

Рыжковская Е.Л., Кузнецова Т.Е., Калиновская Е.И., Лузина Е.Б.
**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ КРЫС
С МОДЕЛИРОВАННЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ
ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ДОКСОРУБИЦИНА**

Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Изучены особенности ремоделирования печени крыс с моделированным метаболическим синдромом после введения доксорубицина в динамике. Установлено, что комплекс тканевых нарушений паренхимы органа в основном складывался из сосудистой реакции (значительные расширения синусоидов, центральных и портальных вен, их неравномерное полнокровие) и изменений со стороны клеточных популяций печени, прежде всего гепатоцитов.

Ключевые слова: метаболический синдром, печень, доксорубицин.

E.L. Ryzhkovskaja, T.E. Kuznetsova, E.I. Kalinovskaya, E.B. Luzina

**MORPHOLOGICAL CHANGES OF RAT LIVER TISSUE
WITH A MODELED METABOLIC SYNDROME
AFTER DOXORUBICIN INJECTION**

*Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Republic of Belarus*

Remodeling features a liver of rats with a modeled a metabolic syndrome after doxorubicin injection are studied in dynamics. It is established that the complex of the tissue infringements of the parenchyma is the body of the developed liver, the first of all hepatocytes.

Keywords: a metabolic syndrome, a liver, doxorubicin.

Известно, что течению метаболического синдрома сопутствует резистентность к инсулину, тесно коррелирующая с патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы, ренальными дисфункциями, патологическими изменениями обменных процессов в печени и мышцах [2, 3]. Установлено, что практически каждый компонент метаболического синдрома сопровождается вторичным поражением печени – одного из главных органов, регулирующих углеводный и липидный обмен. К факторам, повышающим риск повреждения печени, можно отнести возраст, пол, генетическую предрасположенность, сопутствующие нарушения обмена веществ,

существующие заболевания печени, а также фармакологические особенности лекарственного препарата, длительность его приема и дозу [1]. Большинство лекарственных средств, в частности, антрациклиновые антибиотики, подвергаются в печени биотрансформации с образованием токсичных метаболитов, вызывающих как структурные, так и функциональные повреждения печени. Исходя из вышеизложенного, изучение характера структурной реорганизации паренхимы печени животных с моделированным метаболическим синдромом при введении доксорубина в динамике является актуальной задачей в настоящее время.

Эксперименты проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 200—250 г (на начало эксперимента), которые были разделены на 4 серии (одна контрольная и три опытные). В первой опытной серии проводилось моделирование метаболического синдрома с использованием восьминедельной диеты с высоким содержанием жиров и углеводов (S. Gancheve, 2015). Внутривентриальное введение доксорубина гидрохлорида в кумулятивной дозе 16 мг/кг массы тела, разделенной на 8 частей по 2 мг/кг в течение 8-ми недель проводилось крысам, находящимся на стандартном режиме питания (вторая опытная серия, а также с моделированным метаболическим синдромом (третья опытная серия). Снятие животных с эксперимента осуществляли на 4-е, 30-е и 60-е сутки после последней инъекции препарата. Крысы контрольной серии получали инъекции физиологического раствора. По окончании эксперимента животных выводили из опыта посредством легкого эфирного наркоза с последующей декапитацией, соблюдая «Правила проведения работ с экспериментальными животными». Материалом для морфологического исследования служили кусочки печени. Криостатные срезы толщиной 5-8 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином, суданом III и азур-эозином изучались с использованием светового микроскопа. Активность ферментов, характеризующих метаболическую активность клеток, сукцинат- и лактатдегидрогеназу, определялась тетразолиевым методом по методике Лойда.

Электронно-микроскопическое исследование проводили по общепринятой методике.

В печени крыс, находящихся на стандартном режиме питания, после введения доксорубина в динамике эксперимента (на 4-е, 30-е и 60-е сутки после последней инъекции), морфологические изменения структурной организации паренхимы печени в первую очередь проявлялись значительным расширением и исчезновением привычной сети внутридольковых синусоидов, представляющих собой микроциркуляторное русло кровеносной системы органа. В синусоидах печени наблюдалось выраженное нарушение микроциркуляции: окклюзия синусоидов, агрегация в них эритроцитов, наличие гипертрофированных клеток Купфера, сужение пространства Диссе. Многие клетки находились в состоянии некробиоза и некроза (рис. 1).

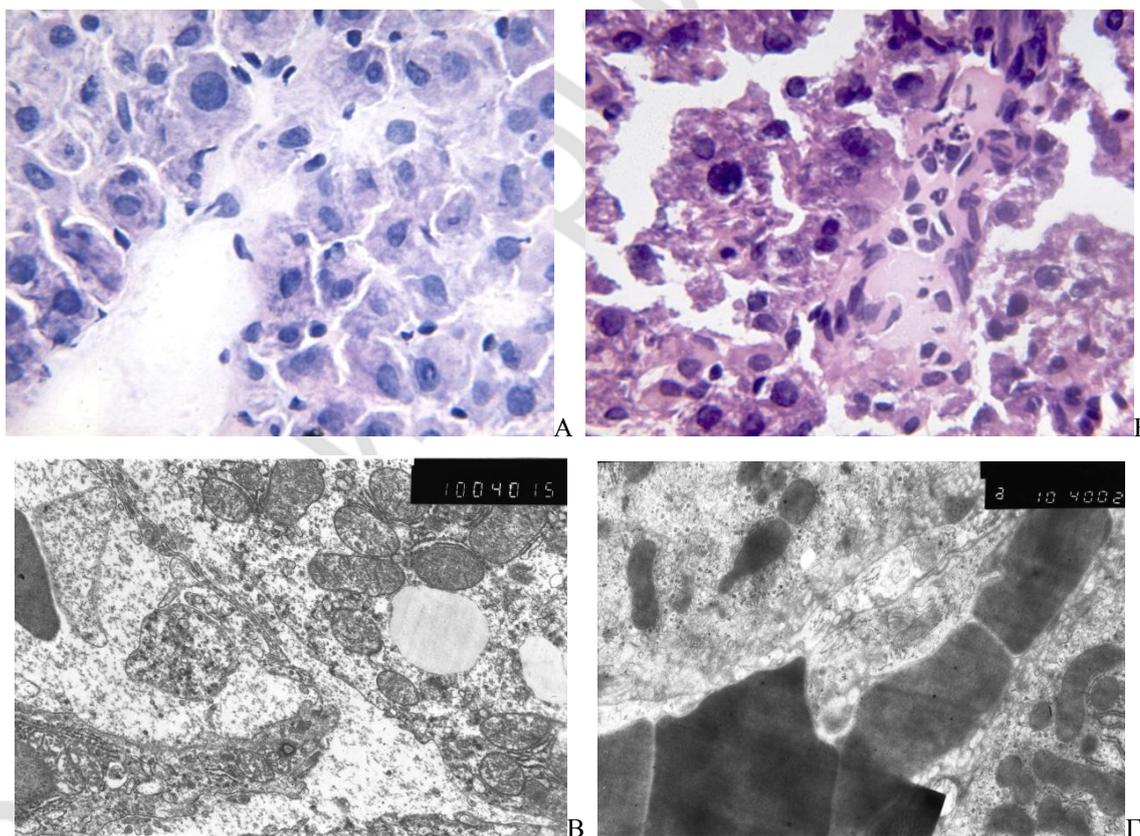


Рис. 1 – Морфологическая картина паренхимы печени контрольных крыс (А, В) и на 60-е сутки после введения доксорубина гидрохлорида (Б, Г). Микрофото (А, Б), окраска гематоксилином и эозином, ув. 400х. Электронограммы (В, Г), ув. 10000х.

При моделировании метаболического синдрома в тканях печени крыс наблюдалась неоднозначная картина. Наряду с практически неизменными

участками выявлялись участки паренхимы и стромы органа со значительными как гемодинамическими (венозное полнокровие, периваскулярный отек, спазм артериол с появлением расширенных венул, тромбообразование), так и дистрофическими расстройствами (белковая и жировая дистрофия, воспалительная инфильтрация), обусловленные морфофункциональными изменениями гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидов, а также реактивными изменениями мигрирующих в пространство Диссе клеток Купфера.

Проведенное электронно-микроскопическое исследование выявило характерные для развития дистрофического процесса изменения ультраструктурной организации гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидов: наличие внутриклеточного отека, набухание митохондрий, изменение плотности их матрикса, вакуолизацию и расширение цистерн зернистого эндоплазматического ретикулума, перераспределение хроматина ядра, уменьшение числа рибосом и полисом, микропиноцитозных пузырьков.

В печени крыс после введения доксорубина гидрохлорида на фоне метаболического синдрома в зависимости от продолжительности эксперимента выявлялась мозаичность нарушений микроциркуляции, которая заключалась в чередовании участков вазоспазма, ишемических изменений с участками полнокровия, а в дальнейшем – стазов. По мере прогрессирования патологического процесса в ткани печени превалировали участки полнокровия, практически не наблюдалось функционирующих синусоидов. Максимальные дистрофические и деструктивные изменения ультраструктурной организации гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидных капилляров развивались в печени крыс на 60-е сутки после последнего введения препарата (рис. 2). Подавляющее число клеток содержали очаги деструкции ядерной мембраны, гранулярного эндоплазматического ретикулума, наружных мембран и крист митохондрий, что свидетельствовало о переходе дистрофического процесса в деструктивную фазу. Дистрофия, некроз и аутолиз печеночных клеток, приводили к нарушению белковообразующей, углеводосинтезирующей, барьерной и других функций печени, что подтверждалось электронномикроскопическим и

ГИСТОХИМИЧЕСКИМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ АКТИВНОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ.

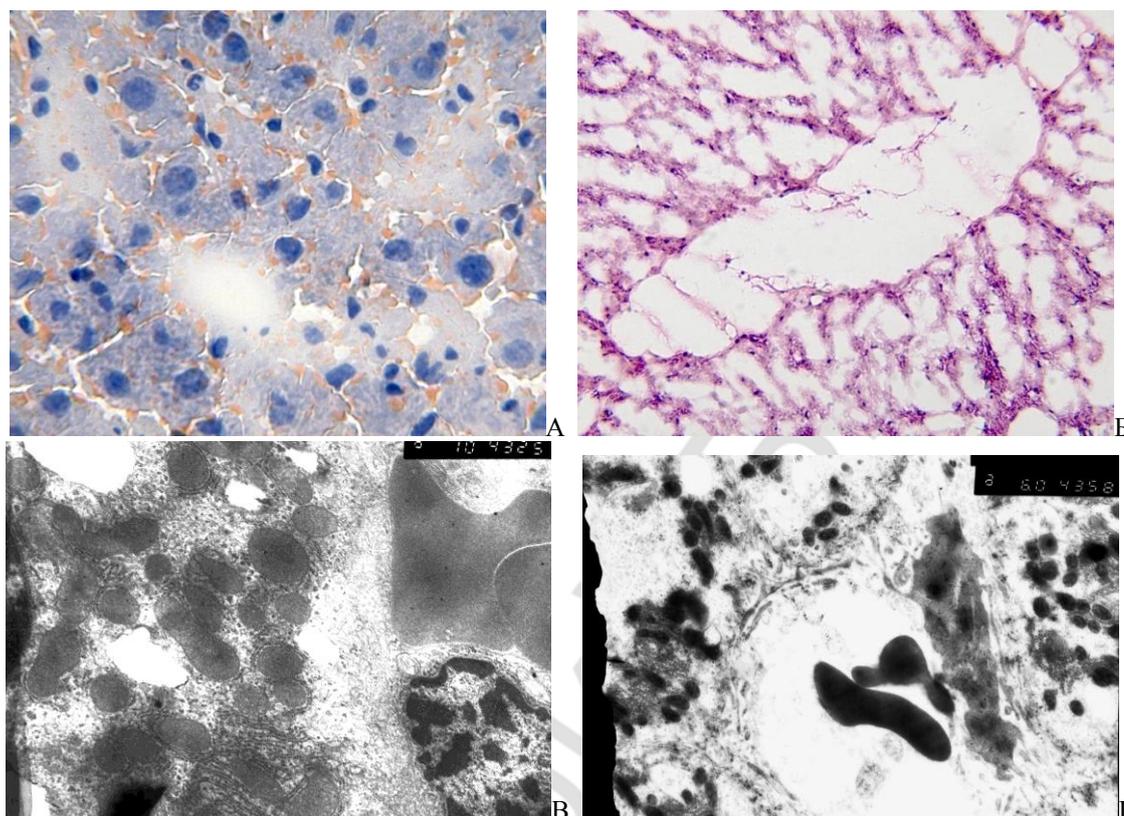


Рис. 2. Морфологическая картина паренхимы печени крыс с моделированным метаболическим синдромом (А, В) и на 60-е сутки после введения доксорубина гидрохлорида (Б, Г). Микрофото (А,Б), окраска суданом III (А), гематоксилином и эозином (Б), ув. 400х. Электронограммы (В, Г), ув. 10000х (В), 6000х (Г).

Таким образом, совместное действие изучаемых факторов приводило к наиболее выраженным структурным и метаболическим нарушениям микрососудов, что сопровождалось значительным ухудшением морфофункционального состояния клеток печени.

Литература

3. Буторова Л.И., Кадникова Н.Г., Калашникова М.А. и др. Лекарственные повреждения печени у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени: новые возможности профилактики и лечения. // Медицинские новости. – 2014. – №8. – С. 41-47.
4. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. . – 2001. – №2. . – С. 56.
5. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром / Под ред. чл._корр. РАМН Г.Е.Ройтберга. – М. МЕД пресс_информ, 2007. – 224 с.