

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

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

**Obraz ultrastrukturalny wątroby szczura, uprzednio indukowanej fenobarbitalem,
po uszkodzeniu toksycznym imuranem. Część II**

Ультраструктуральная картина печени крысы предварительно индуцированной
фенobarбиталом после токсического повреждения Имураном. Часть II

Ultrastructural Image of Rat's Liver Formerly Induced with Phenobarbital after Toxic Damage
with Imuran. Part II

Sprawnie funkcjonujący mikrosomalny układ enzymów metabolizujących leki w wątrobie uzależniony jest od wielu czynników, a przede wszystkim od rodzaju, czasu działania induktora i stanu morfologiczno-czynnościowego złożonej struktury biologicznej, jakim jest hepatocyt, a głównie jego sieć endoplazmatyczna gładka (3, 4, 9, 13). W stanach indukcji hepatocytów następuje przerost elementów gładkopowierzchniowych sieci endoplazmatycznej, zwiększenie białka mikrosomalnego oraz wzrost aktywności enzymów mikrosomalnych. W określonych stanach czynnościowych zmiany te dzięki dużym zdolnościom adaptacyjnym sieci endoplazmatycznej mogą mieć różny stopień nasilenia (4, 9).

Wpływ barbituratów na indukcję sieci endoplazmatycznej gładkiej hepatocytów został dobrze poznany. Najbardziej demonstratywnymi wykładnikami indukcji mikrosomalnego układu enzymatycznego przez fenobarbital są obrazy spostrzegane w mikroskopie elektronowym, charakteryzujące się proliferacją sieci endoplazmatycznej gładkiej (3, 9).

Natomiast nie jest dostatecznie poznany wpływ imuranu na indukcję gładkiej sieci endoplazmatycznej. Pojawiają się jednak doniesienia o takiej możliwości (1, 5, 10).

W badaniach morfologicznych i histochemicznych wykazaliśmy, że indukcja fenobarbitalem enzymów mikrosomalnych wątroby zwiększa efekt hepatotoksyczny imuranu. Biorąc pod uwagę przedstawione rozważania na temat roli sieci endoplazmatycznej gładkiej w metabolizmie leków, zainteresowaliśmy się zagadnieniem wpływu indukcji fenobarbitalem sieci endoplazmatycznej gładkiej na wykładniki hepatotoksyczności imuranu na poziomie ultrastrukturalnym, gdzie, jak przypuszczamy, zapoczątkowywane są wczesne zmiany morfologiczne.

MATERIAŁ I METODY

Podział zwierząt na grupy kontrolną i doświadczalną, sposób podawania szeregiem fenobarbitalu i imuranu oraz czas działania wymienionych leków przedstawiono w części I.

Do badań ultrastrukturalnych tkanek wątroby pobierano z centralnego płata wątroby, bezpośrednio po zabiciu zwierzęcia. Badania ultrastrukturalne wykonano metodą standardową. Wycinki wątroby, pobrane do badań, krojono w kostki $2 \times 2 \times 2$ mm, utrwalało w glutaraldehydzie, a następnie w czterochlorku osmu. Kontrastowano octanem uranylu i cytrynianem ołowiu. Zatapiało w Eponie. Skrawki półcienkie barwiono błękitem toluidyny i oglądano w mikroskopie świetlnym. Skrawki ultracienkie oglądano w mikroskopie elektronowym Tesla BS-500. W mikroskopie elektronowym oceniano okolicę żyły centralnej, strefy pośredniej oraz brzeżnej zrazików wątroby.

WYNIKI

Grupa I kontrolna — obraz ultrastrukturalny hepatocytów odpowiadał opisom normy.

Grupa II — w porównaniu z grupą kontrolną obserwowano u wszystkich zwierząt wyraźną proliferację sieci endoplazmatycznej gładkiej w większości badanych hepatocytów, szczególnie strefy centralnej zrazików (ryc. 1). Znaczne części cytoplazmy podstawowej były wypełnione bardzo licznymi, gęsto ułożonymi, przekrojami sieci endoplazmatycznej gładkiej, tworzącej okrągławe lub owalne kanały.

Grupa III — w hepatocytach zwierząt tej grupy stwierdzano wyraźne poszerzenie sieci endoplazmatycznej gładkiej we wszystkich hepatocytach, a szczególnie strefy centralnej zrazików, stopień proliferacji sieci był bardzo zbliżony do obserwowanych w grupie II. Liczne, gęsto ułożone, przekroje sieci endoplazmatycznej gładkiej tworzyły pęcherzyki lub cysterny i zajmowały znaczne obszary cytoplazmy hepatocytów. Sieć endoplazmatyczną szorstką w tych komórkach tworzyły tylko pojedyncze kanały otaczające zwykle mitochondria (ryc. 2). W innych hepatocytach dominowały zmiany w obrębie mitochondriów. Były one różnokształtne, czasem wydłużone, pozaginane, lejkowate lub okrągłe, niekiedy znajdowano w ich obrębie wpuklenia cytoplazmy otoczone kilkoma błonami (ryc. 2). Macierz w niektórych mitochondriach była rozrzedzona, jej grzebienie obrzmiałe i rozfragmentowane. W innych zaś stwierdzano zagęszczenie macierzy mitochondrialnej. Obu rodzajom zmian w mitochondriach towarzyszył zanik ziarnistości mitochondrialnych. W nielicznych hepatocytach zmiany morfologiczne były bardziej nasilone i wykazywały cechy zwyrodnienia kwasochłonnego. Powyżej opisane zmiany w hepatocytach lokalizowały się najczęściej w strefie centralnej zrazików wątroby. W grupie tej obserwowano zmiany w naczyniach zatokowych wątroby. Komórki śródbłonna naczyń zatokowych oraz komórki Browicza i Kupffera były liczne, powiększone, powodowały znaczne zwężenie światła zatok naczyń. Odróżnienie powiększonych komórek śródbłonna naczyń zatokowych od komórek Browicza

i Kupffera sprawiało czasami trudności. W niektórych powiększonych komórkach Browicza i Kupffera spostrzegano liczne lizosomy pierwotne lub sfagocytowane elementy cytoplazmy hepatocytów. Światło tak zmienionych zatok naczyńowych było często wypełnione konglomeratami erytrocytów o różnym stopniu barwliwości. Obserwowano też dość liczne komórki Ito, wykazujące nieliczne, niewielkich rozmiarów wakuole tłuszczowe, oraz nieliczne mitochondria, a także poszerzone kanały sieci endoplazmatycznej szorstkiej z kłaczkowatą zawartością.

Grupa IV — obraz ultrastrukturalny hepatocytów znamionowało wyraźne uszkodzenie mitochondriów. W organellach tych, tak jak w poprzedniej grupie, obserwowano również 2 typy zmian polegających bądź na znacznym rozrzedzeniu ich macierzy ze skróceniem i fragmentacją grzebieni mitochondrialnych, bądź na zagęszczeniu macierzy i zatarciu struktur grzebieni. W obu przypadkach błona zewnętrzna mitochondriów nie zawsze była widoczna we wszystkich jej odcinkach. Częściej niż w grupie III stwierdzano obecność hepatocytów z cechami zwyrodnienia lub martwicy kwasochłonnej. Komórki z tym typem zmian widoczne były przede wszystkim w strefie centralnej zrazika. Natomiast w strefie pośredniej zrazików wątroby spostrzegano pojedyncze komórki balonowate. W wielu hepatocytach stwierdzano liczne, poszerzone kanały sieci endoplazmatycznej gładkiej i szorstkiej z widocznym przechodzeniem jednej struktury w drugą. Podobnie jak w grupie III obserwowano w obrębie naczyń zatokowych zmiany polegające na powiększeniu komórek śródbłonek naczyń zatokowych, komórek Browicza i Kupffera, wypełnieniu światła zatok naczyńowych przez konglomeraty różnie barwiących się elektrownie erytrocytów. Zmiany w obrębie naczyń zatokowych nie różniły się pod względem ilościowym ani morfologicznym w porównaniu z opisanymi w grupie III.

Grupa V — obraz ultrastrukturalny hepatocytów w tej grupie zwierząt wykazywał różny stopień nasilenia zmian zwyrodnieniowych w hepatocytach strefy centralnej poszczególnych zrazików — od zmian niewielkich, poprzez bardziej zaawansowane, aż do martwicy kwasochłonnej włącznie. Natomiast w hepatocytach strefy pośredniej zrazików, poza nielicznymi komórkami balonowatymi, stwierdzano także zmiany sieci endoplazmatycznej szorstkiej i mitochondriów o typie zmian opisanych wyżej. W komórkach strefy brzeżnej obserwowano zmiany zwyrodnieniowe o najmniejszym stopniu nasilenia, wyrażające się degranulacją sieci endoplazmatycznej szorstkiej. W nie zmienionych hepatocytach zauważano wyraźne poszerzenie i przerost kanałów sieci endoplazmatycznej gładkiej. Liczne naczynia zatokowe w obrębie wszystkich stref zrazika wątroby były wypełnione konglomeratami erytrocytów o różnym stopniu elektrowniej barwliwości (ryc. 3 i 4). Ponadto obserwowano erytrocyty wnika-
jące do przestrzeni Dissego (ryc. 3 i 4). Miały one nieregularny kształt oraz niewyraźne obrysy. Komórki śródbłonek naczyń oraz komórki Browicza

i Kupffera były znacznie powiększone i niekiedy wykazywały cechy nasilonej fagocytozy (ryc. 5).

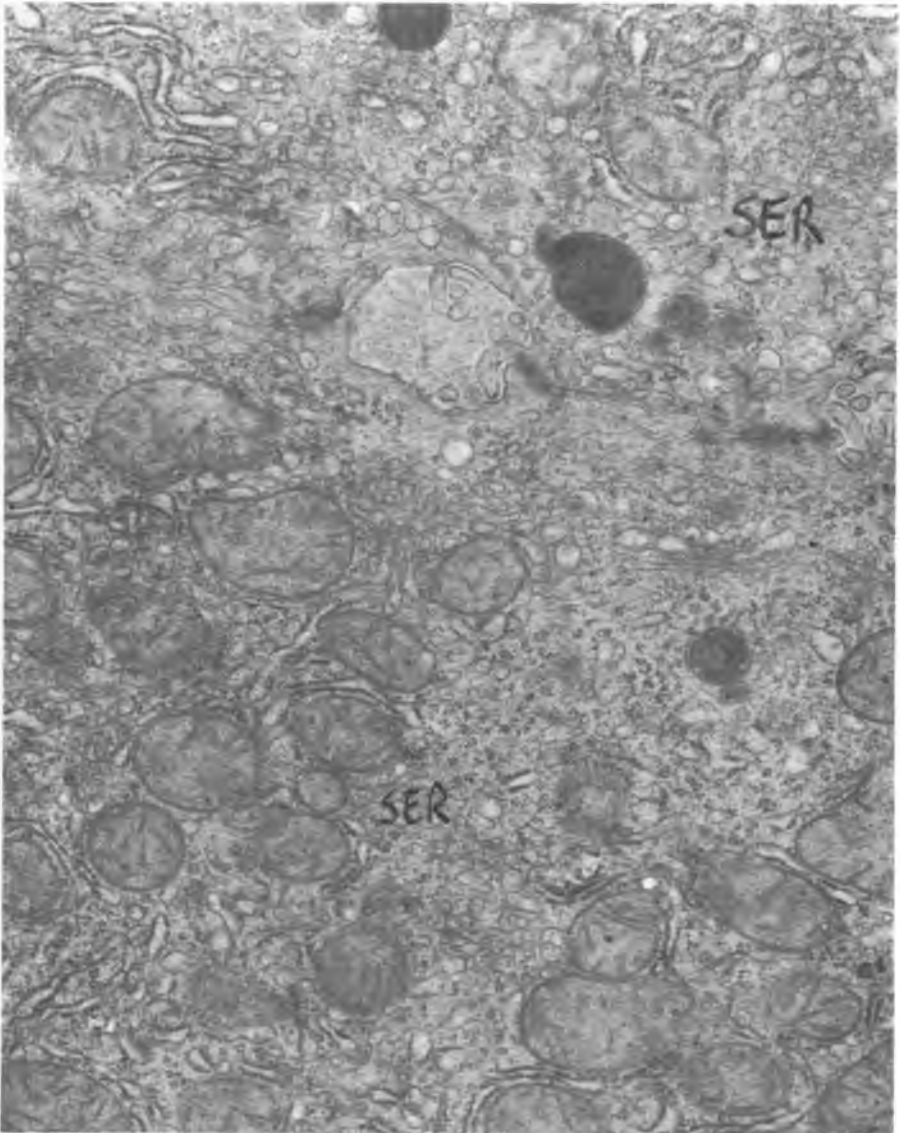
Grupa VI — w hepatocytach stwierdzano zróżnicowanie nasilenia zmian o typie opisywanych w poprzedniej grupie — od minimalnych do znacznie zaawansowanych. W strefie centralnej zrazików obserwowano w licznych sąsiadujących ze sobą hepatocytach cechy zwyrodnienia lub martwicy kwasochłonnej. Komórki z tym typem zmian spotykano również w strefie pośredniej. Również w tej strefie widoczne były pojedyncze lub leżące w skupieniach komórki z cechami zwyrodnienia balonowego. Pozostałe komórki strefy centralnej lub brzeżnej wykazywały zmiany polegające na obecności tylko nielicznych kanałów sieci endoplazmatycznej szorstkiej i dużych skupiskach kanałów sieci endoplazmatycznej gładkiej, zajmującej całe pola cytoplazmy. Towarzyszyły temu cechy degranulacji sieci endoplazmatycznej szorstkiej ze skupiskami rybosomów na terenie cytoplazmy. Również w tej grupie mitochondria wykazywały zmiany morfologiczne o typie opisywanych w poprzednich grupach. Obraz ultrastrukturalny naczyń zatokowych był podobny jak w grupie V, nie obserwowaliśmy natomiast zwiększenia ilości naczyń zatokowych objętych tym typem zmian.

OMÓWIENIE

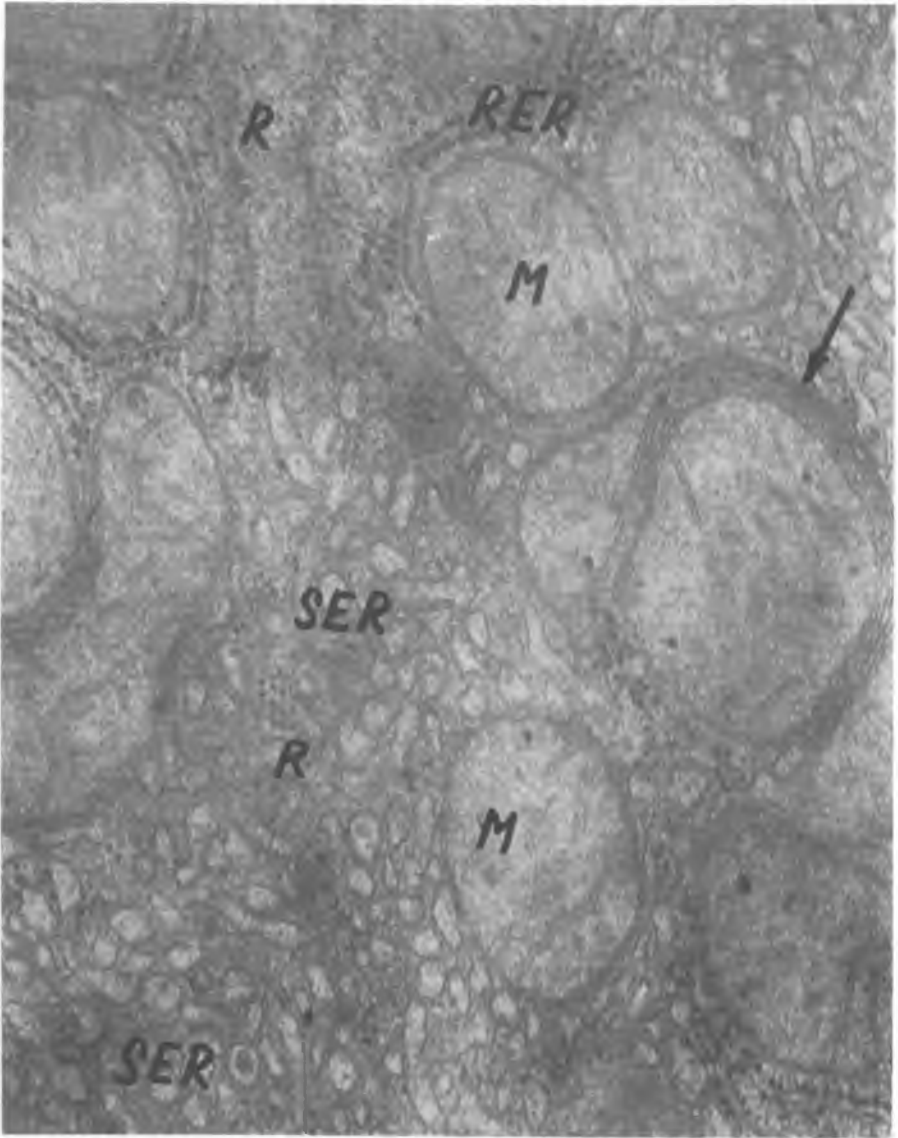
W naszych badaniach ultrastrukturalnych u wszystkich zwierząt po uprzedniej stymulacji fenobarbitalem hepatocyty wszystkich stref, ale przede wszystkim strefy centralnej zrazika wątroby wykazywały dużą ilość sieci endoplazmatycznej gładkiej. Podobne obrazy są przedstawiane przez innych autorów, którzy stosowali ten sam model podawania fenobarbitalu (9).

W grupie zwierząt, którym podawano imuran w dawce 25 mg/kg przez 7 dni, obrazy w mikroskopie elektronowym były bardzo zbliżone do elektronogramów spostrzeganych w wątrobie zwierząt stymulowanych fenobarbitalem. Stwierdzano wyraźne poszerzenie sieci endoplazmatycznej gładkiej w znacznej liczbie hepatocytów wszystkich stref zrazika wątroby, a szczególnie w hepatocytach strefy centralnej.

Podawanie imuranu w obu wariantach dawek, po uprzedniej stymulacji fenobarbitalem, nie powodowało dalszego rozplemu sieci endoplazmatycznej gładkiej, lecz prowadziło do powstawania zmian o charakterze zwyrodnieniowym. W naszych badaniach zmiany zwyrodnieniowe o najmniejszym stopniu nasilenia były uchwytny we wszystkich grupach doświadczalnych (z wyjątkiem grupy II) i dotyczyły sieci endoplazmatycznej szorstkiej. Polegały one na zmniejszeniu się liczby rybosomów na powierzchni błon przy równoczesnym zwiększeniu liczby wolnych rybosomów w cytoplazmie. Inną obserwowaną wczesną zmianą ultrastrukturalną było uszkodzenie mitochondriów. Spostrze-

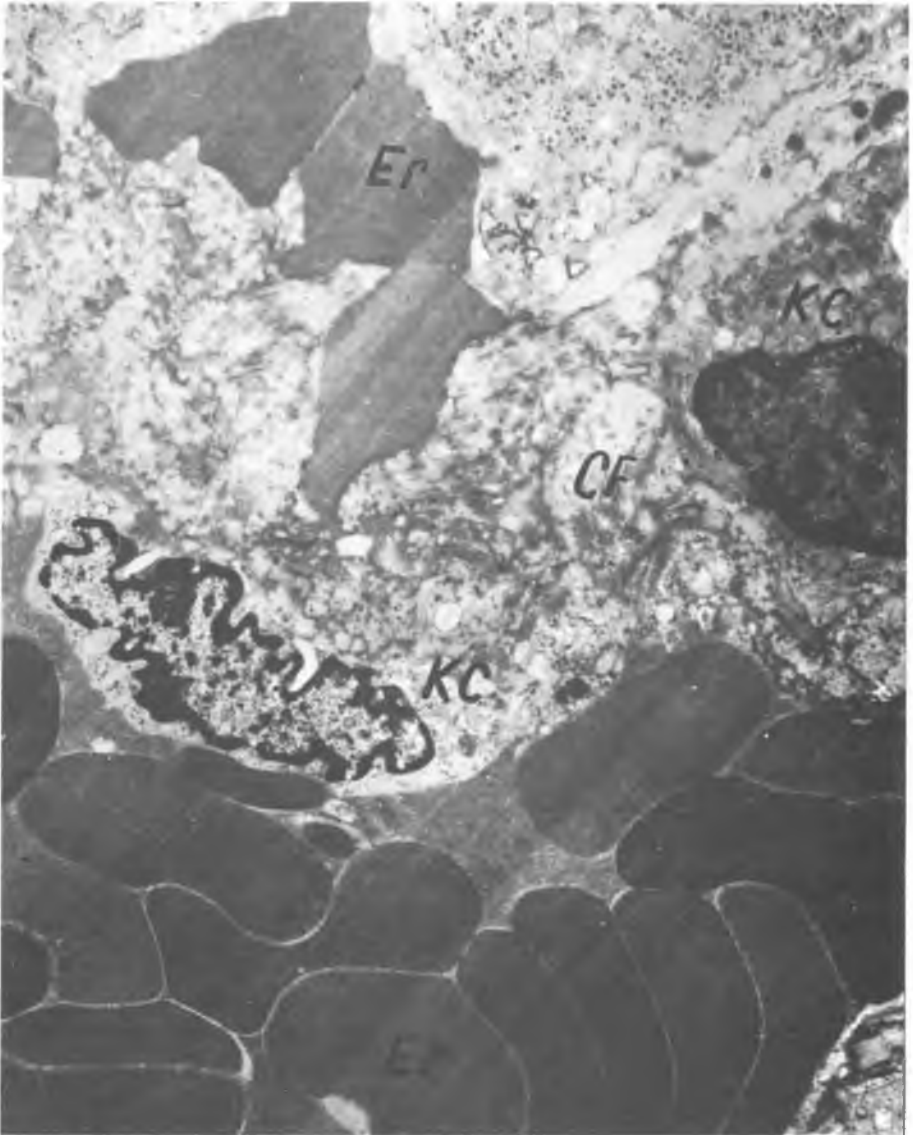


Ryc. 1. Grupa II. Proliferacja i poszerzenie kanałów gładkiej sieci endoplazmatycznej (SER).
Pow. całk. 21 000 ×
Group II. Proliferation and broadening of canals of smooth endoplasmic reticulum (SER).
Total magn. 21,000 ×



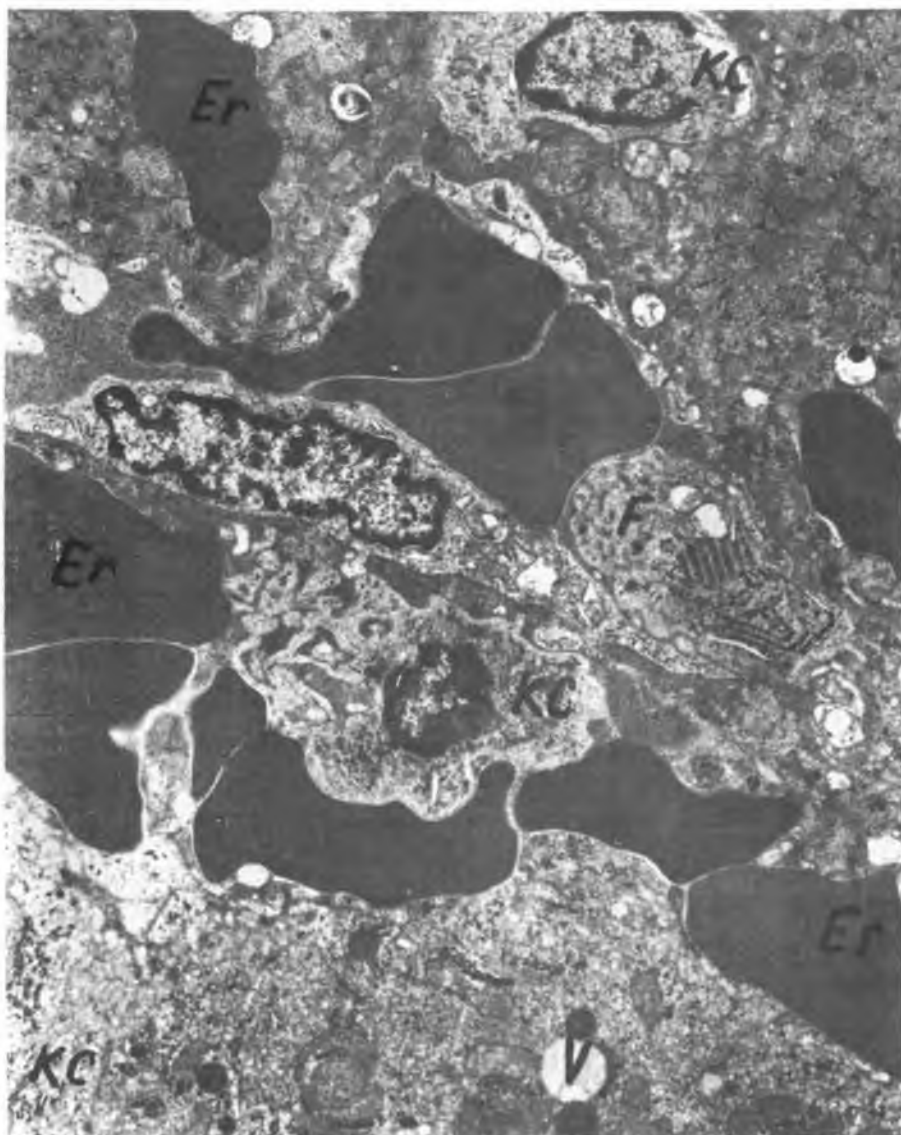
Ryc. 2. Grupa III. Liczne proliferujące kanały SER. Mitochondria (M) różnokształtne, o jasnej macierzy. Do jednego z nich (M) wpukła się inne, wraz z przylegającym do niego kanałem SER (strzałka). Pow. całk. 45 000 ×

Group III. Numerous proliferating SER canals. Multiform mitochondria (M) with light matrix. To one of them other mitochondria are intussuscepted, together with contiguous SER canal (arrow). Total magn. 45,000 ×

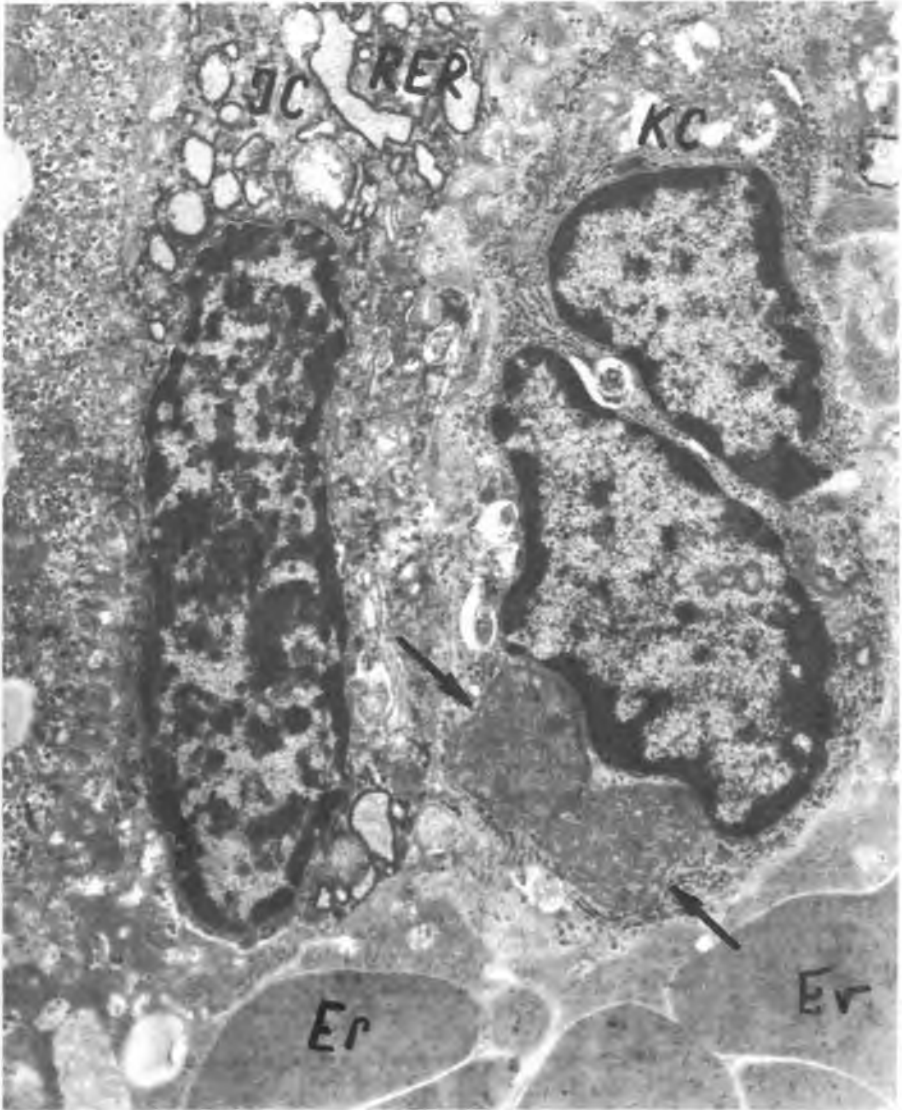


Ryc. 3. Grupá V. Zatokę wypełnia konglomerat erytrocytów (Er), są one też obecne w przestrzeni Dissego. Pow. całk. 8750 ×

Group V. Sinus filled with conglomerate of erythrocytes (Er), they are also present in Disse space. Total magn. 8750 ×



Ryc. 4. Grupę V. Zatokę wypełniają liczne erytrocyty (Er), oraz przerośnięte komórki Kupffera (KC). Erytrocyty wpuklają się do przestrzeni Dissego. Pow. całk. 6000 ×
Group V. Sinus filled with numerous erythrocytes (Er) and overgrown Kupffer's cells (KC). Erythrocytes are intussuscepted into Disse space. Total magn. 6000 ×



Ryc. 5. Grupę V. Zatokę wypełniają erythrocyty, komórka Ito (IC) i komórka Kupffera (KC) z obecnością wakuoli fagocytarnych (strzałki). Pow. całk. 12000 ×
Group V. Sinuses filled with erythrocytes. Ito cell (IC) and Kupfer cell (KC) with presence of phagocytotic vacuoles (arrows). Total magn. 12,000 ×

gane przez nas zmiany miały dwójaki charakter. Jeden rodzaj zmian polegał na wzroście gęstości elektronowej mitochondriów i zatarciu struktur ich błony zewnętrznej. W drugim typie zmian mitochondria wykazywały cechy obrzęku o różnym stopniu nasilenia oraz utratę ziarnistości i fragmentację grzebieni. W obu rodzajach zmian obserwowano polimorfizm mitochondriów. Zaobserwowane zmiany w mitochondriach mogą świadczyć o znacznym zaburzeniu procesów tlenowej fosforylacji, prowadzącym do obniżenia procesów energetycznych komórki. Zaburzenie w syntezie białek mikrosomalnych w wątrobie może być też dodatkowym czynnikiem prowadzącym do powstawania zmian morfologicznych w mitochondriach i powodującym zaburzenia ich funkcji (2). Zmiany w mitochondriach były bardziej nasilone w grupach zwierząt, które przed podaniem imuranu indukowane były fenobarbitalem.

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że podawanie imuranu w obu wariantach dawek prowadziło do przyrostu sieci endoplazmatycznej gładkiej w obrębie cytoplazmy hepatocytów, zwłaszcza po podawaniu imuranu w dawce 25 mg/kg przez 7 dni. Obrazy rozplemu sieci endoplazmatycznej gładkiej po podawaniu imuranu są bardzo zbliżone do obrazów, które obserwowaliśmy po stymulacji sieci endoplazmatycznej gładkiej fenobarbitalem. Fakt ten przemawia za tym, że imuran jest równie dobrym induktorem sieci endoplazmatycznej gładkiej, jak i fenobarbital.

Podawanie imuranu w obu wariantach dawek prowadziło też do powstawania zmian zwyrodnieniowych hepatocytów. Polegały one na odłączeniu się rybosomów od błon sieci endoplazmatycznej szorstkiej, uszkodzeniu mitochondriów, występowaniu zwyrodnienia kwasochłonnego hepatocytów i tworzeniu się komórek balonowatych. Obserwowano także zmiany w naczyniach zatokowych. Rozległość wyżej opisanych zmian znacznie nasilała się po stosowaniu imuranu w dawce 300 mg/kg m.c.

Natomiast po uprzedniej indukcji fenobarbitalem przed podaniem imuranu w obu modelach dawek obrazy ultrastrukturalne wykazywały wzmożone nasilenie zmian zwyrodnieniowych, które obejmowały większą liczbę hepatocytów coraz bardziej oddalonych od żyły centralnej.

Na uwagę zasługuje też fakt, że w grupie zwierząt stymulowanych fenobarbitalem przed podaniem imuranu w dawce 25 mg/kg m.c. przez 7 dni obrazy ultrastrukturalne były bardzo zbliżone do tych, które obserwowano po jednorazowym podaniu imuranu w dawce 300 mg/kg m.c.

Nasze badania, świadczące o zwiększeniu ilości błon gładkich w hepatocytach po podawaniu imuranu, w obu modelach dawek mogą sugerować, że rozplem sieci endoplazmatycznej gładkiej jest wynikiem indukującego działania tego związku na wątrobę, czego wykładnikiem morfologicznym jest według Strengera (12) tzw. „sieć proliferująca”, a nie degranulacja sieci szorstkiej powstała pod wpływem toksycznego działania imuranu. Zarówno bowiem w grupie III, jak i w grupie V w hepatocytach, które nie wykazywały zmian

zwyrrodnieniowych, obserwowano wykładniki morfologiczne świadczące o indukcji sieci endoplazmatycznej gładkiej. Wyniki badań biochemicznych i ultrastrukturalnych innych autorów potwierdzają fakt indukowania sieci endoplazmatycznej gładkiej przez imuran (5, 10). Na tej podstawie przypuszczamy, że rozplem sieci endoplazmatycznej gładkiej jest zmianą pierwotną, natomiast zmiany wsteczne są wtórne i związane z efektami działania dużych dawek imuranu, co może powodować wyczerpanie układu enzymatycznego metabolizującego leki, a proces ten szczególnie ujawnia się w połączeniu z konkurencyjnym działaniem fenobarbitalu. Interpretację tego zjawiska utrudnia fakt, że dotychczas nie wiadomo, czy sam imuran, czy jego metabolity są odpowiedzialne za wyżej wymienione procesy.

Ponadto interesujące są zaobserwowane w obrazach ultrastrukturalnych zmiany w obrębie naczyń zatokowych. Ten typ zmian występował u wszystkich grup zwierząt, którym podawano imuran, stymulacja zaś fenobarbitem nie nasilała zmian ilościowych ani jakościowych. Stwierdzano natomiast większe nasilenie zmian w zatokach naczyniowych w grupie zwierząt, które otrzymywały imuran w dawce 300 mg/kg m.c.

O ile wypełnienie naczyń zatokowych przez erytrocyty obserwowane w grupie III można tłumaczyć zastoje krwi spowodowanym zwężeniem naczyń zatokowych przez powiększone komórki śródbłonna oraz komórki Browicza i Kupffera, o tyle obecność erytrocytów w przestrzeniach Dissego obserwowana w grupie V zdecydowanie świadczy o uszkodzeniu ciągłości morfologicznej bariery włóscinkowej.

Obserwowane przez nas u zwierząt, które otrzymywały imuran, powiększenie komórek śródbłonna oraz Browicza i Kupffera, a także wykładniki wzmożonej aktywności fagocytarnej komórek Browicza i Kupffera były uprzednio opisywane przez innych autorów (7) i są one, według nich, wykładnikiem toksycznego działania leku. Obserwowane zwiększenie liczby komórek Ito, a także wygląd ich cytoplazmy może świadczyć o aktywacji tych komórek. Jednak rola, zwiększenie liczby i wzmożona aktywacja komórek Ito nie zostały dotychczas wyjaśnione.

Podobne zjawisko wnikania erytrocytów do przestrzeni Dissego po raz pierwszy zostało opisane przez Brasa (7) w przypadkach choroby veno-okluzyjnej (*veno-occlusive disease*) u dzieci żyjących na Jamajce, gdzie jest wywoływane przez alkaloidy roślinne z grupy pyrrolizydyny, zawarte w roślinach *Senecio*, i od tej pory datuje się zainteresowanie wielu autorów dotyczące polekowego uszkodzenia zarówno naczyń tętniczych, jak i żylnych w wątrobie (6, 8, 11, 14, 15).

Obrazy obserwowane przez wielu autorów w mikroskopie elektronowym w przebiegu polekowego rozwinięcia się choroby veno-okluzyjnej są podobne do opisywanych przez nas wyżej (15). Natomiast nie został nadal wyjaśniony problem, czy pierwotnie zostaje uszkodzona komórka wątroby pod wpływem toksycznego działania leku, a zmiany w obrębie drobnych żył wątrobowych są

tego następstwem, czy też pierwotne uszkodzenie komórek śródbłonka żylnego, powodujące utrudnienia w przepływie krwi, prowadzą w następstwie do zmian wstecznych w hepatocytach.

Nam też trudno było ustalić zależność pomiędzy obserwowanymi zmianami zwyrodnieniami w hepatocytach po stosowaniu imuranu a pojawianiem się i stopniem z awansowania zmian w naczyniach zatokowych. Być może, że zmiany zwyrodnieniowe w hepatocytach i zmiany w naczyniach zatokowych powstają zupełnie niezależnie od siebie, na tle odmiennych mechanizmów. Niewątpliwie jednak upośledzenie przepływu krwi przez zatoki naczyniowe może prowadzić do niedotlenienia hepatocytów i powodować nasilenie zmian zwyrodnieniowych. W warunkach przeprowadzonego przez nas doświadczenia przeprowadzenie takiej analizy jest utrudnione.

Wnioski

1. Imuran, podobnie jak fenobarbital, jest induktorem sieci endoplazmatycznej gładkiej.
2. Stopień zasilenia zmian zwyrodnieniowych w hepatocytach jest uzależniony od stosowanej dawki imuranu.
3. Stymulacja fenobarbitalem sieci endoplazmatycznej gładkiej powoduje zwiększenie toksyczności imuranu.
4. Hepatocyty strefy centralnej zrazików wątroby są bardziej wrażliwe na działanie imuranu niż inne.
5. Zmiany w obrębie naczyń zatokowych mogą być przyczyną pogłębiania się morfologicznych wykładników hepatotoksyczności imuranu.
6. Podawanie fenobarbitalu przed zastosowaniem imuranu w obu wariantach dawek nie nasilało ani zmian ilościowych, ani jakościowych w obrębie naczyń zatokowych.

PIŚMIENNICTWO

1. American Pharmaceutical Association — Ocena interakcji leków. PZWL, Warszawa 1980.
2. Awtandilow G., Sirotkin W.: Irradiation Effects on the Size of Isolated Mouse Liver Mitochondria. *Biul. Exp. Biol. Med.* **4**, 409, 1986.
3. Chedid A., Nair V.: Diurnal Rhythm in Endoplasmic Reticulum of Rat Liver: Electron Microscopic Study. *Science* **175**, 176, 1972.
4. Conney A.: Pharmacological Implication of Microsomal Enzyme Induction. *Pharm. Rev.* **19**, 317, 1967.
5. Czarnecki J.: Badania doświadczalne nad interakcją leków i indukcją enzymatyczną wątroby zdrowych szczurów i szczurów po przewlekłym podawaniu CCl_4 . *Pol. Tyg. Lek.* **33** (15), 605, 1978.

6. Dejgaard A., Krogdgaard K., Jacobsen N.: Veno-occlusive Disease and Peliosis of the Liver after Thorotrast Administration. *Virch. Arch.* **403**, 87, 1984.
7. Gall E.: *The Liver*. Baltimore 1973.
8. Loomus G., Aneja P., Bota R.: A Case of Peliosis Hepatis in Association with Tamoxifen Therapy. *Am. J. Clin. Path.* **80**, 88, 1983.
9. Orrenius S., Ericson J.: Phenobarbital-induced Synthesis of the Microsomal Drug Metabolizing Enzyme System and Its Relationship to the Proliferation to Endoplasmic Membranes. *J. Cell. Biol.* **25**, 627, 1965.
10. Perings E., Brunner G., Vido J.: Protective Effects of Azathioprine and Phenobarbital on Acute Liver Damage Produced by Galactosamine. *Acta hepatogastroenterol.* **20** (2), 130, 1973.
11. Seltman H., Dekker A., Van Thiel D.: Budd-Chiari Syndrome Recurring in a Transplanted Liver. *Gastroenterol.* **84**, 3, 1983.
12. Strenger R.: Organelle Pathology of the Liver — the Endoplasmic Reticulum. *Gastroenterology* **58**, 4, 1970.
13. Szreniawski Z.: Mechanizmy dynamiczne wzajemnego oddziaływania leków. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **57**, 449, 1977.
14. Weitz H., Gokel K., Loeschke K.: Veno-occlusive Disease of the Liver in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy. *Virch. Arch. (Path. Anat.)* **395**, 245, 1982.
15. Zafrani E., Pinaudeau Y., Dhumeaux D.: Drug-induced Vascular Lesions of the Liver. *Arch. of Inter. Med.* **143**, 495, 1983.

Otrzymano 1988.10.28.

РЕЗЮМЕ

Оценка электронограммы печени крысы после токсического повреждения Имураном предварительно индуцированной Фенобарбиталом показала, что Имуран так как Фенобарбитал является индуктором SER, а также стимулирование Фенобарбиталом SER вызывает повышение морфологических показателей токсичности Имурана.

SUMMARY

The evaluation of electronograms of the rat's liver, formerly induced with phenobarbital proved that imuran, just like phenobarbital, is SER inductor, and that stimulation with SER phenobarbital increases morphological indices of imuran toxicity.