

Zakład Histologii i Embriologii. Instytut Biologiczno-Morfologiczny.

Akademia Medyczna w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Józef Staszyc

Irena KRÓLIKOWSKA-PRASAŁ,
Barbara CISZEWSKA-POPIOŁEK,
Alicja ZARĘBSKA, Halina NIESPODZIEWAŃSKA

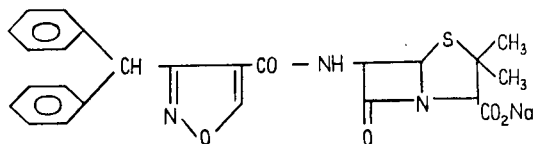
**Badania histochemiczne nad mechaniką działania nowego antybiotyku —
Bencyliny-1 na wątrobę i trzustkę zwierząt doświadczalnych ***

Гистохимические исследования механизма действия нового антибиотика
Бенцилины-1 на печень и поджелудочную железу опытных животных

Histochemical Research on the Action Mechanism of a New Antibiotic Bencylina-1
on the Liver and Pancreas of Experimental Animals

Znaczna liczba stosowanych obecnie antybiotyków należy do związków półsyntetycznych (2, 4, 10), które są analogami związków naturalnych. Wprowadzenie do ich podstawowej struktury różnych grup funkcjonalnych pozwala nadać tym związkom odmienne, korzystne właściwości terapeutyczne (5, 6).

Otrzymanie kwasu 6-benzylosulfonamidopenicylanowego przez Sheehana i Hoffa (11) stało się podstawą do tworzenia na drodze syntez pochodnych penicyliny. Jedną z nowych pochodnych penicylin półsyntetycznych jest Bencylina-1 — sól sodowa kwasu 6-(3'-benzyhydro-5'-metyloizoksazolilo-4'-karboksyamido)-penicylanowego o wzorze:



Bencylina-1 została otrzymana w Laboratorium Badawczym Chemii TZF „Polfa” przy współpracy z Instytutem Chemii i Technologii Organicznej Politechniki Warszawskiej (1, 9). Ogólny sposób otrzymywania Bencyliny-1 uzyskał patent PRL nr 58450 z dnia 28 XII 1969 r. — autorami jego byli E. Żukowski, Z. Eckstein i J. Pleniewicz. Wstępne wyniki poszukiwań zostały zgłoszone do Urzędu Pa-

* Związek znajduje się w fazie laboratoryjnych badań w TZF.

tentowego pod nr 184892 dnia 19 XI 1975 r. przez E. Żukowskiego, Z. Ecksteina, J. Pleniewicz, J. Kamińskiego, D. Ruska i P. Borowicza.

W badaniach przeprowadzonych na zlecenie Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych „Polfa” zwrócono uwagę na działanie Bencyliny-1 na wątrobę i trzustkę. Wiadomo bowiem, że różne antybiotyki wywierają odmienny wpływ na narządy wewnętrzne ustroju. Przeprowadzone badania histochemiczne pozwalają w pewnym stopniu wyjaśnić działanie Bencyliny-1 na tkankę wątrobową i trzustkę, co było celem naszej pracy.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badania przeprowadzono na 100 szczurach białych o ciężarze ciała ok. 150 g i 50 myszach białych o ciężarze ciała ok. 20 g. Zwierzęta w czasie doświadczenia otrzymywały standardową dietę. Szczury podzielono na 2 serie doświadczalne A i B, myszy na serie C i D oraz odpowiednie grupy kontrolne. W serii A i C badano zwierzęta poddane toksyczności podostrej, w której otrzymywały Bencylinę-1 codziennie przez 6 tygodni. W serii B i D badano zwierzęta poddane toksyczności przewlekłej, otrzymywały one lek codziennie przez 3 miesiące. W zależności od wielkości dawki Bencyliny-1 zwierzęta podzielono odpowiednio na grupy 1, 2, 3 i 4. Układ doświadczenia przedstawia tab. 1.

Tab. 1. Układ grup doświadczalnych i kontrolnych w przeprowadzonych badaniach
Experimental and control groups in the examinations

Sposób podania	Grupy	Szczury		Myszy	
		toksyczność		toksyczność	
		podostra 6 tyg.	przewlekła 3 mies.	podostra 6 tyg.	przewlekła 3 mies.
		A mg/kg	B mg/kg	C mg/kg	D mg/kg
Dootrzewnowo	1	10	10	20	20
	2	30	30	60	60
	K ₁	rozpuszczalnik	rozpuszczalnik	rozpuszczalnik	rozpuszczalnik
Dożołądkowo	3	100	100	—	—
	4	400	400	—	—
	K ₂	rozpuszczalnik	rozpuszczalnik	—	—

Bencylina-1 podawana była szczurom dootrzewnowo (i.p.) w dawce 10 mg/kg (grupa A-1 i B-1) i 30 mg/kg (grupa A-2 i B-2), natomiast dla myszy w dawkach 20 mg/kg (grupy C-1 i D-1) oraz 60 mg/kg (grupy C-2 i D-2). Poza tym szczury otrzymywały lek dożołądkowo (p.o.) odpowiednio w dawkach 100 mg/kg (grupy A-3 i B-3) i 400 mg/kg (grupy A-4 i B-4). Zwierzęta kontrolne stanowiły grupy K₁ i K₂, otrzymywały one sam rozpuszczalnik, który w grupie K₁ podawano dootrzewnowo, a w grupie K₂ dożołądkowo.

Po okresie doświadczalnego podawania leku, zwierzęta dekapitowano i pobierano do badań wycinki z wątroby i trzustki. Wycinki pobranych narządów utrwalano

w następujących płynach: 10% formolu — do badań morfologicznych, w płynie Carnoy — do wykrywania wielocukrów, w płynie Bakera — do wykazywania aktywności enzymów hydrolitycznych i ciał tłuszczowych. Na nie utrwalonym materiale wykonywano reakcje histochemiczne na aktywność dehydrogenazy bursztynianowej (BDH).

W badaniach wątroby przeprowadzono następujące barwienia i reakcje: 1) barwienie hematoksyliną i eozyną (H+E); 2) barwienie błękitem antracenowym; 3) reakcję na wielocukry wg McManusa (PAS) z próbą kontrolną polegającą na trawieniu skrawków diastazą; 4) reakcję na aktywność fosfatazy kwaśnej (FK) wg metody Gomoriego, używając jako substratu B-glicerofosforanu sodu, czas inkubacji 45 min., pH płynu inkubacyjnego 5,5, temp. 37°C; 5) odczyn na aktywność ATP-azy wg metody Wachsteina i Meisel, używając jako substratu soli dwusodowej adenozy-5-trójfosforanu, czas inkubacji 45 min., pH płynu inkubacyjnego 7,2, temp. 37°C; 6) reakcję na aktywność dehydrogenazy bursztynianowej (BDH) oznaczano wg Nachlasy i wsp., używając jako substratu bursztynianu sodu w obecności soli Nitro BT (nitro blue tetrazolium), czas inkubacji 30 min., pH buforu 7,4, temp. 37°C.

W badaniach histochemicznych trzustki stosowano następujące metody: 1) barwienie hematoksyliną i eozyną (H+E); 2) reakcję na aktywność lipazy wg metody Gomoriego, używając jako substratu Tween 80, czas inkubacji skrawków 7 godz., pH płynu inkubacyjnego 7,2, temp. 37°C; 3) reakcję na aktywność dehydrogenazy bursztynianowej (BDH) wg metody Nachlasy i wsp. oznaczano analogicznie jak podano wyżej dla wątroby.

Mikrofotografie wykonywano przy pomocy aparatu fotograficznego Varex 1000, mikroskop świetlny Ergaval Zeiss — Jena. Powiększenie ok. 150X.

WYNIKI BADAŃ

Przeprowadzone badania histochemiczne w wątrobie i trzustce zwierząt otrzymujących Bencylinę-1 wskazują na niewielkie zmiany w reakcjach histochemicznych, o czym świadczą uzyskane odczyny zestawione w tab. 2 i 3.

WĄTROBA

Seria A — toksyczność podostra (szczury)

Morfostruktura i barwliwość zrazika i komórki wątrobowej pozostaje bez zmian w porównaniu z grupą kontrolną. Barwienie błękitem antracenowym pozwala różnicować wśród hepatocytów komórki jasne i ciemne. Przy podawaniu leku zarówno drogą dootrzewnową (i.p.), jak i dożołądkową (p.o.) w miarę wzrostu dawek leku zwiększa się liczba komórek ciemnych, szczególnie na obwodzie zrazików (ryc. 1). Lek podawany dożołądkowo powoduje mniejsze zmiany w ilości komórek ciemnych, ale obserwuje się większe przekrwienie narządu.

Tab. 2. Wyniki obserwacji histologicznych i histochemicznych w tkance wątrobowej
The results of histological and histochemical observations in the liver tissue

Seria	Grupy	Odczyny					
		H+E	błękiet antracy- nowy	PAS	FK	ATPaza	BDH
A	1	0	0	0	0	--	0
	2	0	+	-	0	--	-
	3	0	0	--	0	-	0
	4	0	+	--	0	-	-
B	1	0	0	-	0	---	--
	2	0	+	--	+	-	-
	3	0	0	-	+	---	--
	4	0	+	--	+++	-	0
C	1	0	0	-	0	-	0
	2	0	0	--	0	-	-
D	1	0	0	--	--		
	2	0	0	0	---	---	---

Objaśnienia: 0 brak w porównaniu z kontrolą, + niewielkie wzmożenie odczynu, ++ średniego stopnia wzrost odczynu, +++ dużego stopnia wzrost odczynu, - niewielkie osłabienie odczynu, -- średniego stopnia osłabienie odczynu, --- dużego stopnia osłabienie odczynu.

Explanation: 0 lack of changes in comparison with control groups, + weak increase of reaction, ++ increase of reaction, average degree, +++ increase of reaction, considerable degree, - weak decrease of reaction, -- decrease of reaction, average degree, --- decrease of reaction, considerable degree.

Tab. 3. Wyniki obserwacji histologicznych i histochemicznych w trzustce
Results of histological and histochemical observations in the pancreas

Seria	Grupy	Odczyny		
		H+E	BDH	Lipaza
A	1	0	0	0
	2	0	-	+
	3	0	0	0
	4	0	-	+
B	1	0	0	0
	2	0	-	0
	3	0	0	0
	4	0	-	0
C	1	0	0	0
	2	0	0	0
D	1	0	0	0
	2	0	0	0

Objaśnienia patrz tab. 2.

For explanation see Table 2.

Odczyny na glikogen wykonane metodą PAS wg McManusa w wątrobie zwierząt kontrolnych występują w postaci czerwonych ziaren w hepatocytach leżących w pobliżu żyły środkowej. Na preparatach wątroby szczurów doświadczalnych przy niższych dawkach (grupa A-1) reakcja jest podobna do kontroli. Natomiast przy wyższych dawkach (grupa A-2) odczyn jest nieco niższy (ryc. 2). Również w grupie A-3 i A-4 przy podawaniu p.o. odczyny PAS są słabsze od uzyskanych w kontroli. Tylko nieznaczne komórki wybarwiają się prawidłowo (ryc. 3).

Odczyny na aktywność fosfatazy kwaśnej wskazują na prawidłowe rozmieszczenie produktu reakcji enzymatycznej wzdłuż kanalików żółciowych we wszystkich badanych grupach serii A (ryc. 4).

W grupach kontrolnych ATP-aza zlokalizowana jest w siatce kanalików żółciowych. Aktywność obwodowa i centralna zrazików jest jednakowa (ryc. 5). Natomiast u szczurów otrzymujących lek dootrzewnowo następuje obniżenie aktywności ATP-azy, co wyraża się delikatnym rysunkiem kanalików (ryc. 6). Lek zastosowany dożołądkowo również osłabia aktywność enzymu, w mniejszym jednak stopniu w porównaniu z grupą otrzymującą go dootrzewnowo.

Aktywność dehydrogenazy bursztynianowej w wątrobie zwierząt kontrolnych jest bardzo duża w obwodowej strefie zrazika. Odczyn widoczny w cytoplazmie hepatocytów w postaci niebieskich ziaren dwuformazanu. Natomiast w strefie centralnej aktywność BDH jest słaba. Duże dawki leku (A-2) obniżają wyraźnie aktywność dehydrogenazy bursztynianowej (ryc. 7).

Seria B — toksyczność przewlekła (szczury)

Nie obserwowano zmian w morfologii wątroby u zwierząt doświadczalnych w porównaniu z kontrolnymi. Barwienie błękitem antracenowym wskazuje na zwiększenie liczby komórek ciemnych wraz ze wzrostem dawki i to zarówno przy podawaniu i.p., jak i p.o.

W grupach doświadczalnych ulega obniżeniu reakcja PAS na glikogen. Osłabienie odczynów jest proporcjonalne do wielkości dawki (ryc. 8).

Dootrzewnowe podawanie leku w grupie B-1 nie zmienia aktywności fosfatazy kwaśnej. Nie są widoczne zmiany w rozmieszczeniu i ilości lizosomów w porównaniu z kontrolą. Natomiast przy wyższych dawkach leku (grupa B-2) widoczne jest tworzenie się dużych lizosomów. Dożołądkowe podawanie leku w grupie B-3 zwiększa aktywność fosfatazy kwaśnej, podobnie jak w grupie B-4, gdzie otrzymuje się silny odczyn jednak o charakterze ziarnisto-dyfuzyjnym z nieregularnym rozłożeniem ziaren lizosomalnych.

Dootrzewnowe i dożołądkowe podawanie Bencyliny-1 w grupach B-1,

B-2, B-3 i B-4 powoduje spadek aktywności ATP-azy (ryc. 9). Jednak w grupach, gdzie lek podawano w mniejszych dawkach (B-1 i B-3) spadek jest niewielki w porównaniu z kontrolą. Obniżenie aktywności ATP-azy dotyczy przede wszystkim kanalików żółciowych, a następnie ścian naczyń krwionośnych.

Ciemnoniebieski osad formazanu występujący w miejscu aktywności dehydrogenazy bursztynianowej związany z mitochondriami obserwowano przede wszystkim w hepatocytach obwodowej strefy zrazików. W preparatach doświadczalnych po dootrzewnowym i dożołądkowym podaniu leku następuje obniżenie aktywności BDH, zwłaszcza przy dużych dawkach Bencyliny-1.

Seria C — toksyczność podostra (myszy)

Podobnie jak u szczurów (seria A) struktura morfologiczna zrazików wątrobowych, beleczek, komórek i naczyń krwionośnych w grupach doświadczalnych typowa dla narządu, nie odbiegająca od kontroli. Niewielki wzrost liczby komórek ciemnych rozrzuconych pojedynczo lub zespolonych w grupy wielokomórkowe występuje w strefie środkowej zrazika, rzadziej spotykany jest w strefie obwodowej (ryc. 10).

W grupie doświadczalnej C-1 następuje osłabienie odczynu na glikogen, przy czym całkowity brak go w hepatocytach dookoła żyły środkowej. W grupie C-2 przy zwiększonych dawkach leku obserwowano dalszy spadek odczynu na glikogen w zrazikach wątrobowych. W niektórych z nich całkowity brak lub przemieszczenie na obwód zrazika.

Na preparatach wątroby zwierząt doświadczalnych aktywność fosfatazy kwaśnej występująca w lizosomach jest rozmieszczona w całej cytoplazmie ze szczególną konglomeracją wzdłuż kanalików żółciowych i nie różni się od kontroli.

W grupach doświadczalnych C-1 i C-2 obserwowano nieznaczny spadek aktywności ATP-azy w porównaniu z odczynem uzyskanym w wątrobie zwierząt kontrolnych.

W wątrobie zwierząt doświadczalnych (C-1 i C-2) aktywność i rozmieszczenie BDH podobne jak w kontroli, tzn. produkt reakcji enzymatycznej w postaci niebieskich ziaren formazanu rozmieszczony jest przede wszystkim w obwodowej strefie zrazika i zlokalizowany głównie dookoła jądra komórkowego i tuż pod błoną komórkową hepatocytów.

Seria D — toksyczność przewlekła (myszy)

Struktura wszystkich preparatów z grup doświadczalnych D-1 i D-2 charakterystyczna dla wątroby myszy kontrolnej. W całym narządzie stwierdza się niewielkiego stopnia stłuszczenie hepatocytów w granicach

fizjologicznych. Spotykano nieliczne komórki ciemne, podobnie jak w kontroli.

W grupie D-1 obserwowano spadek odczynu na glikogen i przemieszczenie go do strefy obwodowej zrazika. W grupie D-2 zjawia się ponownie dużo glikogenu zlokalizowanego w środkowej strefie zrazika.

W grupach doświadczalnych D-1 i D-2 obserwowano obniżenie aktywności fosfatazy kwaśnej w zrazikach wątrobowych w porównaniu z kontrolą. Następuje również spadek aktywności ATP-azy wyrażający się zmniejszeniem liczby słabo barwiących się ziarnistości, występujących we wszystkich zatokach i kanalikach żółciowych.

W wątrobie zwierząt grup D-1 następuje nieznaczne obniżenie aktywności dehydrogenazy bursztynianowej, szczególnie w strefie środkowej zrazika, zaś w grupie D-2 — w strefie obwodowej.

TRZUSTKA

Seria A — toksyczność podostra (szczury)

Struktura pęcherzyków i wysp oraz ich barwliwość hematoksyliną i eozyną w granicach prawidłowych we wszystkich preparatach grup A-1, A-2, A-3 i A-4. Ziarenka zymogenu eozynochłonne wypełniają górny bieg komórek. Jądra o luźnym zrębie chromatynowym, komórki wysp jasne z dużymi jądrami.

Duża aktywność dehydrogenazy bursztynianowej jest obserwowana w komórkach zymogennych trzustki u szczurów kontrolnych. Ziarenka formazanu grupują się przeważnie dookoła jądra komórki, gęściej ułożone są one zwykle w części podstawowej pęcherzyków. Nie wszystkie pęcherzyki posiadają jednakową aktywność enzymu, a komórki wysp mają odczyn negatywny. Tę niejednorodność aktywności enzymu w trzustce obserwuje się również na preparatach wszystkich grup doświadczalnych. (A-1, A-2, A-3, A-4). Wydaje się jednak, że aktywność enzymu, zarówno przy podawaniu na drodze i.p., jak i p.o., jest obniżona i to szczególnie przy dużych dawkach leku.

W grupach kontrolnych odczyn na lipazę jest niewielki, przy czym nie wszystkie komórki zymogenne posiadają ziarenka lipazododatnie. Ziarenka zlokalizowane są zwykle w szczytowej części komórki. W grupach doświadczalnych A-1 i A-3, tj. przy niskich dawkach leku, nie obserwuje się zasadniczych zmian w aktywności lipazy w porównaniu z kontrolą. Natomiast w grupach A-2 i A-4 można stwierdzić wzmożenie aktywności enzymu na całym przekroju narządu (ryc. 11). Nieliczne ziarenka lipazododatnie widzi się także w komórkach wysp trzustkowych.

Seria B — toksyczność przewlekła (szczury)

Struktura pęcherzyków i wysp trzustkowych u zwierząt doświadczalnych nie ulega zmianie. Barwliwość jąder i cytoplazmy eozyną i hematoksyliną jest jednakowa we wszystkich preparatach.

W grupach doświadczalnych B-1, B-2, B-3 i B-4 nie obserwowano zasadniczych zmian w intensywności i rozmieszczeniu odczynów na aktywność dehydrogenazy bursztynianowej. Nie wszystkie pęcherzyki dają jednocześnie odczyn dodatni. W grupach kontrolnych nie obserwowano zmian w aktywności lipazy w porównaniu z kontrolą. We wszystkich grupach odczyn na lipazę wyraża się drobnymi, ciemnobrazowymi ziarenkami, gromadzącymi się w szczytowych częściach komórek pęcherzyków zwróconych do ich światła (ryc. 12).

Seria C — toksyczność podostra (myszy)

Struktura trzustki oraz jej barwliwość hematoksyliną i eozyną we wszystkich grupach doświadczalnych prawidłowa, nie odbiegająca od kontroli. Nie obserwowano zmian w aktywności i lokalizacji dehydrogenazy bursztynianowej w badanych grupach doświadczalnych myszy, tj. w C-1 i C-2. Również nie wystąpiły zmiany w aktywności lipazy. Drobne ziarenka lipazo pozytywne były zgromadzone dookoła światła pęcherzyka, tj. w szczytowych odcinkach zymogenowych.

Seria D — toksyczność przewlekła (myszy)

Na preparatach trzustki w grupie zwierząt doświadczalnych nie obserwowano zmian morfologicznych. Aktywność dehydrogenazy bursztynianowej i lipazy w badanych grupach była podobna do kontroli.

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Bencylina-1, należąca do penicylin izoksalowych, może mieć zastosowanie jako lek bakteriostatyczny, a w wyższych stężeniach również jako bakteriobójczy, stąd mechanizm jej działania na narządy wewnętrzne nie jest obojętny (2, 7). Pochodne kwasu 6-aminopenicylanowego są na ogół dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego, a następnie mogą przenikać do wątroby, gdzie zachodzi główny metabolizm tego leku.

Zauważone zmiany w obrazie reakcji histochemicznych powstających w wyniku działania Bencyliny-1 są niewielkie i dotyczą przede wszystkim tkanki wątrobowej. Wskazują one na zmiany w rozmieszczeniu i ilości

glikogenu oraz aktywności dehydrogenazy bursztynianowej, która uległa zmniejszeniu przy zatruciach przewlekłych. Natomiast tylko w jednej grupie doświadczalnej, tj. w zatruciu przewlekłym przy stosowaniu dużych dawek preparatu zwrócono uwagę na wzrost aktywności fosfatazy kwaśnej.

W trzustce nie wykazano żadnych zmian morfologicznych w strukturze jej komórek. Odczyny histochemiczne dają tak minimalne zmiany w aktywności dehydrogenazy bursztynianowej i lipazy, że mieszczą się w granicach fizjologicznych.

Wykonane badania nad wpływem Bencyliny-1 na nerkę (3) oraz na żołądek i jelito cienkie (8) nie wskazują na występowanie istotnych zaburzeń w strukturze histomorfologicznej i histochemicznej tych narządów.

PIŚMIENNICTWO

1. Borowicz P.: „Bencylina” — Wstępna charakterystyka związku. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”. Laboratorium Badawcze Chemii, Warszawa 1975.
2. Brown D. M., Acred P.: Lancet nr 7150, 568—572, 1960.
3. Czerny K., Staszyc J., Jędrzejewska E., Kifer E., Tomaszewska A.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D 34, 1979.
4. Hou J. P., Poole J. W.: J. Pharm. Sci. 58, 447—451, 1969.
5. Korzybski T., Kowszyk-Gindifer Z., Kuryłowicz W.: Antybiotyki — pochodzenie, rodzaje i właściwości. PZWL, Warszawa 1977.
6. Krodkiewska E.: Syntarpen. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”. WKC, Warszawa 1974.
7. Kundsens E. T., Rolinson G. N.: Brit. Med. J. nr 5200, 700—703, 1960.
8. Majstruk-Majewska T., Tarach J., Matysiak W., Romanowska-Sarlej J., Zarenko W.: Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, Lublin, Sectio D 34 1979.
9. Pat. PRL 58450 (Żukowski E., Eckstein Z., Pleniewicz J. 30 X 1969).
10. Sheehan J. C., Henry-Logan R. K.: J. Am. Chem. Soc. 81, 3089—3094, 1959.
11. Sheehan J. C., Hoff D. R.: J. Am. Chem. Soc. 79, 237—240, 1957.

Otrzymano 30 X 1978.

OBJAŚNIENIA RYCIN

Ryc. 1. Wątroba szczura w toksyczności podostrej przy dootrzewnowym podaniu małej dawki leku. Błękit antracenowy — widoczne komórki jasne oraz ciemne na obwodzie zrazika. Pow. ok. 150X.

Ryc. 2. Wątroba szczura w toksyczności podostrej przy dootrzewnowym podaniu dużej dawki leku. Nieznaczne obniżenie ilości glikogenu. Metoda PAS. Pow. ok. 150X.

Ryc. 3. Wątroba szczura w toksyczności podostrej przy dożołądkowym podaniu leku. Wyraźne obniżenie ilości glikogenu. Metoda PAS. Pow. ok. 150X.

Ryc. 4. Wątroba szczura w toksyczności podostrej przy dootrzewnowym podaniu małej dawki leku. Aktywność fosfatazy kwaśnej taka jak w kontroli. Metoda Gomoriego. Pow. ok. 150X.

Ryc. 5. Wątroba szczura kontrolnego. Odczyn na ATP-azę. Jednakowa aktywność enzymu w całym zraziku. Metoda Wachsteina i Meisel. Pow. ok. 150X.

Ryc. 6. Wątroba szczura w toksyczności podostrej. Wyraźne obniżenie aktywności ATP-azy przy dootrzewnowym podaniu dużej dawki leku. Metoda Wachsteina i Meisel. Pow. ok. 150X.

Ryc. 7. Wątroba szczura w toksyczności podostrej przy dootrzewnowym podaniu dużej dawki leku. Aktywność dehydrogenazy bursztynianowej wyraźnie obniżona. Metoda Nachlasa. Pow. ok. 150X.

Ryc. 8. Wątroba szczura w toksyczności przewlekłej przy dootrzewnowym podaniu dużej dawki leku. Wyraźne zmniejszenie ilości glikogenu. Metoda PAS. Pow. ok. 150X.

Ryc. 9. Wątroba szczura w toksyczności przewlekłej przy dootrzewnowym podaniu dużej dawki leku. Bardzo wyraźne obniżenie aktywności ATP-azy. Metoda Wachsteina i Meisel. Pow. ok. 150X.

Ryc. 10. Wątroba myszy w toksyczności podostrej. Widoczny wzrost ilości komórek ciemnych w zraziku przy małej dawce leku. Błękit antracenowy. Pow. ok. 150X.

Ryc. 11. Trzustka szczura w toksyczności przewlekłej. Wzmożenie aktywności lipazy przy zastosowaniu dootrzewnowym dużej dawki leku. Metoda Gomoriego. Pow. ok. 150X.

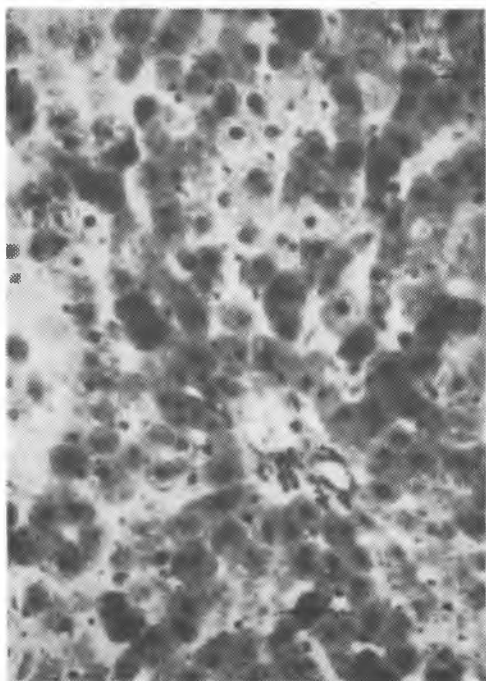
Ryc. 12. Trzustka szczura w toksyczności podostrej. Odczyn na dehydrogenazę bursztynianową po dootrzewnowym podaniu dużej dawki leku. Metoda Nachlasa. Pow. ok. 150X.

РЕЗЮМЕ

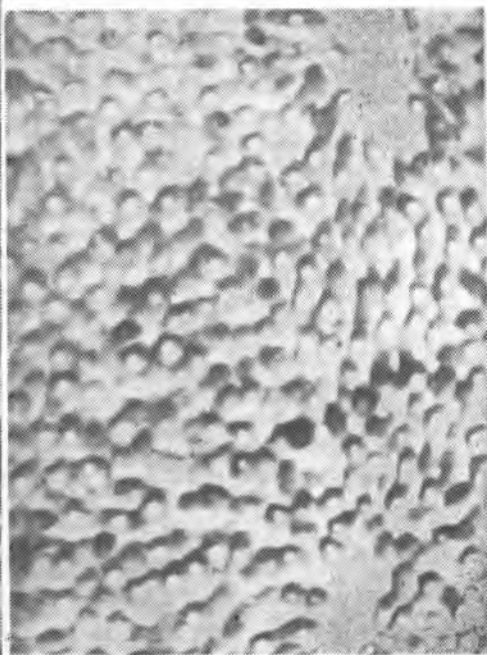
Морфологически и цитологически исследовано печень и поджелудочную железу 100 белых крыс и 50 мышей. Животным подавали разные дозы Бенцилины-1 (брюшинно и желудочно) на протяжении 6 недель и 3 месяцев. Под влиянием применяемого препарата замечено рост количества тёмных клеток в печени и изменения в их размещении и понижение количества гликогена, понижение активности АТФ-азы и сукцинатной дегидрогеназы. В одной группе замечено рост активности кислой фосфатазы при длительном применении больших доз препарата. В поджелудочной железе не замечено морфологических изменений, а небольшие изменения в гистохимических реакциях содержались в границах нормы.

SUMMARY

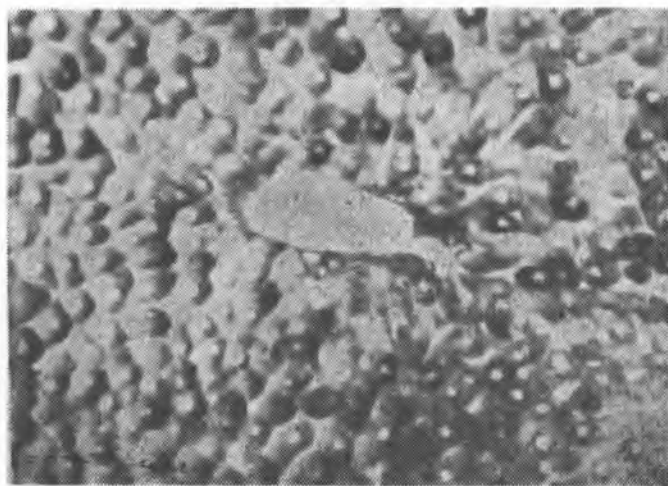
The liver and pancreas of 100 albino rats and 50 mice was morphologically and cytochemically examined. The animals were given Bencylina-1 intraperitoneally and intragastrically in various doses over a period of 6 weeks and 3 months. An increase in the number of dark cells in the liver and changes in the distribution and a drop in the amount of glycogen, a decrease in the ATPase and succinic dehydrogenase was observed during the administration of the drug. An increase in the acid



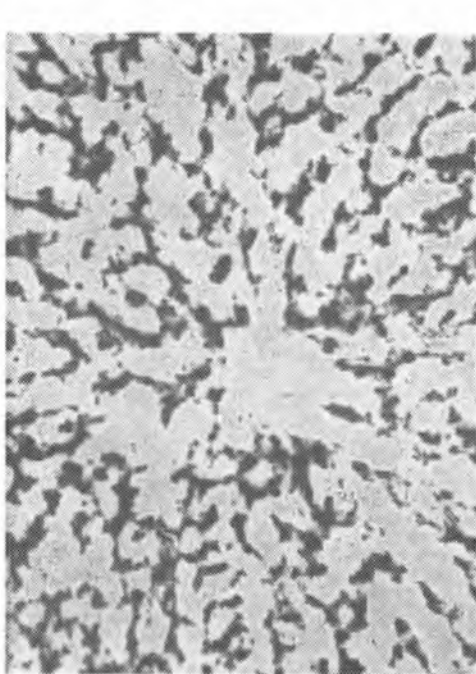
Ryc. 1



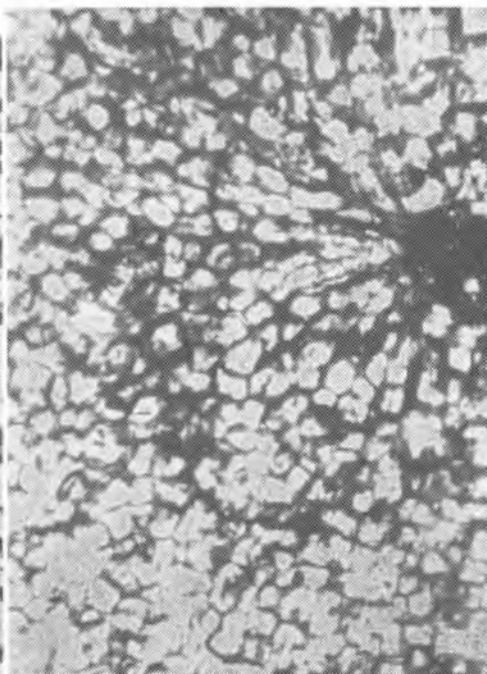
Ryc. 2



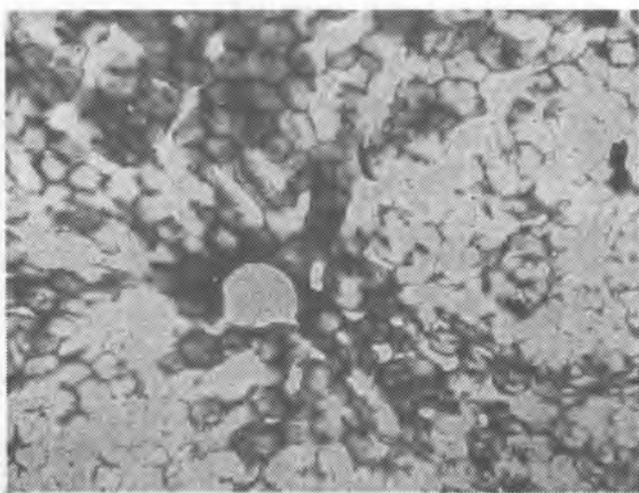
Ryc. 3



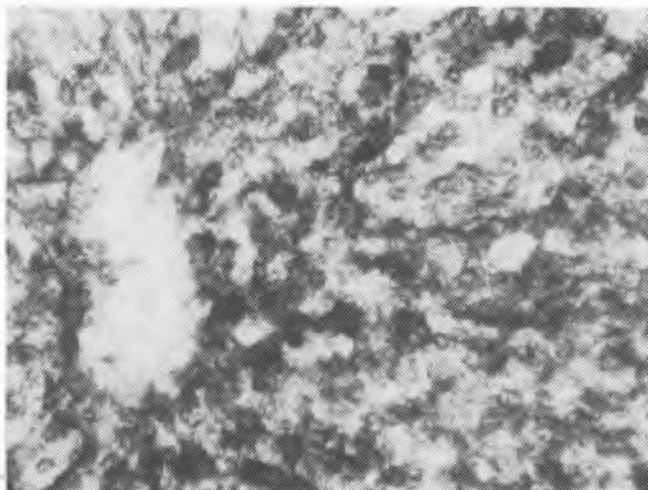
Ryc. 4



Ryc. 5



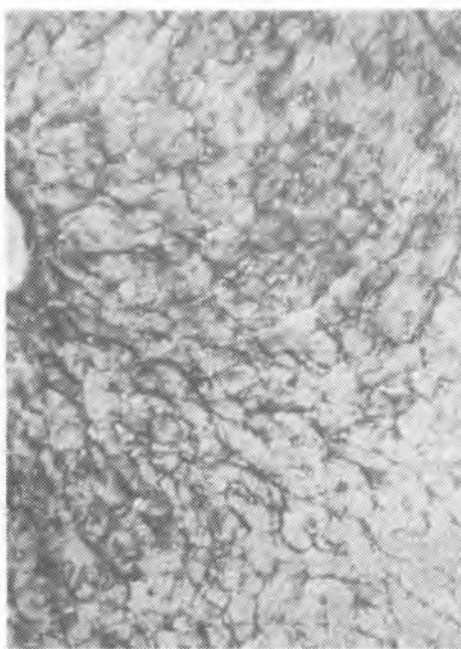
Ryc. 6



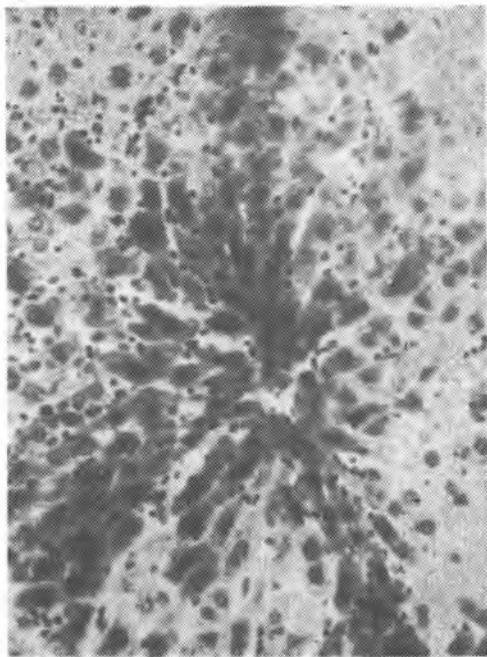
Ryc. 7



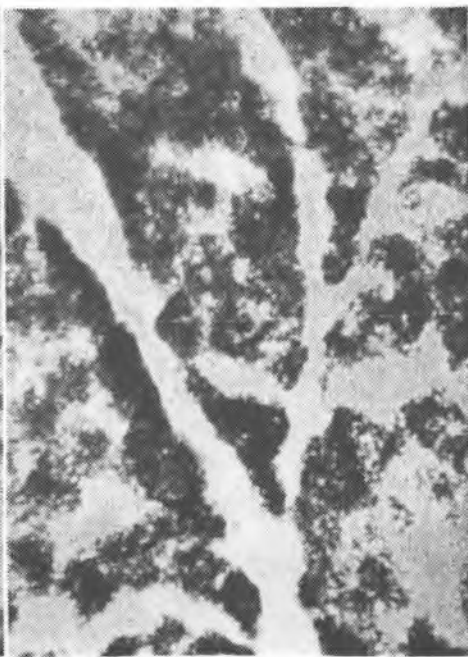
Ryc. 8



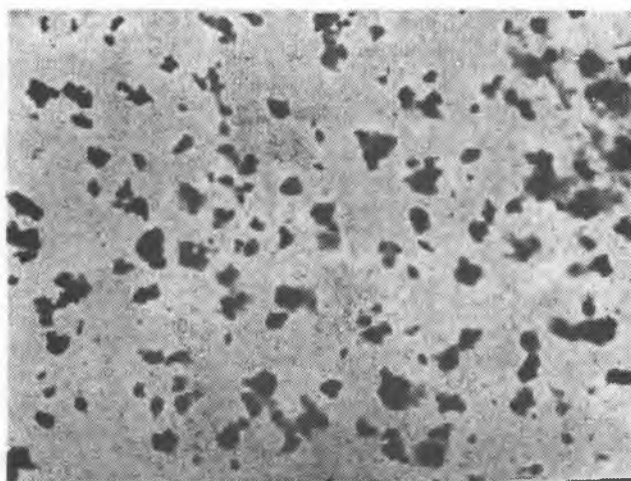
Ryc. 9



Ryc. 10



Ryc. 11



Ryc. 12

phosphatase activity was observed in one of the groups when the drug was given in a large dose over a long period. No morphological changes were observed in the pancreas and the small changes in the histochemical reaction were within the norm limits.

EXPLANATION TO FIGURES

Fig. 1. Rat liver in subacute toxicity after an intraperitoneal administration of the drug in a small dose — Anthracene blue — visible are light and dark cells on the periphery of the lobule. Magn. ca 150X.

Fig. 2. Rat liver in subacute toxicity after an intraperitoneal administration of the drug in a large dose. Insignificant decrease in the amount of glycogen. PAS method. Magn. ca 150X.

Fig. 3. Rat liver in subacute toxicity after an intragastric administration of the drug. Distinct decrease in the amount of glycogen. PAS method. Magn. ca 150X.

Fig. 4. Rat liver in subacute toxicity after an intraperitoneal administration of the drug in a small dose. Acid phosphatase activity is the same as that in the control. Gomori's method. Magn. ca 150X.

Fig. 5. Control rat liver. Reaction to ATPase. The enzyme activity is the same in the whole lobule. Wachstein and Meisel's method. Magn. ca 150X.

Fig. 6. Rat liver in subacute toxicity. Distinct decrease in ATPase activity after an intraperitoneal administration of the drug in a large dose. Wachstein and Meisel's method. Magn. ca 150X.

Fig. 7. Rat liver in subacute toxicity after an intraperitoneal administration of the drug in a large dose. The succinic dehydrogenase activity is distinctly decreased. Nachlas's method. Magn. ca 150X.

Fig. 8. Rat liver in chronic toxicity after an intraperitoneal administration of the drug in large dose. Distinct decrease in the amount of glycogen. PAS method. Magn. ca 150X.

Fig. 9. Rat liver in chronic toxicity after an intraperitoneal administration of the drug in a large dose. Very distinct decrease in the ATPase activity. Wachstein and Meisel's method. Magn. ca 150X.

Fig. 10. Mouse liver in subacute toxicity. A visible increase in the number of dark cells in the lobule after a small dose of the drug. Anthracene blue. Magn. ca 150X.

Fig. 11. Rat pancreas in chronic toxicity. An increase in the lipase activity after an intraperitoneal administration of the drug in a large dose. Gomori's method. Magn. ca 150X.

Fig. 12. Rat pancreas in subacute toxicity. A succinic dehydrogenase reaction after an intraperitoneal administration of the drug in a large dose. Nachlas's method. Magn. ca 150X.

