

# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В АДЕНОГИПОФИЗЕ И ЯИЧНИКАХ КРЫС-САМОК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОТОКСИКОЗЕ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ

С. А. Калашникова, А. Г. Денисов

Лаборатория фундаментальных исследований ВНИЦ РАМН, г. Волгоград

Существует достаточно сложная иерархия управления гормональным балансом женских половых стероидов, которая весьма вариабельно и с мало предсказуемыми последствиями может меняться в условиях хронической интоксикации.

Яичник является конечной эндокринной железой оси "гипоталамус – гипофиз – яичники", в связи с этим на его территории разворачиваются основные межклеточные взаимодействия по формированию полового гормонального дисбаланса при хронической интоксикации.

Непосредственная реализация процессов трансформации органа под действием хронических токсических соединений, в том числе эндогенной природы, затрагивает как яйцеклетки, клетки гранулезы, тека-клетки, так и стромальные элементы – фибробласты, сосудистую сеть, моноцитарное представительство [1, 3, 5]. Однако до настоящего времени остаются малоизученными вопросы о соотношении степени повреждения гипофиза и яичников, а также о вкладе цитотоксического, фибропластического и стромально-сосудистого компонентов в повреждение данных органов при хроническом эндотоксикозе (ХЭТ).

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сопоставить выраженность хронической эндогенной интоксикации и морфологические изменения в аденогипофизе и яичниках, возникающие у животных, при моделировании ХЭТ с преимущественным поражением почек.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 50 белых крысах-самках линии "Вистар" массой (185±12) г, содержащихся в условиях вивария при стандартном рационе питания, свободном доступе к воде, обычном режиме освещения. Синхронизацию эструса и формирование мультиэструса проводили двукратным введением прогестерона внутрибрюшинно в дозе 10 мкг/кг массы животного за двое суток до начала эксперимента.

Закономерности морфофункциональных изменений в аденогипофизе и яичниках и параллельно развивающиеся изменения в организме под действием эндогенных токсических соединений были изучены в модели ХЭТ с преимущест-

венным повреждением почек. Для этого применяли многократное введение малых доз бактериального ЛПС *S. typhimurium* ("Sigma", USA) в дозе 0,2 мг/кг 1 раз в неделю в сочетании с внутрибрюшинным введением 4 %-го гентамицина из расчета 20 мг/кг массы тела, тетрахлорметаном по 0,5 мл/кг массы. Патологию почек в конце эксперимента можно было рассматривать как дисметаболическую нефропатию с формированием нефросклероза. Сроки вывода животных из эксперимента составили 30, 60 и 90 суток с момента его начала. Контролем служили интактные крысы. Выведение из эксперимента проводили с использованием нембутала (100 мг/кг массы) [4].

ХЭТ верифицировали по следующим биохимическим показателям: содержание в плазме веществ средней молекулярной массы (ВСММ) и их олигопептидных фракций, концентрация малонового диальдегида (МДА), активность ацилазы печени и почек, а также наличия характерных патоморфологических изменений в почках (объемной доли ткани интерстиция, мочевого пространства, канальцевого индекса) [2].

Для проведения морфологического исследования гипофиза и яичники фиксировали в нейтральном 10 %-м формалине, материал заливали в парафин по стандартной методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином по методу ван Гизона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При моделировании ХЭТ на 30-е сут. эксперимента концентрации ВСММ и их олигопептидные фракции регистрировались на уровне, превышающем аналогичные показатели в контрольной группе в 2,69 раза ( $p<0,05$ ) и в 2,32 раза ( $p<0,05$ ) соответственно (табл. 1).

В последующем содержание биохимических субстратов эндогенной интоксикации возрастало еще более, возрастая к 90-м сут. эксперимента в 3,18 и в 2,53 раза от соответствующих величин в контрольной группе ( $p<0,01$ ).

Данные, характеризующие выраженность патоморфологических изменений в почках в зависимости от длительности ХЭТ, представлены в табл. 2.

Таблица 1

**Биохимические показатели выраженности эндотоксикоза у крыс в модели с хроническим введением ЛПС+ТХМ,  $M \pm m$**

Показатели	Контроль-ная группа	ЛПС + ТХМ по схеме, сут.		
		30	60	90
ВСММ, усл.ед.	0,16± 0,02	0,43± 0,05*	0,49± 0,05*	0,51± 0,06*
Олигопептиды, мг/л	115,5± 13,8	268,5± 29,8*	289,4± 30,5*	291,0± 36,4*
МДА, ммоль/г липидов	5,33± 0,43	11,40± 0,94*	10,53± 1,25*	11,08± 1,35*
Ацилаза печени, мккат/г	27,91± 1,93	9,06± 0,87*	7,58± 0,73*	5,97± 0,68*
Ацилаза почек, мккат/г	35,61± 2,90	18,21± 1,78*	13,61± 1,45*	9,61± 1,12*

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с интактными крысами.

Таблица 2

**Морфометрические показатели почек в зависимости от выраженности ХЭТ,  $M \pm m$**

Показатели	Контроль-ная группа	ЛПС + ТХМ по схеме, сут.		
		30	60	90
Морфометрии почек: объемная доля ткани интерстиция, %	7,2±0,4	9,2±0,9	14,5±1,3*	19,7±4,4*
мочевое пространство, усл.ед.	1,4±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	1,1±0,6*
канальцевый индекс, усл.ед.	0,8±0,1	1,6±0,2	0,6±0,1*	0,5±0,1*

\* –  $p < 0,05$  по сравнению с интактными крысами.

При морфометрии почек установлено достоверное увеличение объемной доли интерстиция к 90-м сут. эксперимента на 275 % в сочетании с сокращением мочевого пространства на 77 % по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Результаты гистологического исследования показали, что длительная эндогенная интоксикация приводит к изменению морфо-функционального состояния гипофиза экспериментальных животных. На 30-е сут. ХЭТ в клеточной популяции аденогипофиза преобладали базофилы. Отмечалось просветление в цитоплазме базофилов, пик-

нотические ядра. В некоторых эпителиальных клетках имелось набухание, признаки вакуольной дегенерации. Ацидофилы распределены неравномерно. Капилляры полнокровны (рис. 1).

На 60-е сут. ХЭТ в аденогипофизе увеличилось количество эпителиальных клеток с оптически пустой цитоплазмой – хромофобные клетки, составляющие более 50 %. Встречались единичные базофилы с эксцентрически расположенным ядром, в центральной части цитоплазмы которых обнаруживались вакуоли с просветлением. По периферии – зоны мелких эпителиальных клеток. Ацидофилы расположены неравномерно, у большинства из них цитоплазма слабо ацидофильна. Ядра округлые, расположены в центре. Обнаружены участки вакуолизации цитоплазмы, ядра уменьшены в размерах, часто сморщены. Со стороны сосудистого русла – более выраженное полнокровие и явления периваскулярного отека.

Нарушения, выявленные в аденогипофизе на 90-е сут. хронической эндогенной интоксикации характеризовались более выраженными стромально-сосудистыми изменениями: на фоне увеличения периваскулярного отека и полнокровия обнаружен набухший эндотелий с признаками повреждения (ядра выступают в просвет сосудов). Клеточные элементы распределены неравномерно: встречались участки с преобладанием хромофобных клеток и хромофильных клеток. Среди последних преобладали базофилы, в отдельных клетках которых обнаружены признаки дегенерации и вакуолизации цитоплазмы (рис. 2).

При гистологическом исследовании ткани яичника при моделировании хронического эндотоксикоза с преимущественным поражением почечной паренхимы на 30-е сут. ворота яичника и мозговое вещество характеризовались незначительной гиперемией и отдельными периваскулярными кровоизлияниями в корковое вещество яичника. Отмечалось достаточное количество примордиальных, вторичных и третичных фолликулов, имеющих характерное строение. Атретические фолликулы имели активную пролиферацию клеток гранулезы, приобретающих характер лютеиновых, и тека-оболочки (рис. 3).

На 60-е сут. эксперимента также отмечалась гиперемия сосудов ворот и мозгового вещества яичника с единичными периваскулярными скоплениями клеток лимфоцитарного происхождения. Строма развита достаточно. Корковое вещество характеризовалось снижением количества примордиальных, вторичных и третичных фолликулов. Вторичные и третичные фолликулы имели хорошо выраженную тека-оболочку (внутренний и наружный компонент). Значительные изменения происходили на стадии атретических фолликулов. Большинство из них приобретало вид микрофолликулярных кист, выстланных клетками фолликулярного эпителия, окруженных тека-оболочкой и заполненных эозинофильной фолликулярной жидкостью. В отдельных случаях в полости фолликулярных кист наблюдаются клетки лимфоцитарного и макрофагального происхождения.

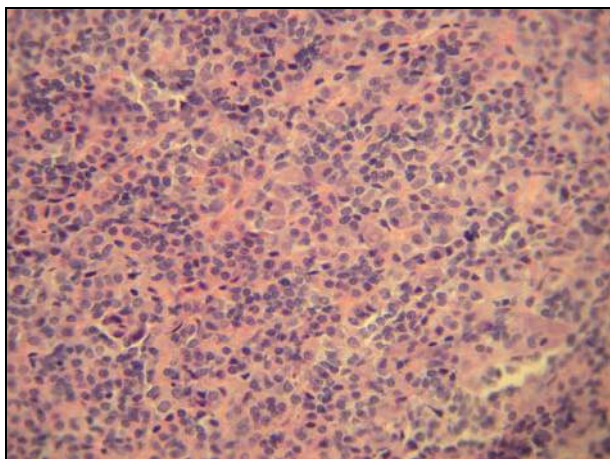


Рис. 1. ХЭТ с преимущественным поражением почечной паренхимы. 30-е сут. Аденогипофиз. Преобладание базофилов с пикнотическими ядрами. Окр. гематоксилином и эозином, ув.  $\times 120$

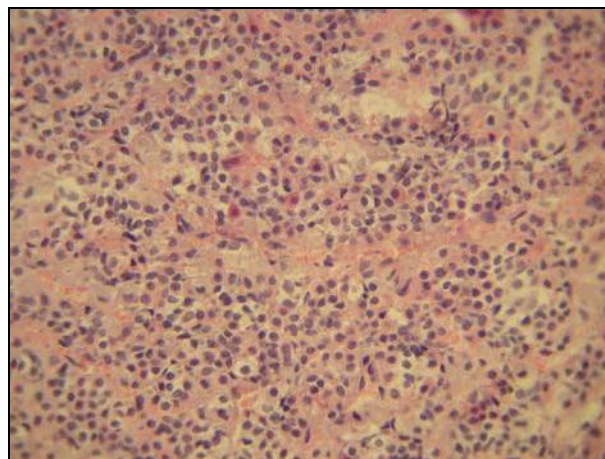


Рис. 2. ХЭТ с преимущественным поражением почечной паренхимы. 90-е сут. Аденогипофиз. Периваскулярный отек, выраженные стромально-сосудистые изменения. Окр. гематоксилином и эозином, ув.  $\times 120$

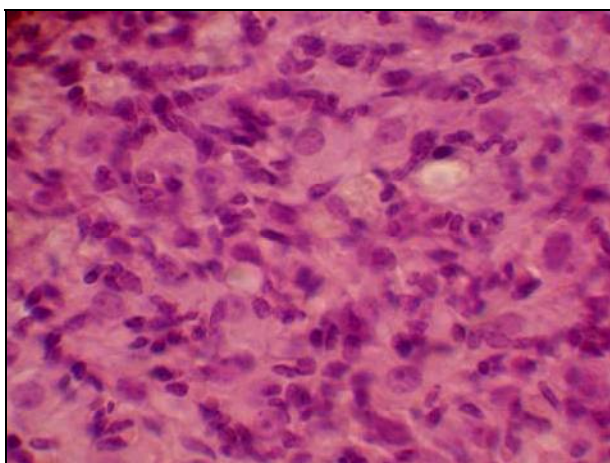


Рис. 3. ХЭТ с преимущественным поражением почечной паренхимы. 30-е сут. Коровое вещество яичника. Проплиферация клеток тека-оболочки и лютеиновых элементов. Окр. гематоксилином и эозином, ув.  $\times 120$

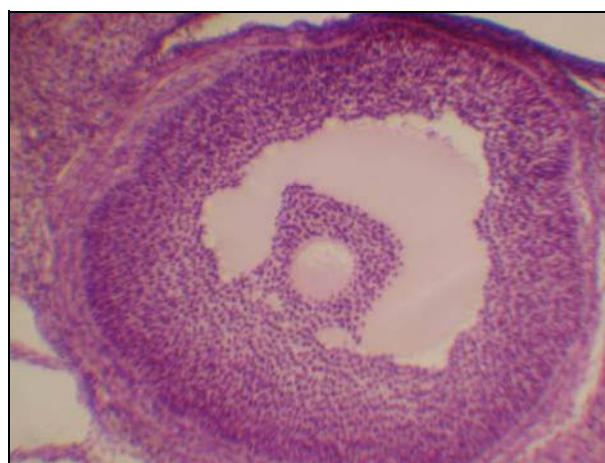


Рис. 4. ХЭТ с преимущественным поражением почечной паренхимы. 90-е сут. Яичник. Проплиферация клеток гранулезы. Окр. гематоксилином и эозином, ув.  $\times 40$

Также отмечаются периваскулярные диапедезные кровоизлияния в паренхиму яичника, активное разрастание паренхиматозных элементов, представленных эпителиальными и соединительнотканными (текальными) элементами.

На 90-е сут. эксперимента более выраженные изменения наблюдались в корковом веществе яичника, нарастала гиперемия сосудов стромы. Примордиальные фолликулы единичны. Вторичные фолликулы подвержены дегенеративным изменениям, выраженным в редукции первичного ооцита, по-прежнему находящегося на яйценосном бугорке. Увеличено количество фолликулярной жидкости по сравнению с контрольной группой животных. Клетки гранулезы активно пролиферовали, что подтверждается их несколько хаотичным расположением с увеличением толщины слоя фолликулярных клеток (рис. 4).

Фолликулы, подвергшиеся атрезии, в большинстве случаев характеризовались активной

пролиферацией клеток гранулезы и текальных элементов, увеличением содержания липидов в лютеиновых клетках. Кроме этого, наблюдались диапедезные кровоизлияния в полость атретических фолликулов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что морфологические изменения, возникающие в эндокринной системе при хронической эндогенной интоксикации, носят комплексный характер и затрагивают как периферические, так и центральные органы. Сопоставление морфологических изменений в аденогипофизе и яичниках с длительностью ХЭТ свидетельствуют о нарастании патологического процесса в зависимости от срока эксперимента, с формированием максимальных изменений к 60-м суткам. При этом тканевая перестройка аденогипофиза осуществляется преимущественно за счет стромально-сосу-

дистого компонента, в то время как в формировании изменений в яичниках ведущими являются фибропластические процессы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ветров В. В. // Эфферент. терапия. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 4–9.
2. Калашникова С. А., Полякова Л. В., Кузнецов И. М. и др. // Бюлл. Волгоградского научного центра РАМН. – 2007. – № 1. – С. 16–18.

3. Курляндский Б. А., Филлов В. А. Общая токсикология. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.

4. Новочадов В. В. // Морфология процессов индивидуального развития, адаптации и компенсации: Труды ВолГМУ. – Т. 62, вып. 1. – Волгоград, 2005. – С. 49–52.

5. Andonegui G., Goyert S. M., Kubes P. // J. Immunol. – 2002. – Vol. 169, №4. – P. 2111–2119.

6. Fitzgerald S. M., Chi D. S., Hall H. K., et al. // J. Interferon Cytokine Res. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 57–65.

УДК 616.89-008.441.13:616.233-092.4

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ В БРОНХАХ РАСТУЩИХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛИЗМА

М. Р. Иванова

*Кафедра патологической анатомии ВолГМУ,  
Волгоградский научный центр РАМН и АВО*

В настоящее время растет потребление алкоголя среди подрастающего поколения [6]. Считается, что возраст начала потребления алкоголя определяет злокачественность течения раннего алкоголизма. Однако существует мнение, что нет никаких оснований считать подростковый возраст решающим фактором быстрой хронизации алкоголизма [3]. При длительном употреблении алкоголя повреждаются различные органы иммунной системы [7]. Изменение защитных сил организма проявляется нарушением как неспецифической резистентности, так и иммунной реактивности [1, 2, 7].

Алкоголь и его метаболиты, обладая иммунодепрессивным действием, способствуют развитию пусковых механизмов проявления острого респираторного дистресс-синдрома. При этом уменьшается концентрация глутатиона – основного антиоксиданта, выстилающего полость альвеол, что, в свою очередь, приводит к хроническому оксидантному стрессу, который снижает клеточные функции и увеличивает восприимчивость легких к различным заболеваниям [8, 10]. Однако изменения в БАЛТ, возникающие под действием алкоголя и других токсических веществ, остаются малоизученными и касаются в основном взрослого организма [4].

#### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить морфологические изменения в лимфоидной ткани мелких бронхов неполовозрелых растущих крыс в условиях длительной этаноловой интоксикации.

#### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено на 8 беспородных белых крысах обоего пола. Животные были разделены на 2 группы. 1-я группа (4 зверь-

ка) – контрольные крысы в возрасте 45 суток, 2-я группа (4 грызуна) – крысы в исходном возрасте 30 суток, получавшие 15 %-й раствор этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 15 суток. Данная концентрация этанола является наиболее оптимальной, поскольку при минимальных затратах времени позволяет добиться добровольного потребления животными максимально больших доз алкоголя, при котором он эффективнее всего оказывает токсическое действие на функции органов и систем [5]. Контрольные животные получали свободный доступ к корму и воде. Производили измерение массы тела и легких контрольных и экспериментальных животных. Эвтаназию производили в соответствии с "Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных" под эфирным наркозом. Для микроскопического исследования легкие фиксировали в нейтральном 10 %-м формалине. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по методу ван Гизона. На поперечных срезах бронхов с помощью окулярного микрометра МОВ-1-15× измеряли толщину стенки в местах, где обнаруживались скопления лимфоидной ткани, толщину лимфоидного инфильтрата. Статистическую обработку данных производили с использованием программы "Excel".

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении массы тела и массы легких животных, подвергнутых принудительной алкоголизации в течение 15 суток с контролем, значимых различий не обнаружено. Однако отмечается увеличение относительной массы легких на 9,2 % ( $p > 0,05$ ), которая составляет  $(10,7 \pm 0,2)$  мг/г (см. табл.).