

М.М. Якубовский,  
В.Н. Олейник,  
А.А. Пейтлюк,  
Л.М. Голубь,  
В.В. Ясько

Винницкий государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ РАДИАЦИИ И ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ НИТРОЗОАМИНОВ

### Ключевые слова

X-irradiation  
Precursors NDMA  
Liver  
Dysplasia

### Резюме

Structural changes of liver in conditions of isolated or complex effect of fractional X-irradiation and precursors NDMA were studied. It was shown that X-irradiation induces development of radiogene hepatitis and neoplastic transformation (dysplasia of hepatocytes and proliferation of cholecapillares). Precursor's NDMA induce less degenerative changes, and similar preneoplastic. Combination these factors causes increase pathologic processes in the liver.

### Введение

Высокая чувствительность печени к воздействию ионизирующего излучения и химических факторов описана достаточно подробно. Среди наиболее опасных последствий воздействия этих агентов известно развитие радиационного гепатита и активация канцерогенных процессов, которая в печени проявляется в виде дисплазии гепатоцитов и пролиферации эпителия желчевыводящих протоков [Джаналиев с соавт., 1990; Серов, Бекетова, 1990]. В то же время комбинированным радиационно-химическим поражениям печени, несмотря на существующее сочетание повышенного естественного радиационного фона и значительного уровня загрязненности ксенобиотиками окружающей среды, посвящен значительно меньший объем исследований [Галенко, 1994; Галенко, Недопитанська, 1995; Watanabe, Ito, 1986].

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей морфогенеза повреждений печени, возникающих при комбинированном воздействии фракционированного рентгеновского облучения и предшественников нитрозо-диметиламина (НДМА).

### Материалы и методы

Работа проведена на 72 беспородных белых крысах-самцах с исходной массой 150-210 г. Соответственно воздействию патогенному фактору экспериментальные животные были разделены на ряд групп. Животные 1-й группы были подвергнуты воздействию фракционированного рентгеновского облучения (условия облучения - мощность экспозиционной дозы - 15,7 Р/мин, разовая поглощенная доза - 0,2 Гр в день, длительность облучения 25 дней, суммарная поглощенная доза - 5,0 Гр). Животным 2-й группы на протяжении всего периода облучения через день перорально вводили смесь амидопирина и цитрита натрия в дозах 50 мг/кг и 25 мг/кг соответственно. Предварительно, в условиях обеспечивающих максимальный выход НДМА, смесь предшественников подвергали нитрозированию. Животные 3-й группы были подвергнуты комбинированному воздействию радиации и предшественников НДМА. Животные четвертой группы служили контролем.

Сроки исследования: 1, 3 и 6 месяцев после окончания воздействия патогенных факторов. Животных выводили из эксперимента под легким эфирным наркозом путем дислокации шейных позвонков. Печень фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. На срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, измеряли диаметры гепатоцитов и их ядер, подсчитывали содержание двуядерных гепатоцитов и гепатоцитов с "большими" ядрами ( $d > 9$  мкм), которые были расценены как полиплоидные.

### Результаты

Воздействие ионизирующего излучения на организм экспериментальных животных приводит к развитию таких патологически изменений, как значительное расширение венозного русла (рис. 1), сопровождающееся полнокровием синусоидов, альтеративные изменения гепатоцитов вплоть до возникновения зональных и ступенчатых

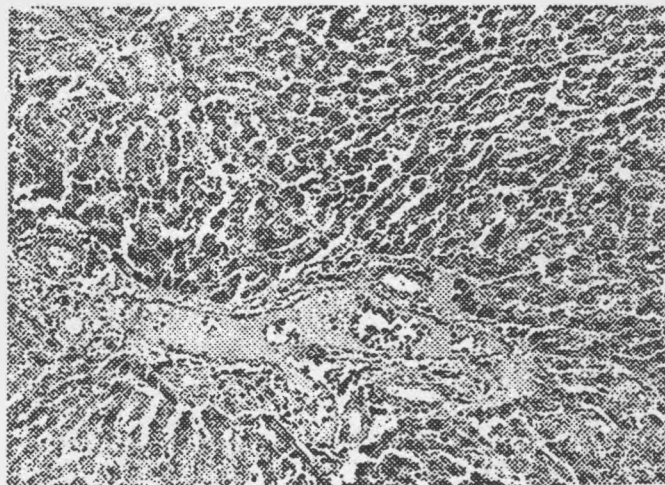


Рис. 1. Расширение междольковой вены и гиперплазия междольковых желчных протоков через полгода после окончания фракционированного рентгеновского облучения. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 100$ .

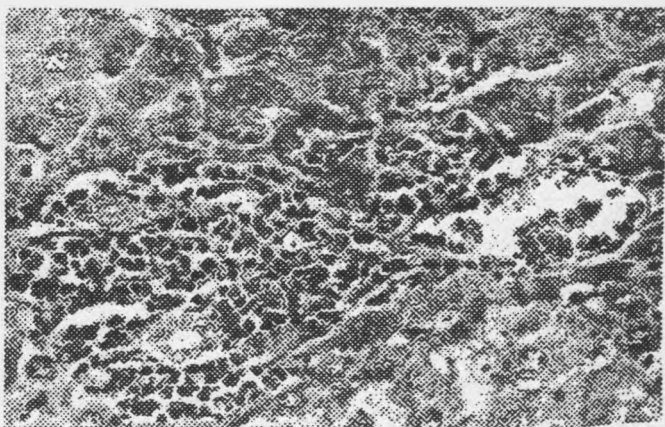


Рис. 2. Мононуклеарная инфильтрация вокруг междольковых желчных протоков через полгода после окончания фракционированного рентгеновского облучения. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 400$ .

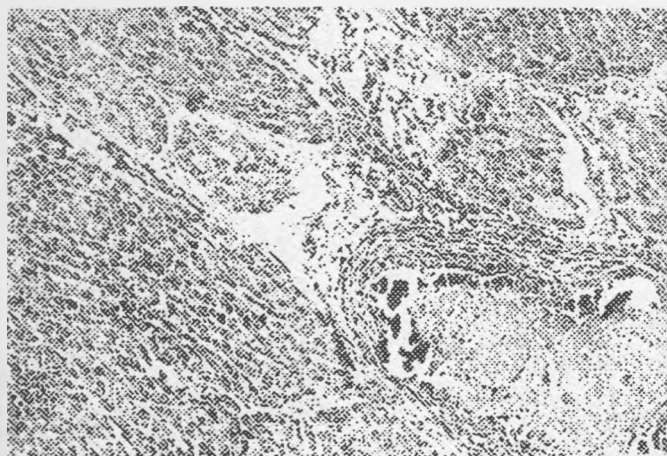


Рис. 3. Склероз стенки тромбированного сосуда, формирование септ и ложных долек через полгода после окончания фракционированного рентгеновского облучения. Окраска гематоксилин-эозином. x 100.

тых некрозов. Одновременно развивается лимфо-макрофагальная инфильтрация (рис. 2) и склероз портальных трактов, что свидетельствует о развитии радиационного гепатита и фиброза. Кроме того, к концу эксперимента появились септы, проникающие внутрь долек, что дало возможность сделать заключение о становлении портального цирроза (рис. 3). При морфометрическом исследовании во все сроки эксперимента обнаружено увеличение диаметра гепатоцитов и уменьшение ядерно-цитоплазматического соотношения (табл. 1). Через 6 месяцев после облучения отмечено увеличение содержания полиплоидных гепатоцитов в 1,5 раза (по сравнению с контролем). К концу эксперимента в паренхиме печени отмечено появление групп гепатоцитов (3-5 клеток) с явлениями клеточного и ядерного полиморфизма, базофилии цитоплазмы и ядерного гиперхроматоза (рис. 4). В портальных трактах

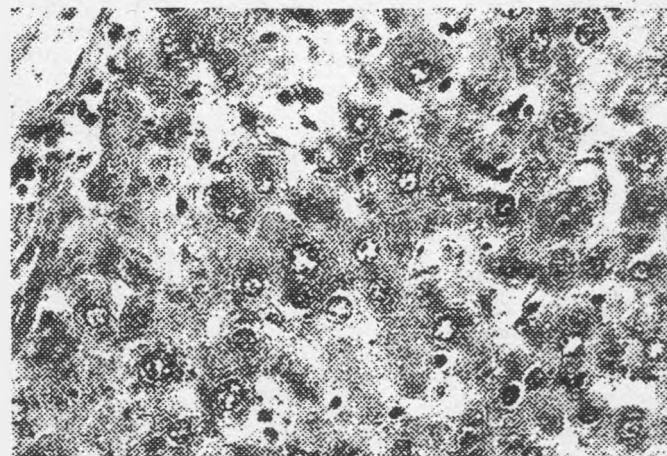


Рис. 4. Ядерный полиморфизм гепатоцитов через полгода после окончания фракционированного рентгеновского облучения. Окраска гематоксилин-эозином. x 400.

тах (в составе триад) наблюдалось появление групп из 3-6 желчных протоков (рис. 1). Одновременно в паренхиме печени были обнаружены скопления внутريدольковых желчных протоков, стенка которых состояла из однорядного эпителия, располагающегося на базальной мембране. Эти группы желчных протоков находились в окружении значительного количества фибробластов.

Поступление в организм экспериментальных животных предшественников НДМА привело к развитию несколько иной (в сравнении с воздействием радиации) патологии печени: значительно менее были выражены нарушения кровообращения, быстрее происходила нормализация нарушенных морфометрических параметров. Однако к концу периода наблюдения в печени животных, подвергнутых введению смеси амидопирин и нитрита натрия, отмечено появление диспластических гепатоцитов и очагов пролиферации вне и внутридольковых желчных протоков (табл. 1).

После комбинированного радиационно-химического воздействия отмечено возникновение более выраженных патоморфологических изменений печени, чем при изолированном влиянии патогенных факторов: больших масштабов достигали такие явления, как полнокровие микроциркуляторного русла, лимфо-макрофагальная инфильтрация обнаруживалась не только в портальных трактах, но и внутри долек, значительное чаще встречались диспластические гепатоциты и очаги пролиферации желчных протоков (табл. 1).

### Обсуждение

Результаты наших исследований свидетельствуют, что воздействие на организм экспериментальных животных фракционированного рентгеновского облучения в суммарной дозе 5,0 Гр приводит к возникновению в печени таких морфологических изменений, которые впоследствии трансформируются в радиогенный гепатит и фиброз. Морфометрические исследования фиксируют повышенную репаративную активность печени, нарастающую к концу эксперимента. Через полгода после окончания облучения отмечалось появление фокусов дисплазии гепатоцитов и пролиферации желчных протоков.

При поступлении в организм экспериментальных животных предшественников нитрозоаминов диспластические, деструктивные, инфильтративные и репаративные изменения в печени не достигают таких масштабов, как

Таблица 1. Морфометрические показатели печени крыс, подвергнутых воздействию фракционированного облучения и предшественников НДМА.

| Срок (месяцы)                                  | Контроль     | Облучение     | Предшественники НДМА | Комбинация факторов |
|--|--------------|---------------|----------------------|---------------------|
| Площадь гепатоцитов (мкм <sup>2</sup> )        |              |               |                      |                     |
| 1  | 251,88±17,78 | 416,18±10,86* | 302,89±10,08*        | 410,69±21,88*       |
| 3  | 250,11±16,02 | 426,01±13,80* | 284,41±12,63         | 402,61±21,16*       |
| 6  | 248,86±17,9* | 447,40±25,52* | 251,56±13,77         | 341,23±25,54*       |
| Площадь ядер гепатоцитов (мкм <sup>2</sup> )   |              |               |                      |                     |
| 1  | 23,22±1,22   | 42,88±1,19    | 39,41±2,14           | 36,13±5,82          |
| 3  | 38,25±1,21   | 44,23±2,82    | 39,12±3,15           | 36,04±4,12          |
| 6  | 38,59±1,25   | 46,94±4,56    | 38,72±3,93           | 33,07±4,33          |
| Соотношение площади ядер и площади гепатоцитов |              |               |                      |                     |
| 1  | 0,15±0,01    | 0,103±0,001*  | 0,129±0,003*         | 0,187±0,001*        |
| 3  | 0,153±0,02   | 0,104±0,015   | 0,138±0,012          | 0,090±0,003         |
| 6  | 0,157±0,01   | 0,104±0,01*   | 0,152±0,010          | 0,097±0,010*        |
| Содержание полиплоидных гепатоцитов (%)        |              |               |                      |                     |
| 1  | 2,80±0,40    | 3,91±0,27*    | 4,77±0,10            | 4,05±0,21*          |
| 3  | 2,81±0,49    | 4,62±0,31*    | 4,11±0,10*           | 4,04±0,32*          |
| 6  | 2,86±0,46    | 5,81±0,54*    | 3,30±0,10            | 4,00±0,53           |
| Содержание двуядерных гепатоцитов (%)          |              |               |                      |                     |
| 1  | 6,42±0,84    | 7,25±0,64     | 6,94±0,08            | 6,89±0,75           |
| 3  | 6,52±0,81    | 8,12±0,58     | 6,34±0,13            | 6,94±0,20           |
| 6  | 6,75±0,82    | 9,75±0,64*    | 6,10±0,37            | 7,06±0,05           |

Примечание: знаком \* обозначены статистически достоверные различия средних величин по сравнению с контролем.

при фракционированном облучении, однако при этом обнаруживаются аналогичные пренеопластические изменения.

Комбинированное воздействие радиационного и химического факторов приводит к значительному отягощению (в сравнении с изолированным влиянием факторов) структурно-функционального состояния печени, что проявилось в угнетении репаративной активности, в нарастании диспластических изменений гепатоцитов, а также в увеличении количества и разме-

ров очагов аденоматоза желчных протоков. Описанный комплекс изменений свидетельствует о том, что сочетанное радиационно-химическое воздействие (в сравнении с изолированным введением предшественников НДМА) вызывает ускорение процессов неопластической трансформации печени.

Итоги проведенного исследования позволяют сделать вывод о усугублении патологических эффектов радиации и предшественников НДМА при их совместном воздействии.

### Литература

- Джаналиев Б.Р., Золотаревский В.Б., Попова И.В., Родионов К.В. Морфологическая характеристика дисплазии гепатоцитов //Арх. патологии.- 1990.- Т.52.- №8.- С.17-22.
- Серов В.В., Бекетова Т.П. Морфологическая характеристика дисплазии гепатоцитов //Арх. патологии.- 1990.- Т.52.- №1.- С.36-42.
- Галенко П.М. Особенности биологических эффектов при комбинированном действии ионизирующего излучения и N-нитрозосоединений //Экспериментальная онкология.- 1994.- Т.16.- №4-6.- С.289-296.
- Галенко П.М., Недопитанська Н.Н. Возникновение опухолей у крыс при комбинированном действии предшественников N-нитрозодиметилamina и гамма-облучения //IX съезд онкологов Украины.: Тез. докл.- Киев, 1995.- С.82.
- Watanabe H., Ito A. Relationship between gastric tumorigenesis and metaplasia in rats given X-irradiation and/or N-methyl-N'-nitrosoguanidin //J. Nat. Cancer Inst.- 1986.- Vol.76.- №5.- P.865-870.

**Оригінальні дослідження**

|  |  |     |
|--|--|-----|
| Ю.Т.Ахтемійчук   | Фізіологічна атрезія дванадцятипалої кишки   | 71  |
| С.Т.Чернокульський,<br>О.П.Андрієнко   | Мікрovasкулогенез трубчастих органів сечостатевого апарату плодів людини   | 73  |
| М.М.Якубовський,<br>О.О.Пентюк,<br>Л.М.Голуб,<br>В.В.Ясько,<br>В.М.Олійник           | Морфометричне дослідження гіпофізарно-гонадної системи щурів-самців після фракціонованого рентгенівського опромінення та введення протипроменевих препаратів | 75  |
| Е.А.Ракца-Слосарева  | Влияние малых доз ионизирующей радиации на некоторые показатели периферической крови и популяционный состав лимфоцитов у горнорабочих угольных шахт Донбасса | 77  |
| Б.И.Коган,<br>І.В.Гунас,<br>І.Д.Кухар  | Макрометричні параметри деяких внутрішніх органів щурів при опіковій травмі шкіри  | 79  |
| О.В.Благодарова  | Гістологічна структура тімуса плода людини   | 81  |
| О.О.Жупанов,<br>О.Є.Каніковський   | Морфологічні зміни ложа жовчного міхура при гострому холециститі   | 83  |
| В.Г.Рожнов   | Ультраструктурная организация подчелюстного вегетативного узла у лиц старческого возраста  | 85  |
| Н.Д.Желиба   | Ультраструктурные изменения условнопатогенной микрофлоры при воздействии декаметоксина   | 87  |
| A.S.Gavriish,<br>L.S.Mchitarian,<br>N.N.Orlova,<br>V.G.Khajinsky,<br>O.G.Rudnitskaya | Structural, metabolic and microcirculation myocardial changes at hypercholesterolemia development and mechanism of contractility disturbances                | 89  |
| М.М.Якубовський,<br>В.Н.Олейник,<br>А.А.Пентюк,<br>Л.М.Голубь,<br>В.В.Ясько          | Структурно-функціональні зміни печені при ізолюванні та комбінованому впливі радіації та предшественників нітросоамінів                                      | 92  |
| О.П.Андрієнко  | Первинні кровоносні судини сечоводу людини в пренатальному онтогенезі  | 95  |
| О.Є.Каніковський,<br>О.О.Жупанов   | Використання бензофуракаїпу в комплексній терапії гострого експериментального панкреатиту  | 97  |
| В.И.Пивторак,<br>П.К.Загиборода,<br>А.А.Ольхомяк                                     | Особенности компенсаторно-приспособительных реакций после оперативных вмешательств на желудочно-кишечном тракте  | 99  |
| С.В.Вакуленко  | Изменение морфологии поджелудочной железы крыс при остром стрессе и его предупреждении тимопептином  | 102 |
| Б.И.Коган,<br>О.А.Николаенко   | Влияние общей вертикальной вибрации на гистометрические параметры и ультраструктуру клеток печени крыс-самок линии Вистар                                    | 105 |
| А.В.Канцер   | Ультраструктура первичных и вторичных кровеносных капилляров желчного пузыря человека в пренатальном периоде онтогенеза                                      | 108 |
| Д.І.Бошора,<br>В.В.Віктиміров,<br>А.П.Григоренко                                     | Вплив шовного матеріалу на репаративні процеси в матці після кесаревого розтину (експериментальне дослідження)   | 111 |
| М.Р.Ігнатцев   | Гемімікроциркуляторне русло міокарді людини в пренатальному періоді онтогенезу   | 113 |
| А.Г.Степанюк   | Влияние бензофуракаипа в сравнении с нитросорбидом на морфологическую картину экспериментального инфаркта миокарда   | 116 |
| С.М.Білаш  | Характеристика розгалужень висхідних піднебінних артерій в шарах м'якого піднебіння  | 118 |

|   |   |     |
|---|---|-----|
| О.О.Ольхомяк,<br>В.І.Півторак,<br>С.Г.Богачук,<br>Г.Я.Костюк,<br>С.П.Жученко,<br>О.Г.Якіменко | Морфогенез синдрому едгенопної інтоксикації при гострій хірургічній патології черевної порожнини (експериментальне дослідження)                       | 120 |
| T.Tarasova,<br>K.Galakhin   | Clinical morphology of cardiac pathology in patients with malignant lymphomas   | 123 |
| Є.С.Демчук,<br>І.І.Мітюк,<br>Г.Я.Костюк   | Морфологічні основи фіброендоскопічної діагностики аксіальних гриж стравохідного отвору діафрагми   | 125 |
| С.В.Стеценко,<br>І.В.Дзевульська,<br>А.М.Синицька,<br>Л.І.Соловйова                           | Фібрило- та васкулогенез плеври і перикарду у внутрішньоутробний період розвитку людини   | 128 |
| В.П.Бобрук,<br>Б.Г.Сторожук,<br>О.О.Столярчук   | Влияние некоторых вазоактивных веществ на лимфообразование и состояние лимфатических сосудов  | 131 |
| Е.А.Ракша-Слюсарева   | Влияние нового отечественного препарата Мумие-витае на популяционный состав лимфоцитов периферической крови у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС | 133 |
| О.В.Саган   | Тканинні базофіли (ТБ) різних шарів шкіри щурів в нормі і одразу після дії загальної глибокої гіпотермії  | 135 |
| В.О.Шапринський   | Морфофункціональні зміни внутрішніх органів при лікуванні експериментального післяопераційного перитоніту   | 138 |
| Б.Г.Хоменко,<br>О.В.Благодарова   | Ультраструктура тімуса плода людини   | 140 |
| Т.К.Набухотний,<br>Н.І.Токарчук   | Морфофункціональний стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у дітей з аутоімунним тиреоїдитом, які мешкають в зоні тривалої дії малих доз радіації        | 142 |
| <b>Антропология</b>   |   |     |
| А.В.Видуэцкий,<br>Ю.Й.Гуминский,<br>А.А.Оболенский  | Эхографическая денситометрия печени, селезенки и поджелудочной железы 18-летних жителей г. Винницы разных типов телосложения                          | 144 |
| Г.П.Шапаренко   | Гіпертонічна хвороба і конституція людини   | 146 |
| Ю.Й.Гуминський  | Спосіб моделювання індивідуальних лінійних розмірів внутрішніх органів людини в пормі   | 148 |

**Ілюстрація до обкладинки**

Гіпертрофія комплексу Гольджі та накопичення секреторних гранул в С-клітині щитовидної залози щура.

Фото надане кафедрою патологічної анатомії

Вінницького державного медичного університету ім. М.І.Пирогова.