

## **УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕПАТИТА**

*Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск*

Заболевания печени и желчевыводящих путей являются весьма распространенными во всем мире и занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности населения. К наиболее тяжелым из них относятся гепатиты различной этиологии. Развитие токсического гепатита сопровождается активацией как дегенерации, так и регенерации печени и соотношение этих процессов оказывает решающее влияние на исход заболевания [1, 2, 5]. Сложные и многообразные функции совершаются в тканевом микрорайоне печени клеточными элементами паренхимы — гепатоцитами, в которых осуществляется не только метаболизм обезвреживания токсических веществ, а также и интенсивный синтез биологически активных соединений, в том числе и необходимых компонентов для нормального обмена белков, липидов и углеводов в организме [1–5].

Наиболее частый случай лекарственной интоксикации представляет собой острая или хроническая интоксикация парацетамолом [6]. Вместе с тем известно, что большие дозы парацетамола широко используются для моделирования интоксикации, в частности экспериментального гепатита.

В этой связи, изучение строения и характера жизнедеятельности клеточных элементов паренхимы печени, в частности, происходящих морфологических изменений в ультраструктурной организации гепатоцитов в условиях экспериментального гепатита, вызванного большими дозами парацетамола, представляет большой практический интерес.

### **Материалы и методы**

В соответствии с целью исследования эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах, содержащихся в условиях вивария. Все животные были разделены на 2 группы. 1-я группа служила контролем (интактные крысы), а у крыс 2-й группы вызывали экспериментальный токсический парацетамоловый гепатит (Р. У. Хабриев, 2005), создаваемый с помощью парацетамол-содержащей суспензии «Эффералган», которая вводилась крысам с помощью зонда внутривентрикулярно, утром, натощак, в дозе из расчета 1000 мг парацетамола на

1 кг массы тела животного в течение 2 дней подряд. Эвтаназию животных производили методом декапитации в условиях легкого эфирного наркоза на 14-е, 21-е и 35-е сутки от последнего введения суспензии.

Электронно-микроскопическое исследование участков печени из средней части левой боковой доли проводили по общепринятой схеме (Н. Н. Боголепов, 1976). Срезы приготавливали на ультратоме LKB-III, контрастировали цитратом свинца и просматривали на электронном микроскопе JEM-100B (Япония).

### **Результаты и обсуждение**

На 14-е сутки развития экспериментального парацетамолового гепатита в паренхиме печени крыс выявлялись преимущественно дистрофические изменения клеток печени. В этот срок наблюдения происходило набухание митохондрий, вакуолизация гранулярной эндоплазматической сети, гиперплазия гладкого эндоплазматического ретикулума, гипертрофия пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи (рис. 1, *a*) и появление в области его локализации вторичных лизосом, что является свидетельством нарушения синтетической активности печеночных клеток [5]. В гепатоцитах опытных животных среди зон гликогена выявлялись липидные капли различной величины и количества, свидетельствующие о жировой и вакуольной дистрофии этого органа [3]. На данном этапе эксперимента в паренхиме печени регистрировалось нарушение плотных контактов между клетками, выявлялась потеря межклеточных связей, приводящая к гибели последних. Нередко в межклеточных пространствах наблюдались пучки коллагеновых волокон (рис. 1, *b*), характеризующих начальные стадии фиброзообразования.

Следует отметить, что в этот период в печени крыс также встречались гепатоциты, обладающие развитым синтетическим аппаратом: эндоплазматической сетью и комплексом Гольджи.

При изучении ультраструктурной организации гепатоцитов на 21-е сутки эксперимента в печени животных крыс продолжали определяться ультраструктурные признаки интоксикации: выявлялись как дистрофические, так и деструктивные изменения гепатоцитов. Высокой степени вакуолизации подвергался гранулярный эндоплазматический ретикулум. Он представлял собой скопления электронно-прозрачных вакуолей (рис. 1, *в*). В цитоплазме гепатоцитов присутствовали митохондрии различной конфигурации и размера с очаговой деструкцией наружных мембран и крист, что указывало на нарушение биоэнергетики и окислительно-восстановительных реакций, протекающих на внутриклеточном уровне [4, 5]. Липидные капли часто подвергались миелиноподобной трансформации. В цитоплазме гепатоцитов выявлялись просветленные участки с наличием гранул гликогена (рис. 1, *г*).

На 35-е сутки наблюдались изменения субмикроскопической организации клеток печени, характерные, как для развития деструктивного процесса (рис. 1, *д*), так и изменений адаптационно-компенсаторного плана (рис. 1, *е*). В ряде печеночных клеток регистрировался внутриклеточный регенераторный потенциал в виде достаточно сильно развитой гранулярной эндоплазматической сети и многочисленных мелких митохондрий с большим количеством крист. На этом сроке эксперимента выявлялись гепатоциты с гиперплазированной эндоплазматической сетью, с наличием в цитоплазме большого количества гранул гликоге-

на, рибосом и полисом, что является структурным эквивалентом включения компенсаторно-адаптационных и репаративных процессов на субмикроскопическом уровне [1].

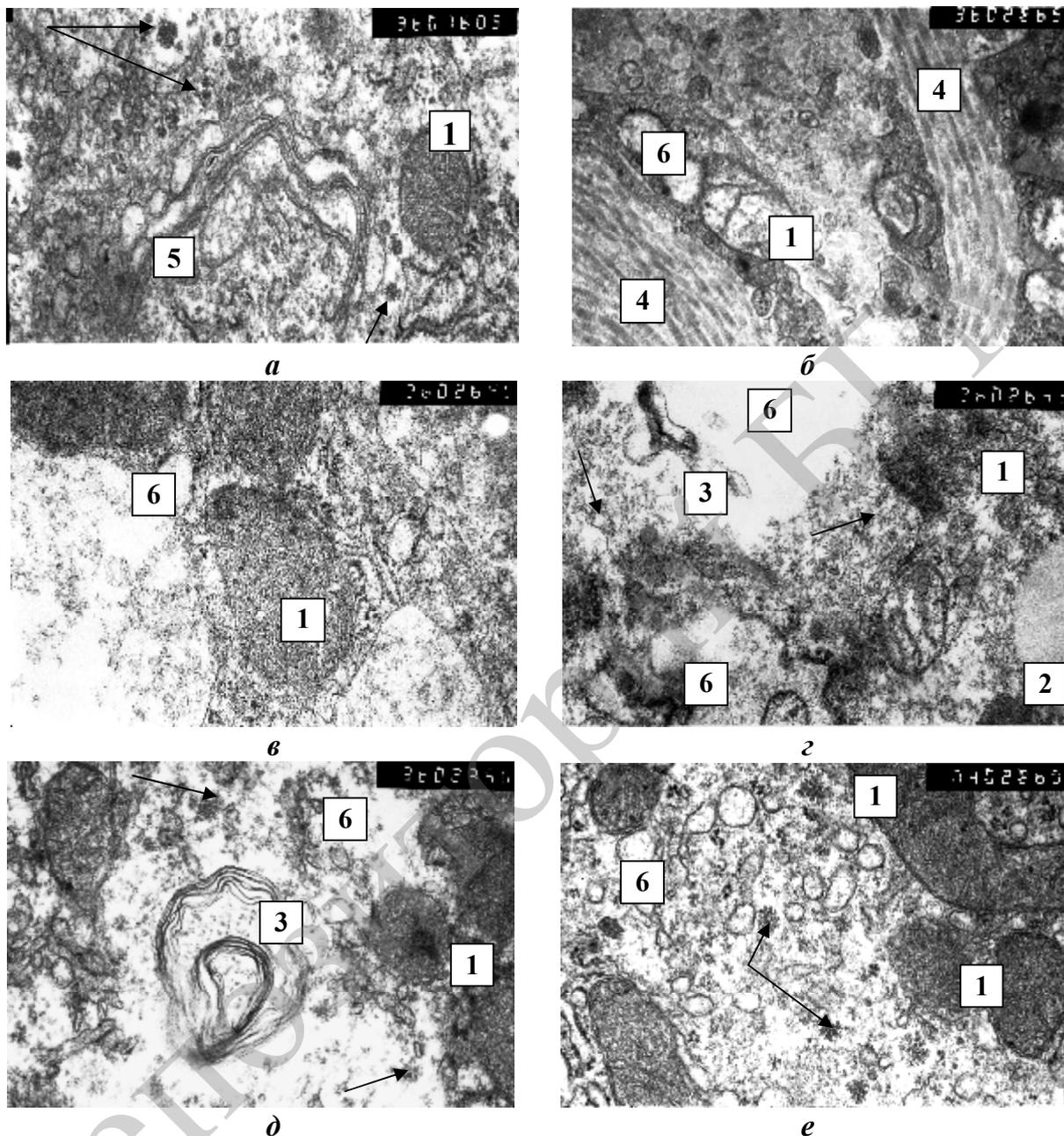


Рис. 1. Ультраструктурная организация гепатоцитов печени крыс на 14-е (а, б), 21-е (в, г) и 35-е сутки (д, е) развития экспериментального гепатита. Ув. 36000:

1 — митохондрия; 2 — липидные капли; 3 — миелиноподобные структуры; 4 — коллагеновые волокна; 5 — комплекс Гольджи; 6 — эндоплазматический ретикулум; стрелки — гранулы гликогена

Таким образом, анализ ультраструктурной организации клеток печени крыс с экспериментальным парацетамоловым гепатитом выявил сходные по динамике повреждения гепатоцитов: возникновение и развитие дистрофических и деструктивных процессов на уровне внутриклеточных мембран и органелл. Глубина

этих нарушений изменялась в зависимости от сроков воздействия. На 14-е сутки развития экспериментального парацетамолового гепатита в паренхиме печени наблюдались преимущественно дистрофические изменения гепатоцитов. С увеличением срока эксперимента (21-е сутки), наряду с дистрофическими изменениями ультраструктур, выявлялись признаки развития деструктивного процесса. На 35-е сутки в гепатоцитах параллельно с деструктивными изменениями определялись субмикроскопические перестройки, которые являются результатом включения компенсаторно-адаптационных внутриклеточных механизмов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Молодых, О. П.* Структурные основы адаптивно-компенсаторной реорганизации печени при экстремальных экологических воздействиях : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / О. П. Молодых. Новосибирск, 2001. 36 с.
2. *Непомнящих, Д. Л.* Биопсия печени : патоморфогенез хронического гепатита и цирроза / Д. Л. Непомнящих, С. В. Айдагулова, Г. И. Непомнящих. М. : РАМН, 2006. 368 с.
3. *Струков, А. И.* Патологическая анатомия / А. И. Струков, В. В. Серов. М. : Медицина, 1995. 770 с.
4. *Субботина, Т. И.* Ультраструктурные изменения гепатоцитов как показатель тяжести функциональных нарушений печени / Т. И. Субботина // Вестник новых медицинских технологий. 1997. № 4. С. 42–45.
5. *Ширяева, А. П.* Функциональное состояние дыхательной цепи митохондрий гепатоцитов крыс при экспериментальном токсическом гепатите : автореф. дис. ... канд. биол. наук / А. П. Ширяева. СПб., 2008. 21 с.
6. *Paracetamol toxicity : epidemiology, prevention and costs to the health-care system / C. L. Sheen [et al.] // Q. J. Med. 2002. Vol. 95, № 9. P. 609–619.*