

## Структурні зміни в серці, легенях та нирках при перитоніті у тварин із метаболічним синдромом

**Мета роботи:** встановити особливості морфологічних змін внутрішніх органів при метаболічному синдромі на фоні перитоніту в експерименті.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено на 16 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях. Гострий поширений перитоніт моделювали шляхом введення 10 % профільтрованої калової суспензії у черевну порожнину в дозі 0,5 мл на 100 г маси тварини за Лазаренком В. А. і співавт. (2008). Самців щурів контрольної групи годували звичайною дієтою. Щурів-самців основної групи (n=8) годували дієтою з високим вмістом жиру (понад 60 % енергії від жирів) впродовж 16 тижнів. Гістологічні зрізи готували на роторному мікротомі Amos AMR-400 товщиною 3–5 мкм (не менше двох зрізів на кожне гістологічне скло), забарвлювали гематоксиліном та еозином. Проводили дослідження та фотореєстрацію препаратів за допомогою мікроскопа Eclipse Si-E (Японія) з цифровою фотокамерою Sigeta МЗСМOS 14000 при різних збільшеннях x100, x200, x400.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У тварин із метаболічним синдромом при моделюванні перитоніту в ранні періоди візуалізувалися виражені (прогресуючі та наростаючі) структурні зміни у міокарді та легенях, які проявляються дистрофічними, дистрофічно-некротичними змінами, запальною інфільтрацією стромы та гострими прогресуючими розладами кровообігу порівняно із тваринами без метаболічного синдрому. Менш вразливими у наших дослідженнях виявились нирки тварин, структурні прояви в яких аналогічні як у тварин без метаболічного синдрому.

**Ключові слова:** перитоніт; метаболічний синдром; серце; легені; нирки.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Перитоніт, або запалення очеревини, – це гостра невідкладна хірургічна патологія, що є значною причиною захворюваності та смертності в діапазоні від 10 до 60 % у хірургічних умовах [5]. Метаболічний синдром (МС) – епідемія, що швидко зростає у всьому світі і тісно пов'язана з хворобливими станами, включно діабет, серцево-судинні та респіраторні захворювання, а також є одним з основних факторів ризику, що є причиною смертності у всьому світі [6].

Метаболічний синдром асоціюється зі станом хронічного запалення, про що свідчить підвищення рівня білків гострої фази та прозапальних медіаторів у хворих на МС порівняно з худими людьми [4]. В експериментальних тварин МС та його запальний фенотип посилюють тяжкість захворювання у хронічних та гострих запальних моделях. Зокрема, в роботах інших дослідників [8] МС у мишей асоціюється з посиленням запалення на тлі панкреатиту, перитоніту та ендотоксикозу.

Дослідження, проведені у тяжкохворих пацієнтів із такими станами, як септичний шок та синдром гострого респіраторного дистресу, повідомляють про зниження смертності у пацієнтів із надмірною масою тіла та/або ожирінням, відоме як “парадокс ожиріння” [7].

Суперечливість цих фактів спонукає до продовження вивчення особливостей метаболічних порушень при перитоніті на тлі метаболічного синдрому (ожирінні).

**Мета роботи:** встановити особливості морфологічних змін внутрішніх органів при метаболічному синдромі на тлі перитоніту в експерименті.

**Матеріали і методи.** Дослідження проведено на 16 статевозрілих нелінійних білих щурах-самцях, які утримувались в умовах природної зміни режиму освітлення, температури та вологості повітря за стандартами віварію зі збереженням вільного доступу до їжі та води впродовж нічного періоду часу. Тварин було поділено на групи:

- щури зі змодельованим гострим поширеним перитонітом на тлі ожиріння (n=8);
- щури зі змодельованим гострим поширеним перитонітом (контрольна група) (n=8);

Гострий поширений перитоніт моделювали шляхом введення 10 % профільтрованої калової суспензії у черевну порожнину в дозі 0,5 мл на 100 г маси тварини за Лазаренком В. А. та співавт. (2008) [1]. Калову суспензію отримували змішуючи ізотонічний розчин і вміст сліпої кишки трьох інтактних тварин та двічі фільтруючи її через подвійний шар марлі. Калову суспензію вводили не пізніше ніж через 20 хвилин від моменту її приготування. З метою запобігання ушкодженню внутрішніх органів, тварин тримали у вертикальному положенні, каудальним кінцем догори. Методом пункції вентральної стінки в центрі серединної лінії передньої черевної стінки, направляючи кінець голки почергово у ділянку правого та лівого підребер'я, в праву і ліву здухвинні ділянки, вводили необхідну кількість калової суспензії.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

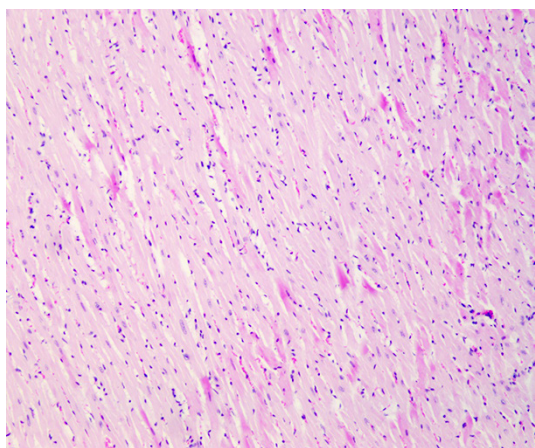
Ця модель за етіологічними чинниками, клінічними проявами і фазністю перебігу близька до аналогічного процесу в людини. Експериментальних тварин виводили з досліду шляхом передозування тіопенталу натрію (з розрахунку 100 мг/кг маси) на першу, третю і п'яту доби від моменту введення калової суспензії. Загиблих тварин вибракували і не брали до уваги під час проведення морфологічного дослідження.

Самців-щурів контрольної групи годували звичайною дієтою. Щурів-самців основної групи (n=8) годували дієтою з високим вмістом жиру (понад 60 % енергії від жирів) впродовж 16 тижнів [3], таким чином моделюючи в них розвиток ожиріння (метаболічного синдрому).

Отриманий матеріал (фрагменти серця, легень, нирок) фіксували в 10 % нейтральному забуференому формаліні згідно із загальноприйнятою методикою. Процесинг тканини здійснювали в гістопроекторі закритого вакуумного типу Logos ONE. Готовий матеріал заливали в парафінові блоки. Гістологічні зрізи готували на роторному мікротомі Amos AMR-400 товщиною 3–5 мкм (не менше двох зрізів на кожне гістологічне скло), забарвлювали гематоксиліном та еозином [2]. Проводили дослідження та фотореєстрацію препаратів за допомогою мікроскопа Eclipse Ci-E (Японія) з цифровою фотокамерою Sigeta M3CMOS 14000 при різних збільшеннях x100, x200, x400.

### Результати досліджень та їх обговорення.

Гістологічна структура міокарда тварин через 1 добу експерименту представлена на рисунку 1.



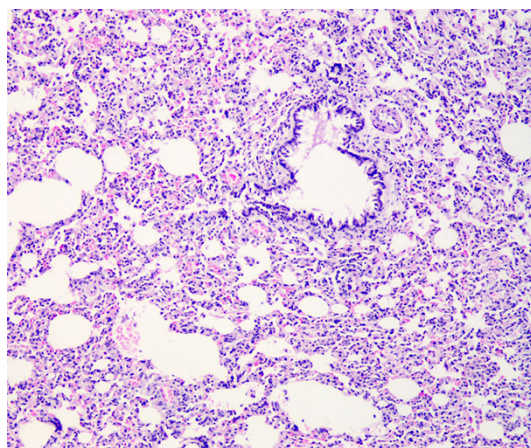
**Рис. 1.** Структура серця тварини при метаболічному синдромі на тлі перитоніту через 1 добу. Незначний перичелюлярний набряк у поєднанні із лімфо-гістіоцитарною інфільтрацією. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

Кровонаповнення судин строми було різко зниженим, проте візуалізувався незначний набряк, який поширювався між кардіоміоцитами. Візуалізували поодинокі еритростази, там же з'являлись поодинокі лімфоцити. Ядра клітин змінювались мало, саркоплазма клітин помірно просвітлювалась. Окремі кардіоміоцити скорочувались, формуючи контрактири. Аналогічні зміни ми спостерігали у наших дослідження при моделюванні перитоніту на інтактних тваринах.

У легенях через 1 добу дослідження збільшувалось кровонаповнення судин дрібного калібру. Судинні прояви супроводжувались ушкодженням ендотеліальних клітин, їх некрозом та злущуванням у просвіті та виходом плазми й еритроцитів у периваскулярний просвіт. В свою чергу, грубі ушкодження ендотелію викликали захисну реакцію – адгезію тромбоцитів. Позасудинні ушкодження супроводжувались еритродіapedезами та наростанням дистрофічних змін в альвеолоцитах. Мала місце виражена дилатація бронхіол із збільшенням секреторної активності епітеліоцитів. Міжальвеолярні перетинки різко потовщувались через виражену клітинну інфільтрацію та прояви гострого запалення. Просвіти ацинусів різко зменшувались, проте не містили ексудату (рис. 2). У тварин без метаболічного синдрому через 1 добу візуалізувалися дещо менші морфологічні прояви.

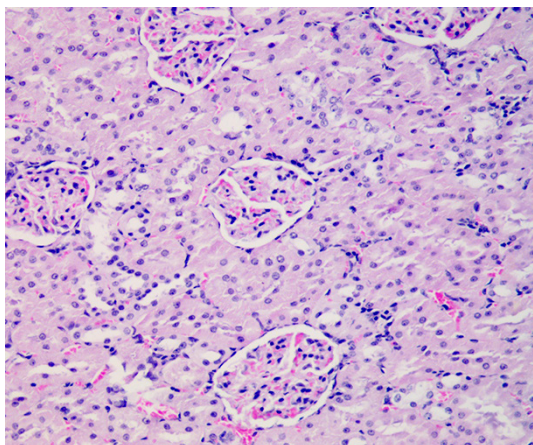
Гістологічне дослідження нирки експериментальних тварин через 1 добу експерименту виявило зниження кровонаповнення кіркового шару.

Розміри клубочків дещо збільшувались, повнокрів'я артеріол помірно зростало. Стінка судин по-



**Рис. 2.** Структура легень тварини при метаболічному синдромі на тлі перитоніту через 1 добу. Розширення та повнокрів'я судин дрібного калібру, різке потовщення міжальвеолярних перетинок, дилатація бронхіол із збільшенням секреторної активності епітеліоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

товщувалась, ендотеліоцити зморщувались. Просвіти капсули незначні. Нефротелій зовнішнього листка капсули дещо сплющувався (рис. 3). У стромі судинна реакція залишалась нерівномірною, судини артеріального русла переважно спазмувались, у венозному руслі помірно зростало повнокрів'я.

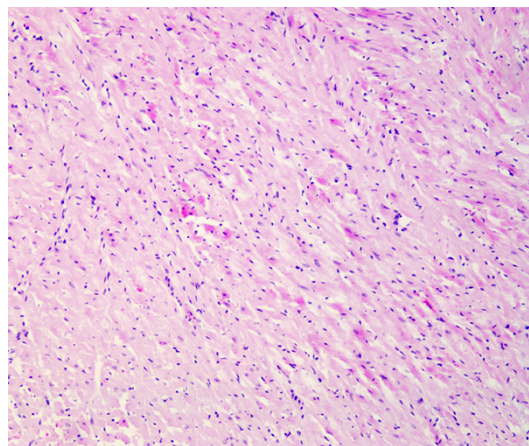


**Рис. 3.** Структура нирки тварини при метаболічному синдромі на тлі перитоніту через 1 добу. Помірне збільшення розмірів судинних клубочків. Дистрофічні зміни епітеліоцитів вивідних каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

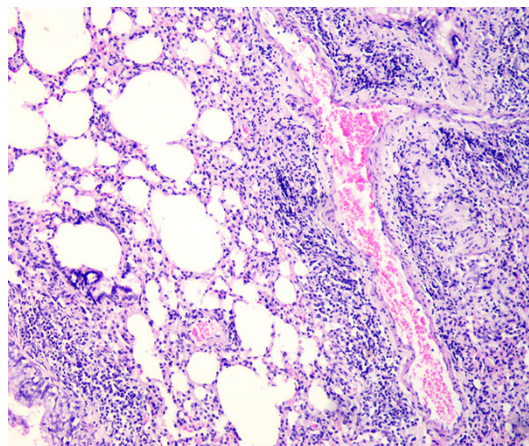
Просвіти вивідних каналців не візуалізувались, нефротелій різко збільшувався у розмірах, наростали прояви білкової гідропічної дистрофії. Міжклітинні контакти частково порушувались. Просвіти судин базальних мембран дещо розширювались, із поодинокими еритродіapedезами. У стромі наростали прояви мукоїдного набряку (рис. 3).

Через 3 доби дослідження міокарда виявило помірне зростання кровонаповнення судин із збільшенням проявів периваскулярного набряку із поширенням його по перицелюлярній стромі. Збільшувалась кількість лімфо- та гістіоцитів. Ядра кардіоміоцитів у більшості перебували у фазі каріопікнозу, значна частина зміщувалась на периферію клітин, цитоплазма різко просвітлювалась, місцями ставала зернистою. Частина кардіоміоцитів змінювала свій хід (рис. 4), кількість контрактур збільшувалась. Такі морфологічні прояви свідчать про глибші деструктивні зміни на кардіоміоцити на тлі метаболічного синдрому.

У легенях візуалізувалося різке збільшення запальної інфільтрації із формуванням вогнищевих лейкоцитарних інфільтратів у стромі. Кровонаповнення судин середнього калібру збільшувалося (рис. 5), формувались дистелектази. Епітеліоцити ацинусів зазнавали дистрофічних змін через го-



**Рис. 4.** Структура серця тварини при метаболічному синдромі на тлі перитоніту через 3 доби. Просвітлення цитоплазми, частина кардіоміоцитів змінювала свій хід. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

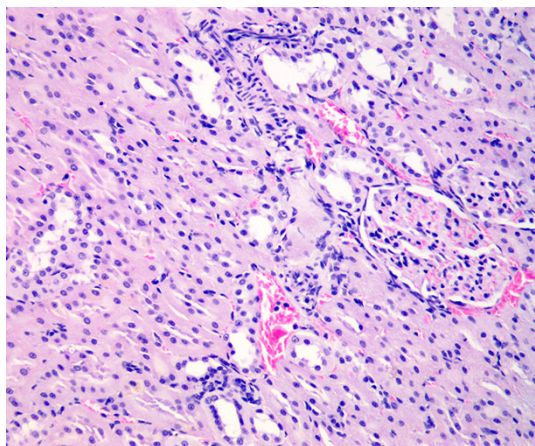


**Рис. 5.** Структура легень тварини при метаболічному синдромі на фоні перитоніту через 3 доби. Вогнищеві лейкоцитарні інфільтрати, дистелектази, повнокрів'я судин середнього калібру. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

стрі розлади кровообігу. Просвіти окремих частково розширювались, проте не містили ексудату. Стінки бронхіол залишалися дилатованими, епітелій із підвищеною секреторною активністю. Клітинна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація як у перибронхіолярній стромі, так і в периваскулярній стромі зростала. Значне збільшення запальної інфільтрації стромі легень порівняно із тваринами без метаболічного синдрому свідчить про зростання інтоксикаційного синдрому.

Гістологічне дослідження нирки експериментальних тварин через 3 доби виявило наростання ішемічних змін кіркового шару. Розміри клубочків дещо збільшувались через помірно повнокрів'я артеріол (рис. 6). Стінка артеріол клубочка потовщувалась,

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



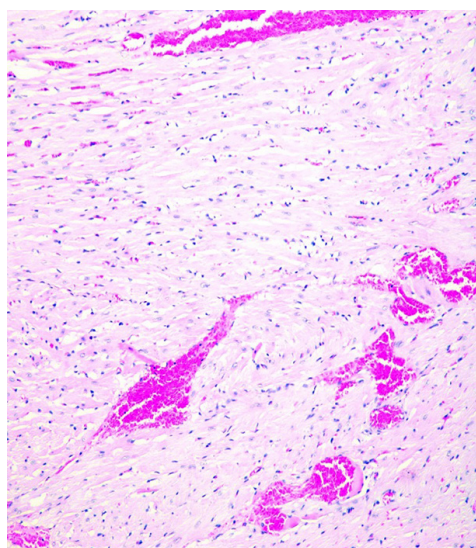
**Рис. 6.** Структура нирки тварини при метаболічному синдромі на фоні перитоніту через 3 доби. Дистрофічно-некротичні зміни епітеліоцитів вивідних каналців. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$ .

лась, ендотеліоцити різко пошкоджувались, їх ядра практично не візуалізувались. Просвіти капсули різко звужувались. Нефротелій зовнішнього листка капсули залишався сплющеним. В стромі нирки судини артеріального русла спазмовані, венозного – розширювались, ставали повнокровними. Просвіти вивідних каналців практично не візуалізувались через значне збільшення розмірів нефротелію. В епітеліоцитах каналців різко зростали прояви білкової дистрофії, збільшувалась кількість без'ядерних клітин, що свідчило про некротичні зміни.

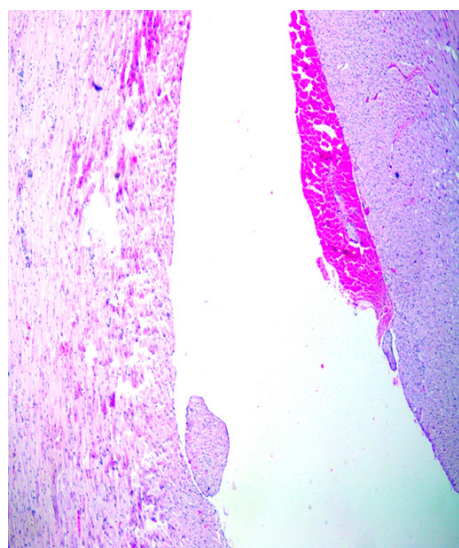
Міжклітинні контакти порушувались у значній кількості клітин. Просвіти судин базальних мембран залишались ледь помітними, із поодинокими еритродіapedезами. В стромі наростали прояви мукоїдного набряку (рис. 6). Аналогічні прояви характерні для тварин без метаболічного синдрому.

Через 5 діб дослідження в міокарді візуалізувалось різке розширення судин із формуванням пристінкових тромбів (рис. 7, а) периваскулярними еритродіapedезами. Периваскулярний та перицелюлярний набряк залишались помірними. В перицелюлярній стромі зростала кількість лімфо- та гістіоцитів, із формуванням вогнищевих інфільтратів (рис. 7, б). Частина ядер кардіоміоцитів втрачались, або перебували у фазі каріорексису. У переважаючої частини кардіоміоцитів цитоплазма різко просвітлювалась, переважно в субендокардіальних ділянках зростала кількість контрактур (рис. 7, б). Виразені дистрофічні зміни кардіоміоцитів даних ділянок сприяли формуванню пристінкових тромбів у лівому шлуночку (рис. 7, б). Такі структурні прояви свідчать про глибокі деструктивні зміни міокарда у порівнянні із тваринами без метаболічного синдрому.

В легенях через 5 діб дослідження візуалізувалось збільшення кровонаповнення судин великого калібру (рис. 8) із нагромадженням еритроцитів та формуванням пристінкових тромбів через ушкодження ендотеліального шару, мукоїдного набряку судинної стінки. Периваскулярно формувались

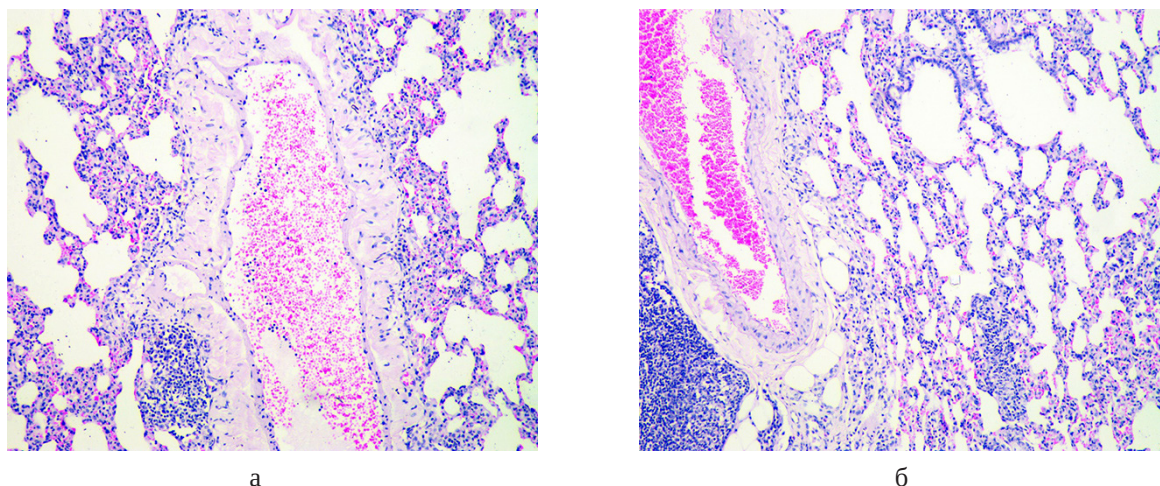


а



б

**Рис. 7.** Структура серця тварини при метаболічному синдромі на фоні перитоніту через 5 діб: а) різке розширення судин із формуванням пристінкових тромбів, просвітлення цитоплазми; б) формування вогнищевих лімфо-гістіоцитарних інфільтратів перицелюлярної стромі, пристінкові тромби у лівому шлуночку. Забарвлення гематоксилином та еозином: а)  $\times 200$ ; б)  $\times 100$ .

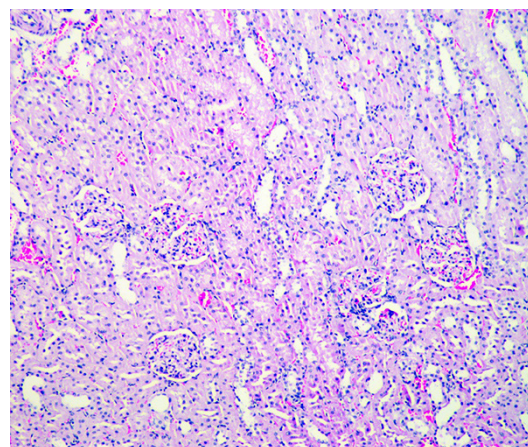


**Рис. 8.** Структура легені тварини при метаболічному синдромі на тлі перитоніту через 5 діб: а) периваскулярні запальні інфільтрати, формування пристінкового тромба, ділянки емфізематозного розширення ацинусів; б) пристінковий тромб у просвіті судини, розриви стінки дрібних бронхіол. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$ .

множинні лейкоцитарні та лімфо-гістіоцитарні інфільтрати. Мала міра виражена дилатація бронхіол із збільшенням секреторної активності епітеліоцитів. В окремих із них візуалізувались розриви стінки (рис. 8, б). Міжальвеолярні перетинки залишались потовщеними через виражену клітинну інфільтрацію та прояви гострого запалення. Просвіти ацинусів залишались незначними, візуалізувались ділянки емфізематозного розширення (рис. 8, а).

Через 5 діб експерименту в кірковому шарі нирки візуалізувалось знижене кровонаповнення судин. Розміри клубочків залишались збільшеними через помірне повнокрів'я артеріол (рис. 9). Стінка артеріол клубочка із проявами мукоїдного набряку дещо потовщена. Значна частина ендотеліоцитів судин не візуалізувались. Просвіти капсули залишались звуженими, ексудат не візуалізувався. Нефротелій зовнішнього листка капсули залишався сплющеним.

У стромі нирки судини артеріального русла залишались переважно спазмованими – у венозному руслі різко збільшувалось повнокрів'я. Просвіти окремих канальців дещо контурувались, проте в більшості вони не візуалізувались через значне збільшення розмірів нефротелію. В епітеліоцитах канальців візуалізувались дистрофічно-некротичні зміни, про що свідчить відсутність ядер та стан цитоплазми. Міжклітинні контакти значної кількості епітеліоцитів були зруйновані. Просвіти судин базальних мембран залишалися ледь помітними, із поодинокими еритродіapedезами. В стромі наростали прояви мукоїдного набряку (рис. 9). Аналогічні зміни ми спостерігали у тварин без метаболічного синдрому.



**Рис. 9.** Структура нирки тварини при метаболічному синдромі на тлі перитоніту через 5 діб. Порушення структури судин клубочків, дистрофічно-некротичні зміни епітелію вивідних канальців. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$ .

**Висновки.** У тварин із метаболічним синдромом при моделюванні перитоніту у ранні періоди візуалізувались виражені (прогресуючі та наростаючі) структурні зміни у міокарді та легенях, які проявляються дистрофічними, дистрофічно-некротичними змінами, запальною інфільтрацією строми та гострими прогресуючими розладами кровообігу порівняно з тваринами без метаболічного синдрому. Менш вразливими у наших дослідженнях виявились нирки тварин, структурні прояви в яких аналогічні як у тварин без метаболічного синдрому.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Экспериментальная модель распространенного калового перитонита / В. А. Лазаренко, В. А. Липатов, Ю. Ю. Блинков, Д. В. Скориков // Человек и его здоровье. – 2008. – № 4. – С. 128–132.
2. Методики морфологічних досліджень : монографія / М. М. Багрій, В. А. Діброва, О. Г. Попадинець, М. І. Грищук ; за ред. М. М. Багрія, В. А. Діброви. – Вінниця : Нова книга, 2016. – 328 с.
3. Моделювання метаболічного синдрому різного генезу в експериментальних тварин : методичні рекомендації / Національна академія медичних наук України. – Харків, 2019. – 38 с.
4. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation / J. Nijhuis, S. S. Rensen, Y. Slaats, F. M. [et al.] // *Obesity*. – 2009. – Vol. 17 (11). – P. 2014–2018.
5. Prasad N. B. G. A study of acute peritonitis: evaluation of its mortality and morbidity / N. B. G. Prasad, K. B. Reddy // *International Surgery Journal*. – 2016. – Vol. 3 (2). – P. 663–668.
6. Samson S. L. Metabolic syndrome / S. L. Samson, A. J. Garber // *Endocrinology and Metabolism Clinics*. – 2014. – Vol. 43 (1). – P. 1–23.
7. The obesity paradox in surgical intensive care patients with peritonitis / S. Utzolino, C. M. Ditzel, P. K. Baier, U. T. Hopt, M. F. Kaffarnik // *Journal of critical care*. – 2014. – Vol. 29 (5). – P. 887–e1.
8. A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis / N. J. Zyromski, A. Mathur, H. A. Pitt [et al.] // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2008. – Vol. 295 (3). – P. 552–558.

### REFERENCES

1. Lazarenko, V.A., Lipatov, V.A., Blinkov, Yu.Yu., & Skorikov, D.V. (2008). Eksperimentalnaya model rasprostranennogo kalovogo peritonita [Experimental model of widespread fecal peritonitis]. *Chelovek i yego zdorove – Man and His Health*, 4, 128-132 [in Russian].
2. Bagrii, M.M., Dibrova, V.A., Popadinets, O.G., & Grishchuk, M.I. (2016). *Metodiki morfologichnikh doslidzhen: monografiya [Methods of morphological research: monograph]*. Vinnytsia: Nova knyha [In Ukrainian].
3. (2019). Modelyuvannya metabolichnoho syndromu riznoho henezu v eksperymentalnykh tvaryn: metodychni rekomendatsiyi [Modeling of metabolic syndrome of different genesis in experimental animals :guidelines]. Kharkiv: Natsionalna Akademiya Medychnykh Nauk Ukrayiny [in Ukrainian].
4. Nijhuis, J., Rensen, S.S., Slaats, Y., Van Dielen, F.M., Buurman, W.A., & Greve, J.W.M. (2009). Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity*, 17(11), 2014-2018.
5. Prasad, N.B.G., & Reddy, K.B. (2016). A study of acute peritonitis: evaluation of its mortality and morbidity. *International Surgery Journal*, 3(2), 663-668.
6. Samson, S.L., & Garber, A.J. (2014). Metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 43(1), 1-23.
7. Utzolino, S., Ditzel, C.M., Baier, P.K., Hopt, U.T., & Kaffarnik, M.F. (2014). The obesity paradox in surgical intensive care patients with peritonitis. *Journal of Critical Care*, 29(5), 887-e1.
8. Zyromski, N.J., Mathur, A., Pitt, H.A., Lu, D., Gripe, J.T., Walker, J.J., ... & Swartz-Basile, D.A. (2008). A murine model of obesity implicates the adipokine milieu in the pathogenesis of severe acute pancreatitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 295(3), 552-558.

Отримано 05.09.2022

Електронна адреса для листування: [datsko@tdmu.edu.ua](mailto:datsko@tdmu.edu.ua)

N. M. MALEVYCH, T. V. DATSKO

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

### STRUCTURAL CHANGES IN THE HEART, LUNGS AND KIDNEYS WITH PERITONITIS IN ANIMALS WITH THE METABOLIC SYNDROME

**The aim of the work:** to establish the peculiarities of morphological changes of internal organs in metabolic syndrome on the background of peritonitis in the experiment.

**Materials and Methods.** The study was conducted on 16 sexually mature non-linear white male rats. Acute widespread peritonitis was modeled by injecting 10 % filtered fecal suspension into the abdominal cavity at a dose of 0.5 ml per 100 g of animal weight according to V. A. Lazarenko and co-authors (2008). Male rats of the control group were fed a normal diet. Base group male rats (n=8) were fed a high-fat diet (over 60 % of energy from fat) for 16 weeks. Histological sections were prepared on an Amos AMR-400 rotary microtome with a thickness of 3-5 μm (at least two sections for each histological slide), stained with hematoxylin and eosin. Research and photo-registration of the preparations was carried out using an Eclipse Ci-E microscope (Japan) with a Sigeta M3CMOS 14000 digital camera at various magnifications x100, x200, x400.

**Results and Discussion.** In animals with metabolic syndrome, after simulating peritonitis in the early periods, pronounced (progressive and increasing) structural changes in the myocardium and lungs were visualized, which are manifested by dystrophic, dystrophic-necrotic changes, inflammatory infiltration of the stroma, and acute progressive circulatory disorders in comparison with animals without metabolic syndrome. In our studies, the kidneys of animals with structural manifestations similar to those of animals without metabolic syndrome turned out to be less vulnerable.

**Key words:** peritonitis; metabolic syndrome; heart; lungs; kidneys.