

Katedra i Zakład Patomorfologii. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Daniel Chibowski

Barbara PAWŁOWSKA-WAKOWICZ, Janina TRYKSZA,
Zofia SIEZIENIEWSKA, Daniel CHIBOWSKI

Obraz morfologiczny i histochemiczny wątroby szczura, uprzednio indukowanej fenobarbitem, po uszkodzeniu toksycznym imuranem. Część I

Морфологическая и гистохимическая картина печени крысы предварительно индуцированной фенобарбиталом после токсического повреждения Имураном. Часть I

Morphological and Histochemical Image of Rat's Liver after Toxic Damage with Imuran. Part I

Równoczesne podawanie różnych leków może wywoływać różnice w farmakologicznym działaniu tych metabolizowanych w wątrobie leków w porównaniu z farmakologicznym działaniem każdego leku osobno. Z faktem tym łączy się występowanie zjawiska interakcji wprowadzanych do ustroju i metabolizowanych w wątrobie leków z innymi substancjami. W wyniku interakcji może dochodzić do zwiększenia lub osłabienia siły działania stosowanych leków, co ma istotne znaczenie dla prawidłowej terapii i stanowi obecnie przedmiot szerokiego zainteresowania (1).

Proces biotransformacji leków odbywa się głównie w wątrobie na terenie błon lipoproteidowych siateczki endoplazmatycznej gładkiej, która zawiera dwa mikrosomalne układy enzymatyczne metabolizujące leki, nazywane powszechnie oksydazą o mieszanej funkcji. W jednym z tych układów końcową oksydazą jest cytochrom P-450, a w drugim cytochrom P₁-450 (P-448) (3, 9, 12, 14, 15).

Dokładniejsze poznanie niektórych enzymów siateczki stworzyło pewne na razie możliwości sterowania nimi w zakresie hamowania lub zwiększania ich aktywności. Szczególnie interesująca wydaje się możliwość stymulowania aktywności enzymów mikrosomalnych i przyspieszania procesów biotransformacji. Zjawisko to określa się nazwą indukcji enzymatycznej. Jednym z najbardziej poznanych induktorów enzymatycznych są pochodne kwasu barbiturowego, a zwłaszcza fenobarbital sodu (6, 10).

Imuran należy do grupy antymetabolitów puryn. Jest szeroko stosowanym w terapii lekiem immunosupresyjnym, wykazuje także właściwości przeciwzapalne. Wpływ imuranu na komórki wątrobowe nie został dokładnie sprecyzowany. Z jednej strony zaleca się jego stosowanie w przewlekłym agresywnym zapaleniu wątroby, z drugiej — istnieją sugestie co do jego hepatotoksycznego działania, które zależy od dawki, okresu stosowania, oraz od pierwotnego stanu morfologicznego hepatocytów (2, 4, 5, 7, 8).

Celem naszej pracy było sprawdzenie, jaki wpływ na morfologiczne wykładniki hepatotoksyczności imuranu ma uprzednia stymulacja fenobarbitem mikrosomalnego układu enzymów metabolizującego leki w wątrobie.

MATERIAŁ I METODY

Do badań użyto 60 białych szczurów, samców szczepu Wistar, przebywających w czasie doświadczenia w stałych warunkach środowiskowych, karmionych standardową paszą granulowaną LSM, marchwią i wodą *ad libitum*. Wiek zwierząt wahał się w granicach 2–3 miesięcy, a masa ciała wynosiła 120–220 g. Zwierzętom podawano imuran i fenobarbital w 0,9% roztworze NaCl, dootrzewnowo, raz na dobę, o tej samej porze. Grupa I stanowiła kontrolę, zwierzęta otrzymywały jedynie 0,9% roztwór NaCl w objętości, którą stosowano w pozostałych grupach doświadczalnych jako rozpuszczalnik. Grupa II — zwierzętom podawano fenobarbital sodu w dawce 80 mg/kg m.c. przez 5 dni. Grupa III — zwierzętom podawano imuran w dawce 25 mg/kg m.c. przez 7 dni. Grupa IV — zwierzętom podawano fenobarbital sodu w dawce 80 mg/kg m.c. przez 5 dni, a następnie po 24 godz. imuran w dawce 25 mg/kg m.c. przez 7 dni. Grupa V — zwierzętom podawano jednorazowo imuran w dawce 300 mg/kg m.c. Grupa VI — zwierzętom podawano fenobarbital sodu w dawce 80 mg/kg m.c. przez 5 dni, a następnie po 24 godz. jednorazowo imuran w dawce 300 mg/kg m.c.

Zwierzęta zabijano przez dekapitację. Wycinki pobierano bezpośrednio po zabiciu z centralnego płata wątroby. Do badań w mikroskopie świetlnym skrawki parafinowe barwiono hematoksyliną i eozyną. W pobranych wycinkach wątroby do badań histochemicznych wykonano odczyny na: fosfatazę kwaśną, fosfatazę zasadową, adenozyntroójfosfatazę, glukozy-6-fosfatazę. Tłuszcze wykrywano Sudanem IV.

WYNIKI

Barwienie hematoksyliną i eozyną

Architektonika zrazików wątroby szczura oraz wygląd hepatocytów w grupie I kontrolnej odpowiadał opisom normy (ryc. 1, nr 1). W grupie II w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzano powiększenie wymiarów hepatocytów oraz obserwowano umiarkowane zmniejszenie ziarnistości zasadochłonnych w cytoplazmie hepatocytów (ryc. 1, nr 2). W grupie III w strefie centralnej zrazika wątroby obserwowano pojedyncze komórki z cechami zwyrodnienia kwasochłonnego (ryc. 1, nr 3). Komórki te miały zwiększoną kwasochłonność cytoplazmy, a chromatyna jądrowa w tych komórkach uległa wyraźnej marginacji brzeżnej. W sąsiedztwie tych zmian widoczne były nacieki składające się z nielicznych komórek jednojądrowych. Komórki śródbłonka naczyń zatokowych zmieniały kształt z podłużnego na okrągławy lub owalny, a komórki Browicza i Kupffera były liczniejsze i powiększone (ryc. 1, nr 3). W grupie IV liczniejsze były komórki miąższowe wątroby z cechami zwyrodnienia kwasochłonnego. Komórki z powyższym typem zmian lokalizowały się najczęściej w sąsiedztwie większych naczyń żylnych (ryc. 1, nr 4). W naczyniach zatokowych widoczne były wyrzucone kwasochłonne resztki obumarłych hepatocytów. W otoczeniu martwiczo zmienionych hepatocytów występowały nacieki z komórek jednojądrowych. Na pograniczu strefy pośredniej i brzeżnej w niektórych zrazikach pojawiały się pojedyncze lub leżące w drobnych skupieniach komórki o jasnej, piankowanej cytoplazmie, dające negatywny odczyn w barwieniu na

obecność lipidów, tzw. komórki balonowate. Również w tej grupie komórki Browicza i Kupffera były powiększone (ryc. 1, nr 4). W grupie V komórki z cechami zwyrodnienia kwasochłonnego stawały się liczniejsze i pojawiały się głównie w hepatocytach strefy centralnej, a wyjątkowo w strefie pośredniej zrazików wątroby (ryc. 1, nr 5). Również w tej grupie w otoczeniu martwiczo zmienionych hepatocytów widoczne były nacieki z komórek jednojądrowych. Liczba komórek z cechami martwicy kwasochłonnej oraz ciałek kwasochłonnych wyrzucanych od światła zatok była większa niż w grupach III i IV. Komórki balonowate częściej tworzyły skupienia w strefie pośredniej zrazików. Również w tej grupie dawały się zauważyć liczne powiększone komórki śródbłonka zatok naczyniowych oraz liczniejsze komórki Browicza i Kupffera w porównaniu z grupami III i IV. W obrazach mikroskopowych zwierząt z grupy VI przeważały zmiany o typie martwicy kwasochłonnej komórek mięsaszowych wątroby. Stwierdzano też liczne skupiska komórek balonowatych w strefie pośredniej, a niekiedy również wokół naczyń żył centralnych (ryc. 1, nr 6). W skupiskach komórek balonowatych widoczna była w niektórych hepatocytach wyraźna liza błon komórkowych, w innych — chromatyna jądrowa ulegała marginacji brzeżnej. W strefie centralnej i częściowo w strefie pośredniej zrazików występowały liczne komórki z cechami martwicy bądź zwyrodnienia kwasochłonnego. Obszarom zajęтым martwicą skrzepową towarzyszyły nacieki zapalne z komórek jednojądrowych (ryc. 1, nr 6). Podobnie też w tej grupie obserwowano liczne i powiększone komórki naczyń zatokowych oraz komórki Browicza i Kupffera.

Fosfataza kwaśna

W grupie kontrolnej dodatni ziarnisty odczyn na fosfatazę kwaśną lokalizował się w sąsiedztwie kanalików żółciowych, a także w komórkach Browicza i Kupffera. Intensywność odczynu była równomierna we wszystkich strefach zrazika (ryc. 2, nr 1). W grupie II intensywność odczynu była podobna jak w grupie I (ryc. 2, nr 2). U zwierząt w grupie III ziarnistości z dodatnim odczynem na fosfatazę kwaśną były chaotycznie rozrzucone w cytoplazmie hepatocytów strefy centralnej (ryc. 2, nr 3). Obserwowano też zwiększoną liczbę komórek Browicza i Kupffera, które wykazywały wybitnie nasilony odczyn na fosfatazę kwaśną. W grupie IV, podobnie jak w grupie III, ziarnistości z dodatnim odczynem rozrzucone były chaotycznie w cytoplazmie, głównie strefy centralnej zrazików. Obserwowano również zwiększoną ilość komórek Browicza i Kupffera z wybitnie nasilonym odczynem na fosfatazę kwaśną (ryc. 2, nr 4). W grupie V obserwowano zmniejszenie intensywności odczynu, przede wszystkim w strefie centralnej zrazików wątroby. Podobnie jak w grupie IV, widoczne były liczne komórki Browicza i Kupffera z wyraźnie nasilonym odczynem na fosfatazę kwaśną (ryc. 2, nr 5). W grupie VI obserwowano dalsze zmniejszanie się

intensywności odczynu w strefie centralnej i częściowo pośredniej zrazików wątroby. W strefie brzeżnej ziarnistości z dodatnim odczynem na fosfatazę kwaśną były chaotycznie rozrzucone w obrębie cytoplazmy hepatocytów. W komórkach balonowatych stwierdzano dyfuzyjny odczyn na fosfatazę kwaśną (ryc. 2 ó).

Fosfataza zasadowa

U zwierząt kontrolnych odczyn na fosfatazę zasadową występował w naczyniach zatokowych i przewodach żółciowych międzykomórkowych, a także w kanaliku żółciowym i śródbłonku naczyń krwionośnych triady (ryc. 3, nr 1). W grupie II rozmieszczenie odczynu było podobne jak w grupie kontrolnej (ryc. 3, nr 2). W grupie III obserwowano nieznaczne osłabienie odczynu w obrębie naczyń zatokowych i przewodów żółciowych (ryc. 3 nr 3). W grupie IV obserwowano dalsze osłabianie odczynu w naczyniach zatokowych i przewodach żółciowych międzykomórkowych (ryc. 3 nr 4). W grupie V rozmieszczenie odczynu było podobne do grupy IV (ryc. 3 nr 5). W grupie VI obserwowano dalsze osłabianie odczynu na fosfatazę zasadową w naczyniach zatokowych i przewodach żółciowych międzykomórkowych (ryc. 3 nr 6).

Adenozynotrójfosfataza (ATP-aza)

W grupie kontrolnej dodatni odczyn na ATP-azę występował w kanalikach żółciowych i miał jednakowe nasilenie we wszystkich strefach zrazików wątroby. Dodatni odczyn obejmował także ściany przewodów żółciowych, komórki śródbłonnków naczyń tętniczych i żylnych oraz komórki śródbłonnków naczyń zatokowych (ryc. 4 nr 1). W grupie II odczyn na ATP-azę ulegał nieznacznemu osłabieniu (ryc. 4 nr 2). W grupie III obserwowano nieznaczne osłabienie intensywności odczynu w obrębie kanalików żółciowych strefy centralnej zrazika (ryc. 4 nr 3). W grupie IV obserwowano dalsze postępujące osłabienie intensywności odczynu na ATP-azę w obrębie kanalików żółciowych strefy centralnej zrazików (ryc. 4 nr 4). W grupie V również stwierdzano dalsze postępujące osłabienie intensywności odczynu na ATP-azę, aż do zupełnego znikania odczynu w obrębie kanalików strefy centralnej zrazików wątroby. W hepatocytach ze zmianami o charakterze martwicy kwasochłonnej, a także w komórkach balonowatych, widoczny był dyfuzyjny odczyn na ATP-azę o niewielkim stopniu nasilenia (ryc. 4 nr 5). W grupie VI intensywność odczynu na ATP-azę ulegała dalszemu obniżeniu zarówno w kanalikach żółciowych strefy centralnej zrazików wątroby, jak i w ścianach naczyń żylnych. W komórkach objętych martwicą skrzepową i w komórkach balonowatych pojawiał się odczyn dyfuzyjny na ATP-azę (ryc. 4 nr 6).

Glukozo-6-fosfataza (G-6-P-aza)

W grupie I kontrolnej dodatni odczyn na G-6-P-azę stwierdzano jedynie w cytoplazmie hepatocytów. Intensywność odczynu była największa w strefie centralnej zrazików. Jądra komórkowe nie wykazywały dodatniego odczynu na G-6-P-azę (ryc. 5 nr 1). W grupie II odczyn na G-6-P-azę był prawie równomiernie rozmieszczony we wszystkich strefach zrazików wątroby i nieznacznie osłabiony (ryc. 5 nr 2). W grupie III obserwowano miernego stopnia obniżenie intensywności odczynu na G-6-P-azę we wszystkich strefach zrazików wątroby (ryc. 5 nr 3). W grupie IV intensywność odczynu zmniejszała się w strefie centralnej zrazików wątroby w porównaniu z obrazami obserwowanymi w grupie II (ryc. 5 nr 4). W grupie V intensywność odczynu w strefie centralnej ulegała wyraźnemu obniżeniu w porównaniu z grupą II. W niektórych zrazikach wątroby podobny obraz stwierdzano w hepatocytach sąsiadujących ze strefą pośrednią (ryc. 5 nr 5). W grupie VI, podobnie jak w poprzedniej, obserwowano zmniejszanie się intensywności odczynu na G-6-P-azę w strefie centralnej i pośredniej zrazików wątroby. W strefie brzeżnej intensywność odczynu pozostawała nie zmieniona w porównaniu z odczynami obserwowanymi w grupie II (ryc. 5 nr 6).

Sudan IV

W grupie I hepatocyty nie wykazywały zmian o charakterze zwyrodnienia tłuszczowego. Nieliczne wakuole tłuszczowe obserwowano w hepatocytach strefy centralnej i brzeżnej zrazików wątroby. W komórce miąższowej wakuole tłuszczowe były najczęściej zlokalizowane w sąsiedztwie zatok naczyńiowych. W grupie II obserwowano największą ilość wakuoli tłuszczowych w hepatocytach strefy centralnej zrazików wątroby. Wygląd morfologiczny tych wakuoli był taki sam jak w hepatocytach strefy pośredniej i brzeżnej. W grupach III, IV, V i VI rozmieszczenie i wygląd morfologiczny wakuoli tłuszczowych był podobny jak w grupie II.

OMÓWIENIE

Po podawaniu imuranu przez 7 dni w dawce 25 mg/kg m.c. stwierdzano w obrazach mikroskopu świetlnego pojedyncze, rozproszone komórki z cechami zwyrodnienia kwasochłonnego, szczególnie w strefie centralnej zrazików wątroby. Po stymulacji fenobarbitem przed podawaniem imuranu w wyżej wymienionej dawce, komórki z cechami zwyrodnienia kwasochłonnego były liczniejsze i lokalizowały się w sąsiedztwie większych naczyń żylnych. Na pograniczu strefy centralnej i brzeżnej obserwowano pojedyncze komórki balonowate. Podobny

typ zmian zwyrodnieniowych, ale obejmujących większą liczbę komórek w analogicznych strefach zrazika wątroby, występował po jednorazowym podaniu imuranu w dawce 300 mg/kg m.c. Jeżeli przed podaniem imuranu w tej dawce podawano zwierzętom fenobarbital, to obserwowano dalsze ilościowe nasilenie zmian zwyrodnieniowych w hepatocytach. W strefie centralnej i częściowo pośredniej zrazików występowały liczne komórki z cechami zwyrodnienia kwasochłonnego. Natomiast w strefie pośredniej, a niekiedy także wokół żył centralnych widoczne były komórki balonowate, które niekiedy tworzyły skupienia.

W badaniach histochemicznych najwyraźniejsze zmiany zaobserwowaliśmy w aktywności G-6-P-azy, która uważana jest za marker enzymatyczny regulacji węglowodanów. W naszych badaniach intensywność odczynu na G-6-P-azę obniżała się stopniowo od grupy II do grupy VI, w której intensywność odczynu była najniższa.

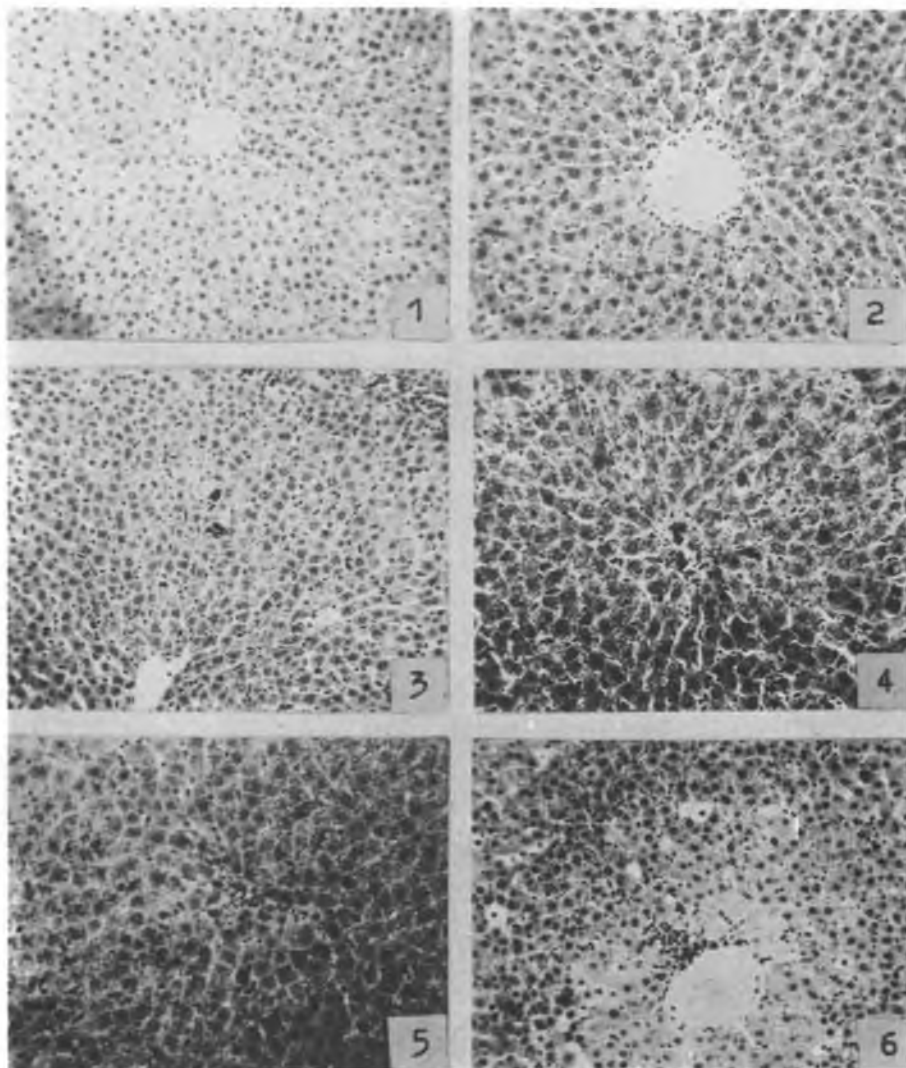
Wielu autorów badało zachowanie się G-6-P-azy zarówno w systemie *in vivo*, jak i *in vitro*, zarówno metodami histochemicznymi, jak i biochemicznymi, lecz dotychczas nie jest definitywnie wyjaśniony mechanizm zmian w zachowaniu się G-6-P-azy w różnych stanach patologicznych. Przypuszcza się, że odczyn ulega względnemu obniżeniu na skutek syntezy w sieci endoplazmatycznej gładkiej nowych dla niej enzymów układu metabolizującego leki (10, 11).

Stopniowe obniżanie się odczynu na ATP-azę w kanalikach żółciowych strefy centralnej zrazików obserwowano we wszystkich grupach doświadczalnych. ATP-aza należy do grupy enzymów związanych z procesami aktywnego transportu przez błony biologiczne. Otrzymane przez nas wyniki należy interpretować jako wykładnik upośledzania procesów aktywnego transportu. W naszych badaniach osłabienie odczynu na ATP-azę było najwyraźniej widoczne w grupach IV i VI, to znaczy u zwierząt uprzednio stymulowanych fenobarbitalem.

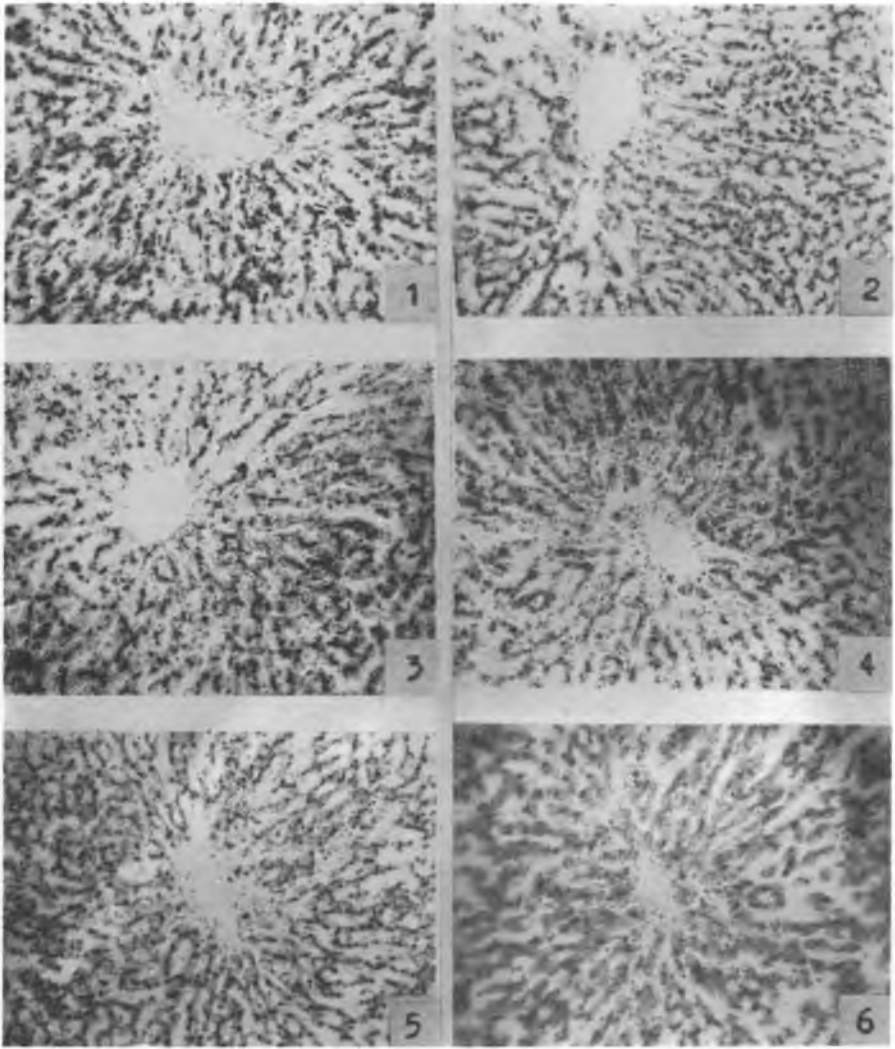
Obniżenie aktywności odczynu na fosfatazę zasadową w grupach III–VI potwierdzać może fakt upośledzenia procesów aktywnego transportu.

W badaniach najmniejsze zmiany występowały w odczynach histochemicznych na fosfatazę kwaśną. Niewielkie stopniowe obniżanie aktywności tego enzymu obserwowano w grupach III–VI. Jedynie w obumarłych hepatocytach występował dodatni dyfuzyjny odczyn na fosfatazę kwaśną. Przypuszcza się, że wzrost intensywności odczynu może być wynikiem uwolnienia się enzymu z jego połączeń białkowych (4, 13). W naszych badaniach nie obserwowaliśmy tego typu zmian.

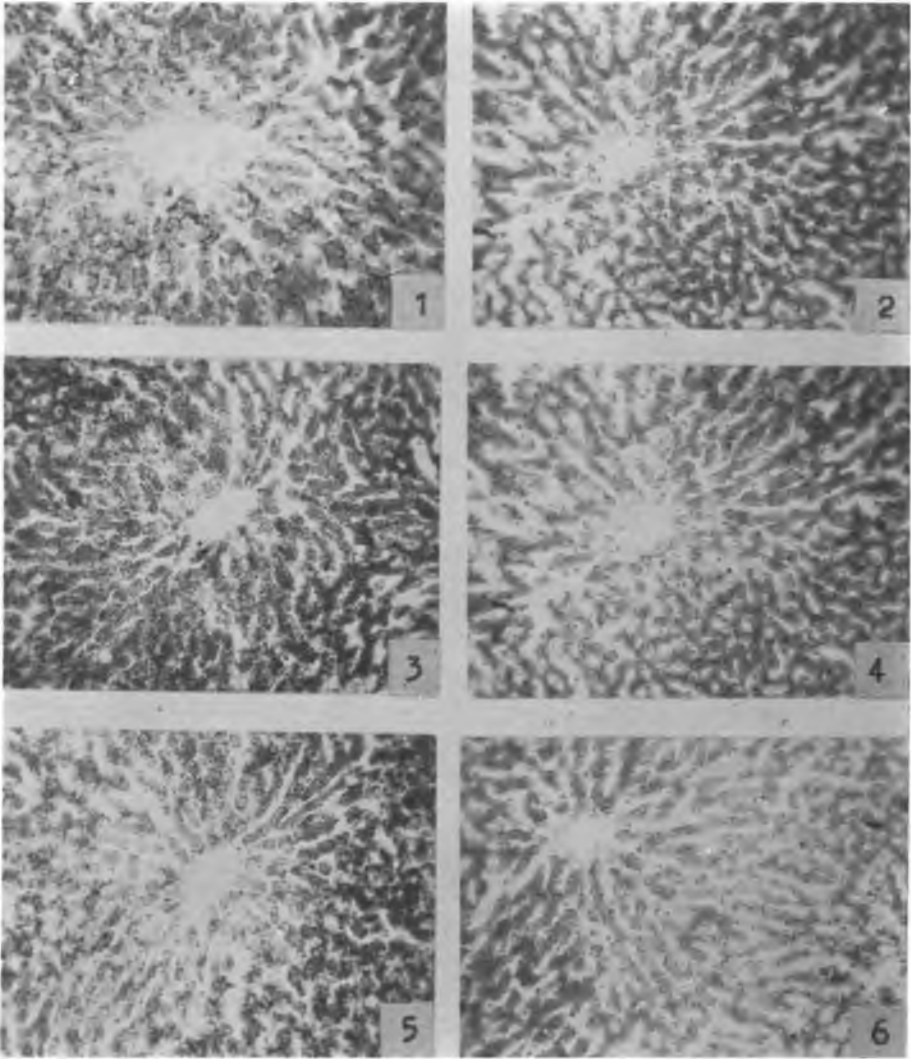
Jak widać z powyższych podsumowań, podawanie imuranu w obu wariantach dawek prowadziło do zmian zwyrodnieniowych hepatocytów. Zmianom morfologicznym towarzyszyło obniżenie intensywności odczynów histochemicznych, które potwierdzają wykładniki zaburzeń procesów wewnątrzkomórkowych. Rozległość występujących zmian zwyrodnieniowych znacznie nasilała się po stosowaniu imuranu w dawce 300 mg/kg m.c.



Ryc. 1. Barwienie hematoksyliną i eozyną: 1 — grupa I, 2 — grupa II, 3 — grupa III, 4 — grupa IV, 5 — grupa V, 6 — grupa VI. Pow. 200 ×
 Staining with hematoxylin and eosin: 1 — group I, 2 — group II, 3 — group III, 4 — group IV, 5 — group V, 6 — group VI. Magn. 200 ×

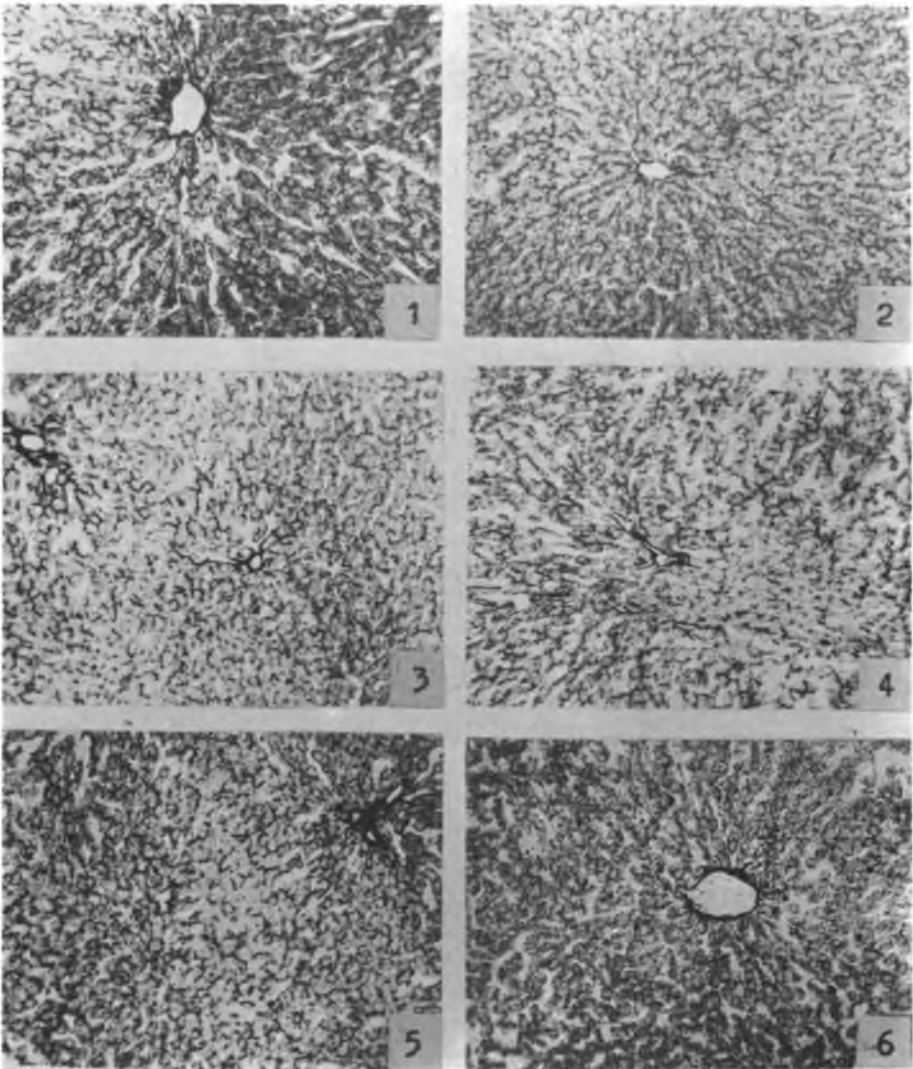


Ryc. 2. Fosfataza kwaśna: 1 — grupa I, 2 — grupa II, 3 — grupa III, 4 — grupa IV, 5 — grupa V, 6 — grupa VI. Pow. 200 ×
 Acid phosphatase: 1 — group I, 2 — group II, 3 — group III, 4 — group IV, 5 — group V, 6 — group VI. Magn. 200 ×



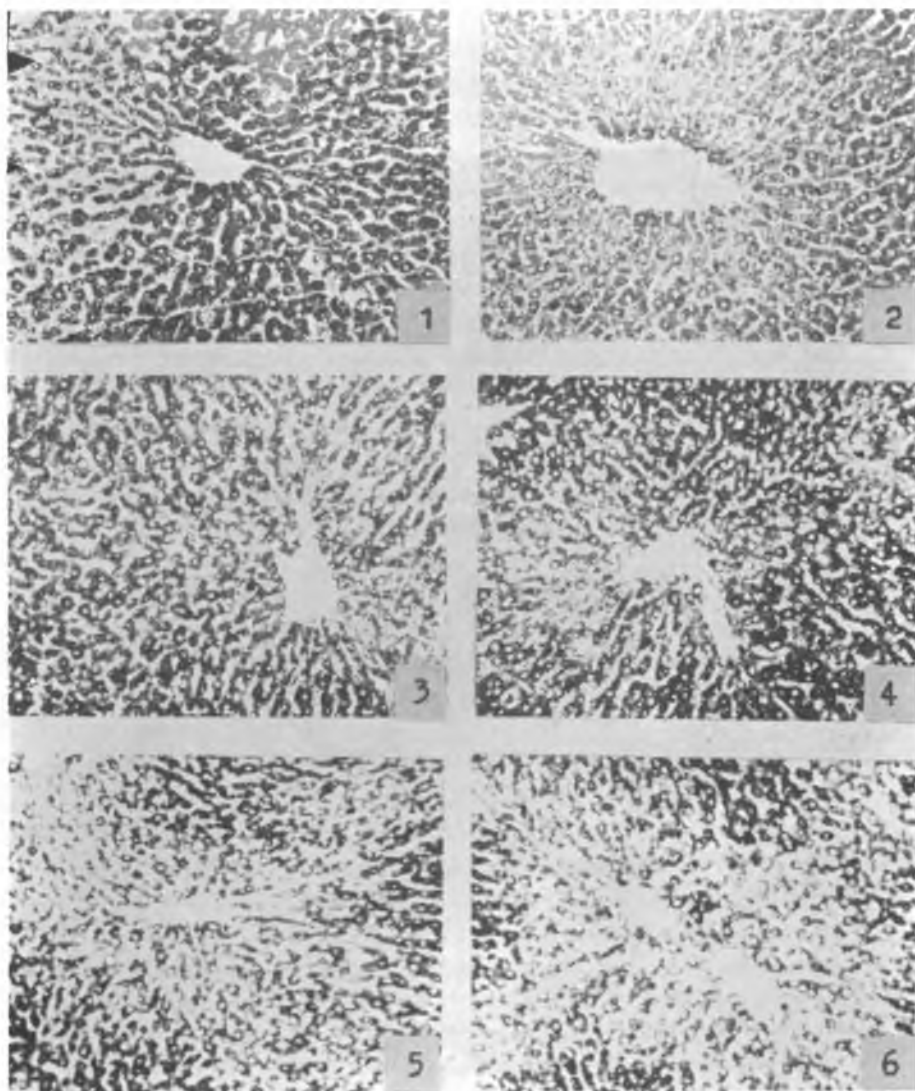
Ryc. 3. Fosfataza zasadowa: 1 — grupa I, 2 — grupa II, 3 — grupa III, 4 — grupa IV, 5 — grupa V, 6 — grupa VI. Pow. 200 ×

Alkaline phosphatase: 1 — group I, 2 — group II, 3 — group III, 4 — group IV, 5 — group V, 6 — group VI. Magn. 200 ×



Ryc. 4. Adenozynotrójfosfataza: 1 — grupa I, 2 — grupa II, 3 — grupa III, 4 — grupa IV, 5 — grupa V, 6 — grupa VI. Pow. 200 ×

Adenosinetriphosphatase: 1 — group I, 2 — group II, 3 — group III, 4 — group IV, 5 — group V, 6 — group VI. Magn. 200 ×



Ryc. 5. Glukozy-6-fosfataza: 1 — grupa I, 2 — grupa II, 3 — grupa III, 4 — grupa IV, 5 — grupa V, 6 — grupa VI. Pow. 200 ×

Glucose-6-phosphatase: 1 — group I, 2 — group II, 3 — group III, 4 — group IV, 5 — group V, 6 — group VI. Magn. 200 ×

Natomiast po uprzedniej indukcji fenobarbitalem przed podaniem imuranu w obu modelach dawek obrazu w mikroskopie świetlnym i odczynu histochemiczne wykazywały wzmoczenie nasilenia zmian zwyrodnieniowych, które obejmowały większą liczbę hepatocytów coraz bardziej odległych od żyły centralnej.

Warto też podkreślić fakt, że w grupie zwierząt stymulowanych fenobarbitalem, którym następnie podawano imuran przez 7 dni w dawce 25 mg/kg, zmiany w mikroskopie świetlnym i odczynu histochemiczne były bardzo zbliżone do tych, które obserwowaliśmy po jednorazowym podaniu imuranu w dawce 300 mg/kg m.c.

Należy więc sądzić, że nasilenie zmian zwyrodnieniowych w hepatocytach po uprzednio stosowanej indukcji sieci endoplazmatycznej gładkiej zależy bądź od wyczerpania w hepatocytach możliwości adaptacyjnych mikrosomalnego układu enzymów metabolizujących leki, bądź uprzednie przygotowanie przez fenobarbital sieci endoplazmatycznej gładkiej w hepatocytach powoduje zwiększenie toksyczności imuranu na skutek znacznego przyspieszenia i zwiększenia procesów biotransformacji tego leku przez układ enzymów metabolizujących leki w wątrobie.

Wydaje się też, że hepatocyty strefy centralnej zrazików wątroby są bardziej wrażliwe na działanie imuranu, prawdopodobnie ze względu na obecność w nich dużej ilości sieci endoplazmatycznej i w związku z tym charakteryzują się one wysokim poziomem enzymów zależnych od cytochromu P-450, biorących udział w biotransformacji leków.

Powyższe stwierdzenia opierają się na badaniach innych autorów, którzy stwierdzili, że indukcja sieci endoplazmatycznej gładkiej, znajdująca wyraz w zwiększeniu aktywności mikrosomalnego układu enzymów metabolizującego leki, prowadzić może po dłuższym okresie podawania induktora do dekompenсации czynności wątroby (1, 11, 14). Również indukcja układu metabolizującego leki w wątrobie przez dany lek może przyspieszać jego własny metabolizm lub przyspieszać metabolizm innego leku podawanego równocześnie lub wkrótce po nim. Indukcja tego układu może mieć różny wpływ na hepatotoksyczność leku zależnie od tego, czy sam lek lub jego metabolity ujawniają działanie toksyczne. W pierwszym przypadku indukcja zmniejsza hepatotoksyczność, w drugim — ją wzmacnia (1, 8).

Biorąc pod uwagę fakt, że pestycydy, środki konserwujące produkty spożywcze, a również endogenne substancje hormonalne indukują mikrosomalny układ enzymatyczny, można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że osobniczo zmienny stan tego układu jest jednym z czynników warunkujących indywidualne różnice we wrażliwości na hepatotoksyczne działanie leków (1, 8, 12). Wydaje się, że ten mechanizm może działać w naszym modelu doświadczalnym, czego dowodem jest fakt, że zaindukowanie przez fenobarbital mikrosomalnego układu enzymów zwiększa przemianę i toksyczność metabolizowanego w nim imuranu.

Przeprowadzone przez nas badania pozwalają twierdzić, że działanie imuranu, równoczesne z działaniem któregoś z licznych induktorów mikrosomalnego układu metabolizującego leki w wątrobie, może mieć niekorzystny wpływ na strukturę, a więc i na funkcję hepatocytów.

Wnioski

1. Stopień nasilenia zmian zwyrodnieniowych w hepatocytach jest uzależniony od stosowanej dawki imuranu.

2. Stymulacja fenobarbitalem sieci endoplazmatycznej gładkiej powoduje zwiększenie toksyczności imuranu.

3. Hepatocyty strefy centralnej zrazików wątroby są bardzo wrażliwe na działanie imuranu.

4. Obniżenie aktywności glukozy-6-fosfatazy we wszystkich grupach doświadczalnych przemawia za adaptacją sieci endoplazmatycznej do procesów metabolizowania stosowanych przez nas leków.

5. Obniżenie intensywności odczynów na adenozyntotrójfosfatę i fosfatę zasadową świadczy o zaburzeniach w procesach aktywnego transportu przez błony hepatocytów.

6. W badaniach histochemicznych nie wykazano zmian w lizosomach hepatocytów.

PIŚMIENNICTWO

1. American Pharmaceutical Association: Ocena interakcji leków. PZWL, Warszawa 1980.
2. Bogdanikowa B.: Leczenie immunosupresyjne. PZWL, Warszawa 1975.
3. Comporti M.: Lipid Peroxidation and Cellular Damage in Toxic Liver Injury. *Laboratory Invest.* **53** (6), 599, 1985.
4. Gall E.: *The Liver*. Baltimore 1973.
5. Green D., Williams Ph., Simpson L.: Evaluation of the Chronic Hepatic Toxicity of 6-Mercaptopurine in the Wistar Rat. *Oncology* **40**, 138, 1983.
6. Guillonzo A.: Smooth Endoplasmic Reticulum Proliferation and Increased Cell Multiplication in Cultured Hepatocytes of the Newborn Rat in the Presense of Phenobarbital. *Exp. Mol. Path.* **28**, 1, 1978.
7. Hendrick D., Mirkin B.: Metabolic Diposition and Toxicity of 6-Mercaptopurine after Massive Overdose. *Lancet* **4**, 277, 1984.
8. Kirchmayer D.: Hepatopatie polekowe. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **51**, 519, 1974.
9. Kon N., Martinczik E., Dobkina A.: P-450 Cytochrome Drug Induction in the Liver and Vitamin A Body Content. *Biul. Exp. Biol. Med.* **3**, 277, 1986.
10. Orrenius S., Ericson J.: On the Relationship of the Liver Glucose-6-phosphatase to the Proliferation of the Endoplasmic in Phenobarbital Induction. *J. Cell. Biol.* **31** (2), 243, 1966.
11. Popper H.: The Role of the Human Pathologist in the Management of Drug Induced Hepatic Injury. *Human Path.* **6**, 649, 1975.

12. Pużyńska L.: Zależność między stanem odżywienia a przemianą leków u człowieka. Pol. Tyg. Lek. 33, 1387, 1978.
13. Ryniak V.: Distribution of Acid Phosphatase in Liver Cirrhosis. Biul. Exp. Biol. Med. 3, 359, 1986.
14. Strenger R.: Organelle Pathology of the Liver — the Endoplasmic Reticulum. Gastroenterology 58 (4), 554, 1970.
15. Szarpow W., Sokirczenko O.: Structural and Functional Aspects of Post Ischemic Endoplasmic Reticulum Recovery in Rat Hepatocytes. Biul. Exp. Biol. Med. 3, 277, 1986.

Otrzymano 1988.10.28.

РЕЗЮМЕ

Морфологический и гистохимический анализ печени крысы после токсического повреждения имураном, предварительно индуцированной фенобарбиталом дает возможность предполагать, что стимулирование системы метаболизирующей лекарства в печени повышает морфологические и гистохимические показатели повреждения имураном гепатитов.

SUMMARY

Morphological and histological analysis of rat's liver after toxic damage with imuran, formerly induced with phenobarbital, allows for supposition that stimulation of the system metabolizing drugs in the liver intensifies morphological and histochemical indices of hepatocytes damage with imuran.

