

УДК 616.381-002-089-092.2

©А. І. Гоженко, О. А. Васильєв, Б. А. Насібуллін
ДП “Український НДІ медицини транспорту МОЗ України”**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНИТІ У ЩУРІВ, КОРЕГОВАНОМУ ПРОМИВАННЯМ ЧЕРЕВНИЙ ПОРОЖНИНИ ФІЗІОЛОГІЧНИМ РОЗЧИНОМ, ЗБАГАЧЕНИМ КСЕНОНОМ**

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПЕРИТОНИТІ У ЩУРІВ, КОРЕГОВАНОМУ ПРОМИВАННЯМ ЧЕРЕВНИЙ ПОРОЖНИНИ ФІЗІОЛОГІЧНИМ РОЗЧИНОМ, ЗБАГАЧЕНИМ КСЕНОНОМ – Автори на 120 білих щурах-самцях аутбредного розведення моделювали каловий перитоніт, який у половини піддослідних тварин корегували регулярним промиванням черевної порожнини фізіологічним розчином, насиченим ксеноном. При цьому досліджували зміни структури печінки, стан її детоксикаційних можливостей, перебіг патологічного процесу, особливості поведінки тварин. Авторами встановлено, що регулярні промивання черевної порожнини фізіологічним розчином, збагаченим ксеноном, в разі зменшує летальність щурів від калового перитоніту, полегшує перебіг процесу (нормалізація поведінки настає в більш ранні терміни спостережень). Відзначається зменшення проявів дистрофічних процесів у тканині печінки, нормалізується кровообіг, збереження детоксикаційної функції печінки, зниження інтенсивності катаболічних реакцій в організмі.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ У КРЫС, КОРРИГИРУЕМОМ ПРОМЫВАНИЕМ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИМ РАСТВОРОМ, ОБОГАЩЕННЫМ КСЕНОНОМ – Авторы на 120 белых крысах-самцах аутбредного разведения моделировали каловый перитонит, который у половины подопытных животных корригировали регулярным промыванием брюшной полости физиологическим раствором, насыщенным ксеноном. При этом исследовали изменения структуры печени, состояние ее детоксикационных возможностей, течение патологического процесса, особенности поведения животных. Авторами установлено, что регулярные промывания брюшной полости физиологическим раствором, обогащенным ксеноном, в разы уменьшает летальность крыс от калового перитонита, облегчает течение процесса (нормализация поведения наступает в более ранние сроки наблюдений). Отмечается уменьшение проявлений дистрофических процессов в ткани печени, нормализуется кровообращение, сохранение детоксикационной функции печени, снижение интенсивности катаболических реакций в организме.

FEATURES OF CHANGES IN STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE RATS' LIVER UNDER EXPERIMENTAL PERITONITIS, CORRECTABLE BY WASHING OF THE PERITONEAL CAVITY WITH XENON ENRICHED PHYSIOLOGICAL SOLUTION – The authors simulated fecal peritonitis on 120 white outbred dilution male rats, which was corrected in the half of experimental animals by regular washing of the peritoneal cavity with xenon enriched physiological solution. In addition, the changes in the liver structure, a condition of its detoxification capabilities, the pathologic process and particularities in behavior of animals were investigated. The authors observed that regular washing of the peritoneal cavity with xenon enriched physiological solution reduces manifold rats' fatal cases from fecal peritonitis and facilitates the process (behaviour normalization occurs on earlier periods of observation). The decrease of the demonstration of dystrophic processes in the liver tissue, blood circulation normalization, liver detoxification function maintaining, reducing of the intensity of catabolic reactions in the body were registered.

Ключові слова: перитоніт, ксенон, структурна організація печінкової тканини, детоксикація.

Ключевые слова: перитонит, ксенон, структурная организация печеночной ткани, детоксикация.

Key words: peritonitis, xenon, structural organization of the liver tissue, detoxification.

ВСТУП Запалення очеревини – досить розповсюджений патологічний процес, який супроводжується пошкодженням різного генезу органів черевної порожнини. Тяжкість цієї патології підтверджує висока летальність при цьому процесі – від 5 до 30 % хворих [2, 3], а якщо перитоніт розлитий – до 70 % [2, 4]. З точки зору патофізіології, перитоніт – це патологічний процес, який порушує діяльність усіх органів та систем організму, виникаючи у відповідь на пошкодження очеревини [2, 3, 5]. У формуванні та перебігу перитоніту включені багаточисельні фізіологічні та метаболічні механізми детоксикації. Однак незважаючи на складність патогенезу перитоніту, підходи до його лікування досить однообразні. Вони включають евакуацію ексудату, знищення джерела запалення, очищення черевної порожнини. При цьому дуже мало уваги приділяється стану детоксикаційних механізмів і головного органа детоксикації – печінки. Виходячи з вищезгаданого, метою роботи стало дослідження структурно-функціональних змін печінки у щурів із моделлю калового перитоніту та можливість їх корекції промиванням черевної порожнини фізіологічним розчином, збагаченим ксеноном.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Матеріалом роботи були дані, отримані при дослідженні 120 щурів лінії Вістар аутбредного розведення масою 180–200 г. Відповідно до завдань роботи, вони були ранжовані на 2 групи: перша група – 60 тварин, яким відтворювали каловий перитоніт та спостерігали його в умовах некорегovanого перебігу, друга група – 60 тварин, у яких відтворений каловий перитоніт корегували внутрішнім промиванням черевної порожнини фізіологічним розчином, збагаченим ксеноном. Контролем були літературні дані про структурно-функціональний стан печінки здорових щурів.

Каловий перитоніт викликали розсіченням товстої кишки у щурів. Для цього під нембуталовим наркозом вскривали передню черевну стінку щурів та на сліпий або сигмоподібній кишці робили поздовжній розріз 0,5–0,8 см завдовжки. Черевну порожнину зашивали наглухо, операційну рану обробляли розчином брильянтового зеленого. Промивання черевної порожнини здійснювали введенням до іліцекального рогу 20 мл фізіологічного розчину, збагаченого ксеноном, через 1 хв рідину відкачували. За одну процедуру робили 2–3 таких маніпуляції. Перше промивання проводили в першу добу експерименту, а потім через добу. Загальна тривалість експерименту складала 7 діб. Після завершення експерименту тварин виводили з досліду декапітацією під легким

ефірним наркозом. Черевну порожнину вскривали, візуально оцінювали стан внутрішніх органів, забирали частину печінки об'ємом до 1 см³. Забирали також до 5 мл крові. Упродовж експерименту спостерігали за змінами зовнішнього вигляду тварин, їх рухами у клітці, активністю харчування та вживання води. Отриману частину печінки фіксували в 4 % розчині параформальдегіду, потім проводили крізь спирти зростаючої концентрації та заливали в целоїдин. З отриманих блоків виготовляли зрізи 7 мкм завтовшки, які фарбували гематоксиліноми та еозином. Отримані гістологічні препарати досліджували в оптичному мікроскопі для оцінки структурних змін. В отриманій при декапітації крові визначали біохімічними засобами вміст білірубину та його фракцій, вміст сечовини та креатиніну, вміст молекул середньої маси (МСМ₂₅₄; МСМ₂₈₀), активність АлАТ та АсАТ. За цими показниками оцінювали детоксикаційну активність печінки. Реакції здійснювали за методиками відповідно до посібника [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перш за все слід відмітити, що відтворення калового перитоніту супроводжувалось високою летальністю піддосвідних щурів. Першу добу після відтворення перитоніту переживало 49,9 % прооперованих щурів, третю добу – 33,3 % прооперованих щурів, а завершення експерименту (7 діб) – 8,3 % первісно прооперованих щурів. Спостереження за щурами упродовж експерименту встановили, що щури, які пережили першу добу експерименту, були в'ялі, адинамічні, живіт у них піддутий, шерсть скуповджена, очі каламутні, їжу та воду не вживають. При розтині в черевній порожнині невелика кількість рідини, пласти фібрину, печінка бліда, поверхня каламутна. Через 3 доби після операції щури здійснюють обережну рухливість, шерсть охайна, очі ясні, живіт не піддутий, випорожнення наявне, вживання їжі та води є, але обмежений. У черевній порожнині невелика кількість рідини, очеревина тьмяна, печінка темно-багрового кольору, поверхня гладенька, тканина печінки в'яла. Наприкінці експерименту тварини рухливі, активні, живіт звичайного вигляду, шерсть охайна, споживання їжі, води, дефекація звичайні. Очеревина блискуча, на поверхні кишечника невеликі грудки фібрину, печінка гладенька, червоно-коричневого кольору, досить пружна.

При мікроскопічному дослідженні звертає увагу різкий спазм центральної вени та судин триади. Часткова організація печінки збережена, але розташування гепатоцитів у балках може бути визначено тільки базпосередньо біля центральної вени, на відстані від неї гепатоцити розташовані безсистемно. Самі гепатоцити середніх розмірів, цитоплазма грудчаста, каламутна. Ядра середніх розмірів із концентрацією хроматину під каріолею. Зустрічаються групи гепатоцитів з вакуолями у цитоплазмі та пікнотичними ядрами. Таких більше у тварин, які загинули.

Дослідження печінки щурів, які пережили 3 доби після відтворення перитоніту, встановили, що центральна вена розширена, в деяких часточках до стану лакун, заповненої кров'ю, судини триад теж різко розширені. Гепатоцити розташовані досить упорядковано в балках. Розміри гепатоцитів дещо збільшені, ядра

частково збільшені, хроматин розташований досить рівномірно. Цитоплазма гепатоцитів слабобазофільна, гомогенна, в ній зустрічаються вакуолі. Кількість та розмір вакуолей різні в різних гепатоцитах. Міжбалкові простори поширені, клітини Купфера з овальними набряклими ядрами (рис. 1).

На 7 добу експерименту мікроскопічні дослідження встановили, що частковість структури печінки збережена. Судини триад розширені, розширена також центральна вена, але розширення до стану лакун не визначається. Гепатоцити помірних розмірів, зібрані в балки. Межа гепатоцитів чітка, цитоплазма гомогенна, слабобазофільна. В значній кількості гепатоцитів знаходяться невеликі вакуолі. Ядра гепатоцитів середніх розмірів із глибокато-волокнутистим малюнком хроматину. Міжбалкові простори поширені, клітини Купфера з плоскими ядрами.

Як бачимо з таблиці 1, у першу добу виникнення калового перитоніту супроводжується різким зниженням активності ферментів переамінування – АсАТ та АлАТ, це відбувається на тлі спазму судин печінки. Отже, можливо говорити не тільки про дезактивацію детоксикаційної функції печінки, але й про зменшення постачання енергосубстратів клітинам печінки. Разом з тим, спостерігається збільшення вмісту загального білірубину та зменшення прямого білірубину в сироватці крові, це свідчить про пригнічення процесів жовчоутворення та детоксикації у печінці. Також ми маємо підвищення вмісту сечовини майже втричі, це свідчить про посилення катаболізму білкових та нуклеїнових молекул. Разом з тим, вміст креатиніну залишається близьким до норми, що свідчить про збереження енергозабезпечення м'язових тканин на рівні, близькому до оптимального, мабуть за рахунок зменшення рухової активності. Наявність ендогенної інтоксикації, як наслідок катаболізму білкових структур на 1 добу перитоніту, засвідчує збільшення вмісту молекул середньої маси в сироватці крові.

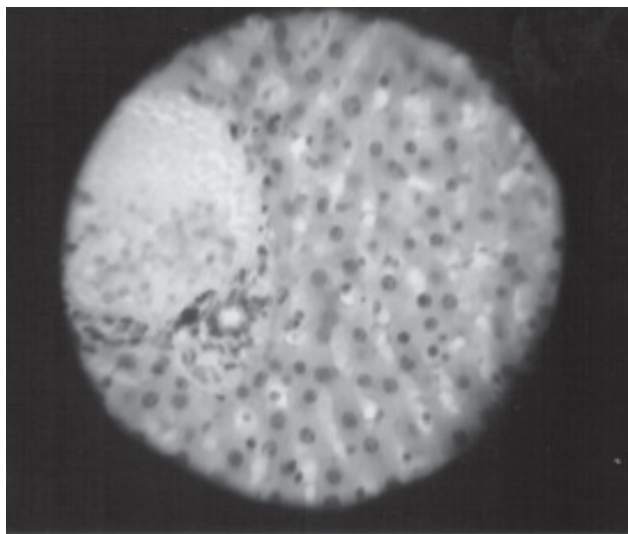


Рис. 1. Печінка щура з каловим перитонітом. 3 доба спостережень. Різне розширення центральної вени, досить неупорядковане розташування гепатоцитів. Вакуолі. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 10\times 40$.

Таблиця 1. Динаміка показників стану функції печінки у щурів з експериментальним каловим перитонітом при корекції їх стану розчином, збагаченим ксеноном

Показник	Термін							
	Контроль	3 доба досліджу		3 доба досліджу		7 доба досліджу		
		перитоніт	перитоніт + Хе	перитоніт	перитоніт + Хе	перитоніт	перитоніт + Хе	
АлАТ	133,09±4,68	52,72±4,9	87,47±5,31	65,43±5,2	80,17±6,5	85,72±7,1	116,73±8,0	
АсАТ	278,84±6,57	145,51±12,3	202,1±17,3	146,95±17,8	248,6±11,78	120,0±9,3	281,4±27,3	
Білірубін	загальний	5,79±0,81	7,64±0,80	6,3±0,11	6,42±0,71	9,28±0,71	7,09±0,11	4,93±0,27
	прямий	1,98±0,32	1,34±0,2	1,68±0,20	1,67±0,11	1,35±0,21	1,23±0,19	1,33±0,14
Сечовина, ммоль/л	2,8±0,27	9,0±1,0	5,69±0,43	6,84±0,43	4,79±0,37	6,21±0,31	4,74±0,29	
Креатинін, ммоль/л	47,80±0,63	47,20±3,8	72,68±6,33	53,3±1,3	69,85±5,47	60,42±4,3	57,49±3,1	
МСМ ₂₅₄	0,34±0,02	0,41±0,03	0,248±0,03	0,5±0,05	0,24±0,05	0,46±0,07	0,254±0,03	
МСМ ₂₈₀	0,22±0,01	0,38±0,02	0,175±0,01	0,44±0,02	0,20±0,03	0,36±0,03	0,217±0,01	

У подальші терміни спостереження (3 та 7 доби експерименту) показники детоксикаційної активності печінки недостовірно коливаються з тенденцією до покращення, але на наш погляд, це не дуже впливає на стан експериментальних тварин.

Спостереження за тваринами, у яких розвиток калового перитоніту поєднувався з промиванням черевної порожнини фізіологічним розчином, збагаченим ксеноном, визначило зміни в перебігу патологічного процесу. По-перше, мало місце різке зменшення летальності. В першу добу експерименту померло близько 10 % щурів, задієних у досліді. У наступні терміни досліджу летальності серед піддослідних тварин не спостерігалось. Відрізнялась і їхня поведінка. Після завершення першої доби досліджу тварини були дещо в'ялі, відмовлялись від їжі та води, рухались вони дуже обережно, живіт у них дещо піддутий, шерсть скуйовджена. У подальші терміни спостереження тварини були жваві, рухались активно, шерсть охайна, вживання їжі та води активне.

Візуальне дослідження стану органів черевної порожнини тварин цієї групи встановило, що через добу перфорація у більшості тварин підпаяна до черевної стінки, кишечник здутий, поверхня очеревини тьмяна, в черевній порожнині деяка кількість фібринового випоту. На третю добу місце фіксації перфорованої кишки оточено спайками, поверхня очеревини блискуча, рідина в порожнині живота не у всіх тварин. На 7 добу, окрім частини кишечника, спаяного з черевною стінкою, зовнішній вигляд очеревини та органів черевної порожнини не відрізняється від норми.

Мікроскопічне дослідження печінки щурів, яким здійснювали промивання черевної порожнини фізіологічним розчином, збагаченим ксеноном, на тлі калового перитоніту встановили, що часточкова організація печінки збережена, судини триад та центральна вена помірного кровонаповнення. Гепатоцити середніх розмірів, розташовані щільно, але досить безсистемно. Міжбалкові простори поширені, клітини Купфера з округлими ядрами. Гепатоцити мають гомогенну слабобоеозинофільну цитоплазму, в деяких гепатоцитах спостерігаються вакуолі різних розмірів. Ядра гепатоцитів середніх розмірів із збільшеною концентрацією хроматину під оболонкою, тобто мають місце ознаки білкової дистрофії. Через 3 доби структурно-функціональна характеристика печінки подібна до тої, яку спостерігають на першу добу, але візуальна кількість гепатоцитів з вакуолями зменшена, крім того вакуолі досить дрібного розміру. Навколо деяких триад скупчення лімфоїдних елементів (рис. 2).

Через сім діб експерименту мікроскопічне дослідження встановило, що часточкова організація печінки збережена, центральна вена та судини триад помірного кровонаповнення. Гепатоцити упорядковані в балках, цитоплазма їх гомогенна слабобазофільна. Ядра середніх розмірів помірного зафарбовування. В окремих гепатоцитах – білкові включення. Міжбалкові простори щільні, клітини Купфера плоскі, тобто мають місце остаточні прояви білкової дистрофії.

Зміни біохімічних показників функціонального стану печінки відображені в таблиці 1. Як бачимо у таблиці, зміни показників функціональної активності печінки при обробці черевної порожнини розчином, збагаченим ксеноном, були менш значущі, ніж при самостійному розвитку перитоніту. На першу добу експерименту активність АлАТ знижувалась, але до 7 доби експерименту вона майже нормалізувалась. Активність АсАТ упродовж усього експерименту залишалась близькою до норми, тобто субстратного дефіциту для забезпечення енергоутворення, при застосуванні ксенону, в тканині печінки не спостерігалось. На відміну від випадків самостійного перитоніту вміст загального білірубину в сироватці крові збільшувався тільки на 3 добу експерименту, в інші терміни він був близький до норми. Що стосується прямого білірубину, то у щурів

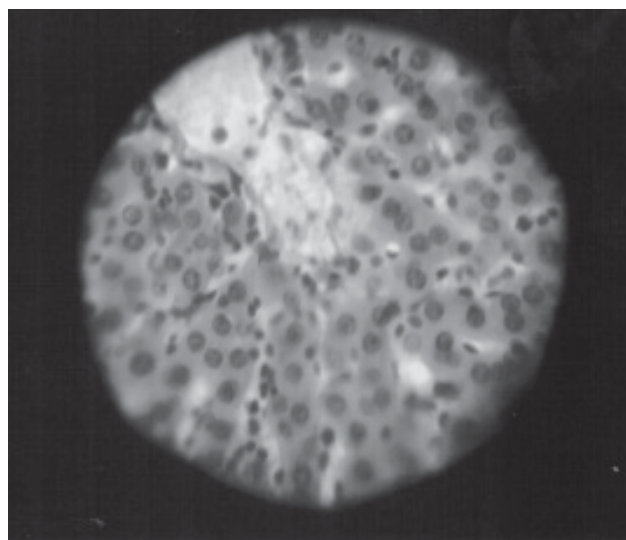


Рис. 2. Печінка щура з перитонітом, корегованим промиванням очеревини фізіологічним розчином, збагаченим ксеноном. 3 доба досліджу. Помірне кровонаповнення центральної вени. Збільшення розмірів ядер гепатоцитів, поодинокі вакуолі. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 400$.

з цієї групи вміст його в сироватці упродовж усього експерименту був нижче норми. Вміст сечовини підвищувався упродовж експерименту, але це підвищення було майже вдвічі меншим, ніж у щурів із самостійним перитонітом. Оскільки сечовина утворюється під час катаболізму білкових молекул, можна вважати, що застосування ксенону зменшує активність цих процесів у піддослідних щурів. Вміст креатиніну – основного енергосубстрату м'язової тканини, був вищим, ніж у контролі, тобто ксенон гальмував м'язову активність, що покращувало картину загального енергоутворення в організмі піддослідних щурів. У цілому можна стверджувати, що застосування ксенону зберігало детоксикаційну функцію печінки, про це свідчить деяке зниження вмісту молекул середньої маси у щурів, яким застосовували ксенон.

Таким чином, результати наших досліджень встановили, що застосування ксенону, як корегуючого засобу поліорганної патології при перитоніті, збільшує виживання піддослідних тварин. Це зумовлено зменшенням дистрофічних змін у печінці й збереженням її детоксикаційної функції. Водночас мають місце оз-

наки зменшення активності катаболічних процесів в організмі та м'язової енергопотреби, що вочевидь, сприяє зменшенню токсичного навантаження на печінку і збереженню її функції.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Посібник з методів досліджень природних та преформованих засобів, експериментальні та доклінічні дослідження / Н. С. Алексеєнко, О. С. Павлова, Б. А. Насибуллін, А. С. Ручкіна. – Одеса, 2002. – 120 с.
2. Бондарев В. И. Разработка объективных критериев оценки тяжести острого перитонита и методов его патогенетической коррекции : автореф. дисс... на соискании уч. степени д. мед. наук / В. И. Бондарев. – Краснодар, 1986. – 360 с.
3. Сочетанное применение динамической лапароскопии и фракционного диализа в раннем послеоперационном периоде у больных с распространенным перитонитом / А. В. Голиков [и др.] // Актуальные вопросы хирургической гастроэнтерологии : мат. к научной конференции. – Курск, 1989. – С. 135–136.
4. Селективные гемосорбенты / В. Д. Горчаков [и др.]. – Москва : Медицина, 1989. – 224 с.
5. Перитонит / В. К. Гостищев [и соавт.]. – Москва : Медицина, 1992. – 224 с.

Отримано 19.09.14