

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ТА ЛЕГЕНЬ У ЩУРІВ З ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ, МОДЕЛЬОВАНИМ ШЛЯХОМ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ТЕТРАХЛОРМЕТАНУ

**Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського» (м. Тернопіль)**

Дана робота є фрагментом НДР «Біохімічні механізми токсичності наночастинок різної природи та інших антропогенних і біогенних токсикантів на біологічні системи», № держ.реєстрації 0112U000542.

Вступ. Хронічні прогресуючі захворювання печінки, якими страждає близько 1/3 дорослого населення світу, є однією із глобальних проблем людства. Їх розповсюдженість зростає з року в рік, при цьому дані захворювання є однією із причин не лише погіршення якості життя, зниження працездатності, але і зростаючої летальності [2, 4]. Захворюваність цирозами в Україні протягом 10 років зросла майже в 2 рази, а їх поширеність – на 40 % [1]. Хронічні прогресуючі захворювання печінки являють складність не лише в діагностичному плані, але і в лікуванні, що обумовлено провідною роллю печінки в метаболізмі всього організму, її ураження відображається на функції інших органів [6]. Часто при цирозі печінки зустрічається гіпоксемія, що було названо «Гепато-пульмональним синдромом» (ГПС).

Сьогодні під ГПС розуміють дефект артеріальної оксигенації, спричинений розширенням внутрішньолегневих судин, що асоційований із захворюванням печінки. Поєднання неспецифічних клінічних критеріїв, асоційованих з недостатністю стандартизації в діагностичних критеріях для визначення ГПС, може зумовити діагностичні помилки. Це також пояснює широкі межі поширеності ГПС. Так, за даними різних авторів [3, 9], ГПС може бути діагностований у 4 – 32 % хворих на цироз печінки та у 15 – 20 % кандидатів на трансплантацію печінки.

Метою даної роботи було встановити особливості морфологічних змін печінки та легень у щурів з гепатопульмональним синдромом, модельованим шляхом тривалого введення тетрахлорметану.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди проводили на 30 нелінійних щурах-самцях масою 200-230 г. В процесі моделювання патології 6 тварин загинуло. Модель тетрахлорметан-індукованого цирозу була створена шляхом 8-тижневого внутрішньошлункового введення олійного розчину CCl_4 (400 г на 1 л) в дозі 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини ($n=12$) в перший день експерименту, 0,3 мл на 100 г на третій день експерименту і далі кожного третього дня до закінчення експерименту 0,3 мл на 100 г. Додатково в раціон щурів було введено суміш кукурудзяної

муки, смальцю і холестеролу та розчин алкоголю. Контрольна група тварин ($n=12$) перебувала на стандартному раціоні виварію і отримувала внутрішньошлунково оливкову олію в еквівалентній кількості [8].

Через 8 тижнів щурів виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом і забирали легені та печінку для морфологічного дослідження.

Для гістологічних досліджень шматочки легень та печінки фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну та заливали в парафінові блоки. Готували гістологічні зрізи завтовшки 5 – 6 мкм та фарбували їх гематоксиліном та еозином.

Всі експерименти на тваринах проводились відповідно до правил Європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин [5] та «Загальних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I національним конгресом з біоетики [2003 р.].

Результати досліджень та їх обговорення.

Гістологічне дослідження тканини печінки щурів за умови тривалого введення тетрахлорметану виявило наступні зміни: структура печінкової часточки була порушеною за рахунок балкової дисконфлексії. Центральні вени розширювались та були повнокровними. В центролобулярних гепатоцитах спостерігались дистрофічно-некротичні зміни, при цьому переважали явища жирової дистрофії – від пиловидної до крупновакуольної, ядра в окремих клітинах були відсутніми (**рис. 1**). Синусоїди печінкової часточки подекуди візуалізувались, не містили еритроцитів, проте в їх просвітах зустрічались поодинокі макрофаги (**рис. 2**). Звуження синусоїд свідчить про те, що процес фіброзування захоплює не лише епітеліальний, але і мікросудинний компонент печінкової часточки.

Щодо стромального компоненту печінки, то спостерігалось дифузне розростання сполучної тканини, яка на всьому протязі пронизувала паренхіму у вигляді тяжів (**рис. 3**). За рахунок утворення фіброзних полів порталні тракти були широкими. Судини порталних трактів були помірно розширеними, проте не містили еритроцитів. В периваскулярних просторах спостерігалась значна кількість лімфогістіоцитів та фіброblastів. Набряк був виражений мінімально. В перипортально розташованих гепатоцитах спостерігалась значно виражена жирова

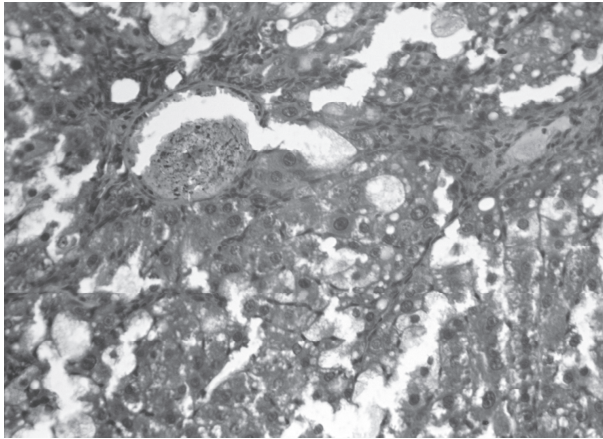


Рис. 1. Порушення гістоархітекτονіки печінки, виражені дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

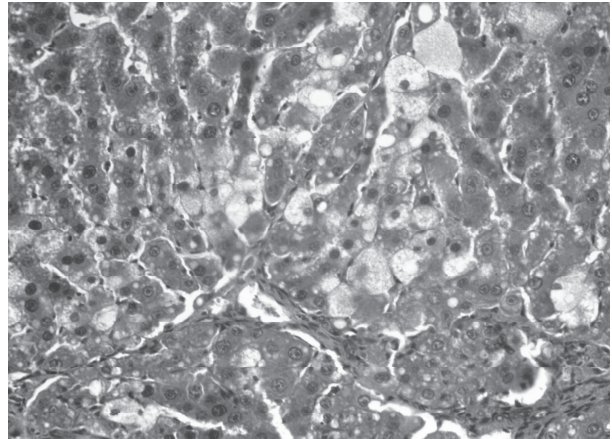


Рис. 2. Наявність у просвітах синусоїдів поодиноких макрофагів. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

дистрофія із переходом у некроз, в окремих клітинах мали місце явища внутрішньоклітинного накопичення жовчних пігментів. В паренхімі перипортальних зон спостерігалось утворення вузлів регенерації у вигляді псевдокасточок, оточених зрілою сполучною тканиною (**рис. 4**). Клітини цих ділянок також були із вираженою як білковою, так і жировою дистрофією на різних етапах її формування. Міжкасточкові жовчні протоки візуалізувались слабо.

При гістологічному дослідженні легеневої тканини тварин, яким моделювали ГПС шляхом тетрахлорметанового ураження печінки, нами було виявлено наступні зміни: міжальвеолярна строма потовщувалась за рахунок помірно вираженого набряку, незначної лімфогістіоцитарної інфільтрації та еритродіapedезу. Стінки судин середнього калібру розширювались, спостерігався периваскулярний набряк. Дрібні бронхіоли були частково спазмованими, епітелій слизової оболонки не злущувався,

проте з'являвся незначний серозний випіт у просвіті бронхіол. В перибронхіальних ділянках спостерігались незначні лімфогістіоцитарні інфільтрати.

Судини дрібного калібру були дилатованими, повнокровними (**рис. 5**).

Подібні результати отримані і в роботах інших авторів. Так, Zhang Hui-Ying et al. спостерігали потовщення між альвеолярної строми з інфільтрацією фагоцитами та нейтрофілами, значне розширення легневих прекапілярів і капілярів, разом з абсолютним збільшенням розширених судин через 8 тижнів введення тетрахлорметану у щурів [7]. В периваскулярних просторах спостерігалось накопичення еритроцитів. В окремих альвеолах мали місце дистрофічні зміни в альвеолоцитах, які проявлялись вакуолізацією цитоплазми та десквамацією клітин у просвіті альвеол. Поряд із ними виявлялась велика кількість макрофагів.

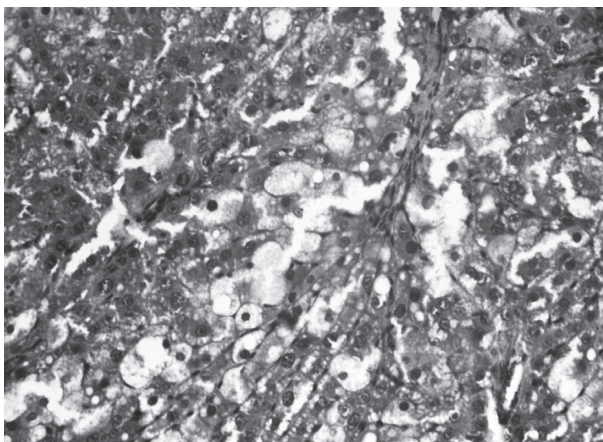


Рис. 3. Розростання сполучної тканини з формуванням фіброзних тяжів. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

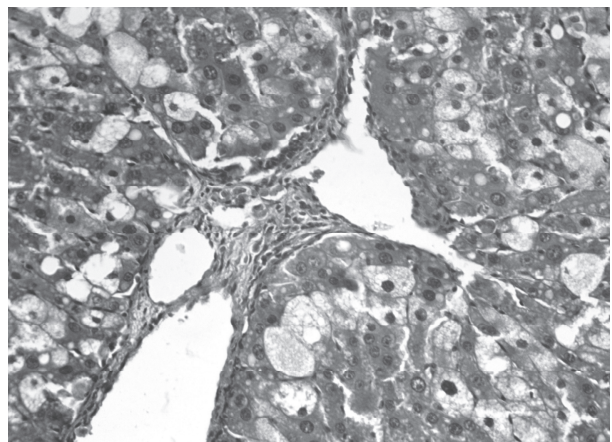


Рис. 4. Утворення вузлів регенерації у вигляді псевдокасточок. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

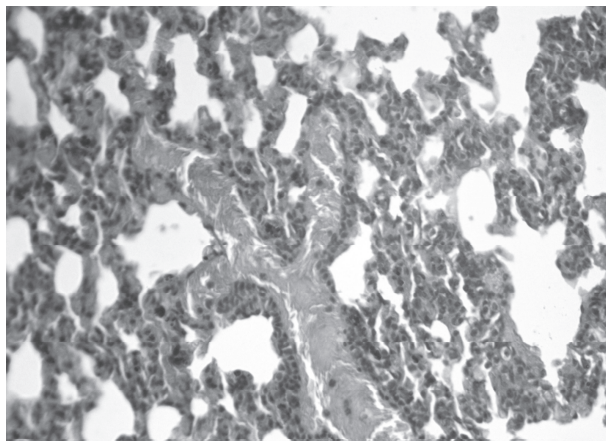


Рис. 5. Дилатація і виражене повнокров'я кровонесних судин легень. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

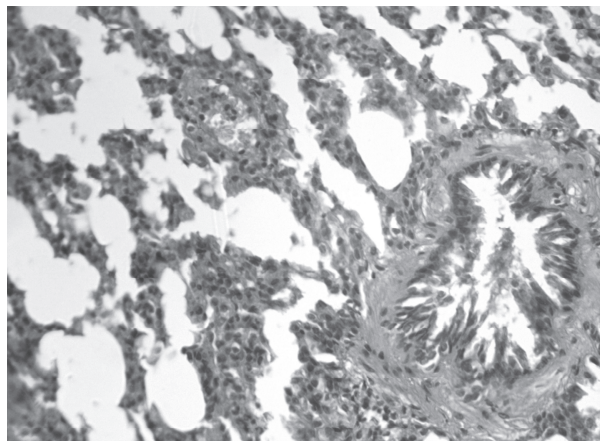


Рис. 6. Спазм дрібних бронхів і бронхіол, дистрофічні зміни та ділянки десквамації війчастого епітелію. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$.

Спостерігались явища дистелектазів. В бронхіолах середнього калібру спостерігались явища спазму, що супроводжувалось відповідними змінами у слизовій оболонці. У клітинах війчастого епітелію також спостерігались дистрофічні зміни із незначним злущенням його у просвіт (**рис. 6**).

В перибронхіальних просторах спостерігалась помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація, а в легеневої тканині зустрічались ділянки емфізематозного розширення. Судини великого калібру були вільними від еритроцитів, в периваскулярному просторі мали місце виражений набряк та помірний розвиток жирової тканини. Зустрічались поодинокі лімфоїдні інфільтрати. Просвіти альвеол були вільними від ексудату та клітинних елементів.

Висновки.

1. Отже, провідна роль в патологічному структуроутворенні печінки щурів за умови тривалого введення тетрахлорметану належить сполучнотканинному

компоненту, який зумовлює прогресуюче фіброзування органу, в тому числі синусоїдів і вогнищ патологічної регенерації.

2. Морфологічні зміни в легенях, що проявились розширенням просвітів судин, підвищенням проникності стінки капілярів, збільшенням кількості тканинних макрофагів та розвитком вогнищового периваскулярного склерозу є структурною основою гепатопульмонального синдрому із порушенням легеневого кровотоку, порушенням співвідношення вентиляції та перфузії і розвитком артеріальної гіпоксемії.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження морфометричних параметрів мікроциркуляторного русла легень дозволять глибше розкрити механізми розвитку артеріальної гіпоксемії за умови тетрахлорметан-індукованого цирозу.

Список літератури

1. Андрейчин М. А. Вірусні гепатити і рак печінки / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконь, В.С. Копча. – ТДМУ: Укрмедкнига, 2010. – 187 с.
2. Денисюк Я. С. Сучасні погляди на проблему алкогольної хвороби печінки (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діагностики) / Я.С. Денисюк, М.А. Бичков // Гепатологія. – 2009. – №4. – С. 4 – 15.
3. Ивашкин В. Т. Гепатопульмональный синдром / В. Т. Ивашкин, М. А. Морозова, М. В. Маевская // Трансплантология. – 2009. – № 2. – С. 5 – 8.
4. Степанов Ю. М. Легалон в терапии хронических заболеваний печени / Ю.М. Степанов, В.И. Залевский // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – №6 (38). – С. 14 – 21.
5. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.
6. Rodriguez-Roisin R. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD) / R. Rodriguez-Roisin, M. J. Krowka, Ph. Herve, M. B. Fallon // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24. – P. 861 – 880.
7. Zhang Hui-Ying Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Ai-Rong Su, Li-Tong Zhang, Zhong-Fu Zhao, Jing-Quan Ji, Bao-Hong Li, Cheng Ji // World J. Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13 (47). – P. 6385 – 6395.
8. Zhang Hui-Ying Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: A new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia / Hui-Ying Zhang, De-Wu Han, Zhong-Fu Zhao, Ming-She Liu, Yan-Jun Wu, Xian-Ming Chen, Cheng Ji // World J. Gastroenterology. – 2007. – Vol. 13 (25). – P. 3500 – 3507.
9. Zhang J. Attenuation of Experimental Hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats / J. Zhang et al // J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2009. – Vol. 296 (4). – P. G704 – 708.

УДК 616.36/616.24-091.8-02]-092.9

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ТА ЛЕГЕНЬ У ЩУРІВ З ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ, МОДЕЛЬОВАНИМ ШЛЯХОМ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ТЕТРАХЛОРМЕТАНУ

Криницька І.Я.

Резюме. У щурів з гепатопульмональним синдромом, модельованим шляхом тривалого введення тетрахлорметану вивчено морфологічні зміни печінки та легень. В печінці мікроскопічно встановлено порушення структури печінкової часточки за рахунок балкової дисконфlekтації, дистрофічно-некротичні зміни в гепатоцитах та дифузне розростання сполучної тканини, яка на всьому протязі пронизувала паренхіму у вигляді тяжів. Морфологічні зміни в легенях проявилися розширенням просвітів судин, підвищенням проникності стінки капілярів, збільшенням кількості тканинних макрофагів та розвитком вогнищового периваскулярного склерозу.

Ключові слова: тетрахлорметан, морфологічні зміни, печінка, легені.

УДК 616.36/616.24-091.8-02]-092.9

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ЛЕГКИХ У КРЫС С ГЕПАТОПУЛЬМОНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, МОДЕЛИРУЕМЫМ ПУТЕМ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА

Криницька І.Я.

Резюме. У крыс с гепатопульмональным синдромом, моделируемым путем длительного введения тетрахлорметана изучены морфологические изменения печени и легких. В печени микроскопически установлено нарушение структуры печеночной дольки за счет балочной дисконфlekтации, дистрофически-некротические изменения в гепатоцитах и диффузное разрастание соединительной ткани, которая на всем протяжении пронизывала паренхиму в виде тяжей. Морфологические изменения в легких проявились расширением просветов сосудов, повышением проницаемости стенки капилляров, увеличением количества тканевых макрофагов и развитием очагового периваскулярного склероза.

Ключевые слова: тетрахлорметан, морфологические изменения, печень, легкие.

UDC 616.36/616.24-091.8-02]-092.9

Morphological Features Of Liver And Lungs In Rats With Hepatopulmonary Syndrome, Modeled By Continuous Introduction Of Carbon Tetrachloride

Krynytska I.Ya.

Summary. The morphological features of the liver and lungs in rats with hepatopulmonary syndrome, modeled by continuous introduction of carbon tetrachloride were studied. In liver they revealed the violation of the structure of liver lobules, dystrophic-necrotic changes in hepatocytes and diffuse proliferation of connective tissue that permeated throughout the parenchyma as strands. In lungs they revealed the dilatation of the pulmonary vessels, increased permeability of pulmonary capillaries, accumulation of tissue macrophages and the development of focal perivascular sclerosis.

Key words: carbon tetrachloride, morphological features, liver, lungs.

Стаття надійшла 23.04.2012 р.

Рецензент – проф. Проніна О.М.