

## ДИНАМІКА ГІСТОСТРУКТУРНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ ТА СЕРЦЯ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ ПРЕПАРАТУ КЛОЗАВЕРМ А

О. Л. Тишин<sup>1</sup>, І. Я. Коцюмбас<sup>1</sup>, Г. І. Коцюмбас<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок

<sup>2</sup>Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького

*У статті, на основі патоморфологічних досліджень, показаний вплив препарату клозаверм А на структурний стан печінки та серця білих щурів. Установлено, що препарат у терапевтичній дозі при 14-добовому підшкірному введенні спричинив у печінці та в серці розвиток зернистої дистрофії, яка мала зворотний характер у печінці на 21 добу, а в серці — на 28 добу реабілітації. Тривале застосування клозаверму А в дозах, вищих за терапевтичну, викликало в печінці виражену білково-жирову дистрофію та на 28 добу реабілітації повного відновлення гістоструктури органу ще не наступало. Підшкірне 14-добове введення препарату в дозі 1/20 DL<sub>50</sub> зумовило міокардіодистрофію, яка супроводжувалась у подальшому круглоклітинною інфільтрацією, а доза 1/10 DL<sub>50</sub> викликала на 14 добу розвиток серозного міокардиту з переходом, у період відновлення, на 21 добу — у серозно-продуктивне запалення, а на 28 добу — в кардіосклероз та атрофічний процес.*

Для профілактики та лікування ВРХ, овець і кіз при екто- і ендопаразитозах ВАТ ВВП «Укрзооветпромстач» розроблений комбінований препарат клозаверм А, до складу якого входять діючі речовини — аверсектин С і клозантел. Важливим етапом у розробці нового препарату є токсикологічні дослідження. Патоморфологічні дослідження є кінцевим та дуже важливим етапом роботи при оцінці токсичної дії препаратів, оскільки дають можливість визначити початкові зміни, компенсаторні, адаптаційні процеси та в цілому морфо-функціональні зсуви в тих чи інших органах [1]. При вивченні дії будь-якого лікарського засобу, в першу чергу, необхідно вивчати морфологію печінки, оскільки в певних концентраціях лікарські препарати можуть спричинити ураження цього органу [2]. Адже, займаючи центральне місце в регуляції обміну речовин, знешкодженні токсичних продуктів, що утворюються та попадають різними шляхами в організм, печінка раніше, ніж інші органи реагує на дію несприятливих чинників. За даними Ятусевича І. А. при застосуванні токсичних доз препаратів на основі макроциклічних лактонів, один з яких входить до складу клозаверму А, основні патологічні зміни розвиваються у печінці та нирках [3]. Оскільки препарат вводився білим щурам парентерально, його діючі речовини дуже легко всмоктувалися і швидко надходили у загальний потік крові та потрапляли у передсердя, що викликало необхідність порівняти динаміку патоморфологічних змін у печінці та серці білих щурів за тривалої ін'єкції клозаверму А [4, 5].

Метою роботи було вивчити і порівняти динаміку патоморфологічних змін та відновлювальних властивостей печінки і серця білих щурів за тривалої ін'єкції препарату клозаверм А у різних дозах.

**Матеріали і методи.** Токсичність препарату, за багаторазового введення, вивчали на 96 білих щурах-самцях, 2–3-місячного віку, масою 170–185 г. Із них було сформовано 4 аналогічні групи по 24 щура в кожній. Перша група тварин була контрольною. Їм вводили розчин із дистильованої води та пропіленгліколю у співвідношенні 1 : 1.

Тваринам інших трьох груп вводили клозаверм А у дозах: II групі — терапевтичну 0,05 мл/кг (1/50 DL<sub>50</sub>), III групі — 0,125 мл/кг (1/20 DL<sub>50</sub>) та IV групі — 0,25 мл/кг (1/10 DL<sub>50</sub>). Препарат вводили щурам протягом 14 діб одноразово, щоденно, підшкірно. У 50 % кількості щурів з кожної групи, що залишилися живими після 14-добового застосування клозаверму А, визначали реабілітаційні властивості організму. Для вивчення динаміки змін і відновлювальних властивостей печінки і серця, внаслідок дії препарату, на 7 і 14 доби застосування клозаверму А та на 21 і 28 доби періоду реабілітації щурів зважували, декапітували, за умов легкого ефірного наркозу. Проводили патологоанатомічний розтин тварин, визначали масу печінки і серця та їх коефіцієнти. Шматочки печінки і серця фіксували в 10 % нейтральному формаліні. Зневоднення матеріалу і заливку в парафін проводили за загальноприйнятими методиками. Гістозрізи фарбували гематоксиліном та еозином, за методом ван-Гізона [6]. Виготовлені гістозрізи проглядали у світловому та поляризованому світлі мікроскопа.

**Результати та обговорення.** При патологоанатомічному розтині на 7 добу досліду візуально форма і величина печінки щурів I, II та III дослідних груп виглядала не зміненою. Відмінним було забарвлення і консистенція органу. У контрольній групі печінка вишневого кольору, пружної консистенції, у II і III групах — вишневого кольору з ледь помітною світлою строкатістю, у щурів IV групи — збільшена, неоднорідно забарвлена з світло-коричневою плямистістю та в'ялої консистенції. На 14 добу введення печінка щурів III і IV груп змінювала своє забарвлення від світло-червоного кольору з помітно вираженою жовтуватою смугастістю до світло-коричневого, була збільшена в розмірах, в'ялої консистенції. У тварин II групи печінка однорідно забарвлена у вишневий колір, пружна, її структура на розрізі збережена.

На 7 і, особливо, на 14 добу застосування, у тварин IV групи відзначали неоднорідність забарвлення серця, на темно-вишневому тлі виділялись світлі осередки. Міокард в'ялий, клапани серця не змінені. У щурів III групи на 7 і 14 доби підшкірного введення препарату візуально форма і величина органа не змінені. Міокард світло-червоного кольору, на розрізі неоднорідно забарвлений, в'ялої консистенції. Ендокард блискучий, клапани не змінені. Серце у щурів I і II груп конусовидної форми, епікард прозорий, вологий, міокард червоного кольору, пружний.

При аналізі вагових коефіцієнтів маси печінки на 7 добу застосування препарату встановлено вірогідне його збільшення до контролю на 29,9 % в IV групі щурів, з тенденцією до їх збільшення — у II і III групах. На 14 добу ін'єкції в II і III групах тварин виявлена тенденція до збільшення цього показника, а у IV групі — до вірогідного збільшення на 17,4, %. На 21 добу періоду відновлення, у III групі щурів, порівняно з контролем, виявлено вірогідне зменшення коефіцієнту маси печінки на 10,8 %, у той час, як у тварин IV групи спостерігали вірогідне збільшення цього показника на 9,1 %, а у II групі проявлялася тенденція до зменшення (рис. 1).

На 7 добу застосування препарату встановлено вірогідне зниження вагових коефіцієнтів маси серця, відносно контролю, у II, III і IV групах щурів, відповідно, на 11,1, 11,4 і 9,6 %. На 14 добу ін'єкції в II і III групах тварин виявлена тенденція до зменшення цього показника, а у IV групі — до збільшення. На 21 добу періоду відновлення, у II і III групах щурів, порівняно з контролем, проявлялася тенденція до збільшення цього показника, тоді як у IV групі виявлене вірогідне збільшення коефіцієнту маси серця на 29,9 %.

На 28 добу реабілітації показники коефіцієнтів маси печінки та серця у дослідних щурів незначно відрізнялися від контролю, проте, у тварин II і III груп проявилася тенденція до їх зменшення, в той же час у тварин IV групи — до збільшення.

Як видно із коефіцієнтів маси, незалежно від дози, спочатку на токсичний вплив препарату при тривалому застосуванні реагувало серце, а при великих дозах (1/10 DL<sub>50</sub>) зазнавала впливу печінка.

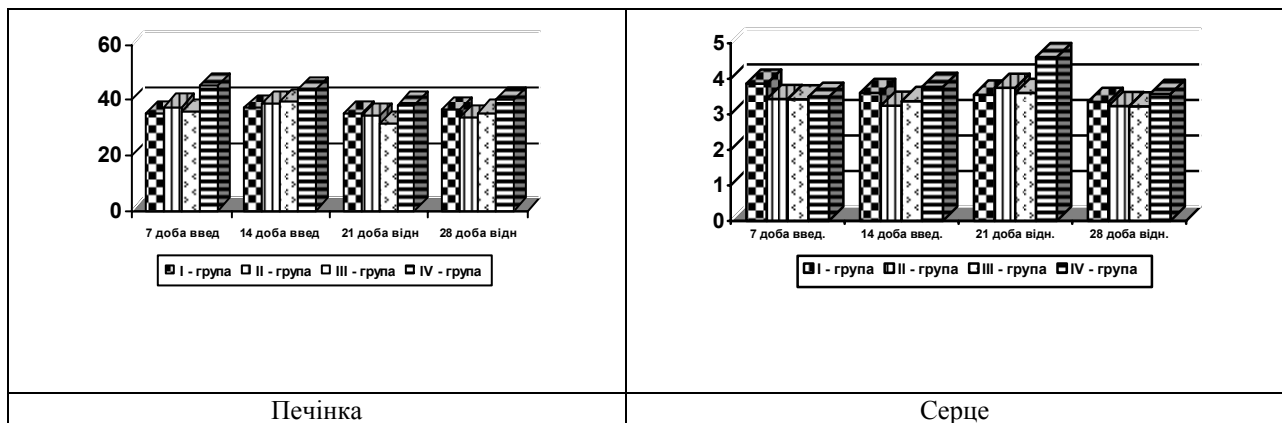


Рис. 1. Динаміка змін коефіцієнтів маси печінки та серця білих щурів при вивченні токсичності препарату клозаверм А (од.)

При гістологічному дослідженні печінки щурів I (контрольної групи) встановлено, що у ній часточкова і радіальна балкова будова чітко виражені. Гепатоцити полігональної форми з великими круглими ядрами. Хроматин у більшості ядер локалізований біля каріолеми. Мембрани клітин контуровані, границі між ними чітко видимі (рис. 2).

У серці щурів I групи м'язові волокна помірної товщини, однорідно забарвлені, поперечна смугастість добре проглядається. Ядра м'язових волокон видовженої форми, темно-синього забарвлення, на поперечних зрізах — центрально розташовані. Самі кардіоміоцити щільно прилягають одні до одних (рис. 3).



Рис. 2. Печінка щурів I групи. 7 доба. Радіальна будова чітко виражена. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 40

Рис. 3. Серце щурів I групи. 7 доба. М'язові волокна щільно прилягають одні до одних. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 20

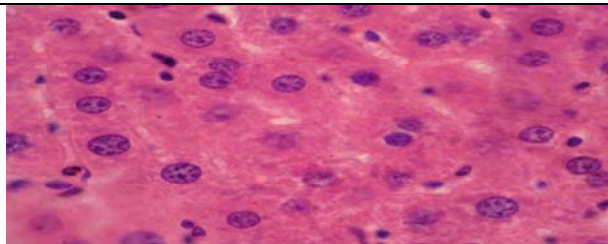
У щурів II групи на 7 добу введення препарату в печінці відзначали часткове порушення балкової будови в центролобулярній ділянці часточки, зумовлене помірним мутним набубнявінням цитоплазми гепатоцитів.

За гістологічного дослідження серця відзначали помірний периваскулярний набряк. У саркоплазмі окремих міокардіальних клітин виявляли блідо забарвлені зерна білкової природи, що супроводжувалось зникненням поперечної посмугованості, волокна набували нерівномірного забарвлення. Ділянки зернистої дистрофії у волокнах розміщувались у віддалених від ядра зонах і без різкої границі переходили у нормальну структуру волокна. При цьому в таких волокнах ядра не змінювались. По мірі зростання площі ураження м'язового волокна, поперечник волокна збільшувався. Сарколема основної маси кардіоміоцитів збережена. Помірно виражені дистрофічні зміни носили вогнищевий, а не дифузний характер.

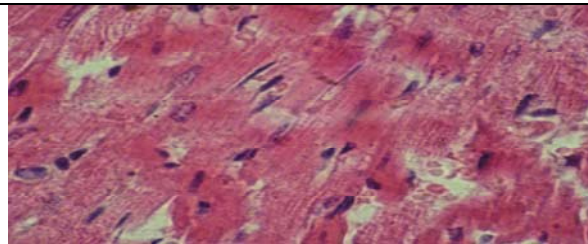
На 14 добу застосування препарату, за гістологічного дослідження печінки, спостерігали, що цитоплазма у більшості клітин була неоднорідно забарвлена. Печінкові клітини дещо збільшені у розмірі, з зернистою еозинофільною цитоплазмою, межі між клітинами слабо проглядалися. На тлі помірної білкової дистрофії гепатоцитів, відзначали в певних групах клітин лізовані та пікноформні ядра. Разом з тим, серед дистрофічно змінених клітин превалювали двоядерні гепатоцити та клітини з великими ядрами і двома-

трьома ядерцями (рис. 4). У таких ядрах виразно проглядались округлої форми ядерця та скупчення хроматину біля каріолеми. У стромі, навколо тріад, відзначали помірну кругло-клітинну інфільтрацію та зростання числа і величини зірчастих клітин. Тривале застосування клазоверму А щурам II групи зумовило розвиток зернистої дистрофії різного ступеня вираження у централобулярній ділянці часточки та активізацію мітотичної активності гепатоцитів у перипортальній ділянці.

У серці, за даних умов застосування клазоверму А, відзначали виражені ознаки гетерогенності. Міофібрили розбухлі, проглядалось послаблення й зональна втрата поперечної посмугованості, з появою поміж міофібрилами білкових зерен, з явищами фрагментації міофібрил і лізису саркоплазми. Ядра окремих міоцитів різко висвітлені, піддані літичним та пікнотичним змінам (рис. 5).



*Рис. 4.* Печінка щурів II групи. 14 доба. Набувнявіння та зерниста дистрофія гепатоцитів. Гематоксилін та еозин. Ок.10, об. 90



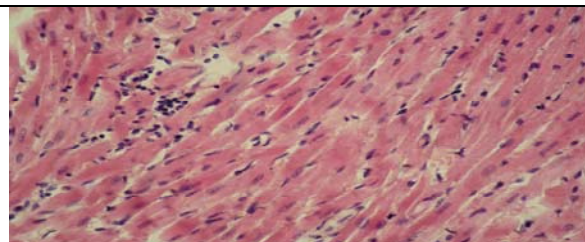
*Рис. 5.* Серце щурів II групи. 14 доба. Зерниста дистрофія м'язових волокон. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 90

На 21–28 доби після останнього введення препарату у печінці відзначали повне відновлення структури балок, контури клітин чітко контуровані, цитоплазма базofilна з округлими ядрами. Разом з тим в ділянках тріад ще відзначалася помірна кругло-клітинна інфільтрація (рис. 6).

У серці на 21 добу, після припинення введення препарату, спостерігали відновлення структури та більш однорідне забарвлення значної частини кардіоміоцитів. Разом з тим, у стромі формувались осередки помірної кругло-клітинної інфільтрації (рис. 7). На 28 добу відновлення краще простежувалась поперечна посмугованість міофібрил.



*Рис. 6.* Печінка щурів II групи. 21 доба відновлення. Навколо тріад помірна кругло-клітинна інфільтрація. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

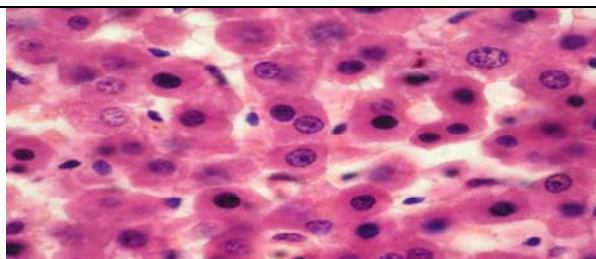


*Рис. 7.* Серце щурів II групи. 21 доба відновлення. Помірна інфільтрація стромі лімфо-гістіоцитарними елементами. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

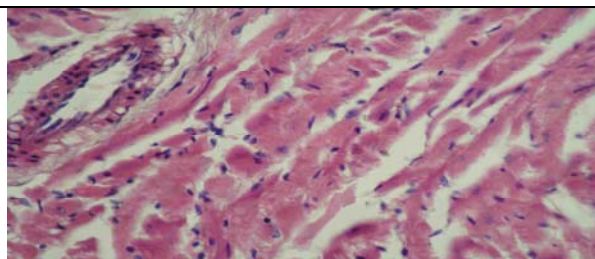
У тварин III групи на 7 добу введення препарату часточкова будова печінки була збережена, проте відзначали збільшення просвіту синусоїдів і виражене кровонаповнення центральних вен (рис. 8).

У цей період досліду значні зміни розвинулись у серці, де в артеріях м'язового типу і крупних венах простежувалися набубнявіння і гомогенізація ядер ендотелію, а також набубнявіння м'язових клітин судинної стінки з появою крупних прозорих вакуолей як в протоплазмі, так і в ядрах цих клітин, а де-не-де їх гомогенізація. Набувнявіння ендотеліальних клітин супроводжувалось вакуолізацією цитоплазми, некрозом, їх злуцненням та зростанням проникності мікросудин (рис. 9). У

поляризованому світлі відзначали численні фокуси різкого посилення анізотропії та контрактурного пошкодження кардіоміоцитів.



*Рис. 8.* Печінка щурів III групи. 7 доба. Збільшення просвіту синусоїдів. Гематоксилін та еозин.  
Ок. 10, об. 100



*Рис. 9.* Серце щурів III групи. 7 доба. Набухання і вакуолізація клітин судинної стінки міокарда. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

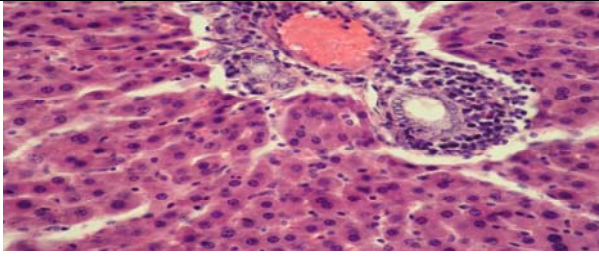
На 14 добу введення препарату у печінці в даній групі тварин спостерігалась у центролобулярній частині часточок дисконкомплексція балкової будови та розвиток різного ступеню білкової зернистої дистрофії і зниження базofilності цитоплазми. Спостерігали більшу кількість, ніж у попередній період без'ядерних гепатоцитів і виражені клітинні реакції в перипортальній сполучній тканині. Ендотелій центральних вен набухлий з пікнотичними або лізованими ядрами, де-не-де окремі вени були зруйновані, стінки вен триад сильно zdeформовані, синусоїдальні капіляри здавлені, пусті, в них проглядались заокругленої форми клітини Купфера.

У міокарді щурів III групи навколо капілярів, пошкоджених кардіоміоцитів у міжпучкових зонах наростала кількість лімфоцитів і макрофагів. Кардіоміоцити виявляли в стані міоцитолізу з різко просвітленою цитоплазмою і частково зруйнованою сарколемою. У сукупності зі структурними порушеннями це обумовлювало метаболічні порушення і функціональну неповноцінність уражених м'язових клітин.

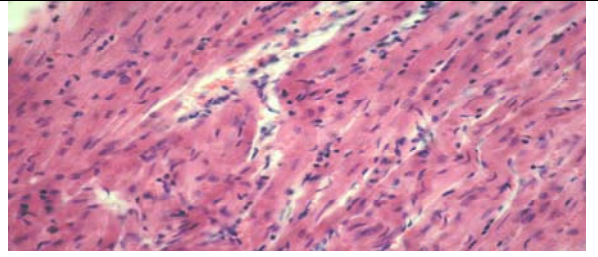
На 21 добу відновлення в печінці радіальна будова балок виражена. Гепатоцити в різних ділянках часточки характеризувались відносною мноморфністю розмірів і досить вираженим анізонуклеозом. Цитоплазма більшості гепатоцитів ставала базofilною. У портальних трактах, особливо перидуктально відзначалась лімфоїдна інфільтрація. Клітинна реакція у перивенулярних і перидуктальних ділянках посилена (рис. 10), порівняно з печінкою щурів II групи.

У серці тварин даної групи на 21 добу відновлення осередків міоцитолізу реєструється вже значно менше, ніж у попередні строки експерименту. У субендокардіальній зоні виражений ще міжм'язовий набряк. У стромі лівого і правого шлуночків серця відзначали скупчення лімфо-гістіоцитарних елементів. Дрібні та середні клітинні інфільтрати утворювались на місці загиблих волокон, дифузно, іноді смугоподібно поширювались у товщі органу (рис. 11). Окремі волокна в таких ділянках були ще набухливіми. Вогнища ураження кардіоміоцитів відзначали по периферії басейну кровопостачання артерій, а це, очевидно, було пов'язано з порушенням кровообігу.

У щурів III групи на 28 добу після останнього введення препарату структура більшості гепатоцитів та балок печінкових часточок відновлювалась. Чітко проглядались контури полігональної форми клітин, їх ядер (рис. 12). Разом з тим, ще виявляли окремі ділянки з без'ядерними гепатоцитами. Така структура вказувала, що повне відновлення печінки ще не наступило.

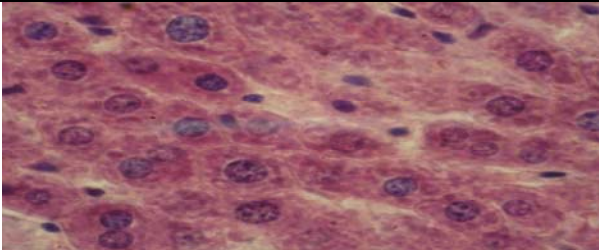


*Рис. 10.* Печінка щурів III групи. 21 доба відновлення. У портальних трактах лімфоїдна інфільтрація. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

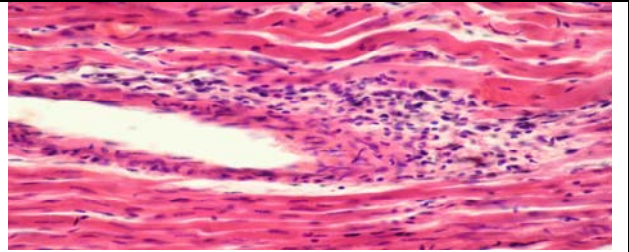


*Рис. 11.* Серце щурів III групи. 21 доба реабілітації. Відновлення структури волокон та кругло-клітинна інфільтрація стромы серця. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

У серці на цю добу періоду відновлення відзначали по ходу судин інфільтрати з лімфоцитів, гістіоцитів та фібробластів (рис. 13). М'язові волокна дещо зменшені. Периваскулярні клітинні інфільтрати чергувались з малими осередками формування рубцевої тканини.



*Рис. 12.* Печінка щурів III групи. 28 доба реабілітації. Відновлення структури гепатоцитів та балок печінкових часточок. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 100



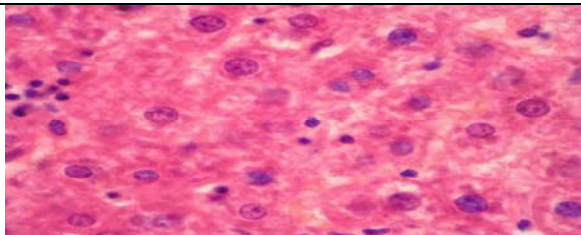
*Рис. 13.* Серце щурів III групи. 28 доба відновлення. Клітинна інфільтрація периваскулярного простору. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

У тварин IV групи в печінці на 7 добу введення препарату радіальну будову балок порушено, синусоїдальні капіляри здавлені, пусті, а центральні вени переповнені кров'ю. Переважна більшість гепатоцитів збільшена в розмірах, цитоплазма зерниста, з просвітленими ділянками — дрібно-крапельними ліпідними включеннями. Відзначали лізис, пікноз ядер та десквамацію ендотелію (рис. 14). При фарбуванні за шарлах-рот у цей період токсикозу виявлялись дрібні різної величини жовто-охряні включення, що свідчило про розвиток жирової дистрофії. Набувнявння та збільшення в об'ємі самих клітин, сприяло зростанню вагових коефіцієнтів печінки. Строма органу вогнищево і дифузно інфільтрована лімфоїдними елементами. В ділянках триад виражена кругло-клітинна інфільтрація.

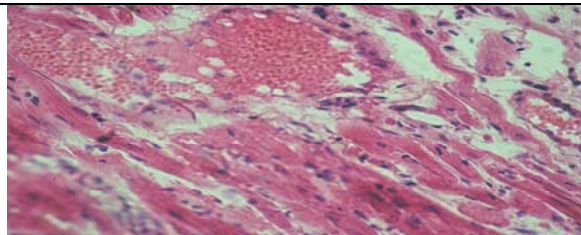
У серці щурів IV групи на 7 добу відзначали гіперемію, дистрофічні та некротичні процеси в ендотелії судин, просвітлення протоплазми гладких м'язів вен. Виражені гемореологічні розлади у вигляді стазу та сладжу еритроцитів і периваскулярний та інтерстиціальний набряки міокарда. Нерідко судини заповнювались плазмою, яка виходила за межі судин в оточуючу тканину. Строма органу розпушена, просякнута світло-базофільною гомогенною масою (рис. 15). У кардіоміоцитах, розташованих неподалік периваскулярних інфільтратів, відзначали контрактурне пошкодження різного ступеня вираженості, де-не-де спостерігали некротизовані м'язові клітини та грудкуватий розпад міоцитів.

На 14 добу застосування препарату у печінці щурів IV групи дисконкомплексация балочної будови поєднувалась з ураженням жовчевидільної системи. Стінка жовчних проток деформована, епітелій набухлий, цитоплазма клітин слабо базофільна, де-не-де вакуолізована. Строма навколо триад розшарована, інфільтрована клітинними елементами

та слабкоезинофільною масою, що характеризувало розвиток деструктивного холангіту. Внутрішньо-часточкові капіляри розширені. Гепатоцити округлої форми, з добре вираженою зернистістю цитоплазми і дрібноміхурцевими утвореннями. У інших гепатоцитах спостерігався лізис та їх розпад.



*Рис. 14.* Печінка щурів IV групи. 7 доба. Порушення радіальної будови балок. Лізис, пікноз ядер. Набувнявнина цитоплазми. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 100

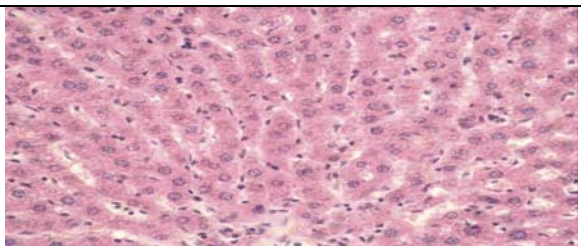


*Рис. 15.* Серце щурів IV групи. 7 доба. Гіперемія. Набряк і розшарування строми міокарда. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 90

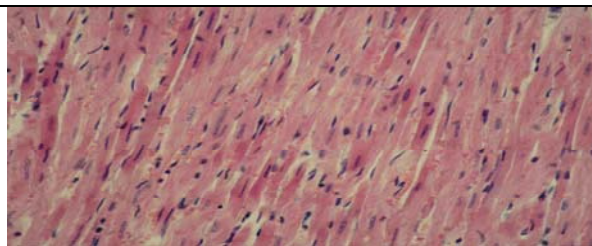
У серці щурів введення поспіль 14 діб клазоверму А в дозі 0,25 мл/кг (1/10 DL<sub>50</sub>) спричинило поглиблення дезорганізації сполучної тканини та міоцитів міокарда. Спостерігали розпущення пухкої сполучної тканини та просякання слабооксифільною масою, в м'язових волокнах — зникнення поперечної посмугованості, гомогенізацію волокон. Розвивалась дифузна лімфо-гістіоцитарна реакція, особливо в ділянках розпаду сполучної тканини. Виявлені структурні порушення вказували на розвиток запальної реакції.

У щурів IV групи на 21 добу після останнього введення препарату відзначали у печінці відновлення радіальної будови балок (рис. 16).

У серці на 21 добу періоду відновлення відзначали неоднорідність забарвлення м'язових волокон (рис. 17), кругло-клітинну інфільтрацію і проліферацію фібробластів з формуванням ретикулярних колагенових волокон. Виявлені зміни вказували на розвиток серозно-продуктивного запалення, що, ймовірно, і визначало вірогідне збільшення коефіцієнту маси серця.

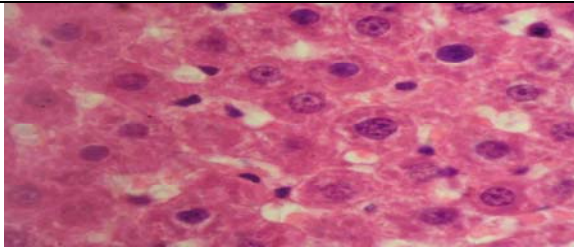


*Рис. 16.* Печінка щурів IV групи. 21 доба реабілітації. Відновлення радіальної будови балок. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 40

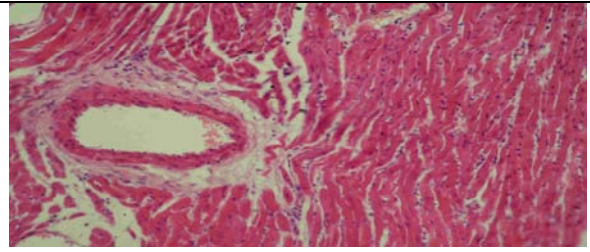


*Рис. 17.* Серце щурів IV групи. 21 доба відновлення. М'язові волокна і їх сегменти неоднорідно забарвлені. Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

На 21 і 28 доби періоду відновлення переважна більшість клітин печінки з помірно базофільною цитоплазмою, великими округлими ядрами. Серед таких клітин ще виявляли лізовані гепатоцити (рис. 18), а в інтерстиції, навколо триад, вогнищеві скупчення лімфоїдно-гістіоцитарних елементів. У міокарді щурів IV групи на 28 добу періоду відновлення спостерігалися виражені атрофічні процеси кардіоміоцитів, кругло-клітинні інфільтрати і фокусний кардіосклероз. Інтима дрібних артерій була потовщена, еластична мембрана звивиста та переважно розросталась сполучна тканина (рис. 19).



*Рис. 18.* Печінка щурів IV групи. 28 доба відновлення.  
Помірно виражена базофільність цитоплазми.  
Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 100



*Рис. 19.* Серце щурів IV групи. 28 доба відновлення.  
Розростання сполучнотканинних волокон у  
периваскулярному просторі.  
Гематоксилін та еозин. Ок. 10, об. 20

Отже, підсумовуючи результати проведеної роботи, слід відзначити, що варіабельність патоморфологічних змін у печінці та серці залежала від часу застосування і кількості введеної дози клозаверму А в організм щурів. Оскільки клозаверм А вводився парентерально, відповідно спочатку діючі речовини препарату по крові через каудальну порожнисту вену потрапляли в правий відділ серця, що і спричинило найбільш виражені гістологічні зміни у серці. Препарат у терапевтичній дозі при тривалому підшкірному введенні викликав у печінці помірні гістоструктурні зміни та повне відновлення структури органу проходило на 21 добу після останнього введення клозаверму А, а у міокарді білих щурів спричиняв розвиток зернистої дистрофії, яка носила зворотний характер. Тривале застосування препарату в дозах  $1/20$  і  $1/10$   $DL_{50}$  викликало у печінці розвиток різного ступеня білково-жирової дистрофії та дисконкомплексацию балкової будови, і на 21 та 28 доби періоду реабілітації повного відновлення структур органу ще не наступало, а в серці — незворотні структурні зміни з переходом у періоді реабілітації в склеротичні процеси.

## ВИСНОВКИ

1. Клозаверм А у терапевтичній дозі при 14-добовому підшкірному введенні спричинив у печінці та в серці розвиток зернистої дистрофії, яка мала зворотний характер у печінці на 21 добу, а в серці на 28 добу реабілітації.

2. У щурів III групи введення клозаверму А на 7 добу в печінці викликало розвиток різного ступеня зернистої дистрофії в централобулярній ділянці, а 14-добове — дисконкомплексацию балкової будови та кругло-клітинну інфільтрацію і повного відновлення структур на 21 і 28 доби періоду реабілітації не наступало. В серці щоденне 14-добове введення препарату в дозі  $1/20$   $DL_{50}$  зумовило міокардіодистрофію, яка супроводжувалась у подальшому круглоклітинною інфільтрацією і посилювалась на 28 добу періоду відновлення.

3. У щурів IV групи 7-добове введення препарату в печінці викликало порушення балочної будови та білково-жирову дистрофію, яка на 14-добу поєднувалась з розвитком деструктивного холангіту та на 28 добу реабілітації повного відновлення гістоструктури печінки ще не наступало. В серці щурів 14-добове застосування препарату в дозі  $1/10$   $DL_{50}$  викликало розвиток серозного міокардиту, а в період відновлення на 21 добу — серозно-продуктивне запалення і на 28 добу — фокусний кардіосклероз і атрофічні процеси.

**Перспективи подальших досліджень.** Для повнішого визначення впливу клозаверму А на організм доцільно провести на лабораторних тваринах патоморфологічні дослідження інших внутрішніх органів при тривалому застосуванні препарату.

## MORPHOGENESIS OF LIVER AND HEART CHANGES OF WHITE RATS BY STUDYING TOXIC EFFECT OF CLOSAVERME A

*O. L. Tishyn, I. Y. Kotsyumbas, G. I. Kotsyumbas*

## SUMMARY



The article presents the influence of Closaverme A on structural condition of white rats on the basis of path-morphologic studies. It was determined that medical product in therapeutic dose under the conditions of 2 week application caused the development of parenchymal degeneration of myocardium that in the period of 28 days had reverse character. Application of the medical product in dose of 1/20 DL<sub>50</sub> caused the damaging of vascular walls, development of oedema, parenchymal degeneration of myocardium that were followed by round cell infiltration that in the period of recovery was becoming more intensified. Application of this medical product in dose 1/10 DL<sub>50</sub> caused serous myocarditis in 14 days that was followed by serous inflammation in the period of recovery in 21 days and in 28 days — cardio-sclerosis and atrophic process.

## ДИНАМИКА ГИСТОСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕЧЕНИ И СЕРДЦА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИЗУЧЕНИИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА КЛОЗАВЕРМ А

*А. Л. Тишин, И. Я. Коцюмбас, Г. И. Коцюмбас*

### АННОТАЦИЯ

В статье, на основании патоморфологических исследований, показано влияние препарата клозаверм А на структурное состояние печени и сердца белых крыс. Установлено, что препарат в терапевтической дозе при 14-суточном подкожном введении вызывал в печени и в сердце развитие зернистой дистрофии, которая имела обратимый характер в печени на 21 сутки, а в сердце — на 28 сутки реабилитации. Длительное применение клозаверма А в дозах, высших от терапевтической, вызывало в печени выраженную белково-жировую дистрофию и на 28 сутки реабилитации полного восстановления гистоструктуры органа еще не наступало. Подкожное 14-суточное введение препарата в дозе 1/20 DL<sub>50</sub> обусловило миокардиодистрофию, которая сопровождалась в последующем круглоклеточной инфильтрацией, а доза 1/10 DL<sub>50</sub> вызывала на 14 сутки развитие серозного миокардита с переходом, в период восстановления на 21 сутки — в серозно-продуктивное воспаление, а на 28 сутки — в кардиосклероз и атрофический процесс.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Коцюмбас І. Я.* Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін. ; за ред. І. Я. Коцюмбаса. — Львів : Тріада плюс, 2006. — 360 с.
2. *Стефанов А. В.* Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств / А. В. Стефанов, В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцев. — К. : Авиценна, 2001, — 425 с.
3. *Ятусевич И. А.* Противопаразитарные препараты на основе макроциклических лактонов (фармако-токсикологическая оценка, обоснование к разработке и производству, эффективность : автореф. дис. на соискание учен. степени док. вет. наук: спец. 16.00.04 «Ветеринарная фармакология с токсикологией» и 03.00.19 «Паразитология» / И. Я. Ятусевич. — Минск, 2010. — 43 с.
4. *Мозгов И. Е.* Фармакология : учебники и учеб. пособия для высш. учеб. заведений, Изд. 7-е, доп. и перераб. / И. Е. Мозгов. — М. : Колос, 1979. — 416 с.
5. *Азимов Г. Й.* Анатомія і фізіологія сільськогосподарських тварин : Підручник / Г. Й. Азимов, В. І. Бойко, А. П. Єлисеєв. — К. : Вища школа, 1981. — 392 с.
6. *Меркулов Г. А.* Курс патогистологической техники / Г. А. Меркулов. — Л. : Медицина, 1969. — 423 с.

**Рецензент:** доктор ветеринарних наук, професор кафедри патологічної анатомії і гістології П. П. Урбанович, ЛНУВМтаБТ імені С. З. Гжицького.