

## Вплив великих доз ацетилсаліцилової кислоти на морфофункціональний стан печінки щурів

Герасимюк І.Є., Кланца М.П.\* , Ільків О.П., Кім І.В.

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

\*E-mail: klantsa@tdmu.edu.ua

### Ключові слова:

- ацетилсаліцилова кислота
- отруєння
- печінка
- ішемія
- дистрофія

### Анотація

У статті наведено результати експериментального дослідження 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. Встановлено, що отруєння великими дозами ацетилсаліцилової кислоти приводить до наростання рівня ацидозу з одночасним зниженням в'язкості крові. Розлади гемодинаміки, які виникають при цьому проявляються венозним застоєм на який артеріальний відділ кровоносного русла печінки реагує підвищенням тону стінок артерій і зниженням їх пропускної здатності. У результаті розвивається ішемія органу, яка приводить до дистрофічних змін у структурних компонентах паренхіми. Причому 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 (1 доба), період відносної компенсації і стабілізації (3-7 доба) і період відновлення прогресування (14-28 доба).

## Вступ

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 [1]. Зокрема, явища медикаментозного (токсичного) гепатиту розвиваються в результаті прийому разової великої дози препарату чи тривалого вживання, як під наглядом лікаря так і без нього [2].

Збільшення кількості пацієнтів з патологією печінки, що виникла на тлі медикаментозного ураження за останні роки зумовлена доступністю, безрецептурним відпуском препаратів та їх широкою рекламою у засобах масової інформації [3, 4]. 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) [5]. Крім того, саліцилова кислота належить до речовин, що зустрічаються у складі багатьох препаратів, які також можна придбати чи отримати без рецепту [6]. Дані центрів боротьби з отрутами США свідчать про щорічне ураження понад 40 тисяч громадян речовинами до складу яких входить саліцилова кислота [7]. Тому вивчення токсичного впливу ацетилсаліцилової кислоти на печінку є актуальним завданням. До причин отруєння саліцилатами належать також: бажання вчинити самогубство,

отримання особистої уваги, неправильні стосунки та виховання дітей [8]. Проблемою є література та інтернет-ресурси на яких описують методи самогубств із застосуванням безрецептурних препаратів, таких як аспірин, через те, що вони є дешевими і доступними [9].

## Матеріали та методи

Експерименти проведено на 84 білих безпородних лабораторних статевозрілих 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 [10, 11]. Тварини цієї експериментальної групи гинули впродовж 1-ї доби від початку експерименту, по смертно відбувався забір необхідних матеріалів.

У іншій експериментальній групі 30 щурам щоденно дошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 150 мг на 1 кг маси тіла для моделювання хронічної інтоксикації [10, 11]. Забій тварин цієї експериментальної групи проводили через 1, 3, 7, 14 і 28 днів від початку експерименту також шляхом швидкої декапітації під кетаміновим знечуленням. Всі експериментальні дослідження проводилися з дотриманням "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин".

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

Забір матеріалу для електронномікроскопічного вивчення структурних компонентів печінки проводили згідно загальноприйнятих правил.

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.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали методом варіаційної статистики з використанням програми "Microsoft Excel". Визначали середнє значення (M), стандартне відхилення ( $\delta$ ) та похибку середнього (m). Статистичний аналіз результатів дослідження проводили пакетом Excel 97 на комп'ютері Intel Pentium 550 VX 256.

## Результати та обговорення

За результатами проведених досліджень було 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  $(61,94 \pm 3,07)$  мкм<sup>2</sup>, при цьому самі гепатоцити мали площу в  $(314,83 \pm 10,09)$  мкм<sup>2</sup>, площа перерізу їх цитоплазми сягала  $(252,88 \pm 10,42)$  мкм<sup>2</sup>, а ядерно-цитоплазматичні співвідношення –  $(24,33 \pm 1,89)$  %.

Дослідження кровоносного русла печінки інтактних щурів засвідчило, що 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  $(19,00 \pm 0,97)$  мм, його ширина –  $(6,83 \pm 0,43)$  мм, а його площа сягає  $(122,50 \pm 4,21)$  мм<sup>2</sup>. Діаметр вени лівої частки складав  $(2,32 \pm 0,11)$  мм, її притоки (вени третього порядку) мали діаметр рівний  $(1,76 \pm 0,06)$  мм, діаметр вен 2-го порядку складав  $(0,91 \pm 0,06)$  мм і діаметр вен 1-го порядку сягав  $(0,75 \pm 0,06)$  мм.

Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою у токсичних дозах супроводжується суттєвим зниженням рН до  $6,67 \pm 0,04$  при  $7,31 \pm 0,03$  у контролі ( $p < 0,05$ ), і в'язкості крові у щурів до  $1,36 \pm 0,01$  при  $1,42 \pm 0,01$  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 рН. Проте, у подальшому рівень рН знову продовжував прогресивно знижуватися до  $6,94 \pm 0,03$  ( $p < 0,05$ ), не сягаючи, однак, рівня, що був зареєстрований при гострому отруєнні. На відміну від цього в'язкість крові, навпаки, набувала тенденції до зростання, сягаючи  $1,45 \pm 0,02$  ( $p > 0,05$ ).

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 органа: ішемії перипортальних зон та гіперемії з капіляростазми інших ділянок.

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 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 %.

## Висновки

1. Отруєння ацетилсаліциловою кислотою приводить до суттєвого наростання рівня ацидозу у щурів з одночасним відчутним зниженням в'язкості крові, які можуть бути важливими ланками патогенезу розвитку розладів гемодинаміки.
2. Розлади гемодинаміки проявляються венозним застоєм на який артеріальний відділ кровоносного русла печінки реагує підвищенням тону стінок артерій і зниженням їх пропускної здатності. Внаслідок цього розвивається ішемія органу, яка приводить до дистрофічних змін у структурних компонентах паренхіми.
3. 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 (1 доба), період відносної компенсації і стабілізації (3-7 доба) і період відновлення прогресування (14-28 доба).

## Література

- [1] Shen T, Liu Y, Shang J, Xie Q, Li J, Yan M, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 Jun; 156 (8): 2230-2241.e11. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002> [PMid:30742832]
- [2] Andrade RJ, Aithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* [Internet]. 2019 Jun; 70 (6): 1222-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014> [PMid:30926241]
- [3] Sari Dogan F, Ozaydin V, Incealtin O, Guneyssel O, Demireller M. A case of acute hepatitis following mad honey ingestion. *Turkish J Emerg Med* [Internet]. 2015 Dec; 15 (4): 185- 6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tjem.2014.09.003> [PMid:27239626 PMCid:PMC4882204]
- [4] Shevchenko OP. Pathomorphological changes in rats with experimental models of chronic viral hepatitis. *Morphologia*. 2015 Sep 25; 9 (3): 111-6. DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2015.3.111-116>
- [5] Swift R, Davidson D. Alcohol hangover: mechanisms and mediators. *Alcohol Health Res. World*. 1998; 22 (1): p. 54-60.
- [6] Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2014 Apr 25; 70 (4): 788-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.12.005> [PMid:24472429]
- [7] Bowers D, Mason M, Clinkscales M. Managing Acute Salicylate Toxicity in the Emergency Department. *Adv Emerg Nurs J* [Internet]. 2019 Apr 25; 41 (1): 76-85. DOI: <https://doi.org/10.1097/TME.000000000000227> [PMid:30702537]
- [8] Rudd MD, Berman AL, Joiner TE, Nock MK, Silverman MM, Mandrusiak M, et al. Warning Signs for Suicide: Theory, Research, and Clinical Applications. *Suicide Life-Threatening Behav* [Internet]. 2006 Jun 25; 36 (3): 255-62. DOI: <https://doi.org/10.1521/suli.2006.36.3.255> [PMid:16805653]
- [9] Kato H, Yoshimoto K, Ikegaya H. Two cases of oral aspirin overdose. *J Forensic Leg Med* [Internet]. 2010 Jul 25; 17 (5): 280-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2010.03.001> [PMid:20569957]
- [10] Temple AR. Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment. *Arch Intern Med* [Internet]. 1981 Feb 23; 141 (3): 364-9. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.1981.00340030096017> [PMid:7469627]
- [11] Chyka PA, Erdman AR, Christianson G, Wax PM, Booze LL, Manoguerra AS, et al. Salicylate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* [Internet]. 2007 Jan 7; 45 (2): 95-131. DOI: <https://doi.org/10.1080/15563650600907140> [PMid:17364628]