

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XXXIII, 10

SECTIO D

1978

Zakład Histologii i Embriologii. Instytut Biologiczno-Morfologiczny. Wydział Lekarski.
Akademia Medyczna w Lublinie

Kierownik: prof. dr med. dr h.c. Stanisław Grzycki

Grażyna RZESZOWSKA,
Barbara CISZEWSKA-POPIOŁEK,
Jadwiga ROMANOWSKA-SARLEJ,
Elżbieta JĘDRZEJEWSKA

Wpływ Salbutamolu na obraz morfologiczny i histochemiczny wątroby

Влияние Сульбутамола на морфологическую и гистохимическую картину печени

The Influence of Salbutamol on the Morphological and Histochemical Picture
of the Liver

Wielokierunkowe badania stanów skurczowych oskrzeli powodują wprowadzanie do leczenia coraz to nowych, bardziej skutecznych leków. Jednym z nich jest Salbutamol, który można stosować zarówno w postaci tabletek, jak i aerozolu. Według oceny klinicznej przewyższa on inne dotychczas stosowane preparaty swoim prawie wybiórczym działaniem na β_2 -receptory adrenergiczne, które między innymi powodują rozszerzenie oskrzeli. W nielicznych przypadkach, zwłaszcza przy doustnym podawaniu leku, obserwowano pobudzenie β_1 -receptorów adrenergicznych, co wywołuje objawy uboczne w postaci bicia serca, drżenia mięśniowego (5, 2, 9). Badania eksperymentalne na zwierzętach, którym wprowadza się salbutamol, trwają nadal i mają na celu coraz wnikliwsze przeanalizowanie działania leku. W naszej pracy przebadano morfologicznie i histochemicznie wątrobę dwóch gatunków zwierząt — królików i szczurów, którym podawano Salbutamol.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badania przeprowadzono na 60 zwierzętach: 30 królikach obu płci o ciężarze ciała 1,5—2,5 kg i 30 szczurach (Wistar) samcach o ciężarze ciała 160—200 g. Zwierzęta otrzymywały Salbutamol produkcji „Polfa” w roztworze wodnym 1 raz na

dobę przez okres 6 tygodni. Królikom podawano lek dootrzewnowo w dawce 0,2 mg/kg c.c. i 3 mg/kg c.c. oraz dożylnie w dawce 0,5 mg/kg c.c. i 1,5 mg/kg c.c. Szczurom podawano lek dootrzewnowo w dawce 0,2 mg/kg c.c. i 15 mg/kg c.c. oraz doustnie w dawce 2 mg/kg c.c. i 200 mg/kg c.c. Zwierzęta kontrolne, zarówno króliki, jak i szczury, otrzymywały zamiast leku 0,9% NaCl dożylnie, doustnie lub dootrzewnowo.*

Wątrobę do badań pobierano bezpośrednio po dekapitacji zwierząt. W pobranym materiale wykonywano przeglądowe barwienie hematosyliną Mayera i 1% wodnym roztworem eozyny (1), barwienie na tłuszcze — sudanem czarnym wg Romeisa (11), oraz wykrywano enzymy: adenozynotrójfosfatazę, glukozo-6-fosfatazę, lipazę i fosfatazę kwaśną. Adenozynotrójfosfatazę wykrywano wg metody Wachsteina i Meisela (7), glukozo-6-fosfatazę wg metody Wachsteina i Meisela (10), lipazę wg metody Gomoriego (7), fosfatazę kwaśną wg metody Gomoriego (7). Miejsca aktywności badanych enzymów charakteryzowały się obecnością brunatnoczarnych ziarnistości.

WYNIKI BADAŃ

Wątroba królika — grupa kontrolna

Hematoksylina i eozyna: preparaty wątroby kontrolnej królików wykazywały prawidłowy rysunek narządu. Nie stwierdzono nadmiernego przekrwienia. Kształt hepatocytów, zabarwienie ziarnistej cytoplazmy, struktura i barwliwość jąder komórkowych nie odbiegały od normy. Wśród hepatocytów jasnych z drobnymi kwasochłonnymi ziarnistościami obserwowano pojedyncze komórki ciemne o gęstej eozynofilnej cytoplazmie (ryc. 1).

Tłuszcze: Barwienie sudanem czarnym ujawniło obecność różnej wielkości kropli tłuszczów ułożonych śródkomórkowo. Jądra pozostały nie zabarwione, a drobne sudanofilne kuleczki występowały szczególnie obficie w hepatocytach otaczających naczynia krwionośne i przewody żółciowe. Odczyn pozytywny na tłuszcze obserwowano także w komórkach gwiaździstych Browicza-Kupffera.

Adenozynotrójfosfataza: Reakcja histochemiczna na adenozynotrójfosfatazę lokalizowała się zarówno w błonach komórkowych, jak i jądrowych. Szczególnie wyraźnie występowała wzdłuż dróg żółciowych śródzrazikowych.

Glukozo-6-fosfataza: Ziarenka świadczące o obecności enzymu gęsto wypełniały cytoplazmę hepatocytów. Wykazywały tendencję do zlewania się w komórkach otaczających naczynia krwionośne (ryc. 2).

* Dawki leku ustalano i podawano w Zakładzie Farmakologii Instytutu Patologii Klinicznej Akademii Medycznej w Lublinie. Zwierzęta doświadczalne były również wykorzystane do badań farmakologicznych i biochemicznych.

Lipaza: W cytoplazmie hepatocytów odczyn na lipazę obserwowano pod postacią drobnych, delikatnych ziarnistości. Intensywna reakcja enzymatyczna występowała w komórkach gwiaździstych Browicza-Kupffera.

Fosfataza kwasna: Reakcja histochemiczna na fosfatazę kwasną była widoczna w postaci drobnych ziarenek zlokalizowanych w hepatocytach i komórkach gwiaździstych Browicza-Kupffera. Szczególnie intensywny odczyn enzymatyczny występował wzdłuż kanalików żółciowych śródrzazikowych.

Wątroba królika — grupa doświadczalna

Hematoksylina i eozyna: Salbutamol podawany dootrzewnowo w dawce 0,2 mg/kg c.c. i 3 mg/kg c.c. nie spowodował istotnych zmian w strukturze narządu. W niektórych zrazikach stwierdzono poszerzone naczynia krwionośne oraz zwiększoną liczbę ciemnych hepatocytów w stosunku do kontroli. W wątrobie zwierząt, którym podawano Salbutamol dożylnie w dawce 0,5 mg/kg c.c. obserwowano dużo ciemnych hepatocytów. Liczba tych komórek wzrosła jeszcze po zastosowaniu dawki 1,5 mg/kg c.c. w odniesieniu do grupy zwierząt, które otrzymywały lek w dawce 0,5 mg/kg c.c. (ryc. 3).

Tłuszcze: W grupie zwierząt, które otrzymywały Salbutamol dootrzewnowo w dawce 0,2 mg/kg c.c. obserwowano w hepatocytach dyfuzyjny odczyn na tłuszcze, który nasilał się wzdłuż kanalików żółciowych. Sudanofilność hepatocytów najbardziej zaznaczała się w strefie obwodowej i centralnej zrazika. Jądra komórkowe pozostawały nie zabarwione, natomiast silnie zabarwione były komórki gwiaździste Browicza-Kupffera. Salbutamol podawany dootrzewnowo w dawce 3 mg/kg c.c. spowodował niewielkie osłabienie sudanofilności hepatocytów w porównaniu z grupą kontrolną i poprzednio opisaną. Silny odczyn na tłuszcze wykazywały komórki gwiaździste Browicza-Kupffera. Stosowanie Salbutamolu dożylnie w dawkach 0,5 mg/kg c.c. oraz 1,5 mg/kg c.c. nie spowodowało uchwytanych różnic w reakcji na tłuszcze w porównaniu z grupą zwierząt otrzymujących lek dootrzewnowo w dawce 0,2 mg/kg c.c. (ryc. 4).

Adenozynotrójfosfataza: U zwierząt, którym podawano Salbutamol zarówno dootrzewnowo w dawkach 0,2 mg/kg c.c. i 3 mg/kg c.c., jak i dożylnie w dawkach 0,5 mg/kg c.c. i 1,5 mg/kg c.c. nie stwierdzono różnic w nasileniu i lokalizacji odczynu na adenozynotrójfosfatazę w porównaniu z grupą kontrolną (ryc. 5).

Glukozo-6-fosfataza: Nie obserwowano różnic w odczynie enzymatycznym w wątrobie królików otrzymujących Salbutamol dootrzewnowo w dawkach 0,2 mg/kg c.c. i 3 mg/kg c.c. i dożylnie w dawkach 0,5 mg/kg c.c. i 1,5 mg/kg c.c. w porównaniu z kontrolą.

Lipaza: W wątrobie królików otrzymujących dootrzewnowo Salbutamol w dawce 0,2 mg/kg c.c. wzrosła aktywność lipazy w komórkach gwiazdzistych w odniesieniu do kontroli. Po zastosowaniu leku w dawce 3 mg/kg c.c. odczyn na lipazę zwiększył się jeszcze w porównaniu z wyżej opisanym (ryc. 6). Po dożylnym podaniu Salbutamolu w dawkach 0,5 mg/kg c.c. i 1,5 mg/kg c.c. intensywność reakcji enzymatycznej nie zmieniła się w porównaniu z kontrolą.

Fosfataza kwaśna: Po zastosowaniu zwierzętom doświadczalnym Salbutamolu dootrzewnowo w dawkach 0,2 mg/kg c.c. i 3 mg/kg c.c. obserwowano wzrost aktywności fosfatazy kwaśnej zarówno w hepatocytach, jak i komórkach gwiazdzistych Browicza-Kupffera (ryc. 7). Dożylne podanie leku w dawkach 0,5 mg/kg c.c. oraz 1,5 mg/kg c.c. spowodowało osłabienie reakcji enzymatycznej w hepatocytach, natomiast intensywny odczyn utrzymywał się w komórkach gwiazdzistych.

Wątroba szczura — grupa kontrolna

Hematoksylina i eozyjna: Morfologia narządu nie wykazywała odchyśleń od normy. Naczynia krwionośne wypełnione były krwią, obserwowano też krwinki między beleczkami, ale nie miało to cech patologicznych. Cytoplazmę hepatocytów wypełniały ziarnistości, w jądrach stwierdzono typowy zrab chromatynowy. Obserwowano występujące pojedyncze hepatocyty ciemne o silnie eozynofilnej, bezzziarnistej cytoplazmie.

Tłuszcze: W hepatocytach zwłaszcza strefy centralnej i obwodowej występował wyraźny odczyn na tłuszcze. Jądra pozostawały nie zabarwione. Stwierdzono znaczną sudanofilność komórek gwiazdzistych.

Adenozynotrójfosfataza: Najintensywniejszą reakcję na adenozynotrójfosfatazę obserwowano wzdłuż przebiegu kanalików żółciowych śródzrazikowych. Poza tym błony komórkowe, jądrowe i ściany naczyń krwionośnych wykazywały dodatni odczyn enzymatyczny (ryc. 8).

Glukozo-6-fosfataza: Odczyn na glukozo-6-fosfatazę występował w postaci ziarenek gęsto wypełniających cytoplazmę komórek. Rozpatrując poszczególne strefy zrazika reakcja enzymatyczna rozłożona była równomiernie.

Lipaza: Obserwowano intensywny odczyn na lipazę w komórkach gwiazdzistych, natomiast w hepatocytach reakcja była słaba, a jądra komórkowe nie wykazywały aktywności enzymatycznej (ryc. 9).

Fosfataza kwaśna: Wyraźną aktywność fosfatazy kwaśnej w postaci ciemno zabarwionych ziarenek obserwowano w hepatocytach i komórkach gwiazdzistych. Ziarnistości skupiały się zwłaszcza wzdłuż przebiegu kanalików żółciowych.

Wątroba szczura — grupa doświadczalna

Hematoksylina i eozyjna: Salbutamol podany dootrzewnowo w dawce 0,2 mg/kg c.c. i 15 mg/kg c.c. spowodował wystąpienie większej liczby komórek ciemnych w porównaniu z grupą kontrolną. Podany doustnie w dawce: 2 mg/kg c.c. i 200 mg/kg c.c. wykazywał zwiększoną granularną gęstość cytoplazmy niektórych hepatocytów, obserwowano także różnice w intensywności zabarwienia poszczególnych zrazików, wzrosła liczba ciemnych komórek w stosunku do kontroli (ryc. 10).

Tłuszcze: U zwierząt, które otrzymywały Salbutamol dootrzewnowo w dawce 0,2 mg/kg c.c. i 15 mg/kg c.c. wystąpiło niewielkie zwiększenie sudanofilności hepatocytów w stosunku do kontroli. Obserwowano dużo komórek gwiaździstych sudanopozytywnych. U szczurów, którym podawano lek doustnie w dawkach 2 mg/kg c.c. i 200 mg/kg c.c. odczyn na tłuszcze w hepatocytach i komórkach ziarnistych był podobny do uzyskanego w kontroli (ryc. 11).

Adenozynotrójfosfataza: Nie stwierdzono różnic w intensywności i lokalizacji odczynu enzymatycznego w wątrobie szczurów otrzymujących lek dootrzewnowo i doustnie, niezależnie od dawki w porównaniu z grupą kontrolną.

Glukozo-6-fosfataza: Analizując skrawki wątroby szczurów, którym podawano Salbutamol dootrzewnowo w dawkach 0,2 mg/kg c.c. i 15 mg/kg c.c. i doustnie w dawkach 2 mg/kg c.c. i 200 mg/kg c.c., nie obserwowano różnic w porównaniu z preparatami kontrolnymi (ryc. 12).

Lipaza: Po podaniu zwierzętom doświadczalnym Salbutamolu dootrzewnowo w dawkach 0,2 mg/kg c.c. i 15 mg/kg c.c. stwierdzono obniżenie aktywności lipazy w hepatocytach i komórkach gwiaździstych Browicza-Kupffera w odniesieniu do kontroli. Salbutamol podany doustnie w dawkach 2 mg/kg c.c. i 200 mg/kg c.c. nie spowodował zmian w odczynie enzymatycznym, zarówno w hepatocytach, jak i komórkach gwiaździstych, w zestawieniu z obrazem reakcji w grupie zwierząt kontrolnych.

Fosfataza kwaśna: Salbutamol podany dootrzewnowo w dawkach 0,2 mg/kg c.c. i 15 mg/kg c.c. oraz doustnie w dawkach 2 mg/kg c.c. i 200 mg/kg c.c. nie wywołał zmian w aktywności fosfatazy kwaśnej w hepatocytach i komórkach gwiaździstych w porównaniu z preparatami wątroby szczurów kontrolnych.

OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

Obserwacje przeprowadzone na skrawkach wątroby kontrolnej, zarówno królików, jak i szczurów, wykazały obecność zróżnicowanych morfologicznie hepatocytów, co składa się na obraz prawidłowo funkcjonującego

narządu. Salbutamol podany dootrzewnowo królikom niezależnie od dawki nie spowodował uchwytynych różnic w strukturze hepatocytów w stosunku do kontroli, natomiast po zastosowaniu dożylnie leku w dawkach 0,5 mg/kg c.c. i 1,5 mg/kg c.c. obserwowano zwiększoną liczbę ciemnych hepatocytów, proporcjonalnie do dawki Salbutamolu. U szczurów dootrzewnowe podanie leku wywołało wzrost liczby ciemnych hepatocytów. W grupie zwierząt otrzymujących lek doustnie mimo znacznej różnicy w dawkach (2 mg/kg c.c. i 200 mg/kg c.c.) zaobserwowano, oprócz ciemnych hepatocytów, komórki wątrobowe o wyraźnie zwiększonej granularnej gęstości cytoplazmy. Między poszczególnymi zrazikami występowały różnice w intensywności zabarwienia. Dane z piśmiennictwa świadczą o dużej rozbieżności w sposobie interpretowania występowania ciemnych hepatocytów. Jedni uważają je za komórki zdegenerowane lub uszkodzone na przykład przez jakieś związki chemiczne (4), inni za artefakty spowodowane m. in. niewłaściwym utrwalaniem narządu (12). Wynika z przytoczonych danych, że problem pozostaje nadal otwarty, a w oparciu o nasze badania, zwłaszcza u szczurów, stwierdziliśmy zwiększenie się liczby ciemnych hepatocytów pod wpływem Salbutamolu.

W odczynie na tłuszczce otrzymano rozbieżne wyniki analizując skrawki wątroby królików i szczurów. W wątrobie królików po podaniu dootrzewnowo 3 mg/kg c.c. Salbutamolu stwierdzono osłabienie sudanofilności hepatocytów w stosunku do kontroli i grup królików, które otrzymały Salbutamol dootrzewnowo w dawce 0,2 mg/kg c.c. i dożylnie w dawkach 0,5 i 1,5 mg/kg c.c.

U szczurów dootrzewnowe wprowadzenie Salbutamolu w dawkach 0,2 i 15 mg/kg c.c. wywołało zwiększenie sudanofilności hepatocytów. Lek wprowadzony doustnie niezależnie od dawki nie zmienił reakcji na tłuszczce w zestawieniu z kontrolą. W komórkach gwiaździstych Browicza-Kupffera odczyn na tłuszczce był jednakowo silny w grupach kontrolnych oraz eksperymentalnych, zarówno u królików, jak i u szczurów. Tę zasadniczą różnicę w zachowaniu się ciał tłuszczowych u królików i szczurów trudno jest tłumaczyć tylko działaniem leku, prawdopodobnie poza różnicami gatunkowymi wpłynęły na to również inne czynniki, których nie uchwyciliśmy w trakcie wykonywania badań.

Związki chemiczne działające toksycznie na wątrobę powodują wyraźne gromadzenie się ciał tłuszczowych w cytoplazmie hepatocytów z równoczesnym zniknięciem glikogenu, co zawsze pociąga za sobą upośledzenie czynności narządu (15). Obserwowane przez nas różnice w intensywności odczynu na tłuszczce, jak się wydaje, nie upoważniają do stwierdzenia, iż wystąpiło zaburzenie czynności wątroby.

W prowadzonym przez nas eksperymencie aktywność adenozynotrójfosfatazy, zarówno u królików, jak i u szczurów, niezależnie od drogi po-

dania i wielkości dawki leku, nie uległa zmianie w stosunku do kontroli. Istnieją dane, że wiele preparatów, jak np. Kombetin, Lanaclarin, Lanatoside C, Pronestyl, powoduje obniżenie reakcji na adenozynotrójfosfatazę w nerce i wątrobie (18). Czterochlorek węgla podawany podskórnie szczurom, oprócz znacznego stłuszczenia wątroby, wywołuje obniżenie aktywności adenozynotrójfosfatazy (13). Glukozo-6-fosfataza należy do hydro-laz obficie występujących w wątrobie człowieka oraz różnych gatunków zwierząt (16). Aktywność tego enzymu zmniejsza się w wątrobie pod wpływem różnorodnych bodźców działających na ustrój. U zwierząt głodzonych, doprowadzonych do stanu śpiączki, reakcja na glukozo-6-fosfatazę wyraźnie maleje (3). W naszym doświadczeniu nie obserwowano wpływu Salbutamolu na aktywność glukozo-6-fosfatazy w wątrobie królików i szczurów niezależnie od dawki leku i drogi jego wprowadzenia. Badanie aktywności lipazy w wątrobie, pomimo wielu spornych zagadnień metodycznych, jak się wydaje, ma duże znaczenie dla oceny mechanizmu występowania stłuszczenia tego narządu. Przeprowadzone przez nas obserwacje odczynu na lipazę w wątrobie wykazały niewielki wzrost jego aktywności w komórkach gwiaździstych u królików po podaniu Salbutamolu dootrzewnowo w dawkach 0,2 i 3 mg/kg c.c. Wzrost aktywności lipazy był wprost proporcjonalny do dawki leku. Dożylne wprowadzenie Salbutamolu nie zmieniło odczynu na lipazę w porównaniu z kontrolą. U szczurów wstrzyknięty dootrzewnowo Salbutamol w dawkach: 0,2 mg/kg c.c. i 15 mg/kg c.c. spowodował obniżenie aktywności enzymatycznej w stosunku do kontroli. Podany doustnie w dawkach o dużej rozpiętości: 2 mg i 20 mg/kg c.c., nie wywołał różnic w obrazie reakcji na lipazę w stosunku do grupy kontrolnej. Trudno tu znaleźć jakąś korelację między dawką leku i drogą jego podania. Przy wprowadzeniu dootrzewnowym wzrost aktywności enzymu w komórkach gwiaździstych wątroby królika, a obniżenie aktywności w hepatocytach i komórkach gwiaździstych wątroby szczura można próbować wyjaśnić różnicami gatunkowymi.

W badaniach przeprowadzonych na wątrobie psów, którym wstrzykiwano dożylnie etioninę, zauważono zanik aktywności lipazy postępujący od obwodu do części środkowej zrazika (14). W naszym doświadczeniu obniżenie aktywności lipazy w wątrobie szczura było niezależne od strefy zrazika.

Salbutamol wstrzykiwany dootrzewnowo badanym przez nas królikom spowodował wzrost aktywności fosfatazy kwaśnej w hepatocytach i komórkach gwiaździstych, natomiast podawany dożylnie wywołał osłabienie reakcji enzymatycznej w hepatocytach, lecz pozostała ona nie zmieniona w komórkach gwiaździstych w stosunku do kontroli. U szczurów otrzymujących Salbutamol dootrzewnowo i doustnie nie obserwowano różnicy w aktywności fosfatazy kwaśnej w porównaniu ze zwierzętami kontrol-

nymi. Zarówno rozmieszczenie, jak i aktywność enzymów lizosomalnych, a wśród nich fosfatazy kwasnej zmienia się w zależności od stanu funkcjonalnego komórek. Podawanie szczurom dożołądkowo czterochloru węgla wywołało zmianę w lokalizacji reakcji na fosfatazę kwaśną w obrębie zrazika wątrobowego, wstrzykiwanie hydrocortisonu powodowało wzrost aktywności enzymów lizosomalnych (17, 3, 8). Obniżenie aktywności fosfatazy kwasnej sugeruje zaburzenie procesów litycznych w komórkach (6).

Reasumując uzyskane wyniki na podkreślenie zasługuje fakt bezspornego wzrostu liczby ciemnych hepatocytów w wątrobie królików i szczurów niezależnie od dawki i drogi podania leku. W odniesieniu do morfogenezy ciemnych hepatocytów istnieją kontrowersyjne poglądy, o czym wspomniano wyżej, jednak nasze badania sugerują, że zwiększenie się ich liczby nastąpiło pod wpływem Salbutamolu.

Wnioski

1. Przeprowadzone badania wskazują na zwiększenie się liczby ciemnych hepatocytów w wątrobie królików i szczurów pod wpływem Salbutamolu.

2. W wątrobie królików otrzymujących Salbutamol stwierdzono osłabienie odczynu na tłuszcze, natomiast w wątrobie szczurów zwiększyła się sudanofilność hepatocytów po dootrzewnowym podaniu leku.

3. Aktywność adenozynotrójfosfatazy i glukozy-6-fosfatazy nie zmieniła się zarówno w wątrobie królików, jak i szczurów po zastosowaniu Salbutamolu.

4. Pod wpływem Salbutamolu podanego dootrzewnowo wzrosła aktywność lipazy w wątrobie królików, natomiast u szczurów uległa osłabieniu.

5. Wzrost aktywności fosfatazy kwasnej stwierdzono w hepatocytach królików po wprowadzeniu dootrzewnowo Salbutamolu, a po podaniu dożylnym leku obserwowano osłabienie odczynu enzymatycznego.

PIŚMIENNICTWO

1. Bagiński S.: Technika mikroskopowa. PWN, Warszawa 1969.
2. Bass B. H., Disney M. E., Morrison-Smith J.: *Lancet*. 2, 438, 1969.
3. Beaufay H., van Camphenout E., de Duve C.: *Bioch. Jour.* 73, 617—623, 1959.
4. Clara M.: *Z. Mikr. Anat. Forsch.* 32, 193—294, 1932.
5. Droszcz W., Madalińska M., Juskowa J.: *Pol. Arch. Med. Wewn.* 48, 431—437, 1972.
6. Humiczewska M., Stanosz S.: *Folia Morph.* 32, 103—114, 1973.

7. Krygier A., Godlewski H.: Skrypt metod histochemicznych PTHic. Warszawa 1963.
8. Novikoff A. B.: Folia Morph. 12, 275—279, 1962.
9. Palmer K. N. V., Diamant M. L.: Lancet 2, 541, 1969.
10. Pearse A. G. E.: Histochemistry Theoretical and Applied. Churchill Ltd. London 1960.
11. Romeis B.: Taschenbuch Der Mikroskopischen Technik. Berlin 1943.
12. Scharrer E.: Anat. Rec. 72, 53—65, 1938.
13. Schatzki P. F.: Arch. Path. 75, 85—90, 1963.
14. Torzecki Z.: Pat. Pol. 17, 139—146, 1966.
15. Vorbrodt A., Stęplewski Z., Krzyżanowska-Gruca S.: Folia Histochem. et Cytochem. 4, 7—20, 1966.
16. Wachstein M., Meisel E.: Amer. Jour. Clin. Pathol. 27, 13—23, 1957.
17. Warchoł J. B.: Folia Histochem. et Cytochem. 10, 57—84, 1972.
18. Zajusz K.: Folia Histochem. et Cytochem. 4, 473—481, 1966.

Otrzymano 21 XII 1976.

OBJAŚNIENIA RYCIN

Ryc. 1. Wątroba królika. Grupa kontrolna. Barwienie hematoksyliną i eozyną. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 350×.

Ryc. 2. Wątroba królika. Grupa kontrolna. Reakcja na glukozy-6-fosfatazę. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 250×.

Ryc. 3. Wątroba królika po dożylnym podaniu Salbutamolu w dawce 1,5 mg/kg c.c. Barwienie hematoksyliną i eozyną. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 350×.

Ryc. 4. Wątroba królika po dożylnym podaniu Salbutamolu w dawce 1,5 mg/kg c.c. Barwienie na tłuszcze. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 250×.

Ryc. 5. Wątroba królika po dootrzewnowym podaniu Salbutamolu w dawce 0,2 mg/kg c.c. Reakcja na adenozyntroójfosfatazę. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 250×.

Ryc. 6. Wątroba królika po dootrzewnowym podaniu Salbutamolu w dawce 3 mg/kg c.c. Reakcja na lipazę. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 250×.

Ryc. 7. Wątroba królika po dootrzewnowym podaniu Salbutamolu w dawce 0,2 mg/kg c.c. Reakcja na fosfatazę kwaśną. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 250×.

Ryc. 8. Wątroba szczura. Grupa kontrolna. Reakcja na adenozyntroójfosfatazę. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 250×.

Ryc. 9. Wątroba szczura. Grupa kontrolna. Reakcja na lipazę. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 250×.

Ryc. 10. Wątroba szczura po doustnym podaniu Salbutamolu w dawce 2 mg/kg c.c. Barwienie hematoksyliną i eozyną. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 350×.

Ryc. 11. Wątroba szczura po doustnym podaniu Salbutamolu w dawce 2 mg/kg c.c. Barwienie na tłuszcze. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 250×.

Ryc. 12. Wątroba szczura po dootrzewnowym podaniu Salbutamolu w dawce 0,2 mg/kg c.c. Reakcja na glukozy-6-fosfatazę. Mikroskop Lumipan C. Zeiss Jena. Pow. ok. 250×.

РЕЗЮМЕ

Исследовали морфологически и гистохимически печень 30 кроликов и 30 крыс, подавая Сульбутамол производства „Польфа”. На протяжении 6 недель кролики получали препарат внутривентрально и внутривенно, а крысы — внутривентрально и перорально. Полученные результаты свидетельствуют о том, что под влиянием препарата увеличивалось количество темных печёночных клеток, независимо от способа и дозы применения. Результаты реакций на жиры и энзиматических реакций были разные в зависимости от рода животных и способа применения лекарства, зато дозы не имели существенного значения. У кроликов обнаружено понижение суданофилии печёночных клеток, а у крыс увеличение — только при внутривентральном применении Сульбутамола. Активность аденозинтрифосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы у кроликов и крыс была сближенная к контрольной независимо от способа и дозы применения. После внутривентрального применения сульбутамола возрастала активность липазы у кроликов, зато у крыс наступило понижение активности. Пероральное введение лекарства не вызывало разниц в энзиматической реакции как у крыс так и кроликов в сопоставлении с контрольной группой. Также не обнаружено изменений под влиянием Сульбутамола у крыс в реакции на кислую фосфатазу, зато у кроликов после внутривентрального применения возрастала энзиматическая реакция, а после внутривенного применения понижалась по сравнению с контрольной группой животных.

SUMMARY

The livers of 30 rabbits and 30 rats which were administered Salbutamol prod. "Polfa" (rabbits — intraperitoneally and intravenously, rats — intraperitoneally and orally for 6 weeks), were thoroughly examined morphologically and histochemically. The obtained results indicate that, under the influence of the drug, irrespective of the method and dose, the number of dark hepatocytes increased. The results of the reaction to fats as well as the enzymatic reaction were different according to the variety of animal and to the method of drug administration, on the other hand the given doses had no significant meaning. A weakening in the hepatocyte's sudanophilia was ascertained in rabbits and in rats an increase, but only after an intraperitoneal administration of Salbutamol. The activity of adenosinetriphosphatase and glicose-6-phosphatase in rabbits and rats was similar to the control irrelative of the method of administration and dose. An increase in the lipase activity was observed in rabbits after an intraperitoneal administration of Salbutamol, while in rats it underwent a weakening. An oral administration of the drug to rats and an intravenous to rabbits did not produce differences in the enzymatic reaction in comparison to the control. No changes, under the influence of Salbutamol, were ascertained in the reaction to acid phosphatase in rats, while in rabbits after an intraperitoneal administration an increase in the enzymatic reaction was observed and after an intravenous administration a weakening in comparison to the control animals.

EXPLANATION OF FIGURES

Fig. 1. A rabbit liver. Control group. Hematoxylin staining and reaction. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 350X.

Fig. 2. A rabbit liver. Control group. Reaction to glucose-6-phosphatase. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 250X.

Fig. 3. A rabbit liver after and intravenous administration of Salbutamol in a dose of 1.5 mg/kg b.w. Hematoxylin and eosin staining. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 250X.

Fig. 4. A rabbit liver after an intravenous administration of Salbutamol in a dose of 1.5 mg/kg b.w. Staining for fats. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 250X.

Fig. 5. A rabbit liver after an intraperitoneal administration of Salbutamol in a dose of 0.2 mg/kg b.w. Reaction to adenosinetriphosphatase. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 250X.

Fig. 6. A rabbit liver after an intraperitoneal administration of Salbutamol in a dose of 3 mg/kg b.w. Reaction to lipase. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 250X.

Fig. 7. A rabbit liver after an intraperitoneal administration of Salbutamol in a dose of 0.2 mg/kg b.w. Reaction to acid phosphatase. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 250X.

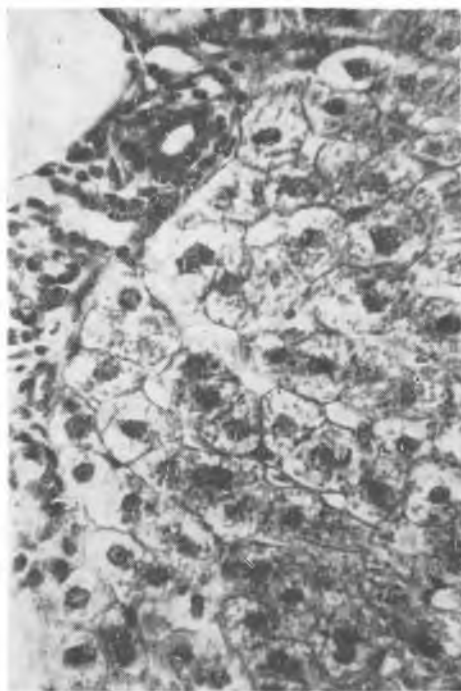
Fig. 8. A rat liver. Control group. Reaction to adenosinetriphosphatase. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 250X.

Fig. 9. A rat liver. Control group. Reaction to lipase. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 250X.

Fig. 10. A rat liver after an oral administration of Salbutamol in a dose of 2 mg/kg b.w. Hematoxylin and eosin staining. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 350X.

Fig. 11. A rat liver after an oral administration of Salbutamol in a dose of 2 mg/kg b.w. Staining for fats. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 250X.

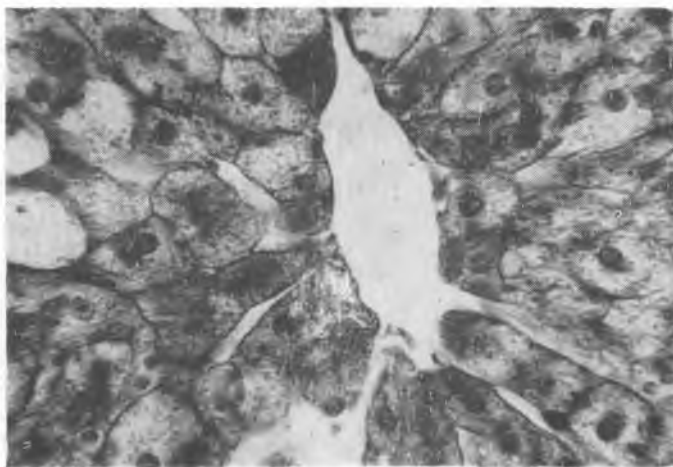
Fig. 12. A rat liver after an intraperitoneal administration of Salbutamol in a dose of 0.2 mg/kg b.w. Reaction to glucose-6-phosphatase. Microscope Lumipan C. Zeiss Jena. Magn. ca 250X.



Ryc. 1



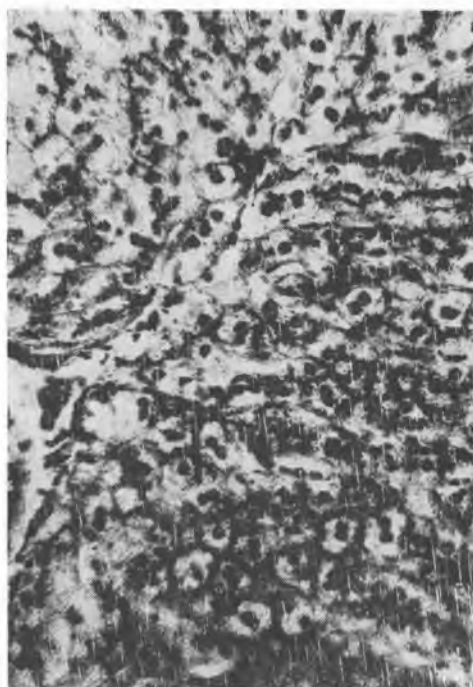
Ryc. 2



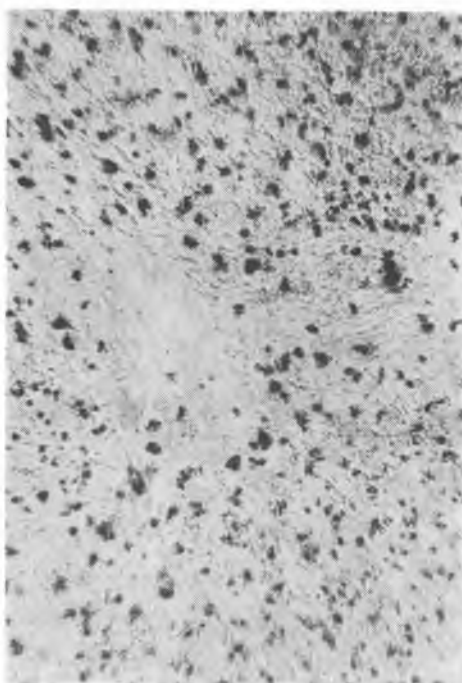
Ryc. 3



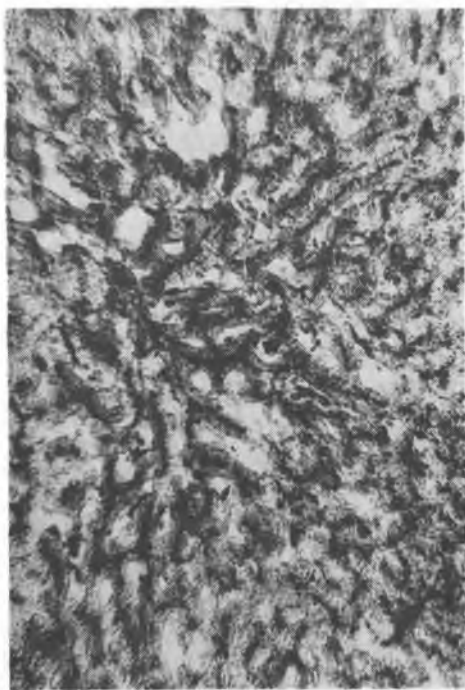
Ryc. 4



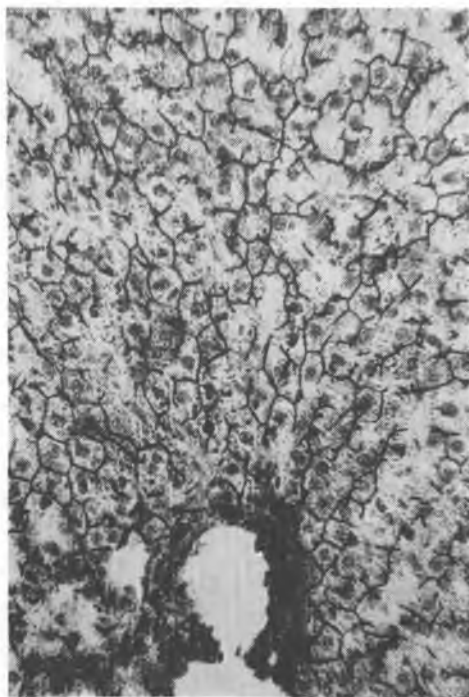
Ryc. 5



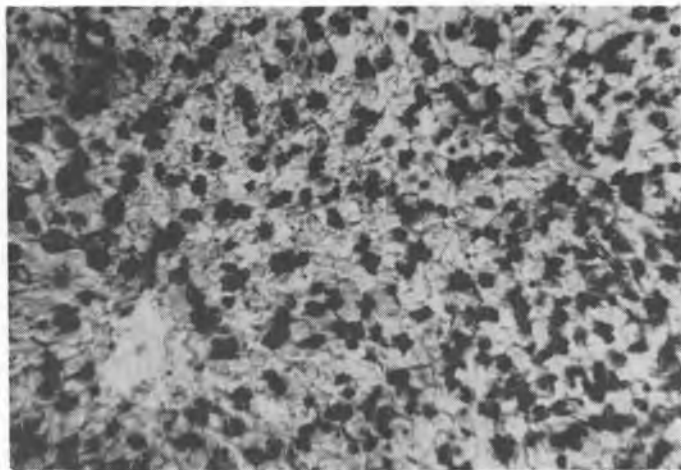
Ryc. 6



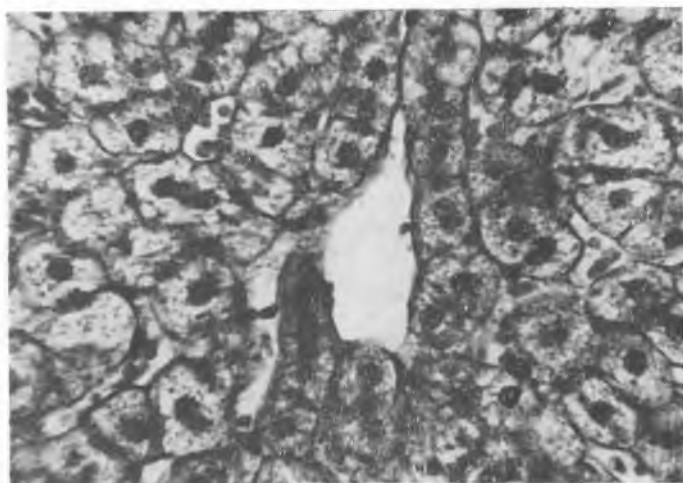
Ryc. 7



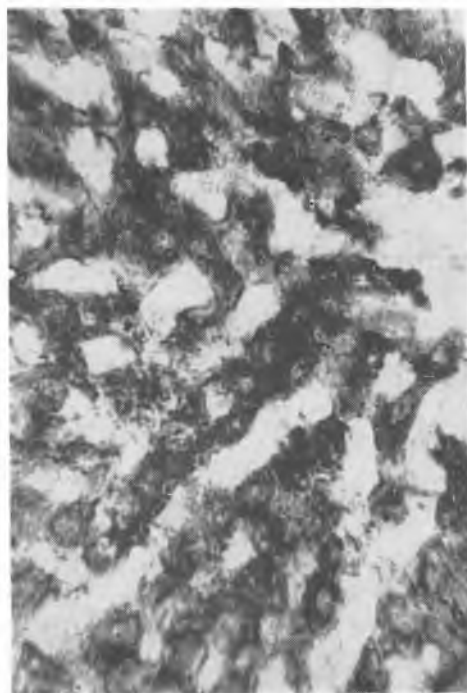
Ryc. 8



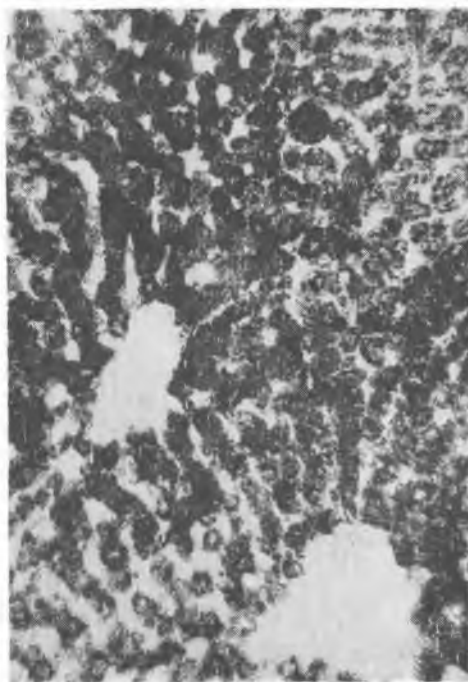
Ryc. 9



Ryc. 10



Ryc. 11



Ryc. 12