,33 0,79 | 8,67 0,47* | 159,67 5,59* | 2,65 0,04* | 2,82 0,18 | 2,01 0,06* | 2,80 0,14 | 0,96 0,06 | 2,95 0,10 | 0,82 0,07 | 3,13 0,07 | 52,33 1,44 | 70,83 1,23* | 91,67 1,01* |
| Примітка. * – $p<0,05$. | | | | | | | | | | | | | | | |



*Умовні позначки:* 1 – венозний колектор печінки, 2 – вена лівої частки печінки.

Рисунок 4.10 – Вени печінки при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. Фото з рентгенангіограми

При цьому довжино-діаметральні співвідношення, навпаки, мали тенденцію до зменшення, що може бути свідченням того, що збільшення діаметрів судин відбувалося значно інтенсивніше, ніж збільшення довжини їх відповідних сегментів. Відмічалося також і збільшення величини кутів злиття вен з формуванням магістралей наступних порядків. При цьому достовірно наростала величина кутів злиття вен 1-го і 2-го порядків (на 13,0 % і 7,7 % відповідно при $p<0,05$). Така ж тенденція була характерною і для вен 3-го порядку (приріст величини кута злиття на 3,3 % при $p>0,05$). Всі ці отримані дані свідчать про збільшення ємності печінково-венозного русла, яке було результатом застійного венозного повнокров’я при порушенні відтоку крові від печінки під впливом токсичної дози ацетилсаліцилової кислоти.

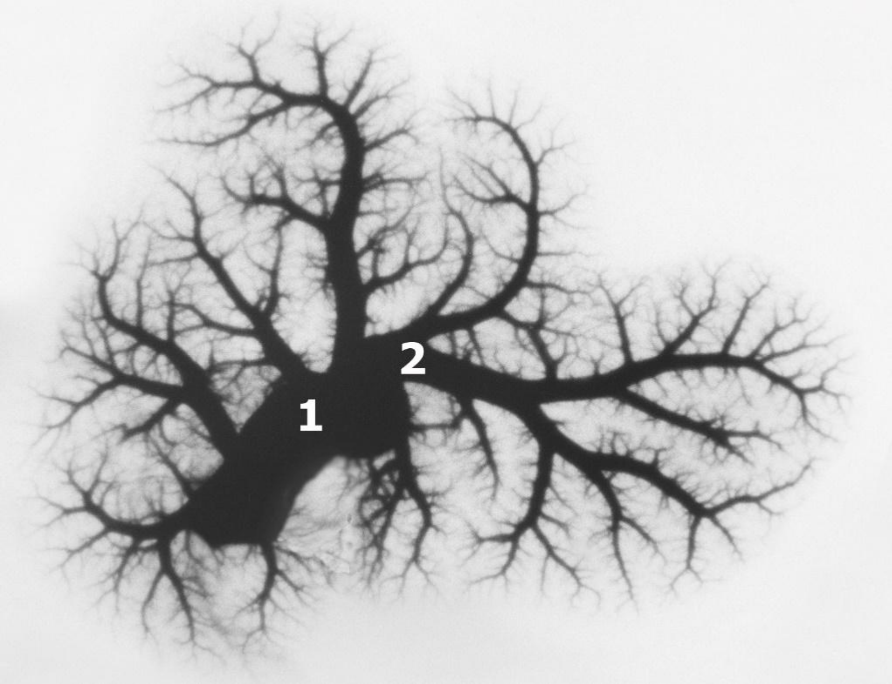
При моделюванні хронічної інтоксикації ацетилсаліциловою кислотою характер змін у венозному відділі кровоносного русла печінки експериментальних тварин був подібним до таких, які реєструвалися при гострому отруєнні. Хоча ступінь їх був менш вираженим, а перебіг мав особливості у часовому вимірі.

Так, через 1 добу експерименту також набувала тенденції до збільшення довжина венозного колектора печінки, але лише на 4,4 % хоча приріст його ширини і площі ще також був достовірним і складав 21,9 % і 21,5 % відповідно (в обох випадках $p<0,05$).

Спостерігалась тенденція до збільшення діаметра вени лівої частки (приріст на 8,2 %), так і діаметрів інших часткових вен, тобто судин 3-го порядку (приріст на 10,2 %), а також і діаметрів вен 2-го та 1-го порядків (в усіх випадках $p>0,05$). Тобто, характер змін був таким, як і при гострому отруєнні, але їх інтенсивність була значно меншою (рис. 4.11). Це ж торкалося й інтенсивності динаміки довжинно-діаметральних співвідношень, а також величини кутів злиття вен 2-го і 3-го порядків. При цьому, однак, збільшення величини кутів злиття вен 1-го порядку було достовірним і складало 9,7 % (при $p<0,05$).

Період від 3-х до 7-и діб експериментального спостереження характеризувався частковим відновленням рівня кількісних показників контрастних рентгенангіограм з їх наближенням до контрольних цифр і відносною стабілізацією.

Однак, вже на 14-ту добу експерименту спостерігалося повторне відновлення динаміки показників, яка реєструвалася через 1 добу спостереження. Хоча на цей термін достовірно порівняно з контрольними тваринами зростали лише площа венозного колектора печінки (на 15,9 %) і величина кутів злиття вен 1-го досліджуваного порядку (на 11,5 %), (в обох випадках р<0,05).



*Умовні позначки:* 1 – венозний колектор печінки, 2 – вена лівої частки печінки.

Рисунок 4.11 – Вени печінки через 1 добу хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Фото з рентгенангіограми

Через 28 діб від початку експерименту реєструвалося подальше прогресування змін, як візуально, так і за їх кількісними показниками на контрастних рентгенангіограмах (рис. 4.12). Довжина венозного колектора печінки вже перевищувала контрольні цифри на 7,0 % (р>0,05), а його ширина і площа – на 26,9 % і 30,3 % відповідно (в обох випадках р<0,05).

Достовірно збільшувалися також діаметр вени лівої частки і діаметри інших часткових вен, тобто судин 3-го порядку (в обох випадках на 14,2 % при

$p<0,05$). Відновлювалася тенденція до збільшення діаметрів вен 2-го та 1-го порядків. Відмічалося також і збільшення величини кутів злиття вен з формуванням магістралей наступних порядків. При цьому достовірно наростала величина кутів злиття вже не лише вен 1-го, а і 2-го порядків (на 13,4 % і 9,2 % відповідно при $p<0,05$).

*Умовні позначки:* 1 – венозний колектор печінки, 2 – вена лівої частки печінки.

Рисунок 4.12. – Вени печінки через 28 діб хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Фото з рентгенангіограми

Таким чином, отримані в результаті проведеного експерименту дані свідчать про те, що при отруєнні ацетилсаліциловою кислотою у венозному руслі печінки виникають морфологічні зміни, які є характерними проявами венозного застою і венозної недостатності і які можуть бути однією із морфогенетичних складових дистрофічно-деструктивних змін у печінці з розвитком печінкової недостатності. Найбільш виражені зміни виникають при гострому отруєнні великими дозами. При хронічному отруєнні зміни дещо менш виражені і у своєму перебігу мають декілька етапів: раннє ураження (1доба), період відносної компенсації і стабілізації (3-7 доба) і період відновлення прогресування (14-28 доба).

*Висновки.*

1. Гостре отруєння великими дозами ацетилсаліцилової кислоти приводить до суттєвого наростання рівня ацидозу з одночасним відчутним зниженням в’язкості крові, які можуть бути важливими ланками патогенезу розвитку несумісних з життям розладів гемодинаміки.

2. Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою також приводить до поступового розвитку ацидозу, ступінь якого менш виражений, ніж при гострому отруєнні і впливає на динаміку в’язкості крові.

3. При важкому ступені гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у печінці щурів виникають структурні зміни в основі механізму розвитку яких лежать розлади органного кровообігу. Розлади органного кровообігу приводять до неоднакового ступеня кровонаповнення різних ділянок органа: ішемії перипортальних зон із дегідратацією та зниженням функціональної активності гепатоцитів та гіперемії з капіляростазами інших ділянок з ознаками гідропічної дистрофії печінкових клітин.

5. Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою також приводить до застійних розладів органної гемодинаміки печінки. На венозний застій артеріальний відділ кровоносного русла печінки реагує підвищенням тонусу стінок артерій і зниженням їх пропускної здатності.

7. Внаслідок тривалого венозного застою і вазоконстрикції інтраорганних

печінкових артерій розвивається ішемія органу, яка приводить до дистрофічних змін у структурних компонентах паренхіми.

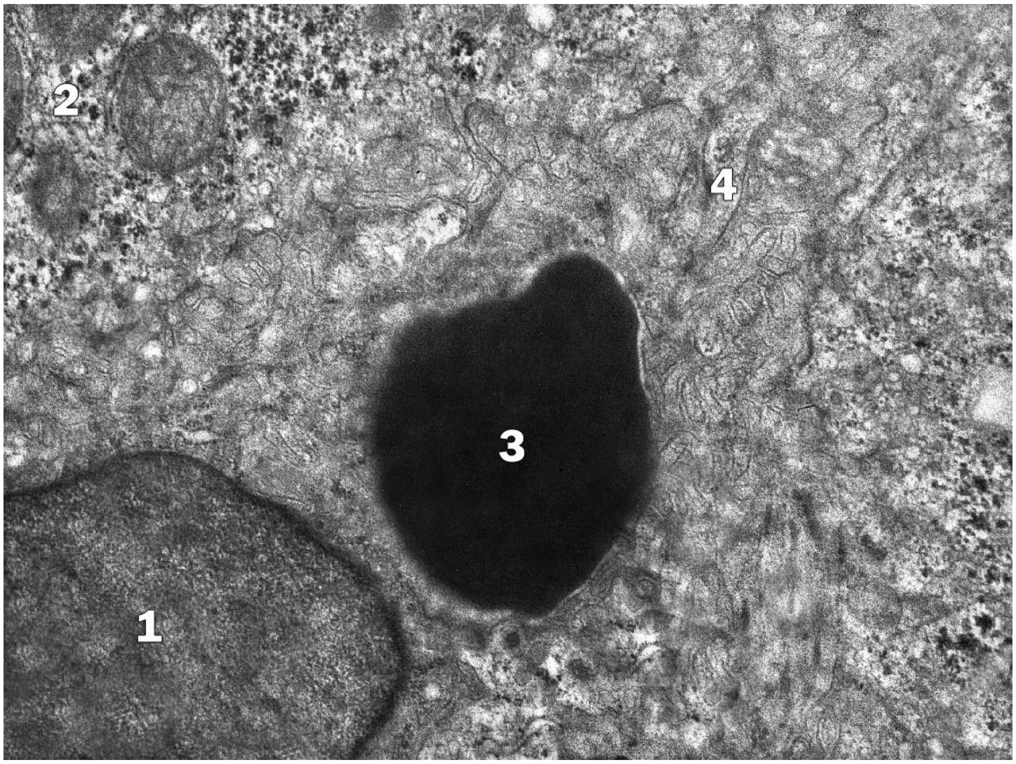
8. Найбільші структурні зміни виникають при гострому отруєнні великими дозами ацетилсаліцилової кислоти. При хронічному отруєнні зміни дещо менш виражені і у своєму перебігу проходять у декілька етапів: раннє ураження (1доба), період відносної компенсації і стабілізації (3-7 доба) і період відновлення прогресування (14-28 доба).

Результати даного розділу опубліковані у наукових працях автора [162, 180, 181, 183, 184, 185].

# РОЗДІЛ 5

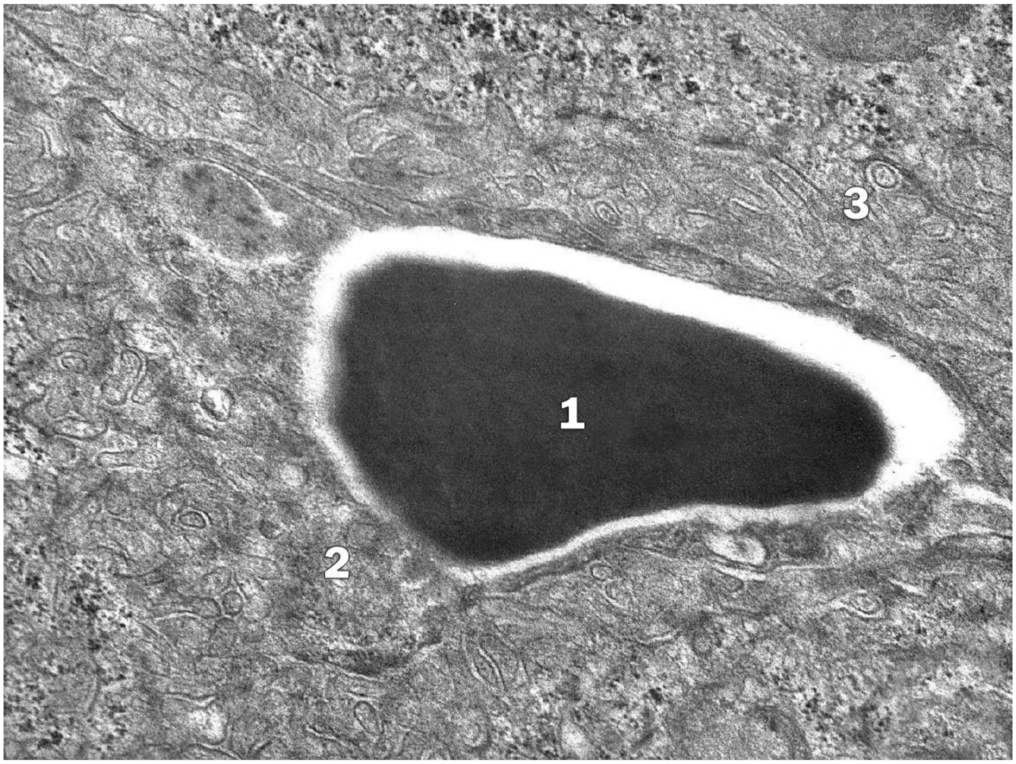
# ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН У ПЕЧІНЦІ ТА ЇЇ КРОВОНОСНОМУ РУСЛІ ПРИ ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ ОТРУЄННІ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ НА УЛЬТРАСТРУКТУРНОМУ РІВНІ

При гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою вже протягом 1-ї доби в гепатоцитах печінки щурів реєструвалися глибокі морфологічні зміни, які розвивалися на тлі суттєвих порушень гемомікроциркуляції. Останні проявлялися значним звуженням просвіту синусоїдних капілярів внаслідок набряку і розширення у результаті цього просторів Діссе (рис. 5.1 і 5.2).



*Умовні позначки:* 1 – ядро гепатоцита, 2 – мітохондрії, 3 – еритроцит, 4 – простір Діссе.

Рисунок 5.1 – Ультраструктурна організація синусоїдного капіляра щура за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. $^{x}$ 17000

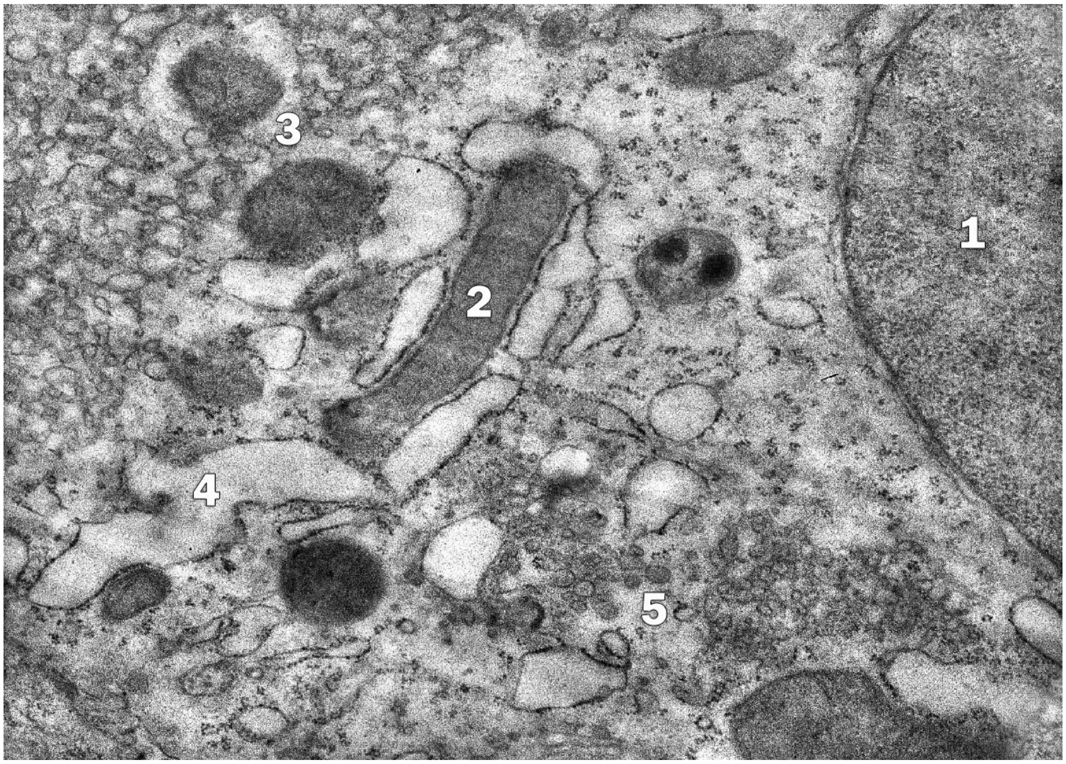


*Умовні позначки:* 1 – еритроцит, 2 – ендотеліоцит, 3 – простір Діссе.

Рисунок 5.2 – Ультраструктурна організація синусоїдного капіляра щура за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. $^{x}$ 17000

Просвіт синусоїда по діаметру відповідав розмірам лише одного еритроцита, який тісно дотикався до стінки мікросудини. Така структурна реорганізація просторів Діссе приводила до потоншення ендотеліоцитів, особливо їх периферичних частин внаслідок сплющення під дією тиску. В самих ендотеліоцитах відмічалося просвітлення цитоплазми з одночасним зменшенням кількості органел. Поряд з цим нерідко можна було спостерігати агрегацію і сладж еритроцитів, які складалися у вигляді «монетних стовпчиків».

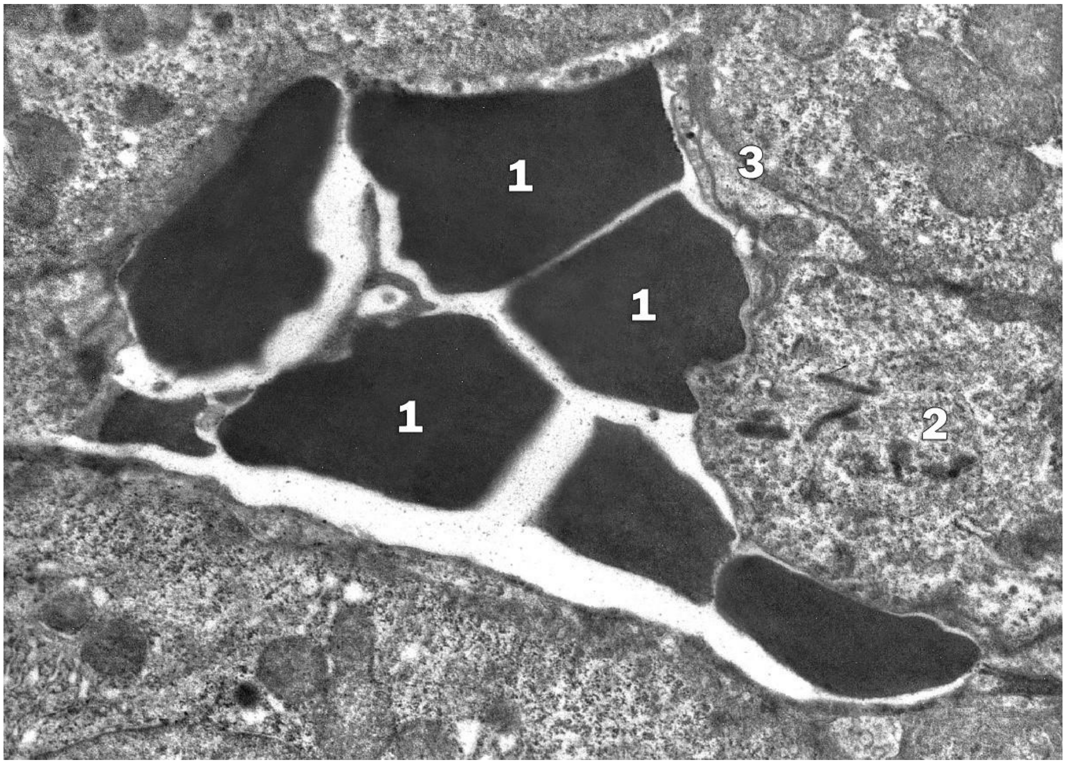
Такі гемодинамічні зрушення приводили до досить глибоких деструктивних змін у гепатоцитах. Збільшення розмірів ядер свідчило про посилення функціональної активності клітин печінкової паренхіми. При цьому каріолема набувала нерівномірних контурів, у ній формувалися мікропори. У цитоплазмі спотерігалися поліморфні зміни мітохондрій: одні збільшувалися у розмірах і набували видовженої форми з візуалізованими кристами, інші, навпаки, підлягали деструктивним змінам із дезорганізацією крист та вакуолізацією на їх місці цитоплазми. Топографічно мітохондрії були досить чітко прив'язані до цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки (рис. 5.3). Самі цистерни виглядали досить розширеними і збільшеними у розмірах, що характерно для токсичного ураження гепатоцитів. Місцями в цитоплазмі виявлялися скупчення глікогену, а також поодинокі полігональної форми ліпідні включення.



*Умовні позначки:* 1 – ядро гепатоцита, 2 – збільшена і видовжена мітохондрія, 3 – мітохондрії з деструкцією крист, 4 – розширені цистерни ендоплазматичного ретикулуму, 5 – гранули глікогену.

Рисунок 5.3 – Ультраструктурна організація гепатоцита щура за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. $^{x}$ 19000

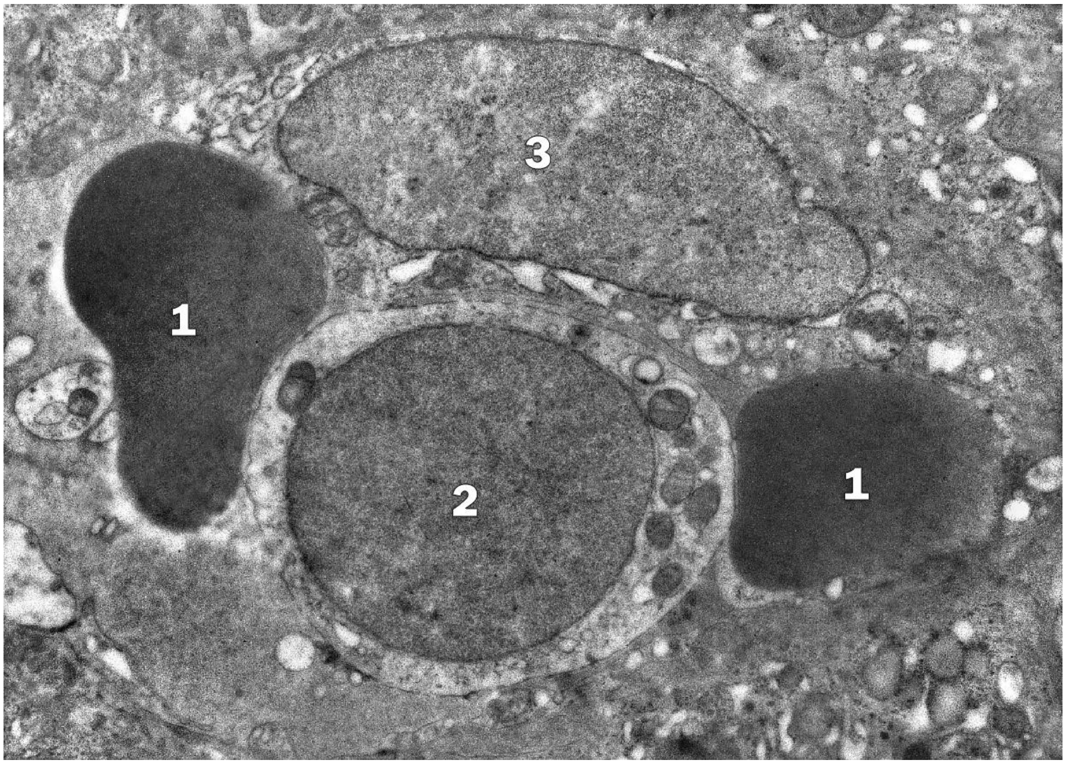
За умов хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою субмікроскопічні зміни в структурних компонентах тканини печінки були подібними до таких, що виявлялися при гострому отруєнні, будучи водночас порівняно менш вираженими та із своєрідною динамікою у часі. Зокрема, через 1-у добу після початку введення ацетилсаліцилової кислоти у капілярному руслі печінки також спостерігалися виражені ознаки порушення гемомікроциркуляції застійного характеру з їх відповідним впливом на морфофункціональний стан печінкових клітин. Діаметр синусоїдних капілярів порівняно із контрольними тваринами, а також на відміну від тварин після гострого отруєння помітно зростав за рахунок розширення наповнюючими їх форменими елементами, зокрема еритроцитами, які у результаті сладжу формували цілі групи у вигляді «монетних стовпчиків» (рис. 5.4).



*Умовні познаки:* 1 – Еритроцити у просвіті синусоїдного капіляра, 2 – біляядерна зона ендотеліоцита, 3 – периферична частина ендотеліоцита.

Рисунок 5.4 – Електронограма синусоїдного капіляра печінки щура через 1 добу при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 9 000

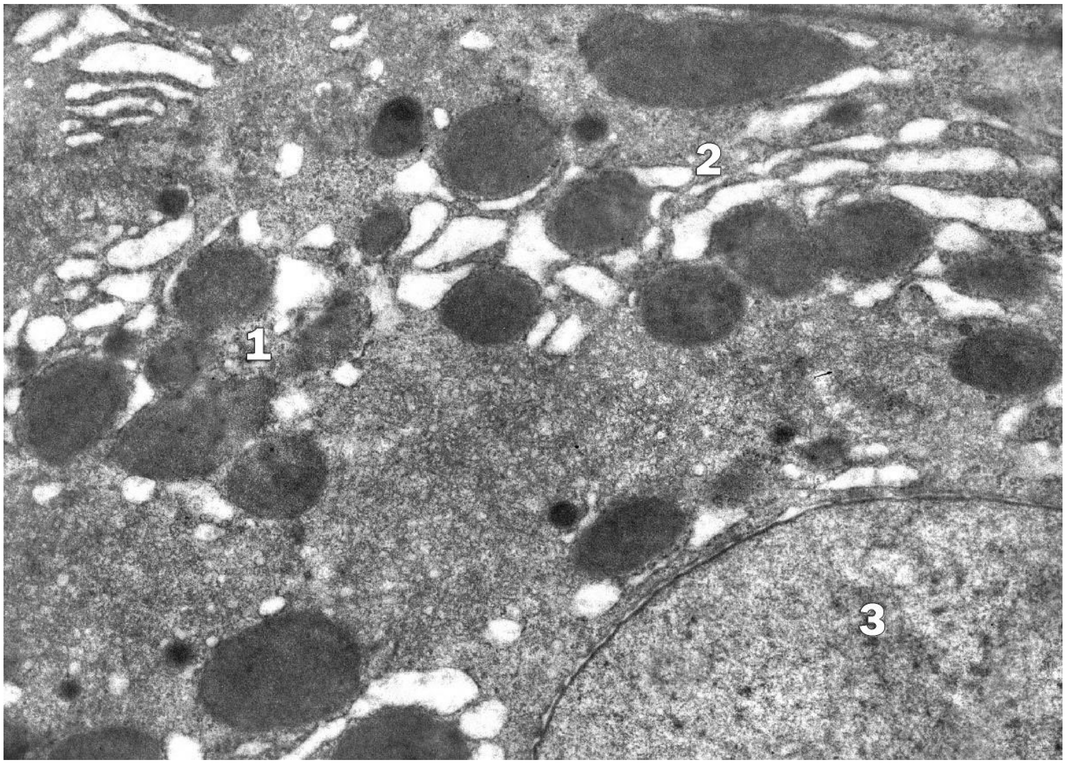
Крім еритроцитів у просвіті гемокапілярів нерідко можна було спостерігати наявність інших, ядровмісних клітин крові, зокрема лімфоцитів, що може бути свідченням прояву запальної реакції (рис. 5.5). При цьому ендотеліоцити стінки гемокапілярів нерівномірно змінювалися: їх біляядерна зона потовщувалася, а периферійні частини ставали потоншеними і видовженими. Цитоплазма ендотеліальних клітин просвітлювалася, а їх ядра набували овальної форми з нерівними контурами і чіткою маргінацією хроматину. У біляядерній зоні зменшувалася кількість органел.



*Умовні позначки:* 1 – еритроцити і 2 – лімфоцит у просвіті синусоїдного капіляра, 3 – ядро ендотеліоцита.

Рисунок 5.5 – Електронограма синусоїдного капіляра печінки щура через 1 добу при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 12 000

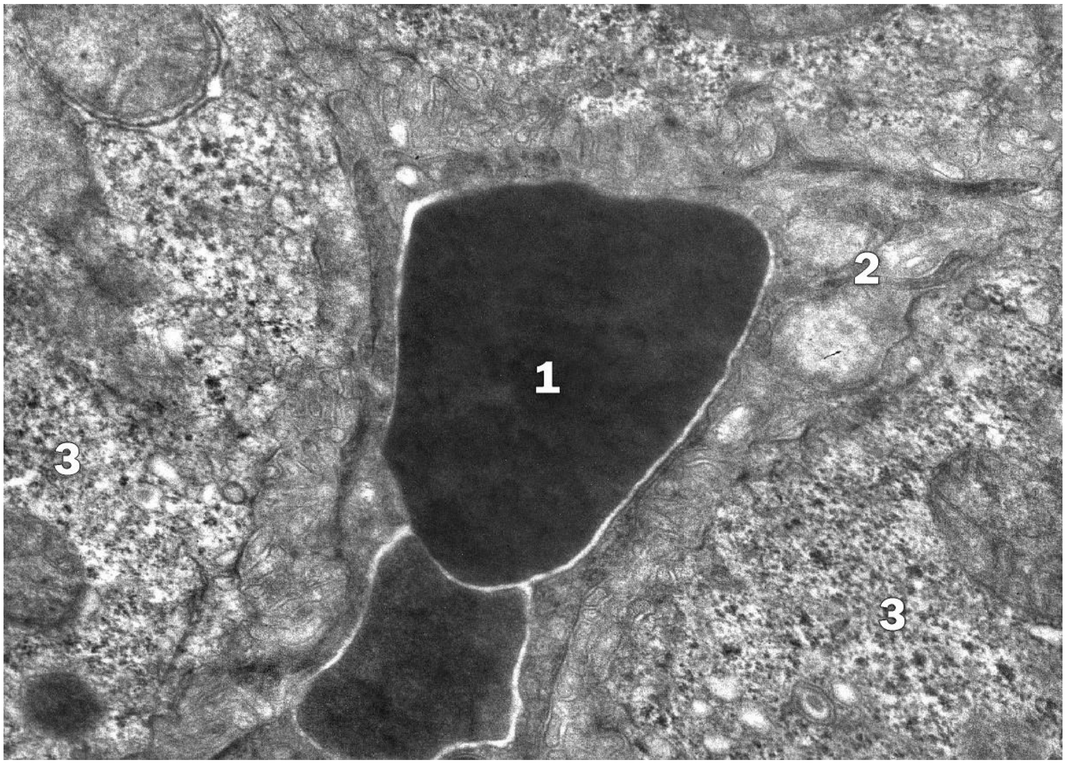
Такі гемодинамічні зрушення мали свій відповідний вплив на морфофункціональний стан гепатоцитів. В останніх у результаті порушення їх трофіки виявлялися виражені дистрофічні зміни. Вони полягали у диструкції крист мітохондрій і гомогенізації їх матриксу. Кількість рибосом значно зменшувалася, у результаті чого ендоплазматична сітка втрачала свою гранулярну структуру. При цьому цистерни ендоплазматичної сітки виглядали досить розширеними (рис. 5.6). У цитоплазмі значно зменшувався вміст гранул глікогену, виявлялися поодинокі ліпосоми. Ядра таких клітин були збільшеними у розмірах і містили просвітлену каріоплазму. У каріоплазмі дифузно розсіювалися дрібні зерня хроматину.



*Умовні позначки:* 1 – мітохондрії, 2 – цистерни ендоплазматичної сітки, 3 – ядро гепатоцита.

Рисунок 5.6 – Електронограма гепатоцита щура через 1 добу при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. x 19 000

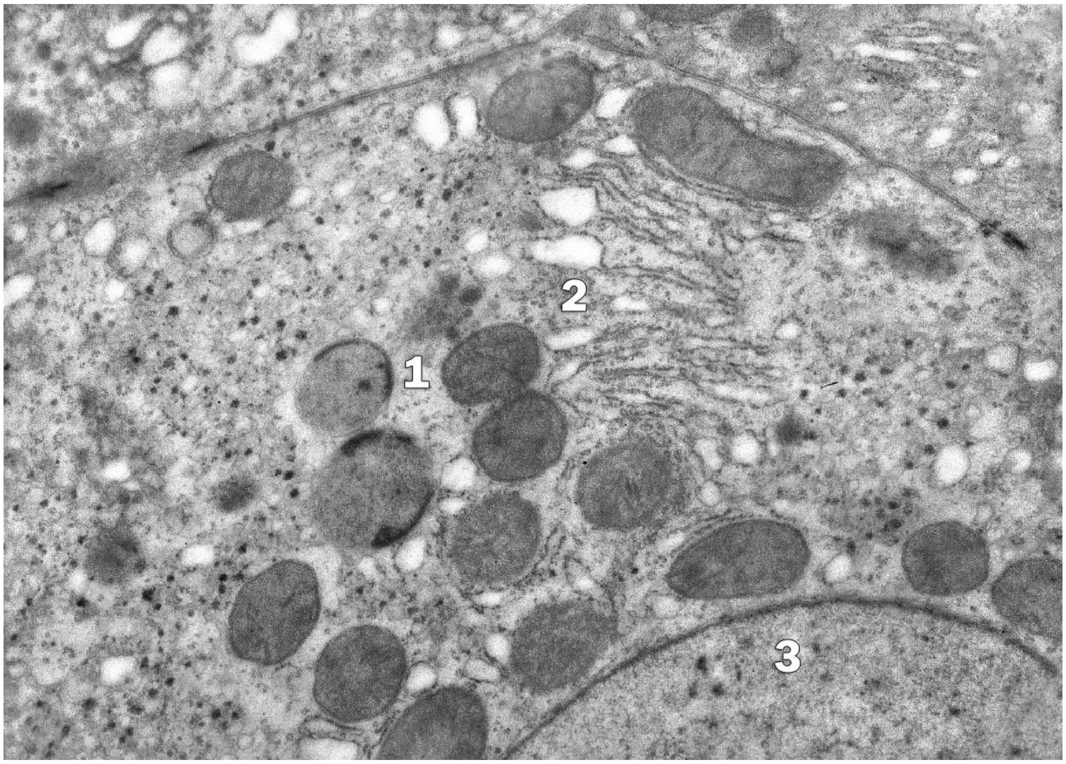
Через 3 доби експерименту з хронічним отруєнням щурів ацетилсаліциловою кислотою спостерігалося часткове відновлення ультраструктури як мікросудинного кровоносного русла печінки, так і структурних компонентів її паренхіми. У просвіті синусоїдних гемокапілярів ще спостерігалися прояви сладжу еритроцитів, однак, вони вже не були такими масивними, як у одноденний термін. Разом з тим, сам просвіт мікросудин виглядав порівняно дещо звуженим, а простори Діссе довкола них – розширеними (рис. 5.7). Щодо ендотеліоцитів, то їх цитоплазма виглядала дещо просвітленою за рахунок набухання. У цитоплазмі збільшувалася кількість органел, які традиційно займали переважно біляядерну позицію.



*Умовні позначки:* 1 – еритроцити, 2 – простори Діссе, 3 – гепатоцит.

Рисунок 5.7 – Електронограма синусоїдного капіляра щура через 3 доби при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 12 000

При цьому позитивні зрушення відмічалися і у самих гепатоцитах. У їх мітохондріях можна вже біло розрізняти часткове відновлення структури крист. Форма мітохондрій була переважно округло-овальною, хоча іноді можна було спостерігати і органели видовженої сигароподібної форми. Значно звужувалися просвіти цистерн ендоплазматичного ретикулуму, а його мембрани набували зернистості (рис. 5.8).

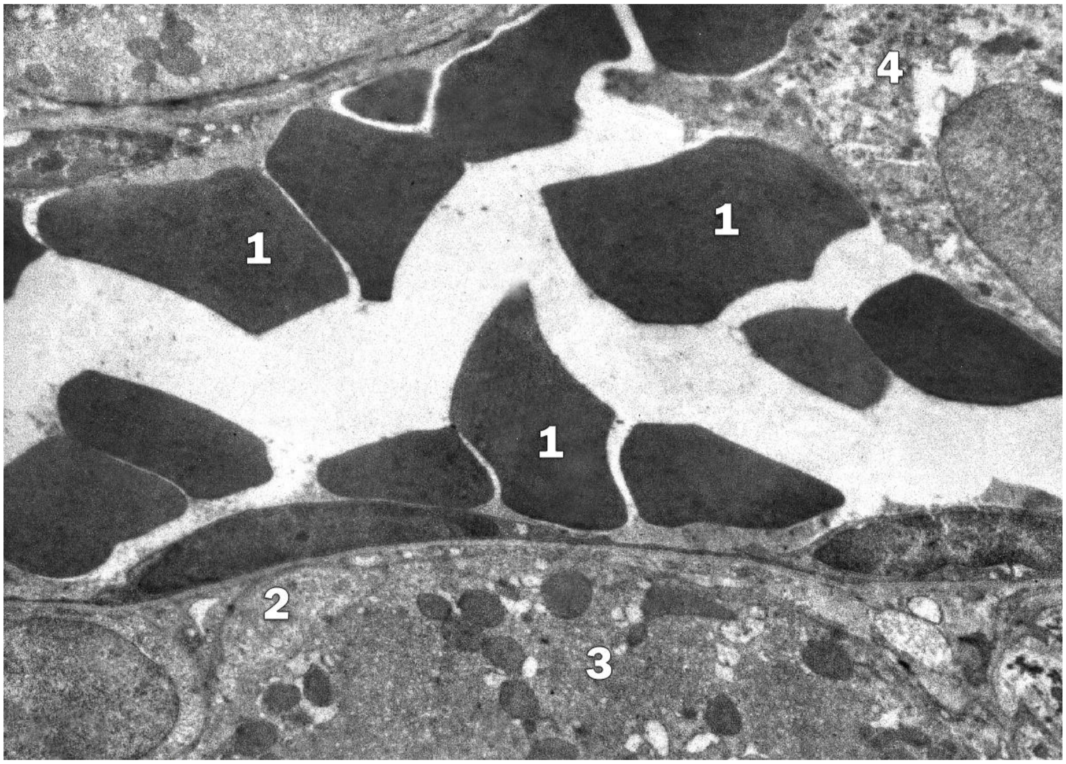


*Умовні позначки:* 1 – мітохондрії, 2 – ендоплазматична сітка, 3 – ядро гепатоцита.

Рисунок 5.8 – Електронограма гепатоцита щура через 3 доби при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 19 000

У цитоплазмі помітно збільшувалася кількість гранул глікогену. Ядра гепатоцитів зберігали округлу форму, їх каріолема була рівномірною. У каріоплазмі відмічалася незначна конденсація гранул хроматину переважно з білякаролемною локалізацією. Між самими гепатоцитами відмічалися досить щільні контакти лінійної форми, що надавало їм полігонального вигляду.

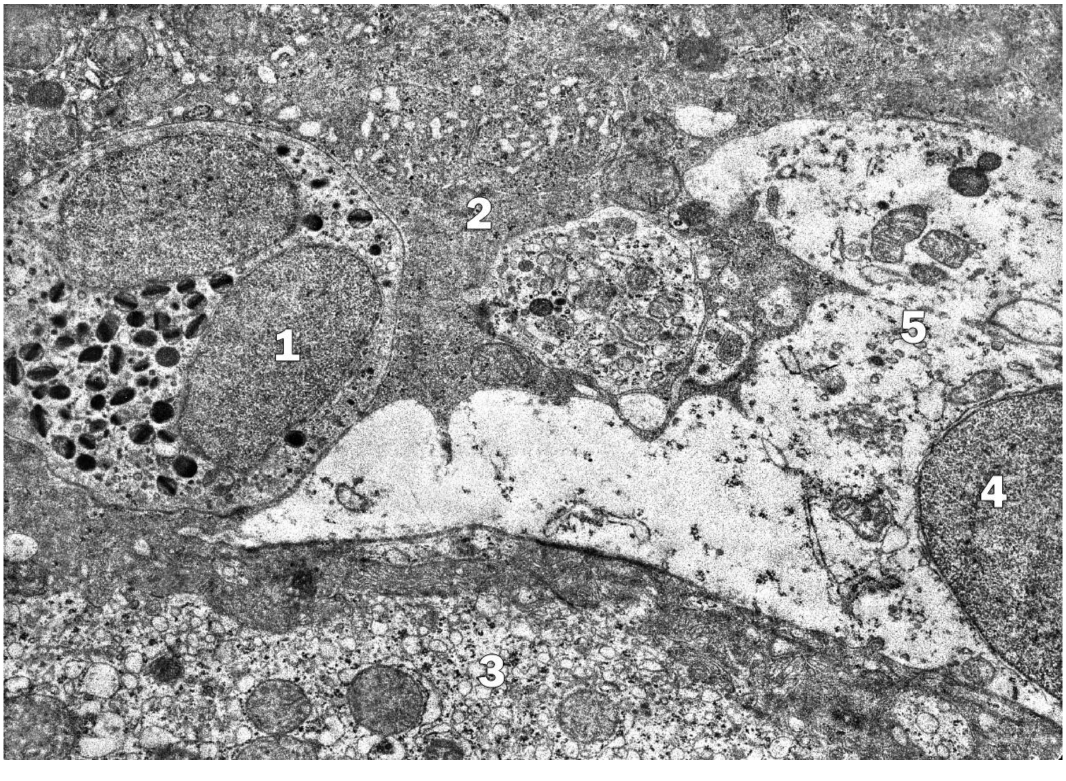
Однак, у 7-денний термін спостереження виявлені попередньо зміни у гемо-мікроциркуляторному руслі і у гепатоцитах відновлювалися і навіть прогресивно наростали. Про гемодинамічні розлади застійного характеру у мікроциркуляторному руслі печінки свідчили значні скупчення еритроцитів у вигляді «монетних стовпчиків» у просвіті розширених синусоїдних капілярів (рис. 5.9).



*Умовні позначки:* 1 – еритроцити, 2 – простори Діссе, 3 – гепатоцит, 4 – ендотеліоцит.

Рисунок 5.9 – Електронограма синусоїдного капіляра щура через 7 діб при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 9 000

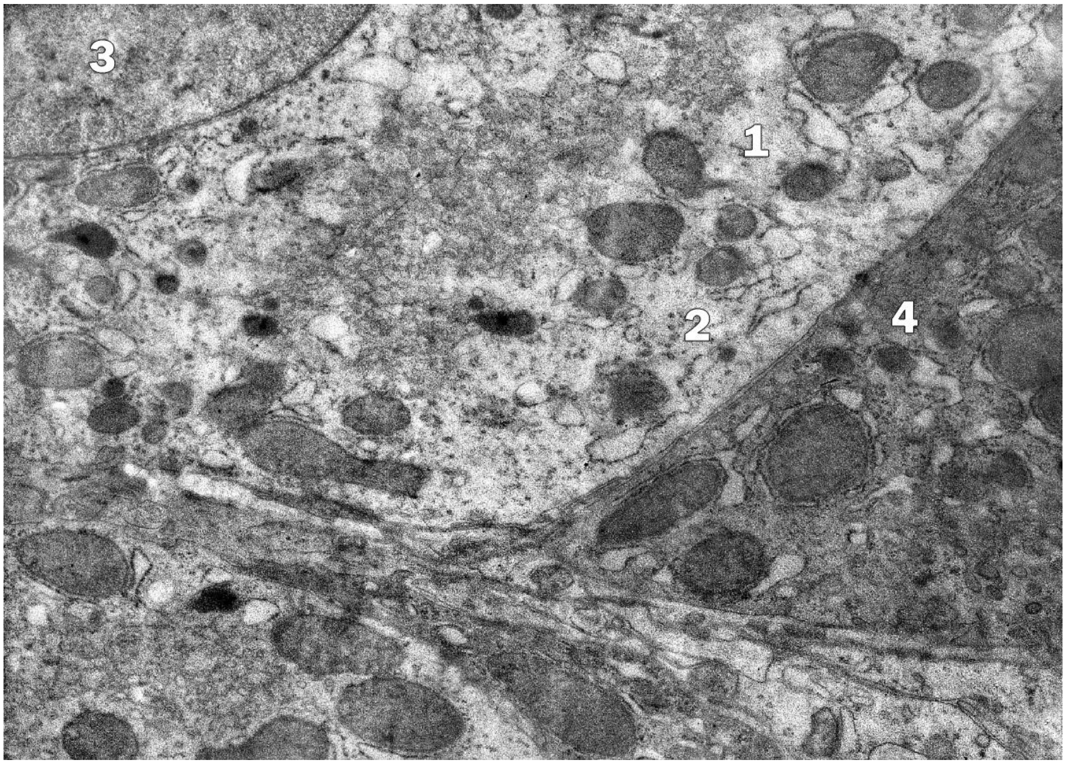
Цитоплазма ендотеліоцитів стінок синусоїдів, особливо їх периферійних частин, виглядала просвітленою у ній зменшувалася кількість органел. Самі ендотеліоцити виглядали набряклими і збільшеними у розмірах, особливо їх біляядерні частини. Ядра ендотеліоцитів відрізнялися рівномірним і дифузним розподіленням хроматину. Простори Діссе при цьому дещо звужувалися. У просвіті мікросудин крім еритроцитів нерідко можна було спостерігати скупчення клітин білої крові, зокрема базофільних і нейтрофільних гранулоцитів, які за сучасними уявленнями є маркерами запалення. Крім того, у стінках синусоїдів виявлялися також зірчастої форми клітини Іто, які є попередниками фібробластів, що продукують сполучну тканину у результаті прогресування запального процесу (рис. 5.10). Тому за вмістом клітин Іто можна судити про тривалість токсичного впливу і спровокованої ним запальної реакції.



*Умовні позначки:* 1 – базофільний гранулоцит, 2 – клітина Іто, 3 – гепатоцит, 4 – ядро ендотеліоцита, 5 – цитоплазма ендотеліоцита.

Рисунок 5.10 – Електронограма синусоїдного капіляра щура через 7 діб при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 12 000

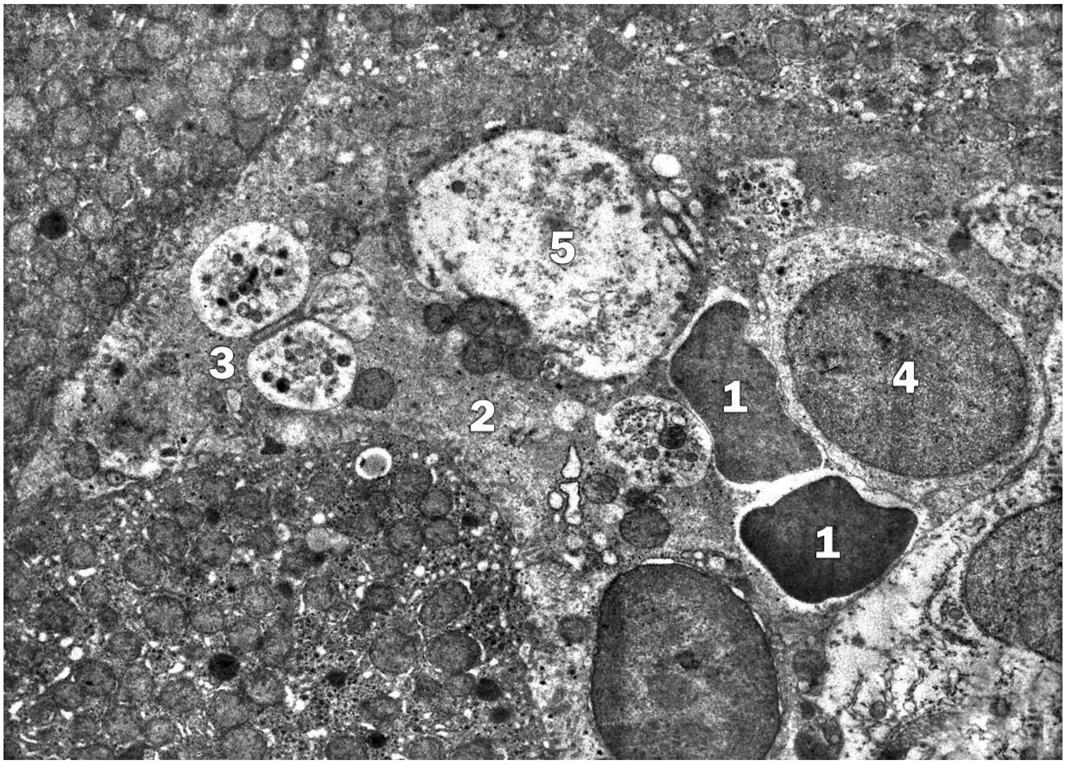
У гепатоцитах на тлі таких гемодинамічних зрушень відмічалося виражене прогресування дистрофічних змін. Їх цитоплазма просвітлювалася, кількість органел зменшувалася. У порівняно невеликих розмірів мітохондріях спостерігалася дезорганізація крист. Відновлювалося розширення цистерн ендоплазматичної сітки із втратою її мембран зернистості. Водночас, поряд із «світлими» гепатоцитами можна було спостерігати і наявність «темних» клітин з електроннощільною цитоплазмою (рис. 5.11).



*Умовні позначки:* 1 – Мітохондрії, 2 – ендоплазматична сітка, 3 – ядро гепатоцита, 4 – «темний» – гепатоцит.

Рисунок 5.11 – Електронограма гепатоцита щура через 3 доби при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 19 000

При 14-добовій і особливо при 28-добовій тривалості хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою виявлені попередньо структурні зміни як у гемомікроциркуляторному руслі, так і у паренхіматозних елементах печінки прогресивно наростали. Так, при дослідженні у 14-денний термін спостереження у синусоїдних капілярах печінки повсемістно виявлявся «сладж»-феномен еритроцитів. При цьому просвіт самих синусоїдів ставав звуженим у результаті тиску на стінки мікросудин набряклих і розширених просторів Діссе. Щодо ендотеліальних клітин стінок синусоїдів, то вони перебували у різному стані: від нормальних до клітин із вираженими дистрофічними змінами, а то і повної деструкції із руйнуванням ядер (рис. 5.12).

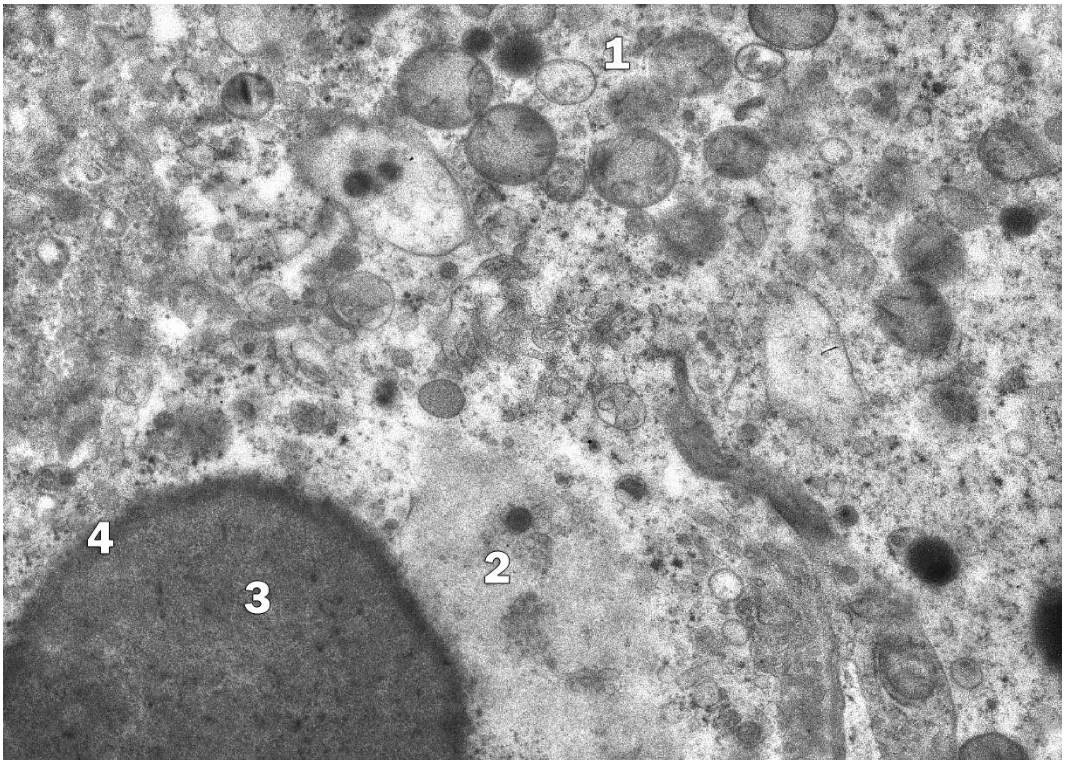


*Умовні позначки:* 1 – еритроцити у просвіті синусоїда, 2 – простір Діссе, 3 – нейтрофільні гранулоцити, 4 – ядро збереженого ендотеліоцита, 5 – ядро зруйнованого ендотеліоцита.

Рисунок 5.12 – Електронограма гепатоцита щура через 3 доби при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 9 000

Вихід за межі кровоносного судинного русла інших клітинних компонентів крові у місцях з пошкоджених ендотеліоцитів, зокрема нейтрофільних гранулоцитів, свідчив про прогресування запальних змін.

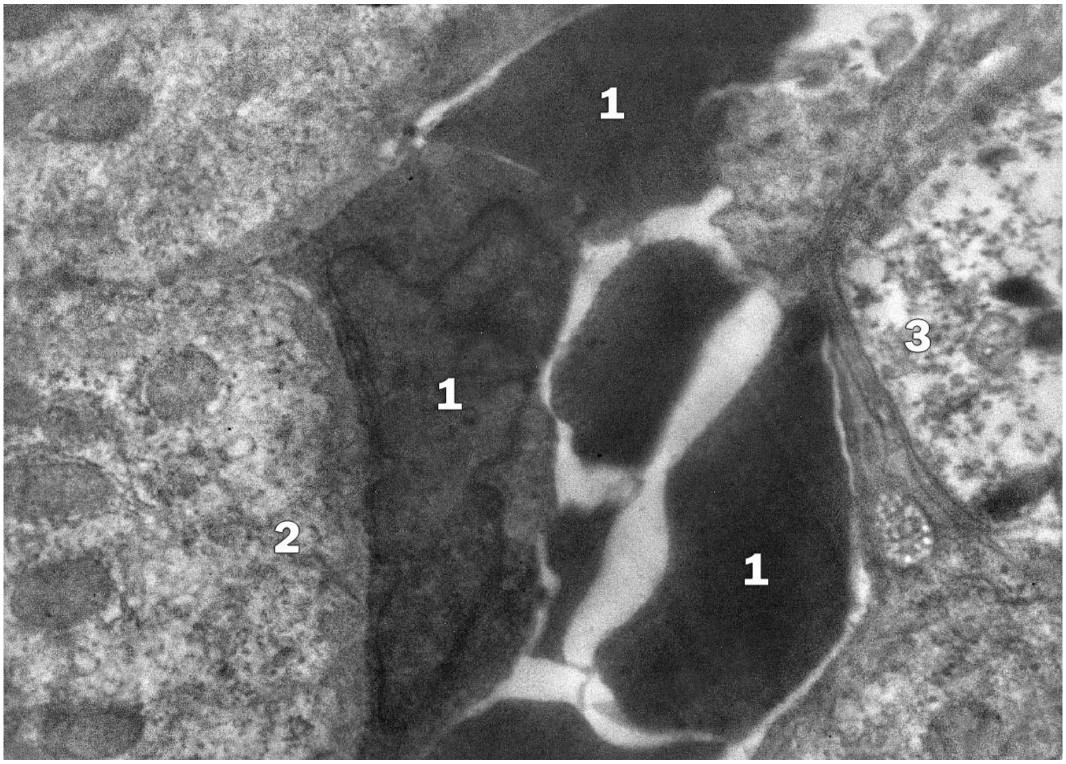
Грубі порушення кровопостачання на рівні обмінної ланки кровоносного русла супроводжувалися грубими структурними змінами у гепатоцитах. У першу чергу це стосувалося ядер гепатоцитів. Їх каріолема ставала набухлою, потовщеною і розмитою та формувала нерівномірні контури ядра. Каріоплазма при цьому гомогенізувалася. Розширювалися і гомогенізувалися перинуклеарні простори. Деструкції підлягали внутрішньоклітинні органели. Невеликих розмірів мітохондрії мали різної електронної щільності матрикс і зруйновані кристи, що нерідко приводило до їх вакуолізації. Значно зменшувалася кількість канальців ендоплазматичної сітки і цистерн комплексу Гольджі, а також вмісту гранул глікогену (рис. 5.13).



*Умовні позначки:* 1 – мітохондрії, 2 – перинуклеарний простір, 3 – ядро гепатоцита, 4 – каріолема.

Рисунок 5.13 – Електронограма гепатоцита щура через 14 діб при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. x 19 000

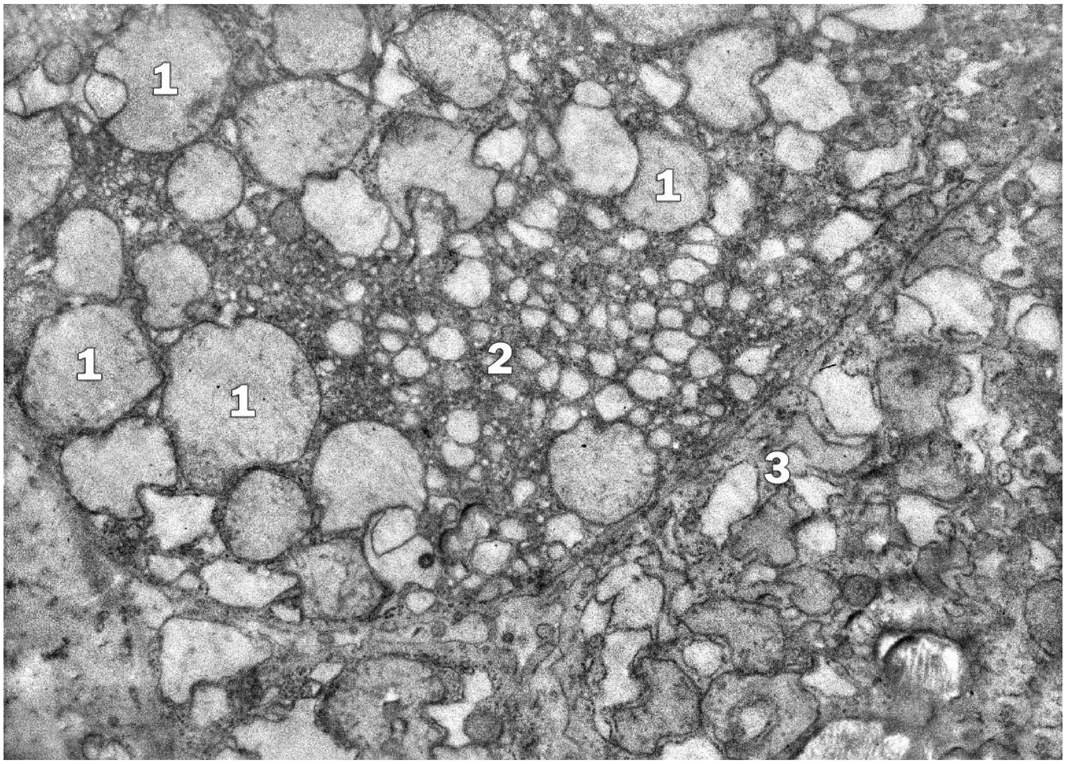
Ще більшої вираженості деструктивні зміни у структурних компонентах печінки набували у 28-денний термін. Просвіт синусоїдних капілярів у даний термін спостереження скрізь був заповнений скупченнями щільно склеєних між собою еритроцитів, що приводило до їх полігональної деформації. Ендотеліальні клітинки стінок мікросудин також відрізнялися вираженими дистрофічними змінами, що проявлялися набуханням їх ядер, просвітленням цитоплазми і помітним зменшенням кількості внутрішньоклітинних органел. У цитолемі ендотеліальних клітин практично були відсутні характерні для них фенестри. Периваскулярні простори Діссе продовжували залишатися розширеними (рис. 5.14). У них нерідко можна було виявити невеликі скупчення колагенових волокон.



*Умовні позначки:* 1 – еритроцити у просвіті синусоїда, 2 – простір Діссе, 3 – ендотеліоцит.

Рисунок 5.14 – Електронограма гепатоцита щура через 28 діб при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 12 000

Відповідно до цього, внаслідок порушення трофіки, виникали грубі деструктивні зміни, які особливо характерними були для клітин перипортальних зон печінкових часточок. Вони полягали як у деструкції цитоплазми гепатоцитів і її органел, так і ядер печінкових клітин. У цитоплазмі внаслідок руйнуваня мітохондрій утворювалися чисельні вакуолі різних розмірів. Значно розширеними виглядали канальці ендоплазматичної сітки. Практично зовсім були відсутні гранули глікогену (рис. 5.15).



*Умовні позначки:* 1 – вакуолі на місці зруйнованих мітохондрій, 2 – канальці ендоплазматичної сітки, 3 – простір Діссе.

Рисунок 5.15 – Електронограма гепатоцита щура через 28 діб при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 19 000

Таким чином, проведені на субмікроскопічному рівні дослідження свідчать про значні структурні зміни в складових гемомікроциркуляторного русла і клітинах паренхіми печінки при введенні в організм щурів великих доз ацетилсаліцилової кислоти. Причому ступінь таких змін залежить як від кількості одноразового введення даного препарату, так і від тривалості застосування його токсичних доз при хронічному застосуванні. Найбільш вираженими були деструктивні зміни у досліджуваних структурних компонентах печінки при гострому отруєнні великими дозами ацетилсаліцилової кислоти. При цьому у першу чергу звертали на себе увагу ознаки порушення гемомікроциркуляції у вигляді стазів і сладжу еритроцитів з одночасним вираженим набряком цитоплазми ендотеліоцитів та деструкцією їх органел. На цьому тлі відмічалися також значні дистрофічні і деструктивні зміни гепатоцитах, що може лежати в основі розвитку печінкової недостатності, як одного із важливих компонентів танатогенезу при гибелі тварин.

Аналогічними за характером були зміни і при хронічному введенні токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти, хоча ступінь їх вираженості був значно меншим і вони не приводили до гибелі тварин. При цьому у їх динаміці спостерігалася певна періодичність. Аналогічними, але дещо менш вираженими до гострого отруєння були зміни через 1 добу експерименту. Потім, через 3 доби спостереження відмічалося часткове тимчасове відновлення гемомікроциркуляції з частковим відновленням структури гепатоцитів. Однак, починаючи з 7 і до 28 доби спостереження відмічалося прогресивне наростання як розладів гемомікроциркуляції, так і співзвучні з ними дистрофічно-деструктивні процеси у клітинних елементах печінкової тканини.

*Висновки.*

1. Ультраструктурні дослідження свідчать про значні зміни у гемомікроциркуляторному руслі і гепатоцитах при введенні в організм щурів великих доз ацетилсаліцилової кислоти ступінь яких залежить як від кількості одноразового введення даного препарату, так і від тривалості впливу його токсичних доз при хронічному застосуванні.

2. Найбільш вираженими були зміни при гострому отруєнні великими дозами ацетилсаліцилової кислоти, які проявлялися порушеннями гемомікроциркуляції у вигляді стазів і сладжу еритроцитів з одночасним набряком цитоплазми ендотеліоцитів та деструкцією їх органел, що супроводжувалося значними дистрофічнмими і деструктивними змінами у гепатоцитах.

3. Аналогічні зміни виникали і при хронічному введенні токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти, однак ступінь їх вираженості був значно меншим, а у їх динаміці спостерігається певна періодичність. Аналогічні до гострого отруєння але менш виражені зміни виникали через 1 добу. Через 3 доби відмічалося часткове тимчасове відновлення гемомікроциркуляції з частковим відновленням структури гепатоцитів. Починаючи з 7 і до 28 доби відмічалося повторне прогресивне наростання як розладів гемомікроциркуляції, так і дистрофічно-деструктивних процесів у гепатоцитах.

Результати даного розділу опубліковані у наукових працях автора [182].

# РОЗДІЛ 6

# АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Болезаспокійливі препарати котрі продаються без рецепту є найбільш широко рекомендованими та успішним в плані продаж у цілому світі. Більшість анальгетиків, включає нестероїдні протизапальні засоби, що метаболізують у печінці [100]. Гепатоцити беруть важливу участь у метаболізмі і детоксикації. Цьому сприяє наявність цитохрому Р450 – ензиму, що переважно виражений в гепатоцитах та приймає участь у метаболізмі близько 75 % усіх медикаментів та інших ксенобіотиків. Кумуляція та передозування болезаспокійливими засобами може спричинити гостру печінкову недостатність прямо чи опосередковано після їхньої біотрансформації. Гостра печінкова недостатність це результат некрозу великої кількості гепатоцитів, що включає оксидативний стрес [29, 33].

Ацетилсаліцилова кислота або аспірин – це мабуть найпоширеніший та упізнаваний засіб групи нестероїдних протизапальних препаратів [107]. Він може спричинити різні форми ураження печінки. Навіть невеликі дози препарату можуть призвести до синдрому Реє у дітей із лихоманкою [4].

У літературі присвяченій вивченню питань гепатотоксичності ацетилсаліцилової кислоти відзначається, що у пацієнтів які знаходяться на тривалій терапії в середніх та високих дозах, часто спостерігається підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові [25, 84]. Високі дози ведуть до загального підвищення рівня АЛТ що пов’язаний із паралельним підвищенням білірубіну і лужної фосфатази. Більш виражені приклади гепатотоксичності асоційованої із ацетилсаліциловою кислотою спостерігаються при дозах що знаходяться в діапазоні між 1800 та 3200 мг на добу (> 100 мг/кг) та при вмісті саліцилату понад 25 мг/дл.

Токсичний вплив саліцилатів – саліцилізм, може бути наслідком гострого одноразового прийому (передозування) чи хронічної інтоксикації [84, 194]. За даними управління продовольства і медикаментів США симптоматика і ураження залежать від різної концентрації ацетилсаліцилової кислоти в плазмі. Так при концентраціях 200 мкг/мл відзначається дзвін у вухах, запаморочення, головний біль. Більш виражені токсичні ефекти спостерігаються з рівнем вище 400 мкг/мл. При гострому передозуванні ацетилсаліциловою кислотою можуть виникати тяжкі порушення електролітної та кислотно лужної сфери, що супроводжуються зневодненням та гіпертермією. На фоні гіпервентиляції виникає ранній дихальний алкалоз, що швидко змінюється метаболічним ацидозом. Одноразова смертельна доза АСК не зафіксована документально, але смерть може бути очікувана при 30 г.

Кількість пацієнтів із патологією печінки, що розвивається на фоні медикаментозного ураження печінки внаслідок прийому нестероїдних протизапальних засобів збільшується щороку [39], це зумовлено доступністю, відпуском препаратів без рецепту особливо в таких країнах як Україна, та потужною рекламою у засобах масової інформації. Це вимагає превентивних кроків, що дадуть можливість профілактики та тактичного прогнозування можливих наслідків їх токсичного впливу. Важливо звернути увагу на виявлення ускладнень зі сторони гепатобіліарної системи, печінка грає провідну роль у детоксикації медикаментів та їх метаболізмі, і знаходиться в зоні ризику. Проте у більшості наукових статей, що вивчають негативний вплив нестероїдних протизапальних засобів та інших медикаментозних середників на печінку зазвичай можна зустріти ібупрофен та парацетамол [120]. Це можна пояснити відносною молодістю винайдення та впровадження в практику даних препаратів. На відміну від ацетилсаліцилової кислоти, яку використовують уже понад 100 років, а питання її впливу на макро- та мікроструктуру печінки залишається мало висвітленим. Ацетилсаліцилова кислота залишається одним з найпоширеніших та найдоступніших препаратів. Дані факти зумовили вибір теми дисертаційної роботи, поставленої мети та задач.

Дослідження, що проведене нами базувалось на аналізі структури печінки білого лабораторного щура в нормі та за умов впливу ацетилсаліцилової кислоти. Під час експериментів було використано 84 білих безпородних лабораторних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 160-180 г і віком 2,5-3 місяці.

Для вирішення конкретних завдань дослідження було обрано такі методи: макроскопічний, органометричний, рентгенангіографічний, гістологічний, ін’єкційний, ультраструктурний, статистичний методи дослідження. Це дозволило з’ясувати особливості структурної організації печінки в нормі та зміни під впливом ацетилсаліцилової кислоти на різних етапах експерименту.

У багатьох дослідженнях метою було спостереження за побічними ефектами ацетилсаліцилової кислоти на печінку білих лабораторних щурів шляхом оцінки біохімічних властивостей сироватки крові. Наша мета полягає у встановленні особливостей морфологічних змін у кровоносному руслі, клітинних і тканинних елементах печінки щурів при моделюванні експериментального гострого та хронічного отруєння АСК. Нами були поставленні завдання по вивченню особливостей структурної організації та компонентів печінки, вивчення стану кислотно-основної рівноваги та в’язкості крові за умов гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

У роботах проведених щодо структурної організації печінки та її венозного русла у щурів в більшості випадків було використано макроскопічний метод дослідження, світлову та електронну мікроскопію. Так у праці «Structural organization of hepatic portal vein in rat with special reference to musculature, intimal folds, and endothelial cell alignment» відзначалось, що печінка складається з 4 печінкових часточок, а проксимальний відділ портальної вени оточений печінковими часточками і віддає п’ять гілок до них [130]. У свою чергу в статті «Importance Rat Liver Morphology and Vasculature in Surgical Research» автори вказують на безліч варіацій структур артеріальної та венозної систем у печінки щурів [101]. У своїй роботі що базується на макроскопічному анатомічному розсіченні та виготовленні корозійних моделей судин, відмічають наявність 6 часток. Номенклатура та морфологічні характеристики печінки щурів відрізняються між авторами [49].

Отримані нами данні щодо особливості структурної організації печінки та її кровоносного русла підтверджують наявність 6 часток чи лопастей, назви яка також зустрічається у літературі [41]. Вони розділені міжчастковими вирізками, що проходять по зовнішньому краю печінки. До центральних вен впадають капіляри із басейнів ворітної вени та печінкової артерії. У цілому венозний відтік здійснюється у нижню порожнисту вену.

Результатами дослідження встановлено, що у всіх експериментальних тварин був наявний виражений венозний колектор у який впадали часткові вени від усіх часток печінки. Колектор має гачкоподібну форму із напівсферичною початковою частиною та контури як формуються малою і великою кривизною. Колектор розташований біля хвостатої частки печінки, а його устя відкривається безпосередньо у нижню порожнисту вену. Схожих даних у літературних джерелах знайдено не було.

У зв’язку із анатомічними особливостями у більшості частки з’єднані лише в ділянці воріт, куди входить судинна ніжка. З кожної частки виходить часткова вена. Тому розрізняють вени лівої частки (бокова і центральна), середньої, хвостатої, а також правої частки (переднього і заднього сегментів).

Ліва частка печінки є найбільшою. Діаметр вени, що відводить кров від неї, був також найбільшим. Вона є безпосереднім продовженням венозного колектора. Від інших часток вени були близькими за розмірами діаметрів їх просвітів.

Щодо кутів злиття вен попередніх порядків при формуванні венозних магістралей наступних порядків, то їх величина залажала від діаметра вен, що зливаються. Причому найбільшими були кути малих за калібром вен, а по мірі збільшення їх діаметра і наближення до венозного колектора печінки величина кутів злиття зменшувалася.

При проведенні морфометричних досліджень основних венозних магістралей печінки було встановлено наступне. Довжина венозного колектора складала в середньому (19,00 ± 0,97) мм, його ширина – (6,83 ± 0,43) мм. Відповідно площа колектора сягала (122,50 ± 4,21) мм$^2$. Діаметри часткових вен кожної із часток дещо відрізнялися між собою і залежали від розмірів самих часток. Так, діаметр вени лівої частки складав (2,32 ± 0,11) мм, їх притоки (вени третього порядку) мали діаметр рівний (1,76 ± 0,06) мм, діаметр вен 2-го порядку складав (0,91 ± 0,06) мм і діаметр вен 1-го порядку сягав (0,75 ± 0,06) мм. Відповідно до цього при обчисленні довжинно-діаметральних співвідношень у інтактних тварин були отримані наступні дані: у венах лівої частки таке співвідношення сягало 3,14 ± 0,16, у їх притоках (венах третього порядку) – 2,91 ± 0,28, у венах 2-го порядку – 3,05 ± 0,10 і венах 1-го порядку – 3,38 ± 0,10. При вимірюванні кутів злиття вен різної градації було також встановлено: вени третього порядку зливалися під кутом у (49,67 ± 1,35) $^{o}$, вени 2-го порядку – під кутом (64,83 ± 1,34) $^{o}$ і вени 1-го порядку – під кутом (80,83 ± 1,43).

Описані нами морфометричні показники магістралей печінки в літературі раніше не зустрічались.

Дані що стосуються гістологічної структури печінки білого лабораторного щура в нормі підтверджують відомості з інших наукових джерел. Зокрема відмічається, що паренхіма печінки представлена гепатоцитами з типовою для цих клітин гістологічною будовою, які формують упорядковані печінкові балки, що мають радіальне розташування по відношенню до центральних вен. Причому відмічається, що у міру наближення до центральної вени упорядкованість печінкових балок наростає. Водночас зменшувалася відстань між гепатоцитами, а також їх поперечні розміри. Периферійні по відношенню до центральної вени печінкові клітини були дещо більшими і менш впорядкованими, хоча і зберігали доцентрове розташування [203].

Проходячи поряд гілки печінкової артерії разом із гілками ворітної вени, а також жовчними протоками  формують так звані печінкові тріади, або тріади Гліссона. Маючи спільну сполучнотканинну оболонку дані тріади розташовані у міжчасточкових проміжках. При співставленні діаметрів даних трубчастих систем печінки найбільший із них у гілок ворітної вени, який переважає діаметр розташованих поряд гілок печінкової артерії у 15-20 разів. Діаметр жовчних судин займає проміжне положення.

При проведенні морфометричних досліджень структурних компонентів печінкових клітин були отримані наступні кількісні дані. Площа ядер гепатоцитів складала (61,94 ± 3,07) мкм$^2$, при цьому самі гепатоцити мали площу в (314,83 ± 10,09) мкм$^2$, площа перерізу їх цитоплазми сягала

(252,88 ± 10,42) мкм², що визначало ядерно-цитоплазматичні співвідношення у (24,33 ± 1,89) %.

Нами було описано ультраструктурне дослідженні печінки у групи інтактних щурів. Встановили особливість гемомікроциркуляторного русла, а саме його синусоїдний тип будови. Відзначили, що капіляри утворені моношаром ендотеліцоцитів, що мають нещільний міжклітинний контакт. У порівнянні із розмірами еритроцитів які знаходяться у просвіті таких капілярів він помітно переважає. Ендотеліоцити містять чисельні пори їх просторовій організації можна відмітити випуклу ядерну зону, видовжені та стоншені периферичні відділи. Основна маса органел ендотеліоцитів розташовується навколо ядра. Поміж них виділяються великі овальні мітохондрії, комплекс Гольджі, лізосоми, цистерни цитоплазматичного ретикулуму, вільні рибосоми. Кількість органел, а також їх розміри зменшуються при наближенні до периферії. Базальна мембрана виражена нечітко, у більшості відсутня зовсім. У простори Діссе відкриваються пори, які пронизують периферичні відділи ендотеліоцитів. Дані простори виповнені глікокаліксом і покривають аблюмінальну поверхню ендотеліальних клітин. Ми відмітили що паренхіма печінки інтактних статевозрілих щурів представлена клітинами гепатоцитами, що характеризуються помірною електронною щільністю цитоплазми. Ядра займали центральне положення, мали чітку округлу форму. Мембрана ендоплазматичної сітки має переважно паралельне розташування. Мітохондрії округлої форми з доволі щільним матриксом. Зустрічаються поодинокі зерна глікогену та поодинокі ліпідні включення. У різних відділах клітини розташовані комплекси Гольджі.

Нами були виявлені видові особливості структурної організації печінки білих лабораторних щурів. До них належить шестичасткова будова печінки і відповідна градація гілок кровоносних судин. Також наявність вираженого венозного колектора печінкових вен, який самостійно впадає у нижню порожнисту вену.

Дані отримані в результаті кількісного підрахунку морфометричних параметрів структурних компонентів печінки можуть братись за основу об'єктивної оцінки змін, що виникатимуть при моделюванні патологічних процесів у експерименті на даному виді тварин.

Відомо що ендогенна інтоксикація виникає на фоні метаболічного ацидозу. Тому його можна використовувати як маркер ендогенної інтоксикації, що розвивається у тому числі при передозуванні ліків, зокрема саліцилових препаратів [18, 19].

Вплив, що виникає із зміщенням pH у кислу сторону на морфологію органів і тканин залишатися недостатньо висвітленим. Нечисленні роботи, присвячені даному питанню спонукали нас до більш детального вивчення стану кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. Нами було встановлено, що у контрольної групи тварин в'язкість крові перебувала у межах 1,41-1,45 (в середньому 1,42 ± 0,01), а рівень pH – у межах 7,24-7,39 (в середньому 7,31 ± 0,03).

Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою призводило до суттєвого наростання ацидозу з одночасним зниженням рівня в'язкості крові. Рівень pH у експериментальних тварин даної групи достовірно знижувався до 6,67 ± 0,04 ($p<0,05$), тобто на 8,8 %. В'язкість крові також знижувалася до 1,36 ± 0,01 ($p<0,05$). Зміни, що ми спостерігали приводили до загибелі тварин вже протягом першої доби.

На світлооптичному рівні у печінці піддослідних тварин після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою відзначалась суттєві структурні зміни, які мали виражені ознаки розладу органного кровообігу із відповідними наслідками. У першу чергу вони полягали, в значному розширенні просвіту галужень ворітної вени за рахунок перерозтягнення їх форменими елементами крові, які у буквальному значенні затуляли просвіт даних судини.

Як наслідок зростав тонус стінок печінкових артерій, звужувався їх просвіт, знижувалась пропускна здатність. Ендотелій таких артерій виглядав набряклим, на це вказувало випинання його ядер у просвіт судин, що мало вигляд «частоколу». Результатом стало виявлення нами нерівномірного кровонаповнення печінкової тканини, що створювало враження мозаїчності гістологічної картини. Вогнища капіляростазів чергувалися із ділянками ішемії. Останні локалізувалися переважно у перипортальних зонах. Нами виявлено залежність, що у різних зонах виявлялися відмінності і у структурі самих гепатоцитів.

Так, зони підвищеного кровонаповнення ядра печінкових клітин були збільшені у розмірах, їх діаметр помітно переважали над діаметрами ядер гепатоцитів, що знаходились в ішемізованих зонах, цитоплазма таких клітин виглядала просвітленою. Ми відмітили, що у тварин контрольної групи площа ядер гепатоцитів у середньому була меншою чим у тварин де відмічались гіперемійовані зони, а у ішемізованих даний показник був нижче середнього. Відповідно до площі гепатоцитів у контрольних тварин та тих що входили у експериментальні групи було вирахувано яку площу займає цитоплазма. Це приводило до наступних змін ядерно-цитоплазматичних співвідношень у зонах гіперемії. Таке співвідношення складало 23,33 ± 1,50 ($p>0,05$) у зонах ішемії – (18,15 ± 1,13) ($p>0,05$ – порівняно з контролем) при 24,33 ± 1,89 у тварин контрольної групи. Тобто у зонах гіперемії ядерно-цитоплазматичні співвідношення суттєво не змінювалися, у той час як у зонах ішемії реєструвалося їх достовірне зниження.

Реакції судинного русла спостерігалися і з боку судин венозного відтоку від тканини печінки Внаслідок вираженого печінково-венозного повнокров'я між дрібними гілками печінкових вен, а також між гілками печінкових і ворітної вени нерідко можна було спостерігати наявність анастомозів. Схожі формування при подібних умовах було виявлено при експериментальних дослідах у різних органах про що свідчать данні наукових публікацій [8, 108].

Стінки дрібних печінкових вен також проявляли функціональну активність. Їх просвіт нерідко виглядав нерівномірним за рахунок локальних звужень і розширень. Дрібні печінкових вени впадали у колектори наступного порядку, також можна було спостерігати звуження їх гирл за рахунок тиску розташованих тут перицитів.

Таким чином результати проведеного нами дослідження свідчать про те, що при важкому ступені гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у печінці щурів виникають структурні зміни, основу яких складають розлади органного кровообігу, вони проявляються у вигляді вираженого ворітно-венозного і печінково-венозного повнокров'я, які супроводжуються звуженням просвіту із зниженням пропускної здатності гілок печінкових артерій. Це призводить до неоднакового ступеня кровонаповнення різних ділянок органу, подальшої ішемії перипортальних зон та гіперемії з капіляростазами інших ділянок. Результатом цього є різна морфофункціональна реакція гепатоцитів і їх ядер з відповідною зміною їх морфометричних параметрів.

Враховуючи дані ми припускаємо те, що збільшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення, свідчить в першу чергу про підвищення функціоанльної активності клітини, а зменшення такого співвідношення вказує на пригнічення. За допомогою цих даних можна прийти до висновку, що у зонах гіперемії, яка виникає внаслідок застійного капіляростазу, збільшення розмірів самих гепатоцитів і їх ядер йде пропорційно за рахунок підвищеної гідратації, причому функціональна активність клітин за ядерно-цитоплазматичним співвідношенням не зазнає суттєвих змін. На противагу у зонах ішемії відбуваються процеси реверсивного характеру. Внаслідок дегідратації зменшуються розміри гепатоцитів і їх ядер з одночасним зниженням їх функціональної активності, що підтверджується відчутним зниженням рівня ядерно-цитоплазматичних співвідношень [86, 90].

Аналогічно із іншими проведеними у даному напрямку дослідженнями згідно з якими найбільш поширеною причиною смерті після передозування препаратів саліцилової кислоти вважається порушення кровообігу з розвитком серцево-легенева недостатності і набряку легень [6, 57]. Описаний в науковій літературі функціональний стан печінки при схожих умовах медикаментозної токсичності свідчить, що у його патогенезі виділяють: зниження специфічної функції гепатоцитів на тлі порушення мікрогемодинаміки, що корелюється із даними які були нами отримані [77].

Нами були описані особливості структурних змін у печінці та її кровоносному руслі при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою за даними рентгенангіографії. На їх контрастних рентгенангіограмах спостерігалися значні зміни ангіоархітектоніки вен печінки. Вони проявлялися вираженим розширенням просвіту вен усіх контрастованих порядків, що візуально підтверджувалося посиленням судинного рисунка за рахунок більш глибокого контрастування дрібних гілок, а також результатами їх кількісного аналізу.

За даними морфометрії рентгенангіограм було встановлено, що при гострому отруєнні важкого ступеня зростала більшість кількісних параметрів досліджуваних порядків судин. Зокрема набувала тенденції до збільшення довжина венозного колектора печінки (на 8,8 %) при цьому достовірно збільшувалися його ширина (на 29,3 %) і відповідно площа (на 37,5 %), (в обох випадках $p<0,05$). Схожі данні в науковій літературі не були знайдені. На фоні даної дисфункції кровоносного русла, збільшувалися також діаметр вени лівої частки. Набували тенденції до збільшення і діаметри вен 2-го та 1-го порядків.

При гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою на ультраструктурному рівні в гепатоцитах печінки щурів нами відмічались глибокі морфологічні зміни, які розвивалися на тлі суттєвих порушень гемомікроциркуляції. Останні проявлялися значним звуженням просвіту синусоїдних капілярів внаслідок набряку і розширення у результаті цього просторів Діссе.

Діаметром просвіт синусоїда відповідав розмірам лише одного еритроцита, який тісно дотикався до стінки мікросудини. Така структурна реорганізація просторів Діссе приводила до потоншення ендотеліоцитів, особливо їх периферичних частин внаслідок сплющення під дією тиску. В самих ендотеліоцитах відмічалося просвітлення цитоплазми з одночасним зменшенням кількості органел. Поряд з цим нерідко можна було спостерігати агрегацію і сладж еритроцитів, які складалися у вигляді «монетних стовпчиків».

Такі гемодинамічні зрушення приводили до досить глибоких деструктивних змін у гепатоцитах. Збільшення розмірів ядер свідчило про посилення функціональної активності клітин печінкової паренхіми. При цьому каріолема набувала нерівномірних контурів, у ній формувалися мікропори. У цитоплазмі спотерігалися поліморфні зміни мітохондрій: одні збільшувалися у розмірах і набували видовженої форми з візуалізованими кристами, інші, навпаки, підлягали деструктивним змінам із дезорганізацією крист та вакуолізацією на їх місці цитоплазми. Топографічно мітохондрії були досить чітко прив’язані до цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Самі цистерни виглядали досить розширеними і збільшеними у розмірах, що характерно для токсичного ураження гепатоцитів. Місцями в цитоплазмі виявлялися скупчення глікогену, а також поодинокі полігональної форми ліпідні включення.

Хронічна інтоксикація ацетилсаліциловою кислотою також приводила до змін досліджуваних функціональних показників та морфологічної будови.

При хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою від початку експерименту і до 3-ї доби ми відмітили досить чітку тенденція до поступового зниження в’язкості крові. На 7-у добу процес дещо стабілізувався, після чого спостерігалася інверсія динаміки даного показника з його тенденцією до зростання. Тому на завершальній стадії експерименту ступінь в’язкості крові вже на перевершувала контрольні показники.

Нами відмічались більш суттєві зміни показника кислотно-основної рівноваги, тобто з рН крові. Протягом 1 доби від початку введення ацетилсаліцилової кислоти спостерігалася тенденція до його зниження. На 3-ю добу відбувалося його часткове відновлення. Проте, починаючи з 7-ї доби і до кінця експерименту, рівень рН достовірно зменшувався. На 28-му добу експерименту до показник ставав на 5,1 % меншим від контрольного показника.

Ми відзначили, що така динаміка показників в’язкості крові і її кислотно-основної рівноваги супроводжувалася суттєвою перебудовою збоку кровоносних русел печінки і нирок, це проявлялося венозним повнокров’ям з реактивною висхідною вазоконстрикцією артерій досліджуваних органів. Тривале порушення кровообігу у кінцевому результаті приводило до дистрофічних змін у їх паренхімі. У печінці на тлі застійного венозного повнокров'я і капіляростазів спостерігалися зміни дистрофічного характеру у гепатоцитах, що проявлялося їх набряком, просвітленням і гомогенізацією цитоплазми та деструкцією ядер.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою у великих токсичних дозах супроводжується суттєвим зниженням pH і в'язкості крові у щурів, що приводить до виражених розладів органного кровообігу у печінці, які проявляються у вигляді застійного венозного повнокров'я, капіляростазів з реактивною висхідною вазоконстрикцією артеріального відділу кровоносного русла, а також застійним венозним повнокров'ям у системі ворітної вени печінки. Ступінь таких гемодинамічних розладів була несумісна із життям піддослідних тварин.

На першу добу хронічного отруєння вени обох венозних систем, особливо ворітної, виглядали розширеними, у їх просвітах виявлялися скупчення еритроцитів. Ультраструктурною особливістю було збереження балкової структури тканини печінки в цілому. На даний термін спостереження гепатоцити мали характерні явища гідропічної дистрофії із збільшення розмірів самих клітин та їх ядер з одночасним просвітленням цитоплазми. Площа поперечного перетину ядер набувала тенденції до зростання у порівнянні з контролем, а площа поперечного перетину самих клітин достовірно зростала. Нами були зроблені висновки, збільшення площі перетину самої клітини відбувалося інтенсивніше, ніж її ядра, що підтверджувалося достовірним збільшенням площі перерізу цитоплазми гепатоцитів (на 16,2 % при $p<0,05$) і відповідною динамікою ядерно-цитоплазматичних співвідношень (тенденція до зменшення на 11,6 % при $p>0,05$) та було наслідком посиленої гідратації цитоплазми. Причому порівняно низький рівень ядерно-цитоплазматичних співвідношень зберігався протягом усіх термінів експерименту.

Через 3 доби після початку хронічного отруєння спостерігалась часткова компенсація виявлених попередньо змін, що характеризувалось ознаками нормалізації органного кровотоку. Незначно знижувався тонус стінок артерій і артеріол, зменшувалися ознаки гіпергідратації гепатоцитів. Їх кількісні показники наближалися до рівня показників, що були зареєстровані у групи інтактних тварин. Однак ми відмітили, що у просвіті як артерій, так і особливо вен (портальної і кавальної систем) продовжували зустрічатися різної величини скупчення еритроцитів. На ультраструктурному рівні це у просвіті синусоїдних гемокапілярів спостерігалися прояви сладжу еритроцитів, однак, вони вже не були такими масивними, як у одноденний термін. Разом з тим, сам просвіт мікросудин виглядав незначно звуженим, а простори Діссе довкола них – розширеними. Цитоплазма ендотеліоцитів виглядала дещо просвітленою за рахунок набухання. У цитоплазмі збільшувалася кількість органел, які традиційно займали переважно біляядерну позицію.

Зміни відмічалися і у самих гепатоцитах. У мітохондріях ми відзначили часткове відновлення структури крист. Форма мітохондрій була переважно округло-овальною, хоча іноді можна було спостерігати і органели видовженої сигароподібної форми. Значно звужувалися просвіти цистерн ендоплазматичного ретикулуму, а його мембрани набували зернистості.

Період від 3-х до 7-и діб експериментального спостереження характеризувався частковим відновленням рівня кількісних показників на контрастних рентгенангіограм з їх наближенням до контрольних цифр і відносною стабілізацією.

Однак, у 7-денний термін спостереження виявлені попередньо зміни у гемо-мікроциркуляторному руслі і у гепатоцитах відновлювалися і навіть прогресивно наростали. Можна зробити висновок, що про гемодинамічні розлади застійного характеру у мікроциркуляторному руслі печінки свідчили значні скупчення еритроцитів у вигляді «монетних стовпчиків» у просвіті розширених синусоїдних капілярів

Цитоплазма стінок синусоїдів ендотеліоцитів, особливо їх периферійних частин, виглядала просвітленою. Кількість наявних у ній органел зменшувалася. Ендотеліоцити виглядали набряклими і збільшеними у розмірах, особливо їх біляядерні частини. Ядра ендотеліоцитів відрізнялися рівномірним і дифузним розподіленням хроматину. На фоні цього дещо звужувалися простори Діссе. Крім еритроцитів у просвіті мікросудин нерідко можна було спостерігати скупчення клітин, зокрема базофільних і нейтрофільних гранулоцитів, які є маркерами запального процесу за сучасними уявленнями. Крім того, у стінках синусоїдів виявлялися також зірчастої форми клітини Іто, які є попередниками фібробластів, що продукують сполучну тканину у результаті прогресування запального процесу. Тому за вмістом клітин Іто можна судити про тривалість токсичного впливу і спровокованої ним запальної реакції.

Через 7 діб від початку хронічного отруєння характерним було відновлення та прогресування попередніх судинних реакцій. Повторне відмічалися підвищення тонусу артеріол і дрібних артерій, на тлі посилення кровонаповнення обох венозних систем. Відновились і почали наростати дистрофічні зміни у гепатоцитах. Ми підтвердили це як візуально (просвітлення цитоплазми гепатоцитів, зменшення інтенсивності забарвлення їх ядер), так і відновленням тенденції до зростання кількісних показників при одночасному зменшенні ядерно-цитоплазматичних співвідношень. Відмічалось збільшення кількості двоядерних гепатоцитів, що на нашу думку може бути ознакою одночасного посилення регенераторних процесів які є елементом компенасаторних механізмів. Вказані зміни були більш характерними для субкапсулярних зон печінки.

На 14-ту добу експерименту рентгенографічно ми спостерігали відновлення динаміки показників, які реєструвалися через 1 добу спостереження. Хоча на цей термін достовірно порівняно з контрольними тваринами зростали лише площа венозного колектора печінки (на 15,9 %) і величина кутів злиття вен 1-го досліджуваного порядку (на 11,5 %). Венозні кровоносні судинні русла продовжували залишатися розширеними і повнокровними. Внаслідок порушення венозного відтоку і застою крові у печінкових венах їх притоки набували звивистих контурів. Артерії зберігали підвищений тонус своїх стінок що в поєднанні з набряком ендотелію приводило до зниження їх пропускної здатності за рахунок звуження просвіту. Унаслідок порушення гемомікроциркуляції розвивався периваскулярний і інтерстиціальний набряк.

Зміни зі сторони гепатоцитів у цей термін спостереження полягали у подальшому прогресуванні дистрофічних процесів. Причому, якщо для центральних відділів часточок була більш характерною гідропічна дистрофія з характерною вакуолізацією цитоплазми, то для периферичних більш притаманною була зерниста дистрофія з відповідними змінами у цитоплазмі у вигляді помутніння і наявності уній зернистих вкраплень.

Аналіз кількісних показників свідчив про подальше наростання площі гепатоцитів і їх ядер. Причому, зростання площі гепатоцитів на 17,3 % і цитоплазми на 19,0 % порівняно з контролем було вже достовірним (в обох випадках $p<0,05$) при одночасній тенденції до зростання площі їх ядер на 10,7 %

($p>0,05$). В окремих місцях довкола портальних трактів формувалися поліморфноклітинні інфільтрати.

Ультраструктурно при 14-добовій і особливо при 28-добовій тривалості хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою виявлені попередньо структурні зміни як у гемомікроциркуляторному руслі, так і у паренхіматозних елементах печінки прогресивно наростали. Так, при дослідженні у 14-денний термін спостереження у синусоїдних капілярах печінки повсемістно виявлявся «сладж»-феномен еритроцитів. При цьому просвіт самих синусоїдів ставав звуженим у результаті тиску на стінки мікросудин набряклих і розширених просторів Діссе. Щодо ендотеліальних клітин стінок синусоїдів, то вони перебували у різному стані: від нормальних до клітин із вираженими дистрофічними змінами, а то і повної деструкції із руйнуванням ядер

Найбільшої вираженості деструктивні зміни у структурних компонентах печінки набували у 28-денний термін. Просвіт синусоїдних капілярів у даний термін спостереження скрізь був заповнений скупченнями щільно склеєних між собою еритроцитів, що приводило до їх полігональної деформації. Ендотеліальні клітинки стінок мікросудин також відрізнялися вираженими дистрофічними змінами, що проявлялися набуханням їх ядер, просвітленням цитоплазми і помітним зменшенням кількості внутрішньоклітинних органел. У цитолемі ендотеліальних клітин практично були відсутні характерні для них фенестри. Периваскулярні простори Діссе продовжували залишатися розширеними. У них нерідко можна було виявити невеликі скупчення колагенових волокон.

28-денний термін спостереження характеризувався подальшим прогресуванням ознак, які характерні для розладів органної гемодинаміки застійного характеру. Вени обох систем (портальної і кавальної) залишалися виражено повнокровними. Підвищувався тонус, збільшувалася товщина стінок і знижувалася пропускна здатність внутрішньоорганних артерій. В усіх полях зору фіксувалися виражені капіляростази. Розширювалися зони клітин із ознаками зернистої дистрофії, які переходили у поля з дискомплектацією печінкових балок, порушенням міжклітинних меж, гомогенізацією цитоплазми і деструкцією ядер гепатоцитів

Посилення набряку гепатоцитів підтверджувалося подальшим наростанням рівнів їх кількісних характеристик. Так, достовірно наростала площа поперечного перерізу як самих гепатоцитів, так і їх ядер.

Водночас, на даний термін спостереження в перипортальних зонах і в інтерстиції виявлялися ознаки периваскулярного та інтерстиціального фіброзу, які могли бути наслідком, як ішемії, так і результатом плазматичного просочування тканин внаслідок їх набряку у попередні терміни.

Нерідко можна було спостерігати значно розширені за рахунок заповнення їх просвіту тромбами гілки ворітної вени, що супроводжувалося деформацією інших трубчастих елементів Глісонової тріади

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою приводить до виражених розладів органного кровообігу у печінці, які проявляються у вигляді застійного венозного як портального, так і кавального повнокров’я з рефлекторним зниженням пропускної здатності артеріального відділу кровоносного русла органу внаслідок підвищення тонусу стінок і звуження просвіту гілок печінкової артерії. Тривалий венозний застій і рефлекторна вазоконстрикція веде до сповільнення органного кровотоку, ішемії тканин, що може бути причиною розвитку та прогресування функціональних і дистрофічних змін в структурних компонентах паренхіми органу як морфологічного підґрунтя печінкової недостатності.

На контрастних рентгенангіограмах через 28 діб від початку експерименту реєструвалося подальше прогресування змін, як візуально, так і за їх кількісними показниками. Довжина венозного колектора печінки вже перевищувала контрольні цифри на 7,0 %, а його ширина і площа – на 26,9 % і 30,3 % відповідно.

Достовірно збільшувалися також діаметр вени лівої частки і діаметри інших часткових вен, тобто судин 3-го порядку, в обох випадках на 14,2 %. Відновлювалася тенденція до збільшення діаметрів вен 2-го та 1-го порядків. Відмічалося також і збільшення величини кутів злиття вен з формуванням магістралей наступних порядків. При цьому достовірно наростала величина кутів злиття вен 1-го, а і 2-го порядків.

Таким чином, дані що отримані в результаті проведеного експерименту свідчать, що при отруєнні ацетилсаліциловою кислотою у венозному руслі печінки виникають морфологічні зміни, які є характерними проявами венозного застою та венозної недостатності і можуть бути однією із морфогенетичних складових дистрофічно-деструктивних змін у печінці з розвитком печінкової недостатності. Найбільш виражені зміни виникають при гострому отруєнні великими дозами. При хронічному отруєнні зміни дещо менш виражені і у своєму перебігу мають декілька етапів: раннє ураження (1доба), період відносної компенсації і стабілізації (3-7 доба) і період відновлення прогресування (14-28 доба).

Проведені нами дослідження свідчать про значні структурні зміни в складових гемомікроциркуляторного русла і клітинах паренхіми печінки при введенні в організм щурів великих доз ацетилсаліцилової кислоти. Причому ступінь таких змін залежить як від кількості одноразового введення даного препарату, так і від тривалості застосування його токсичних доз при хронічному застосуванні. Найбільш вираженими були деструктивні зміни у досліджуваних структурних компонентах печінки при гострому отруєнні великими дозами ацетилсаліцилової кислоти. При цьому у першу чергу звертали на себе увагу ознаки порушення гемомікроциркуляції у вигляді стазів і сладжу еритроцитів з одночасним вираженим набряком цитоплазми ендотеліоцитів та деструкцією їх органел. На цьому тлі відмічалися також значні дистрофічні і деструктивні зміни гепатоцитах, що може лежати в основі розвитку печінкової недостатності, як одного із важливих компонентів танатогенезу при гибелі тварин.

Аналогічними за характером були зміни і при хронічному введенні токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти, хоча ступінь їх вираженості був значно меншим і вони не приводили до гибелі тварин. При цьому у їх динаміці спостерігалася певна періодичність.

Без сумніву серед нестероїдних протизапальних засобів ацетилсаліцилова кислота залишається одним з основних та найдоступніших препаратів. Однак її використання має визначатись не тільки на фоні клінічної доцільності, але й з урахуванням можливих ускладнень, які вказані у даній роботі. Тривалий неконтрольований прийом, особливо в контексті профілактичного довготривалого призначення засобу для людей літнього віку, чи зумисного використання у невдалих спробах суїциду [10]. Ацетилсаліцилова кислота має прицільно розглядатись як можливий тригер розвитку медикаментозного ураження печінки. Також необхідно звертати увагу при використанні АСК у пацієнтів із патологією печінки, серця, нирок, та при використанні із комбінацією інших гепатотоксичних медикаментів.

# ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання щодо встановлення особливостей морфологічних змін у кровоносному руслі та клітинних і тканинних елементах печінки щурів за умов експериментального моделювання гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою з врахуванням стану кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові.

1. Паренхіма печінки інтактних статевозрілих щурів представлена гепатоцитами – клітинами з помірної електронної щільності цитоплазмою, порівняно великими за розмірами чіткої округлої форми ядрами з центральною. локалізацією. При проведенні морфометричних досліджень структурних компонентів печінкових клітин встановлено, що площа ядер гепатоцитів складала (61,94 ± 3,07) мкм², при цьому самі гепатоцити мали площу в (314,83 ± 10,09) мкм², площа перерізу їх цитоплазми сягала (252,88 ± 10,42) мкм², а ядерно-цитоплазматичні співвідношення – (24,33 ± 1,89) %.

2. Венозний відділ кровоносного русла щура має певні видові особливості: відповідно до поділу печінки на шість часток у них наявні шість часткових магістральних вен, які впадають виражений венозний колектор і який відкривається безпосередньо у каудальну порожнисту вену. Найбільшою за діаметром є вена найбільшої лівої частки. При проведенні морфометричних досліджень встановлено, що довжина венозного колектора складала в середньому (19,00 ± 0,97) мм, його ширина – (6,83 ± 0,43) мм, а його площа сягає (122,50 ± 4,21) мм². Діаметр вени лівої частки складав (2,32 ± 0,11) мм, її притоки (вени третього порядку) мали діаметр рівний (1,76 ± 0,06) мм, діаметр

вен 2-го порядку складав (0,91 ± 0,06) мм і діаметр вен 1-го порядку сягав (0,75 ± 0,06) мм.

3. Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою у токсичних дозах супроводжується суттєвим зниженням pH до 6,67 ± 0,04 при 7,31 ± 0,03 у контролі ($p<0,05$), і в'язкості крові у щурів до 1,36 ± 0,01 при 1,42 ± 0,01 у контролі ($p<0,05$). У процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою через 1 добу експерименту також спостерігалася тенденція до зниження досліджуваних показників крові, проте ступінь її вираженості був значно меншим порівняно із гострим отруєнням. Через 3 доби від початку хронічної інтоксикації відбувалася стабілізація показників і навіть часткова компенсація pH. Проте, у подальшому рівень pH знову продовжував прогресивно знижуватися до 6,94 ± 0,03 ($p<0,05$), не сягаючи, однак, рівня, що був зареєстрований при гострому отруєнні. На відміну від цього в'язкість крові, навпаки, набувала тенденції до зростання, сягаючи 1,45 ± 0,02 ($p>0,05$).

4. При важкому ступені гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у печінці щурів виникають структурні зміни у вигляді гідропічної дистрофії гепатоцитів з дезорганізацією і деструкцією крист мітохондрій, утворенням на їх місці вакуолей, розширенням цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Основу таких змін складають розлади органного кровообігу у вигляді ворітно-венозного і печінково-венозного повнокров'я, звуження просвіту із зниженням пропускної здатності гілок печінкових артерій, набряку ендотелію капілярів і сладжем еритроцитів і які приводять до неоднакового ступеня кровонаповнення різних ділянок органа: ішемії перипортальних зон та гіперемії з капіляростазами інших ділянок.

5. При гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою набувала тенденції до збільшення довжина венозного колектора печінки (на 8,8 %), водночас достовірно збільшувалися його ширина (на 29,3 %) і площа (на 37,5 %), (в обох випадках $p<0,05$). Площа ядер гепатоцитів у гіпереміййованих зонах зростала на 14,5 % ($p>0,05$), у ішемізованих зонах вона знижувалася на 27,4 % ($p<0,05$). При цьому площа самих гепатоцитів у зонах гіперемії зростала на 18,7 % ($p<0,05$), а у зонах ішемії знижувалася на 6,7 % ($p>0,05$). Відповідно цитоплазма займала площу в гіпереміййованих зонах на 20,9 % більшу ніж у контролі ($p<0,05$), а у ішемізованих – на 2,0 % меншу ($p>0,05$). Це приводило до зниження ядерно-цитоплазматичних співвідношень у зонах гіперемії на 4,2 % ($p>0,05$), а у зонах ішемії – на 25 % ($p<0,05$). Тобто у зонах гіперемії ядерно-цитоплазматичні співвідношення суттєво не змінювалися, у той час як у зонах ішемії реєструвалося їх достовірне зниження.

6. Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою також приводить до виражених розладів органного кровообігу у печінці, які приводять до сповільнення органного кровотоку, ішемії тканин з розвитком та прогресуванням функціональних і дистрофічних змін в структурних компонентах органу, у перебігу яких можна виділити декілька етапів: раннє ураження у вигляді гідропічної дистрофії гепатоцитів (1доба), період відносної компенсації і стабілізації (3-7 доба) і період відновлення прогресування структурних змін (14-28 доба).

7. В процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою на 28 добу спостереження набувала тенденції до збільшення довжина венозного колектора печінки (на 8,8 %), водночас достовірно збільшувалися його ширина (на 29,3 %) і площа (на 37,5 %), (в обох випадках $p<0,05$). Посилення набряку гепатоцитів підтверджувалося подальшим наростанням рівнів їх кількісних

характеристик. Достовірно зростала площа поперечного перерізу як самих гепатоцитів, так і їх ядер. При цьому площа гепатоцитів збільшувалася на 20,2 %, їх ядер – на 19,5 % і цитоплазми – на 20,3 % (в усіх випадках $p<0,05$). У результаті ядерно-цитоплазматичні співвідношення знижувалися на 11,0 %.

# СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 3D Reconstruction and Evaluation of Accessory Hepatic Veins in Right Hemilivers in Laboratory Animals by Metrotomography: Implications for Surgery / L. Kresakova, J. Danko, Z. Andrejcakova et al. *Med. Sci. Monit.* 2019. Vol. 25. P. 920–927.
2. A case of acute hepatitis following mad honey ingestion / S. Dogan, V. Ozaydin, O. Incealtin et al. *Turkish Journal of Emergency Medicine.* 2016. Vol. 15, № 4. P. 185–186.
3. A comparative study of the anatomy of rat and human livers / K. Kogure, M. Ishizaki, M. Nemoto et al. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 1999. Vol. 6, № 2. P. 171–175.
4. Acetylsalicylic acid as a potential pediatric health hazard: legislative aspects concerning accidental intoxications in the European Union / M. Mund, C. Gyo, D. Brüggmann et al. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2016. Vol. 11. P. 32.
5. Acetylsalicylic acid inhibits the pituitary response to exercise-related stress in humans / L. Di Luigi, L. Guidetti, F. Romanelli et al. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001. Vol. 33, № 12. P. 2029–2035.
6. Acute salicylate self-poisoning in 177 consecutive patients treated in ICU / B. Thisted, T. Krantz, J. Strøom, M. Sørensen. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1987. Vol. 31, № 4. P. 312–316.
7. Al-Nasser I. Salicylate-induced kidney mitochondrial permeability transition is prevented by cyclosporin A. *Toxicol. Lett.* 1999. Vol. 105, № 1. P. 1–8.
8. Andrea I., Dara L., Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, № 5. P. 1018.
9. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol.* Ther. 2007. Vol. 25, № 8. P. 883–889.

10. Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System / T. Litovitz, W. Klein-Schwartz, S. White et al. *Am. J. Emerg. Med.* 2001. Vol. 19, № 5. P. 337–395.

11. Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report / J. Mowry, D. Spyker, D. Brooks et al. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2015. Vol. 53, № 10. P. 962–1147.

12. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / J. Eikelboom, J. Hirsh, F. Spencer et al. *Chest.* 2012. Vol. 141, № 2. P. 89–119.

13. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups / G. Gelbenegger, M. Postula, L. Pecen et al. *BMC Med.* 2019. Vol. 17, № 1. P. 198.

14. Aspirin induced changes in serum ACP, ALP, GOT, GPT, bilirubin and creatinine in corelation with histopathological changes in liver and kidney of female albino rat / N. Jain, R. Shrivastava, A. Raghuwanshi, V. Shrivastava. *Int. J. App. Pharm.* 2012. Vol. 4, № 3. P. 9–11.

15. Association between aspirin use and the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H. Shen, G. Shahzad, M. Jawairia et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014. Vol. 40, № 9. P. 1066–1073.

16. Behmanech S., Kempski O. Mechanisms of endothelial cell swelling from lactoacidosis studied in vitro. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. Vol. 4, № 279. P. 1512–1517.

17. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16, № 45. P. 5651–5661.

18. Bessone F., Poles N., Roma M. Challenge of liver disease in systemic lupus

erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis. *World J. Hepatol.* 2014. №6. С. 394–409.

19. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention / A. Ornelas, N. Zacharias-Millward, D. Menter et al. *Cancer and Metastasis Reviews.* 2017. Vol. 36. P. 289–303.

20. Bismuth H. Revisiting liver anatomy and terminology of hepatectomies. *Ann. Surg.* 2013. Vol. 257, № 3. P. 383–386.

21. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J. Surg.* 1982. Vol. 6, № 1. P. 3–9.

22. Bouzenna H. The protective effect of citrus limon essential oil on hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by aspirin in rats / H. Bouzenna, S. Dhibi, N. Samout et al. *Biomed. Pharmacother.* 2016. Vol. 83, № 27. P. 1327–1334.

23. Bowers B., Mason M., Clinkscales M. Managing Acute Salicylate Toxicity in the Emergency Department. *Advanced Emergency Nursing Journal.* 2019. Vol. 41, № 1. P. 76–85.

24. Brusin K., Krayeva Y. Highly Concentrated Acetic Acid Poisoning: 400 Cases Reviewed. *The Asia Pacific Journal of Anthropology.* 2012. Vol. 1, № 1. P. 3–9.

25. Cha J., Kim D., Chun K. The role of hepatic macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Lab. Anim. Res.* 2018. Vol. 34, № 4. P. 133–139.

26. Chaudhry S., Emond J., Griesemer G. Immune Cell Trafficking to the Liver. *Transplantation.* 2019. Vol. 103, № 7. P. 1323–1337.

27. Chornomydz I., Boyarchuk O., Chornomydz A. Reye (ray’s) syndrome: a problem everyone should remember. *Georgian Med. News.* 2017. Vol. 272. P. 110.

28. Crispe I. The liver as a lymphoid organ. *Annu. Rev. Immunol.* 2009. Vol. 27. P. 147–163.

29. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury / Y. Yu, Y. Mao, C. Chen et al. *Hepatol. Int.* 2017. Vol. 11, № 3. P. 221–241.

30. D’Ambrosio D., Clugston R., Blaner W. Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients.* 2011. Vol. 3, № 1. P. 63–103.

31. DeLeve L. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis / L. DeLeve. *Hepatology.* 2015. Vol. 61, № 5. P. 1740–1746.

32. Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2012. Vol. 2, № 3. P. 247–259.

33. Dhurandhar D., Bharihoke V., Kalra S. A histological assessment of effects of sucralose on liver of albino rats / D. Dhurandhar. *Morphologie.* 2018. Vol. 102, № 338. P. 197–204.

34. Doi H., Horie T. Salicylic acid-induced hepatotoxicity triggered by oxidative stress. *Chem. Biol. Interact.* 2010. Vol. 183, № 3. P. 363–368.

35. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury / R. Andrade, G. Aithal, E. Björnsn et al. *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70, № 6. P. 1222–1261.

36. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: case-control study in general practice research database / M. Langman, K. Cheng, E. Gilman, R. Lancashire. *BMJ.* 2000. Vol. 320, № 7250. P. 1642–1646.

37. Effect of dietary aspirin on ascites in broilers raised in a hypobaric chamber / J. Balog, G. Huff, N. Rath, W. Huff. *Poult. Sci.* 2000. Vol. 79, № 8. P. 1101–1105.

38. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice / J. Lee, S. Hong, S. Chae et al. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. P. 2.

39. Farrell G., Larter C. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006. Vol. 43, № 2. P. 99–112.

40. Fernando B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: what is the actual risk of

liver damage. *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16, № 45. P. 5651–5662.

41. Foie et anomalies de perfusion en imagerie / V. Vilgrain, M. Vullierme, M. Djabbari et al. *Journal de radiologie.* 2002. Vol. 83, № 2. P. 255–266.

42. Friedman S. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol. Rev.* 2008. Vol. 88, № 1. P. 125–172.

43. Fromenty B., Pessayre D. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. *Pharmacol. Ther.* 1995. Vol. 67, № 1. P. 101–154.

44. Fuster V., Sweeny J. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation.* 2011. Vol. 123, № 7. P. 768–778.

45. Gaglia M., Clavijo L. Cardiovascular pharmacology core reviews: aspirin. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 18, № 6. P. 505–513.

46. Gaskell H., Derry S., Moore R. Is there an association between low dose aspirin and anemia (without overt bleeding)?: narrative review. *BMC Geriatr.* 2010. Vol. 10. P. 71.

47. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin. Liver Dis.* 2001. Vol. 21, № 3. P. 311–335.

48. Guslandi M. Gastric toxicity of antiplatelet therapy with low-dose aspirin. *Drugs.* 1997. Vol. 53, № 1. P. 1–5.

49. Guzmán M., Castro J. Zonation of fatty acid metabolism in rat liver. *Biochem. J.* 1989. Vol. 264, № 1. P. 107–113.

50. Hamdan J., Manasra K., Ahmed M. Salicylate-induced hepatitis in rheumatic fever. Am. J. Dis. Child. 1985. Vol. 139, № 5. P. 453–455.

51. Hammoutene A. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease / A. Hammoutene, P. Rautou. J. Hepatol. 2019. Vol. 70, № 6. P. 1278–1291.

52. Haque T., Sasatomi E., Hayashi P. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions. *Gut Liver.* 2016. Vol. 10, № 1. P. 27–36.

53. Hepatic enzymic zonation: a reevaluation of the concept of the liver acinus / W. Lamers, A. Hilberts, Furt et al. *Hepatology.* 1989. Vol. 10, № 1. P. 72–76.

54. Hepatic morphological changes and oxidative stress in chronic streptozotocin-diabetic rats / P. Evelson, C. Susemihl, I. Villarreal et al. *Ann. Hepatol.* 2005. Vol. 4, № 2. P. 115–120.

55. Hepatitis C virus infection induces autocrine interferon signaling by human liver endothelial cells and release of exosomes, which inhibits viral replication / S. Giugliano, M. Kriss, L. Golden-Mason et al. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 148, № 2. P. 392–402.

56. Herasymiuk I. E., Klantsa M. P., Bedenyuk O. A. Features of liver structural changes under conditions of acetylsalicylic acid poisoning. *Scientific journal "Fundamentalis scientiam".* 2018. Vol. 31. P. 18–22.

57. Hernández-Díaz S., Varas-Lorenzo C., García Rodríguez L. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006. Vol. 98, № 3. P. 266–274.

58. Hussaini H. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an overview / H. Hussaini, E. Farrington. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2007. Vol. 6, № 6. P. 673.

59. Immunofluorescence identifies distinct subsets of endothelial cells in the human liver / O. Strauss, A. Phillips, K. Ruggiero et al. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 13, № 7. P. 356.

60. In Vitro Human Liver Model of Nonalcoholic Steatohepatitis by Coculturing Hepatocytes, Endothelial Cells, and Kupffer Cells / E. Suurmond, S. Lasli, F. W. van den Dolder et al. *Adv. Healthc. Mater.* 2019. Vol. 8. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adhm.201901379.

61. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China / S. Tao, L. Yingxia, S. Jia et al. *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156, № 8. P. 2230–2241.

62. Increased Metabolism of Acetaminophen in Chronically Alcoholic Patients /

C. Girre, E. Hispard, S. Palombo et al. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 1993. Vol. 17, № 1. P. 170–173.

63. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke / Z. Chen, P. Sandercock, H. Pan et al. *Stroke.* 2000. Vol. 31. P. 1240–1249.

64. Inhibition of the biosynthesis of prostaglandin E2 by low dose aspirin: implications for adenocarcinoma metastasis O. Boutaud, I. Romina T. et al. *Cancer Prev Res.* 2016.Vol. 9, № 11. P. 855-865.

65. Intrahepatic Vascular Anatomy in Rats and Mice-Variations and Surgical Implications / C. Sänger, A. Schenk, L. Schwen et al. *PLoS One.* 2015. Vol. 10, № 11. P. e0141798.

66. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms / W. Dar, E. Sullivan, J. Bynon et al. *Liver Int.* 2019. Vol. 39, № 5. P. 788–801.

67. Itai Y., Matsui O. Blood flow and liver imaging. *Radiology.* 1997. Vol. 202, № 2. P. 306–314.

68. Ittaman S., VanWormer J., Rezkalla S. The role of aspirin in the prevention of cardiovascular disease. *Clin. Med. Res.* 2014. Vol. 12. P. 147–154.

69. Jing J., Teschke R. Traditional Chinese Medicine and Herb-induced Liver Injury: Comparison with Drug-induced Liver Injury. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2018. Vol. 6, № 1. P. 57–68.

70. Johnson A., Day R. The problems and pitfalls of NSAID therapy in the elderly (Part I). *Drugs Aging.* 1991. Vol. 1, № 2. P. 130–143.

71. Kato H., Yoshimoto K., Ikegaya H. Two cases of oral aspirin overdose. *J. Forensic. Leg. Med.* 2010. Vol. 17, № 5. P. 280–282.

72. Kawar M. E., Reham E. M. Salicyate hepato-toxicity in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *JRMS.* 2010. Vol. 17, № 1. P. 43–45.

73. Koç Z., Oğuzkurt L., Ulusan S. Portal vein variations: clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT. *Diagn. Interv. Radiol.* 2007. Vol. 13, № 2. P. 75–80.

74. Kusminski C., Scherera P. New zoning laws enforced by glucagon. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2018. Vol. 115, № 17. P. 4308–4310.

75. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J. Hepatol.* 2000. Vol. 32, № 1. P. 77–88.

76. Lee C., Wang J., Chen P. Increased risk of hospitalization for acute hepatitis in patients with previous exposure to NSAIDs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010. Vol. 19, № 7. P. 708–714.

77. Lewis J., Zimmerman H. NSAID hepatotoxicity. *IM Intern. Med.* 1996. Vol. 17. P. 45–67.

78. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis / C. Patrono, L. García Rodríguez, R. Landolfi, C. Baigent. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353, № 22. P. 2373–2383.

79. LOXL2-A New Target in Antifibrogenic Therapy? / A. Puente, J. Fortea, J. Cabezas et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, № 7. P. 1634.

80. Lymphocyte traffic through sinusoidal endothelial cells is regulated by hepatocytes / S. Edwards, P. Lalor, G. Nash et al. *Hepatology.* 2005. Vol. 41, № 3. P. 451–459.

81. Madan R., Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 70, № 4. P. 788–792.

82. Magrum B., Pickworth K. Aspirin rechallenge in an adult patient previously diagnosed with Reye syndrome. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2020. Vol. 77, № 2. P. 123–127.

83. Makuuchi M. Could we or should we replace the conventional nomenclature of liver resections? *Ann. Surg.* 2013. Vol. 257, № 3. P. 387–389.

84. McGuigan M. A two-year review of salicylate deaths in Ontario. *Arch. Intern. Med. 1987*. Vol. 147, № 3. P. 510–512.

85. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes / R. Hundal, K. Petersen, A. Mayerson et al. *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109, № 10. P. 1321–1326.

86. Morphologic studies of the liver cell dysplasia / S. Watanabe, K. Okita, T. Harada et al. *Cancer.* 1983. Vol. 51. P. 2197–2205.

87. Noor A., Gradidge B., Gradidge E. A Case of Reye Syndrome Caused by Influenza A Virus. *Ochsner J.* 2018. Vol. 18, № 4. P. 425–427.

88. Normal vascular and biliary hepatic anatomy: 3D demonstration by multidetector CT / P. Donato, P. Coelho, H. Rodrigues et al. *Surgical and Radiologic Anatomy.* 2007. Vol. 29, № 7. P. 575–582.

89. O'Malley G. Emergency department management of the salicylate-poisoned patient. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2007. Vol. 25, № 2. P. 333–346.

90. Obolenskaya M. The potential targetsof Kupffer Cells activity during liver regeneration. *Biopolymers and Cell.* 1997. Vol. 13, № 2. P. 168–172.

91. Oh M., Winn J., Poordad F. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 28, № 5. P. 503–522.

92. Padmanabhan S., Joe B. Towards Precision Medicine for Hypertension: A Review of Genomic, Epigenomic, and Microbiomic Effects on Blood Pressure in Experimental Rat Models and Humans. *Physiol. Rev.* 2017. Vol. 97, № 4. P. 1469–1528.

93. Pearlman B., Gambhir R. Salicylate intoxication: a clinical review. *Postgrad Med.* 2009. Vol. 121, № 4. P. 162–168.

94. Portal vein variations in 1000 patients: surgical and radiological importance / B. Sureka, Y. Patidar, K. Bansal et al. *Br. J. Radiol.* 2015. Vol. 88. P. 1055.

95. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee / P. Loria, L. Adinolfi, S. Bellentani et al. *Dig. Liver Dis.* 2010. Vol. 42, № 4. P. 272–282.

96. Prescott L. Effects of non-narcotic analgesics on the liver. *Drugs*. 1986. Vol. 32, № 4. P. 129–147.

97. Presence of disease specific autoantibodies against liver sinusoidal cells in primary biliary cirrhosis / O. Sfakianaki, M. Tzardi, A. Voumvouraki et al. *World J. Hepatol*. 2013. Vol 5, № 10. P. 568–576.

98. Protective role of Kupffer cells in acetaminophen-induced hepatic injury in mice / C. Ju, E. Reilly, M. Bourdi et al. *Chem. Res. Toxicol.* 2002. Vol. 15, № 12. P. 1504–1513.

99. Quantification of liver fibrosis via second harmonic imaging of the Glisson's capsule from liver surface / S. Xu, C. Kang, X. Gou et al. J. Biophotonics. 2016. Vol. 9, № 4. P. 351–363.

100. Ramirez Pedraza M., Fernández M. Interplay Between Macrophages and Angiogenesis: A Double-Edged Sword in Liver Disease. *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 2882–2894.

101. Importance Rat Liver Morphology and Vasculature in Surgical Research / K. Vdoviakova, E. Petrovova, L. Kresakova et al. *Med Sci Monit*. 2016. Vol. 2, № 22. P. 4716–4728.

102. Relevance of Liver Failure for Anti-Infective Agents: From Pharmacokinetic Alterations to Dosage Adjustments / F. Bӧdingen, D. Gonzalez, A. Tucker, H. Derendorf. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2014. Vol. 2, № 1. P. 17–42.

103. Reye R., Morgan G., Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. *Lancet*. 1963. Vol. 2, № 7311. P. 749–752.

104. Reye’s syndrome in adults. A case report and review of the literature / L. Peters, G. Wiener, J. Gilliam et al. *Arch. Intern. Med.* 1986. Vol. 146, № 12. P. 2401–2403.

105. Richmond C. The role of arginine vasopressin in thermoregulation during fever. *J. Neurosci. Nurs.* 2003. Vol. 35, № 5. P. 281–286.

106. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis / G. Singh, O. Wu, P. Langhorne, R. Madhok. *Arthritis Res. Ther.* 2006. Vol. 8, № 5. P. 153.

107. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet*. 1990. Vol. 336, № 8791. P. 827–830.

108. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis / R. Roberts, P. Ganey, C. Ju et al. *Toxicol. Sci.* 2007. Vol. 96, № 1. P. 2–15.

109. Salicylate intoxication from teething gel in infancy / G. Williams, E. Kirk, C. Wilson et al. *Med. J. Aust.* 2011. Vol. 194, № 3. P. 146–148.

110. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management / P. Chyka, A. Erdman, G. Christianson et al. *Clin. Toxicol. (Phila).* 2007. Vol. 45, № 2. P. 95–131.

111. Sangeetha B., Krishnakumari S. Tephrosia purpurea (linn.) a folk medicinal plant ameliorates carbon tetrachloride induced hepatic damage in rats. *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* 2010. Vol. 1, № 2. P. 1–10.

112. Schulz M., Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. *Pharmazie.* 2003. Vol. 58, № 7. P. 447–474.

113. Sherif R., Bloomston M. Liver Anatomy. *Clin. North Am.* 2010. Vol. 90, № 4. P. 643–653.

114. Sherifa K. A. Hepatic and renal biochemical responses to the toxicological interaction between acetylsalicylic acid and diazinon in albino Rats. *Journal of the Egyptian Society of Toxicology.* 2006. Vol. 35. P. 1–6.

115. Sneader W. The discovery of aspirin: a reappraisal. BMJ. 2000. Vol. 321, № 7276. P. 1591–1594.

116. Sriuttha P., Sirichanchuen B., Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Hepatol.* 2018. Vol. 2018. P. 5253623.

117. Swift R., Davidson D. Alcohol hangover: mechanisms and mediators. *Alcohol Health Res. World.* 1998. Vol. 22, № 1. P. 54–60.

118. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding / G. Leontiadis, A. Sreedharan, S. Dorward et in. *Health Technol. Assess.* 2007. Vol. 11, № 51. P. 164.

119. Talwani R., Gilliam B., Howell C. Infectious diseases and the liver. *Clin. Liver Dis.* 2014. Vol. 15, № 1. P. 111–130.

120. Tamsin K. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. *Australian Journal of Forensic Sciences.* 2012. Vol. 44, № 2. P. 214–215.

121. Temple A. Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment. *Arch. Intern. Med.* 1981. Vol.141, № 3. P. 364–369.

122. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. Lavine et al. *Hepatology.* 2012. Vol. 55, № 6. P. 2005–2023.

123. The hepatoduodenal ligament revisited: cross-sectional imaging spectrum of non-neoplastic conditions / F. Alessandrino, A. Ivanovic, D. Souza et al.

*Abdom. Radiol. (NY).* 2019. Vol. 44, № 4. P. 1269–1294.

124. The historical analysis of aspirin discovery, its relation to the willow tree and antiproliferative and anticancer potential / J. Mahdi, A. Mahdi, A. Mahdi, I. Bowen. *Cell Prolif.* 2006. Vol. 39, № 2. P. 147–155.

125. The Main Anatomic Variations of the Hepatic Artery and Their Importance in Surgical Practice: Review of the Literature / G. Noussios, I. Dimitriou, I. Chatzis, A. Katsourakis. *J. Clin. Med. Res.* 2017. Vol. 9, № 4. P. 248–252.

126. The Role of Monocytes and Macrophages in Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure / E. Triantafyllou, K. Woollard, M. McPhail et al. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 14, № 9. P. 2948.

127. Torre A., Pouly J., Wainer B. Anatomic evaluation of the female of the infertile couple. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2010. Vol. 39, № 8. P. 34–44.

128. Treatment of lethal acetylsalicylic acid poisoning without hemodialysis / M. Ueno, J. Oda, H. Soeda et al. *Acute Medicine & Surgery.* 2015. Vol. 2. P. 120–122.

129. Trefts E., Gannon M., Wasserman D. The liver. *Curr. Biol.* 2017. Vol. 27, № 21. P. 1147–1151.

130. Dong H, Ichimura K., Sakai T. Structural Organization of Hepatic Portal Vein in Rat With Special Reference to Musculature, Intimal Folds, and Endothelial *Cell Alignment. Anat. Rec. (Hoboken).* 2010 Vol. 293, № 11. P. 1887–1895.

131. Vane J. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat. New Biol.* 1971. Vol. 231, № 25. P. 232–235.

132. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding / E. Massó González, P. Patrignani, S. Tacconelli, L. García Rodríguez. *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62, № 6. P. 1592–1601.

133. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis / D. Henry,

L. Lim, L. Garcia Rodriguez et al. *BMJ.* 1996. Vol. 312, № 7046. P. 1563–1566.

134. Vauthey J., Zimmitti G., Shindoh J. From Couinaud to molecular biology: the seven virtues of hepato-pancreato-biliary surgery. *HPB (Oxford).* 2012. Vol. 14, № 8. P. 493–499.

135. Vernon G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z. Younossi. *Aliment . Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 34, № 3. P. 274–285.

136. Wallace J. How do NSAIDs cause ulcer disease? Baillieres Best Pract. *Res. Clin. Gastroenterol.* 2000. Vol. 14, № 1. P. 147–159.

137. Warner T., Nylander S., Whatling C. Anti-platelet therapy: cyclo-oxygenase inhibition and the use of aspirin with particular regard to dual anti-platelet therapy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 72, № 4. P. 619–633.

138. Warning Signs for Suicide: Theory, Research, and Clinical Applications / M. Rudd, A. Berman, T. Joiner et al. *Suicide Life Threat Behav.* 2011. Vol. 36, № 3. P. 255–262.

139. Watson J., Tagupa E. Suicide attempt by means of aspirin enema. Ann. *Pharmacother.* 1994. Vol. 28, № 4. P. 467–469.

140. Weiskirchen R., Tacke F. Relevance of Autophagy in Parenchymal and Non-Parenchymal Liver Cells for Health and Disease. *Cells.* 2019. Vol. 8, № 1. P. 16.

141. Yip L., Dart R., Gabow P. Concepts and controversies in salicylate toxicity. *Emerg. Med. Clin. North Am.* 1994. Vol. 12, № 2. P. 351–364.

142. Zonation of glucose and fatty acid metabolism in the liver: mechanism and metabolic consequences / B. Hijmans, A. Grefhorst, M. Oosterveer, A. Groen. *Biochimie.* 2014. Vol. 96. P. 121–129.

143. Альфонсов В. В., Альфонсова Е. В. Структурная организация

лимфатических узлов различных регионов при экспериментальном лактат-ацидозе. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2010. № 7 (121). С. 8–13.

144. Альфонсова Е. В. Влияние экспериментального лактат-ацидоза на гемостаз и морфологию печени. *Фундаментальные исследования.* 2013. № 12 (ч. 3). С. 417–422.

145. Альфонсова Е. В. Функциональная морфология селезенки при респираторном ацидозе. *Современные проблемы науки и образования.* 2012. № 2. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5911.

146. Альфонсова Е. В., Забродина Л. А. Структурная организация миокарда при метаболическом ацидозе. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2013. № 1 (136). С. 27–30.

147. Аруин Л. И. Апоптоз и патология печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1998. Т. 8, № 2. С. 6–11.

148. Бабак О. Я., Гапонова О. Г. Спорные и нерешенные вопросы гепатологии: перектрестный синдром аутоиммунный гепатит/вирусный гепатит С. *Здоров'я України.* 2009. № 9. С. 56–57.

149. Бабушкина А. Ацетилсалициловая кислота в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Современное состояние проблемы. *Украинский медицинский журнал.* 2009. URL: https://www.umj.com.ua/article/2805/acetilsalicilovaya-kislota-v-profilaktike-serdechno-sosudistyx-zabolevanij-sovremennoe-sostoyanie-problemy (дата звернення 04.03.2016 р.)

150. Белоусов Ю. Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? *РМЖ.* 2011. № 18. С. 1118-1121.

151. Биць Н. В., Хижняк С. В. Експресія ліпосахаридних рецепторів у кліти нах печінки щура в нормі та при за паленні. *Укр. біохім. журн.* 2004. Т. 76,

№ 1. С. 17–22.

152. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени. *Русский медицинский журнал*. 2001. № 9. С. 13–14.

153. Венгеровский А. И., Батунина Н. О., Саратиков А. С. Синдром Рейе – тяжелое осложнение терапии салицилатами. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2000. Т. 63, № 2. С. 76–80.

154. Верифікація моделі гострого флуконазололового гепатиту / С. М. Солтик, Т. В. Чабан, К. Л. Сервецький та ін. *Гепатологія*. 2011. № 1. С. 46–53.

155. Вікові зміни жорсткості тканин печінки щурів за допомогою методу ультразвукової еластографії / О. Динник, В. Березовський, Н. Кобиляк та ін. *Фізіол. журн.* 2013. Т. 59, № 3. С. 111–118

156. Вікторов О. П. Ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель: раціональність комбінованої фармакотерапії. *Медицина невідкладних станів.* 2008. URL: http://www.mif-ua.com/archive/article/6567.

157. Воронков Л. Место аспирина в профилактике сердечно-сосудистых осложнений: 12 вопросов и ответов. Здоров’я України. 2015. URL: http://health-ua.com/article/16569-mesto-aspirina-v-profilaktike-serdechnososudistyh-oslozhnenij-12-voprosov-i. (дата звернення 02.08.2016 р.)

158. Вплив похідних дигідропіролу та малеїміду на стан печінки і товстої кишки щурів у нормі та в умовах індукованого диметилгідразином колоректального раку / Г. М. Кузнєцова, О. В. Линчак, М. О. Данилов та ін. *Український біохімічний журнал.* 2013. Т. 85, № 3. С. 74–84.

159. Гандзюк В. А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні. *Український кардіологічний журнал.* 2014. № 3. С. 45–52.

160. Гарець В. І., Шаторна В. Ф., Бельська Ю. О. Морфологія

ембріональної печінки під впливом цитратів срібла та золота на тлі свинцевої інтоксикації. *Медичні перспективи.* 2016. Т. 21, № 2. С. 9–13.

161. Герасимюк І. Є. Кланца М. П. Особливості ангіоархітектоніки печінкових вен інтактних статевозрілих щурів. *Зб. тез доп. VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України.* Одеса. 2019. С. 74–76.

162. Герасимюк І. Є. Кланца М. П. Особливості морфофункціональних реакцій кровоносних судин печінки щурів при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Прикладні аспекти морфології : матеріали наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті професорів-морфологів Терентьєва Г. В., Роменського О. Ю., Когана Б.Й, Шапаренка П. П., Жученка С. П., 21–22 вересня 2017 р.* Вінниця. 2017. С. 56–57.

163. Горбась І. М., Смирнова І. П. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика. *Журнал практикуючого лікаря.* 2004. № 1. С. 2–5.

164. Грабовський С. С. Вплив імуномодуляторів природного походження на показники клітинного імунітету і рівень кортизолу в крові щурів за умов стресу. *Біологічні Студії.* 2014. Т. 8, № 1. С. 93–102.

165. Грабовський С. С., Грабовська О. С. Морфометрична характеристика печінки щурів за умов передзабійного стресу та використання біологічно активних речовин. *Біологічний вісник МДПУ ім. Б. Хмельницького.* 2015. № 1. С. 94–104.

166. Грищенко В. А., Литвиненко О. М. Біохімічні показники сироватки крові при медикаментозному гепатиті щурів та їх зміни за різних способів корекції. *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С. З. Гжицького.* 2007. Т. 9, № 3 (34). С. 54–57.

167. Гулиева А. В. Определение линейных и объёмных параметров

сердца у доношенных новорожденных в неонатальном периоде при гипоксическом ишемическом поражении ЦНС. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2013. № 4. С. 108–112.

168. Гуськова Т. А. Доклинические токсикологические исследования лекарственных средств как основа их безопасносного применения в клинике. *Клинические исследования лекарственных средств в России.* 2004. № 3, 4. С. 8.

169. Данилов М. О., Островська Г. В., Рибальченко В. К. Порівняння впливу цитостатичних сполук похідного малеіміду та 5-фторурацилу на морфо функціональний стан печінки щурів за умов хемоіндукованого канцерогенезу колоректального раку. *Доповіді Національної академії наук України.* 2014. № 7. С. 140–144.

170. Діденко В. І., Кленіна І. А. Морфофункціональні зміни печінки щурів з експериментальним гепатитом в умовах дисбалансу оксиду азоту. *Гастроентерологія.* 2014. № 4. С. 48–54.

171. Довгаль Г. В. Морфологічні зміни в розвитку печінки щурів при впливі ацетату свинцю та за умов корекції в пренатальному періоді. *Український морфологічний альманах.* 2014. Т. 12, № 1. С. 42–44.

172. Загайко А. Л., Кравченко Г. Б., Ахмед Мусмарі Мохамед. Корекція новими інгібіторами JNK морфоструктури печінки щурів в умовах гіперкалорійної дієти. *Український біофармацевтичний журнал.* 2015. № 5. С. 15–21.

173. Зміна біохімічних показників сироватки крові щурів при експериментальному хронічному токсичному гепатиті / А. Й. Мазуркевич, Н. І. Золтан, М. О. Малюк та ін. *Біологія тварин.* 2012. Т. 14, № 1–2. С. 334–340.

174. Зміни внутрішніх органів експериментальних щурів під впливом електромагнітного випромінювання надвисокочастотного діапазону /

М. М. Селюк, М. В. Хайтович, В. С. Потаскалова та ін. *Ліки України плюс.* 2012. № 1–2. С. 92.

175. Золтан Н. І., Сердюков Я. К. Морфологічні зміни печінки щурів при експериментально змодельованій хронічній печінковій недостатності. *Науковий вісник Луганського національного аграрного університету.* Луганськ : Елтон-2, 2012. № 37. С. 37–40.

176. Иванова Л. М., Мироненко Т. В. Роль перекисного окислення ліпідів та антиокисдантного захисту в патогенезі синдрому подразненого кишечника у сполученні з гіпертонічною хворобою. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* 2013. № 4. С. 76–78.

177. Ігрунова К. М., Ткач Т. А., Павлюк В. Д. Морфологічні зміни у печінці білих щурів при різних типах експериментального стресу. *Український медичний альманах.* 2008. Т. 11, № 1. С. 250–253.

178. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск : Беларусь, 2000. 464 с.

179. Каширіна Н. К., Купша О. І. Морфологічна характеристика мікроциркуляторних судин печінки при тривалому введенні ацетату свинцю. *Галицький лікарський вісник.* 2003. Т.10, № 4. С. 93–94.

180. Кланца М. Особливості морфологічних змін у печінці щурів при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, присвяченого 60-річчю Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, 24–26 квітня 2017 р.* Тернопіль : Укрмедкнига, 2017. С. 307–308.

181. Кланца М. П. Особливості ангіоархітектоніки печінкових вен щура та їх ремоделювання при отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Вісник наукових досліджень.* 2019. № 2. С. 95–100.

182. Кланца М. П. Особливості ультраструктурних змін у печінці та її кровоносному руслі при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Priority directions of science development : Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference.* Львів. 2019. С. 99–102.

183. Кланца М. П., Герасимюк І. Є. Вплив токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти на морфофункціональний стан структурних компонентів печінки щурів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини : матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р.* Тернопіль, 2018. С. 227–228.

184. Кланца М. П., Герасимюк І. Є. Особливості морфофункціональної перебудови гепатоцитів печінки щурів та їх кількісна характеристика при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2018. № 3. С. 6–9.

185. Кланца М. П., Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Стан кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою та їх вплив на структурну організацію печінки і нирок. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019. № 1. С. 68–73.

186. Кордіяк О. Й. Морфологічна оцінка впливу метаболічного ацидозу та його медикаментозної корекції на стан судин мікроциркуляторного русла ясен щурів. *Український морфологічний альманах.* 2011. Т. 9, № 3 (додаток). С. 13–14.

187. Коршунов Д. А. Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на метаболические процессы при кспериментальном повреждении печени потенциально гепатотоксическими лекарственными средствами : дис. канд. мед. наук : 14.03.06. Томск, 2010. 154 с.

188. Краткий курс истории НПВП / А. Каратеев, Ю. Успенский, И.

Пахомова, Е. Насонов. *Научно-практическая ревматология.* 2012. Т. 52, № 3. С. 101–116.

189. Криницька І. Я. Морфологічні зміни печінки та легень у щурів з гепатопульмональним синдромом, модельованим шляхом тривалого введення тетрахлоретану. *Вісник проблемної біології і медицини.* 2012. Т. 2, вип. 2. С. 194.

190. Кузнецова В. Г. Гістологічне дослідження печінки щурів після введення екстрактів з ембріонів курей в умовах експериментального гепатиту. *Молодий вчений.* 2015. № 5. С. 30–34.

191. Кузнецова Л. В. Роль печени в иммунной системе организма человека. *Сімейна медицина.* 2008. № 2. С. 37–40.

192. Купша А. И., Грабовой О. М. Морфо-функциональные проявления компенсаторно-приспособительных реакций стромального компонента печени белых мышей при длительном поступлении в организм малых доз свинца и их коррекция. *Научный вестник Национального медицинского университета имени О.О. Богомольца.* 2008. № 4. С. 57–63.

193. Лекарственная терапия воспалительного процесса: экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов / Я. А. Сигидин, Г. Я. Шварц, А. П. Арзамасцеви, С. С. Либерман. Москва : Медицина, 1988. 240 с.

194. Лекарственные поражения печени. НПВП-ассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // *Український медичний часопис.* 2014. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2014_1_16 (дата звернення 12.12.2019 р.)

195. Лекарственные средства: В 2 т. Т. 1. 14-е изд., перераб., испр. и доп. М. : ООО «Издательсво Новая Волна» : Издатель С.Б. Дивов, 2002. 540 с.

196. Линчак О. В. Морфологічні зміни у печінці щурів під впливом

похідного малеіміду на фоні хемоіндукованого раку товстої кишки. *Біологічні студії.* 2013. Т. 7, № 1. С. 41–54.

197. Лисенко О. В. Кислотно-основний стан організму як діагностичний, прогностичний, патогенетичний маркер формування клітинного резерву при патологічних станах. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика.* 2016. № 25. С. 623–629.

198. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 13-е изд. Харьков : Торсинг. 1998. Т. 1. 560 с.

199. Мироненко А. Дослідження якості лікарських засобів на основі ацетилсаліцилової кислоти. *Природничі та гуманітарні науки. актуальні питання : матеріали IV Всеукраїнської студентської наук.-техн. конф.* Тернопіль, 2011. С. 360.

200. Моисеев С. В. Лекарственная гепатотоксичность. Клин. фармакол. терап. 2005. Т. 14, № 1. С. 10–14.

201. Мороз В. М., Рикало Н. А. Експериментальне обґрунтування патогенетичної терапії хронічної патології печінки. *Вісник морфології.* 2010. № 16 (2). С. 236 – 241.

202. Морфологічні зміни внутрішніх органів щурів за умов впливу соку «Табарі Ноні» / Є. М. Мамотюк, В. А. Гусакова, В. Г. Кравченко, О. В. Ненюкова. *Український радіологічний журнал.* 2007. № 15. С. 455–460.

203. Морфологічні зміни печінки білих щурів при експериментальному стресі / К. М. Ігрунова, В. П. Сільченко, В. О. Коруля та ін. *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупика.* 2000. Вип. 9. С. 907–911.

204. Морфофункциональная характеристика печени крыс в норме и при сахарном диабете в эксперименте / Ю. Согуйко, Ю. Кривко, Е. Крикун, О. Новиков. *Современные проблемы науки и образования.* 2013. № 1. URL:

https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=8297.

205. Николаевский В., Федосов П., Сливкин А. Изучение влияния ацетилсалициловой кислоты в широком диапазоне доз на кислотную резистентность клеточной мембраны эритроцитов в экспериментах in vivo и in vitro. *Вестник ВГУ, серия: химия. биология. фармация.* 2013. № 2. С. 206–209.

206. Определение свободных и этерифицированных жирных кислот в плазме крови методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием / Т. Орлова, А. Уколов, Е. Савельева та ін. *Аналитика и контроль.* 2015. Т. 19, № 2. С. 183–188.

207. Особенности лекарственных и вирусно-лекарственных поражений печени / А. И. Хазанов, О. Н. Румянцев, А. В. Калинин и др. *Клинический вестник.* 2000. № 1. С. 44–47

208. Оцінка протеїнсинтезуючої функції печінки за експериментального гепатиту / В. А. Грищенко, В. А. Томчук, О. М. Литвиненко та ін. *Український біохімічний журнал.* 2011. Т. 83, № 1. С. 63–68.

209. Патоморфологические изменения ткани печени крысы при длитель¬ном приеме нимесулида / Л. В. Лазаренко, П. В. Косарева, Е. И. Самоделкин, В. П. Хоринко. *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 3. URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=19580 (дата обращения: 17.10.2016).

210. Передерий В. Г., Хмелевский Ю. В. Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов. К. : *Здоров'я.* 1998. 192 с.

211. Побічні ефекти терапії ревматоїдного артриту: погляд на проблему / Є. Нейко, Р. Яцишин, О. Штефюк та ін. *Український терапевтичний журнал.* 2010. № 3. С. 90–100.

212. Полунина Т. Е., Маев И. В. Клиника, диагностика и коррекция острого лекарственного гепатита. *Лечащий врач.* 2007. № 1. С. 48–52.

213. Рецидивирующий синдром Рейе у взрослого мужчины – трудности диагностики (клинический случай) / Е. Руина, А. Густов, А. Смирнов, А. Логанова. *Медицинский альманах.* 2016. № 5. С. 141–145.

214. Рикало Н. А., Яровенко Л. О. Патоморфологічні зміни печінки щурів різного віку за умов хронічної алкогольної інтоксикації та при корекції кверцетином та L-аргініном L-глутаматом. *Вісник морфології.* 2015. Т. 21, № 2. С. 308–312.

215. Сердюков Я. Патолого–анатомічні та гістологічні зміни в печінці щурів за медикаментозного гепатиту / Я. Сердюков, О. Литвиненко, В. Грищенко. *Современные проблемы токсикологии.* 2008. № 2. С. 63–65.

216. Скрипник И. Н. Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени. *Сучасна гастроентерологія.* 2009. № 4 (48). С. 60–63.

217. Тішин О. Л., Коцюмбас Г. І. Гістоструктурна характеристика печін¬ки білих щурів за введення препарату Е-селен у комплексі з клозавермом-А. *Вісник Полтавської державної аграрної академії.* 2013. № 3. С. 118–122.

218. Трахтенберг І., Андрейчин М., Копча В. Труднощі диференційної діагностики токсичних і вірусних гепатитів (огляд літератури та власних досліджень). *Журн. НАМН України.* 2011. Т. 17, № 4. С. 368–380.

219. Функціонально-морфологічні зміни печінки при експериментальному гепатиті / А. І. Руденко, Л. Я. Мельниченко, І. А. Кленіна та ін. *Вісник проблем біології та медицини.* 2012. Вип. 3, т. 2 (95). С. 191–194.

220. Холодкова О. Л., Щербатюк А. Л., Пихтєєв Д. М. Порівняльний аналіз впливу деяких цитокінів на морфологічний стан печінки мишей при

токсичному гепатиті . *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2008. № 1. С. 72–75.

221. Швец Н. И., Бенца Т. М. Лекарственные поражения печени, связанные с приемом антибиотиков. *Сучасна гастроентерологія.* 2009. № 3. С. 43–49.

222. Шевченко О. П. Патоморфологічні зміни у щурів при експериментальній моделі хронічного вірусного гепатиту. *Morphologia.* 2015. Т. 9, № 3. С. 111–116.

223. Шорманов В., Чупак В., Салыкина Е. Определение 2-ацетилоксибензойной кислоты в плазме крови. *Человек и его здоровье.* 2015. № 1. С. 109–114.

224. Шульпекова Ю. О. Лекарственные поражения печени. *Врач.* 2010. № 7. С. 13–18.

225. Экспериментальные и клинические аспекты применения энтеросорб¬ции при хроническом токсическом гепатите / Ю. В. Бакширова, С. М. Тарабукина, Ж. Мутайхан и др. *Сибирский медицинский журнал.* 2007. Т. 27, № 2 (124). С. 72–76.

226. Яковлєва Л. В., Литвиненко Г. Л., Лар'яновська Ю. Б. Вивчення впливу найактивніших серед похідних безофурану (C764-0334), 1,5-дигідропіро-2-онів (VAZ-10) та 2,3-D-пірамідин-6-карбонових кислот (L486-0021) на функцію печінки у здорових щурів. Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2011. № 3–4. С. 71–76.

227. Яковчук Т. В., Катюшина О. В., Хусаінов Д. Р. Вплив ацетилсаліцилової кислоти, ацетілсаліцилатів кобальту та цинку на поведінкові реакції щурів. Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Сєрія «Біологія, хімія». 2010. Т. 23 (62), № 2. С. 193–199.

# ДОДАТОК А

## СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА:

1. Кланца М. П., Герасимюк І. Є. Особливості морфофункціональної перебудови гепатоцитів печінки щурів та їх кількісна характеристика при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2018. № 3. С. 6–9.

2. Herasymiuk I. E., Klantsa M. P., Bedenyuk O. A. Features of liver structural changes under conditions of acetylsalicylic acid poisoning. *Scientific journal "Fundamentalis scientiam".* 2018. № 31. P. 18–22.

3. Кланца М. П., Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Стан кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою та їх вплив на структурну організацію печінки і нирок. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019. № 1. С. 68–73.

4. Кланца М. П. Особливості ангіоархітектоніки печінкових вен щура та їх ремоделювання при отруєнні ацетилсаліциловою кислотою**.** *Вісник наукових досліджень*. 2019. № 2. С. 95–100**.**

5. Кланца М. Особливості морфологічних змін у печінці щурів при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, присвяченого 60-річчю Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,* 24–26 квітня 2017 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2017. С. 307–308.

6. Герасимюк І. Є. Кланца М. П. Особливості морфофункціональних реакцій кровоносних судин печінки щурів при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Прикладні аспекти морфології :* матеріали наук.-

практ. конф., присвяченої пам’яті професорів-морфологів Терентьєва Г. В., Роменського О. Ю., Когана Б.Й, Шапаренка П. П., Жученка С. П., 21–22 вересня 2017 р. Вінниця, 2017. С. 56–57.

7. Кланца М. П., Герасимюк І. Є. Вплив токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти на морфофункціональний стан структурних компонентів печінки щурів. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини :* матеріали підсумкової LXI наук.-практ. конф., 7 червня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 227–228.

8. Герасимюк І. Є. Кланца М. П. Особливості ангіоархітектоніки печінкових вен інтактних статевозрілих щурів. *Зб. тез доп. VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України*. Одеса, 2019. С. 74–76.

9. Кланца М. П. Особливості ультраструктурних змін у печінці та її кровоносному руслі при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Priority directions of science development* : Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference. Львів, 2019. С. 99–102.

# ДОДАТОК Б

**Апробація результатів дослідження:**

- XXI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, присвячений 60-річчю Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (м. Тернопіль, 24–26 квітня 2017 р.) – публікація тез, усна доповідь;
- науково-практична конференція «Прикладні аспекти морфології», присвячена пам’яті професорів-морфологів Терентьєва Г. В., Роменського О. Ю., Когана Б.Й, Шапаренка П. П., Жученка С. П. (м. Вінниця, 21–22 вересня 2017 р.) – публікація тез, усна доповідь;
- підсумкова LXI науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 7 червня 2018 р.) – публікація тез;
- VII конгрес анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (м. Одеса, 02-04 жовтня 2019 р.) – публікація тез, усна доповідь;
- III Міжнародна науково-практична конференція «Priority directions of science development» (м. Львів, 28-29 грудня 2019 р.) – публікація тез.

# ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
д.м.н, професор
__________ Гжегоцький М.Р.
«06» березня 2019 р.

02010793

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Особливості морфологічних змін у печінці щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Кланца Микола Павлович.
4. **Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:

4.1. Herasymiuk I.Ye. Features of liver structural changes under conditions of acetylsalicylic acid poisoning / I.Ye. Herasymiuk, M.P. Klantsa, O.A. Bedenyuk // Scientific journal "Fundamentalis scientiam". – 2018. - №16. – P. 18-22. http://fs-journal.org/ru/archive/

4.2. Герасимюк І.Є. Особливості морфо-функціональної перебудови гепатоцитів печінки щурів та їх кількісна характеристика при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, М.П. Кланца // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2018. – Т.17, № 3. – С. 6-11.

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії і топографічної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з оперативної хірургії і топографічної анатомії.
7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 10 від 04. 03 2019р.)

Завідувач кафедри
оперативної хірургії і
топографічної анатомії
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор З.З. Масна

# ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
професор Власенко О.В.

«08» березня 2019р.

Ідент. код 02010669

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Особливості морфологічних змін у печінці щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Кланца Микола Павлович.
4. **Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:

4.1. Herasymiuk I.Ye. Features of liver structural changes under conditions of acetylsalicylic acid poisoning / I.Ye. Herasymiuk, M.P. Klantsa, O.A. Bedenyuk // Scientific journal “Fundamentalis scientiam”. – 2018. - №16. – P. 18-22. http://fs-journal.org/ru/archive/

4.2. Герасимюк І.Є. Особливості морфо-функціональної перебудови гепатоцитів печінки щурів та їх кількісна характеристика при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, М.П. Кланца // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2018. – Т.17, № 3. – С. 6-11.

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з топографічної анатомії та оперативної хірургії.
7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол №3 від 26 березня 2019р.)

Завідувач кафедри
топографічної анатомії та
оперативної хірургії Вінницького
національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
доктор медичних наук, професор В.І. Півторак

# ДОДАТОК В.3

**Затверджую**
Проректор з науково-педагогічної роботи
Вищого державного навчального
закладу України “Буковинський державний
медичний університет”
доц. ________________І.В. Геруш
«_28_» ____03________2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Пропозиція для впровадження:** «Особливості морфологічних змін у печінці щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою».

**Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра анатомії людини, аспірант Кланца Микола Павлович.

**Джерела інформації:**

1. Herasymiuk I.Ye. Features of liver structural changes under conditions of acetylsalicylic acid poisoning / I.Ye. Herasymiuk, M.P. Klantsa, O.A. Bedenyuk // Scientific jornal “Fundamentalis scientiam”. – 2018. – № 16. – P. 18-22. http://fsjournal.org/ru/archive/
2. Герасимюк І.Є. Особливості морфо-функціональної перебудови гепатоцитів печінки щурів та їх кількісна характеристика при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, М.П. Кланца // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 6-11.

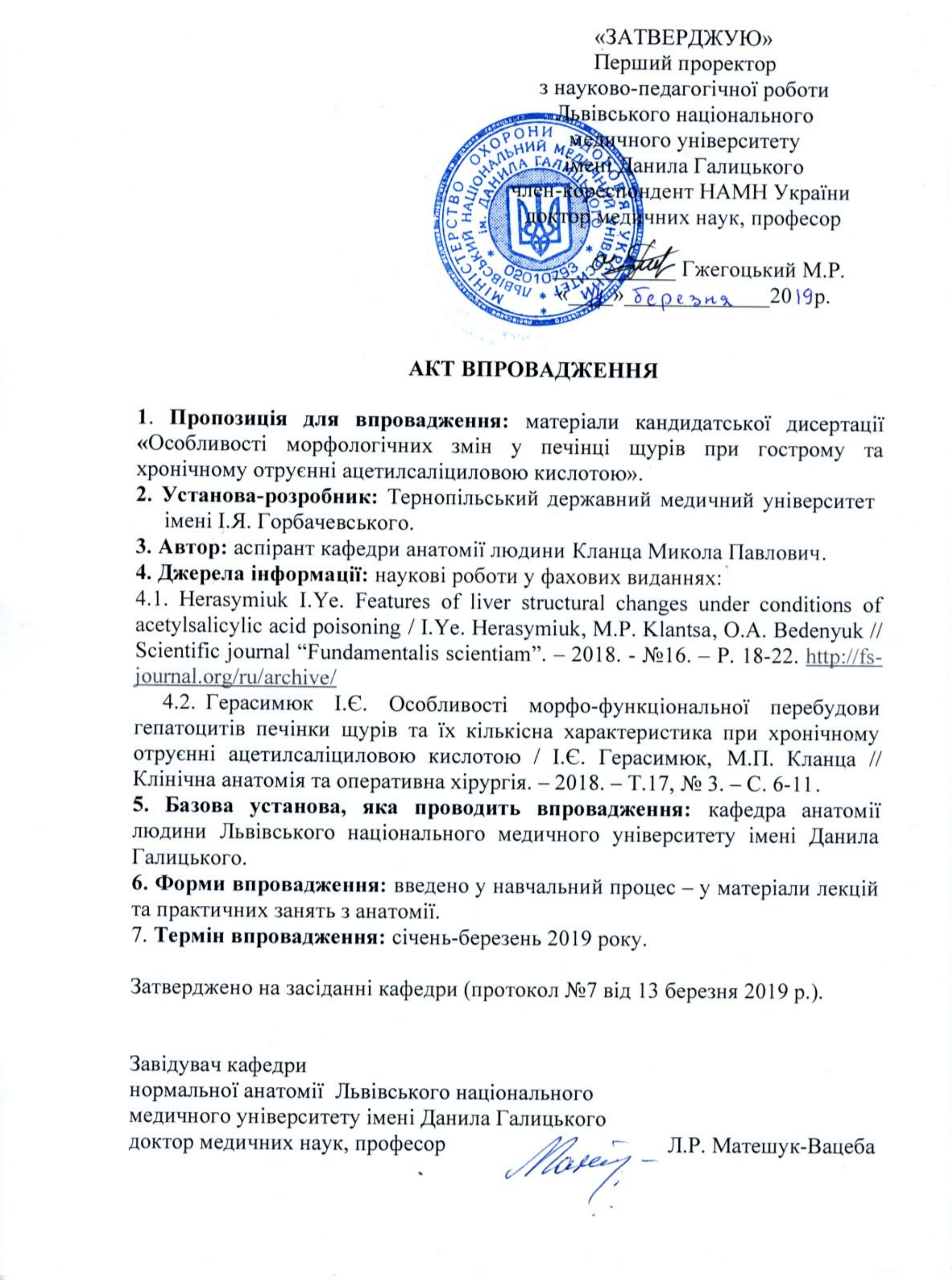
**Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”.

**Термін впровадження:** січень-березень 2019 р.

**Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії. Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 16 від 07.03.2019 р.).

**Завідувач кафедри анатомії,**
**топографічної анатомії та оперативної**
**хірургії Вищого державного**
**навчального закладу України**
**“Буковинський державний**
**медичний університет”,**
**доктор медичних наук, професор** **О.М. Слободян**

# ДОДАТОК В.4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
член-кореспондент НАМН України
доктор медичних наук, професор

_______ Гжегоцький М.Р.
«14» березня 2019р.

02010793

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Особливості морфологічних змін у печінці щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Кланца Микола Павлович.
4. **Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:

4.1. Herasymiuk I.Ye. Features of liver structural changes under conditions of acetylsalicylic acid poisoning / I.Ye. Herasymiuk, M.P. Klantsa, O.A. Bedenyuk // Scientific journal “Fundamentalis scientiam”. – 2018. - №16. – P. 18-22. http://fs-journal.org/ru/archive/

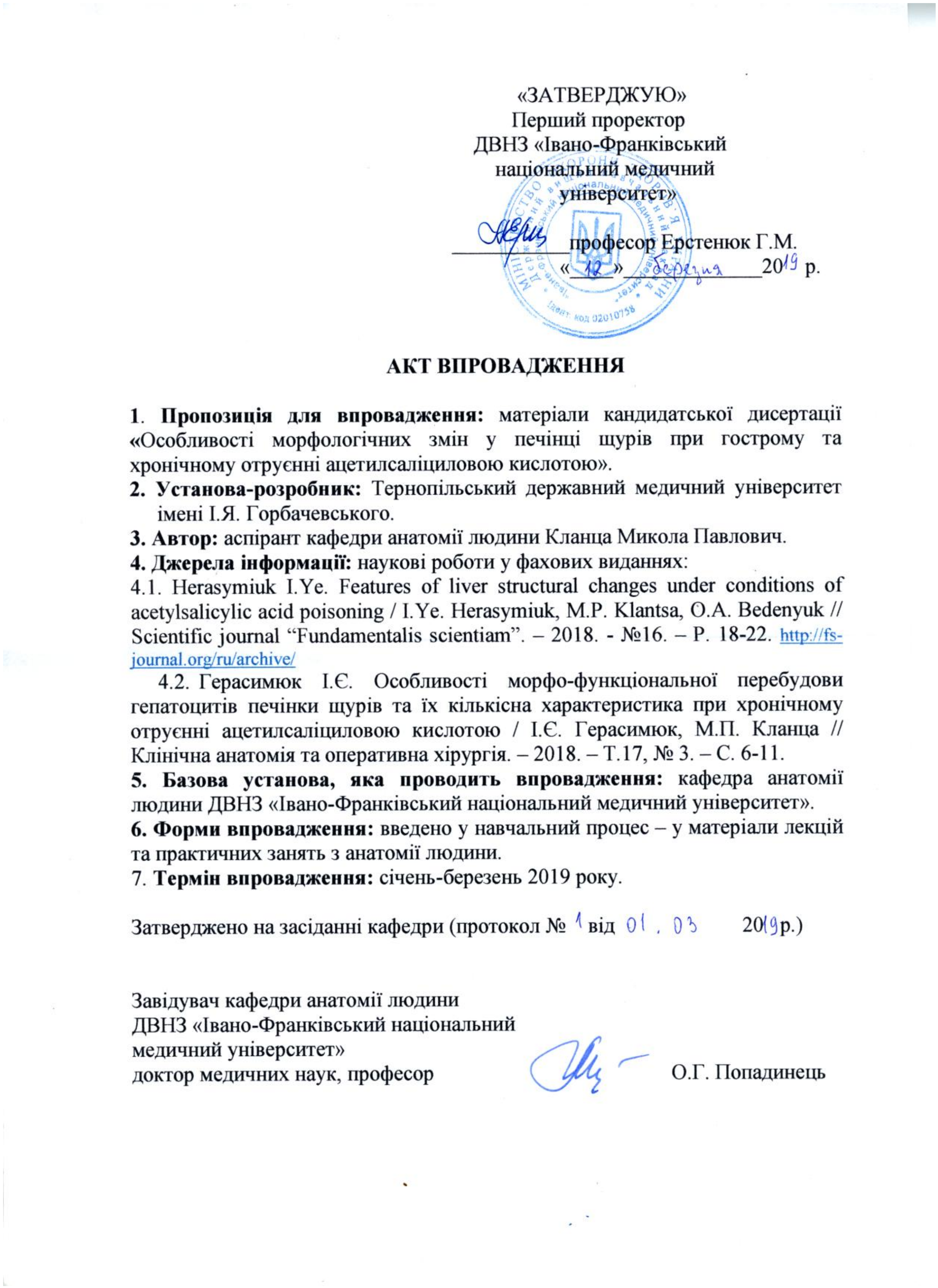
4.2. Герасимюк І.Є. Особливості морфо-функціональної перебудови гепатоцитів печінки щурів та їх кількісна характеристика при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, М.П. Кланца // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2018. – Т.17, № 3. – С. 6-11 .

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії.
7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол №7 від 13 березня 2019 р.).

Завідувач кафедри
нормальної анатомії Львівського національного
медичного університету імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор Л.Р. Матешук-Вацеба

# ДОДАТОК В.5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний
університет»
__________ професор Ерстенюк Г.М.
«12» березня 2019 р.

Ідент. код 02010758

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Особливості морфологічних змін у печінці щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Кланца Микола Павлович.
4. **Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:

4.1. Herasymiuk I.Ye. Features of liver structural changes under conditions of acetylsalicylic acid poisoning / I.Ye. Herasymiuk, M.P. Klantsa, O.A. Bedenyuk // Scientific journal "Fundamentalis scientiam". – 2018. - №16. – P. 18-22. http://fs-journal.org/ru/archive/

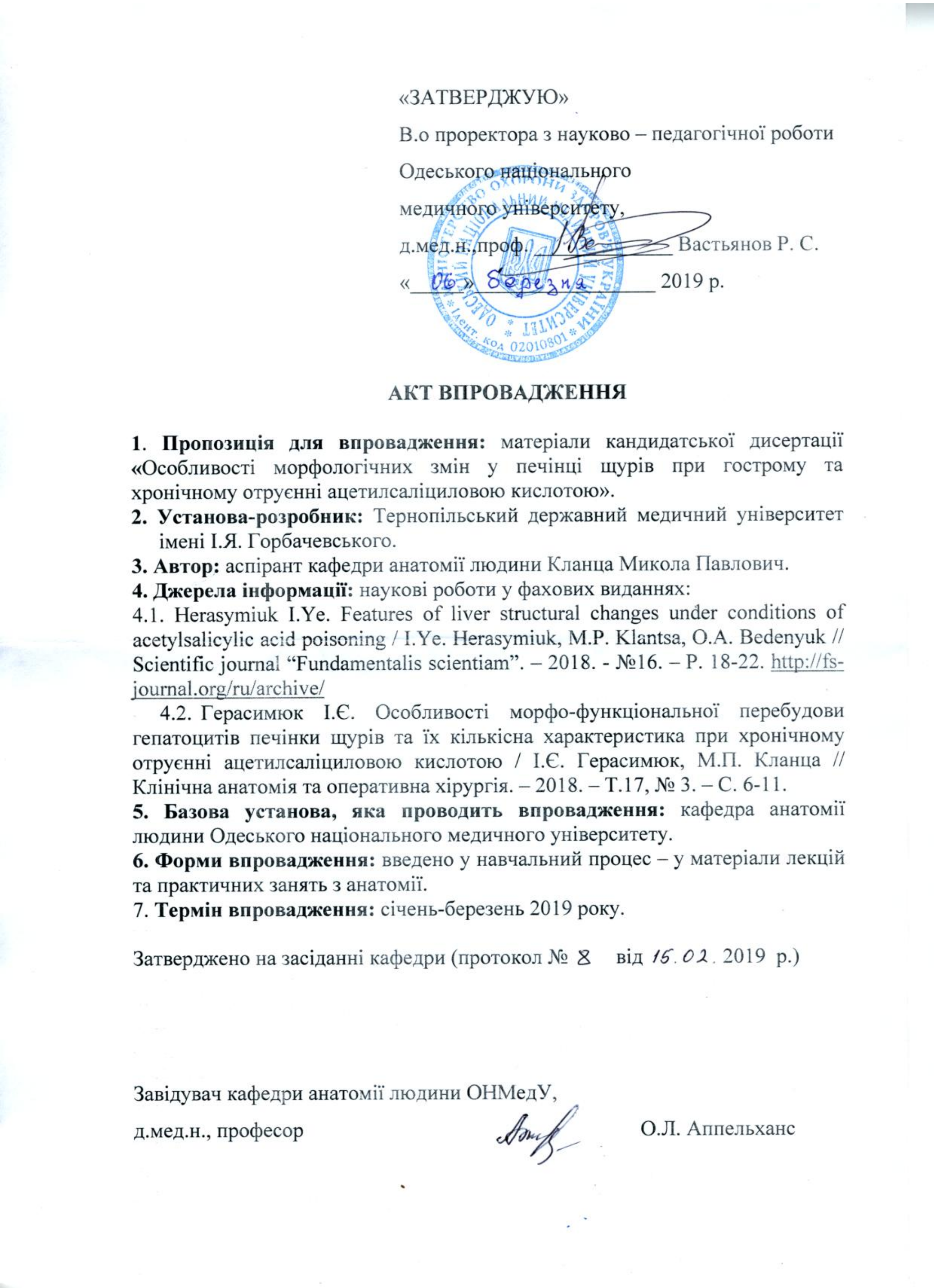
4.2. Герасимюк І.Є. Особливості морфо-функціональної перебудови гепатоцитів печінки щурів та їх кількісна характеристика при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, М.П. Кланца // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2018. – Т.17, № 3. – С. 6-11.

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 1 від 01 . 03 2019р.)

Завідувач кафедри анатомії людини
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»
доктор медичних наук, професор О.Г. Попадинець

# ДОДАТОК В.6



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о проректора з науково – педагогічної роботи
Одеського національного
медичного університету,
д.мед.н., проф. ____________ Вастьянов Р. С.
«06» березня 2019 р.

Ідент. код 02010801

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Особливості морфологічних змін у печінці щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Кланца Микола Павлович.
4. **Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:

4.1. Herasymiuk I.Ye. Features of liver structural changes under conditions of acetylsalicylic acid poisoning / I.Ye. Herasymiuk, M.P. Klantsa, O.A. Bedenyuk // Scientific journal “Fundamentalis scientiam”. – 2018. - №16. – P. 18-22. http://fs-journal.org/ru/archive/

4.2. Герасимюк І.Є. Особливості морфо-функціональної перебудови гепатоцитів печінки щурів та їх кількісна характеристика при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, М.П. Кланца // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2018. – Т.17, № 3. – С. 6-11.

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Одеського національного медичного університету.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії.
7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 8 від 15.02. 2019 р.)

Завідувач кафедри анатомії людини ОНМедУ,
д.мед.н., професор О.Л. Аппельханс

# ДОДАТОК В.7

***«ЗАТВЕРДЖУЮ»***
***Проректор з науково-педагогічної***
***(навчальної) роботи Вінницького***
***національного медичного університету***
***ім. М.І. Пирогова***
***________професор Гумінський Ю.Й.***
***«29» січня 2019р.***

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Особливості морфологічних змін у печінці щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою».

**2. Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.

**3. Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Кланца Микола Павлович.

**4. Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:

4.1. Herasymiuk I.Ye. Features of liver structural changes under conditions of acetylsalicylic acid poisoning / I.Ye. Herasymiuk, M.P. Klantsa, O.A. Bedenyuk // Scientific journal “Fundamentalis scientiam”. – 2018. - №16. – P. 18-22. http://fs-journal.org/ru/archive/.

4.2. Герасимюк І.Є. Особливості морфо-функціональної перебудови гепатоцитів печінки щурів та їх кількісна характеристика при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, М.П. Кланца // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2018. – Т.17, № 3. – С. 6-11.

**5. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**6. Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини.

7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол №10 від 22 січня 2019р.)

***Завідувач кафедри***
***анатомії людини Вінницького***
***національного медичного***
***університету ім. М.І. Пирогова***
***доктор медичних наук, професор*** ***В.О. Тихолаз***