

mune hepatitis / M.I.Lucena [et al.] // J. Hepatol. –2011. – Vol. 55, N. 4. – P. 820–827.

4. Бабанина, Н.В. Опыт применения гепатопротектора «Гептор» (Адеметеонин) у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение / Н.В. Бабанина // Медиаль. – 2013. – № 2. – С. 59–61.

МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ И УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОЦЕНКА ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ ИММУНОДЕФИЦИТА МОФЕТИЛА МИКОФЕНОЛАТОМ

Курбат М.Н., Кравчук Р.И., Островская О.Б, Горшкова Д.А.

Гродненский государственный медицинский университет

Гепатотоксичность нередко является довольно опасным побочным эффектом лекарственной терапии. Для врача лекарственные поражения печени (ЛПП) являются сложной клинической проблемой в связи с широким спектром клинкоморфологических проявлений и отсутствием разработанных четких принципов терапии кроме отмены лекарственных средств [1]. При ЛПП в патологический процесс обычно вовлекаются гепатоциты, холангиоциты, стеллатные и эндотелиальные клетки [2].

Широким спектром гепатотоксических эффектов обладают лекарственные средства, обладающие иммуносупрессивным эффектом. Одним из новых мощных иммуносупрессоров цитостатического механизма действия является микофенолата мофетил (ММФ). Этот препарат нарушает синтез гуанозиновых нуклеотидов, угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и продукцию антител. При этом ММФ отличается наименьшей гепатотоксичностью по сравнению с другими иммунодепрессантами [3].

Цель. Изучить влияние ММФ на микро- и ультраструктуру печени крыс с целью оценки возможности его применения для моделирования иммунодефицитного состояния с минимальным гепатотоксическим эффектом.

Методы исследования. Эксперимент выполнен на 12 крысах-самцах массой $232,5 \pm 20,35$ г. Животные опытной группы (n=6) получали ММФ интрагастрально в суточной дозе 40 мг/кг на протяжении 7 суток. Контрольным животным (n=6) вводили эквивалентное количество 0,9% раствора хлорида натрия. После забоя животных одни образцы печени фиксировали в жидкости

Карнуа и заключали в парафин; срезы окрашивали гематоксилином и эозином для световой микроскопии. Другие образцы - фиксировали в 1% осмиевом фиксаторе, обезвоживали и заключали в эпоксидную смолу. Ультратонкие срезы изготавливали на микро-томе Leica EM VC7 и изучали в электронном микроскопе JEM-1011.

Результаты. Микроскопически печень контрольных животных имела типичное строение. Встречались единичные «темные» клетки. В области порталных трактов регистрировалась слабо-выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация (ЛГИ), свойственная печени интактных крыс. Диффузно в различных участках дольки в цитоплазме гепатоцитов выявлялись единичные мелкие липидные включения. У некоторых животных (2-х из 6-ти) в отдельных участках регистрировались очажки внутридольковой инфильтрации, преимущественно круглоклеточной, состоящие из 15-30 клеток. Синусоидные капилляры были не расширены.

На ультраструктурном уровне регистрировались признаки умеренной биосинтетической активности в гепатоцитах, морфологическими проявлениями которой являлись активное состояние ядерного аппарата и развитая гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС), которая в основном была представлена параллельно упорядоченными цистернами с множеством связанных рибосом. Выявлялись многочисленные митохондрии (Мх), которые отличались полиморфизмом, но большинство характеризовались овальной или округлой формой, умеренно электронно-плотным матриксом, с содержанием немногочисленных крист. Регистрировалось небольшое число гантелевидных (делящихся) органелл. Поврежденные органеллы не встречались. Комплекс Гольджи представлен стопкой из 3-4-х параллельных цистерн и крупными концевыми мешочками. Выявлялись единичные мелкие липидные и гликогеновые включения, немногочисленные профили гладкой цитоплазматической сети (ГлЭС), небольшое количество первичных и вторичных лизосом, а также пероксисом. Желчные капилляры содержали умеренное количество микроворсинок и были не расширены, эпителиоциты желчных протоков имели типичную кубическую форму.

Введение ММФ по описанной схеме вызывает ряд структурных изменений в гепатоцитах и со стороны микроциркуля-

торного русла. На микроскопическом уровне у трех из шести крыс наблюдалась очаговая внутريدольковая инфильтрация, преимущественно круглоклеточная. При этом очаги были несколько крупнее по сравнению с контрольными животными и состояли из 25-60 клеток. У двух особей регистрировалась диссеминированная внутريدольковая инфильтрация, преимущественно гистиоцитарная. В то же время возрастание ЛГИ вокруг портальных трактов не отмечалось. У четырех животных местами имело место умеренное расширение синусоидных капилляров, в основном в области центральных вен. Отмечалось снижение митотической активности на 30% по сравнению с контрольными животными. Это может быть обусловлено цитостатическим действием ММФ, которое, согласно литературным данным, более выражено для лимфоцитов, однако проявляется и на клетках других типов [4].

Электронно-микроскопическое исследование показало, что введение ММФ способствует развитию ультраструктурных изменений как со стороны гепатоцитов, так и микрососудистого русла. Возрастало число «темных» гепатоцитов, которые считаются камбиальными клетками. В гепатоцитах хорошо развита ГрЭС с многочисленными связанными рибосомами. Одновременно наблюдалась активная дегрануляция, сопровождаемая увеличением числа свободных рибосом и полисом в цитоплазме гепатоцитов, что указывает на возрастание биосинтеза белка как на экспорт, так и для собственных нужд клеток. Наблюдалась гиперплазия профилей мембран ГлЭС, которая, как известно, участвует в процессах детоксикации в клетке. Выявлялись многочисленные Мх, которые так же, как и в контроле, отличались полиморфизмом, содержали умеренно электронно-плотный матрикс и немногочисленные кристы. В некоторых гепатоцитах обнаруживались измененные органеллы, отличающиеся электронно-светлым матриксом и укороченными кристами. Такие Мх характеризуются низким биоэнергетическим и синтетическим потенциалом. Сильно развит комплекс Гольджи, представленный преимущественно крупными вакуолями. В области комплекса Гольджи наблюдалось формирование мультивезикулярных телец. Возрастало число лизосом на билиарном полюсе клеток. Со стороны желчевыводящей системы существенных изменений не зарегистрировано: имела место редукция микроворсинок в некоторых желчных капиллярах, местами - уплотнение межклеточных

контактов. Отмечено усиление межклеточных взаимодействий, что проявлялось появлением многочисленных интердигитаций латеральных поверхностей гепатоцитов. Выявлялись мелкие липидные и гликогеновые включения.

Более существенные изменения регистрировались со стороны микрососудистой системы. У большинства животных отмечалось расширение пространства Диссе с удлинением и увеличением числа микроворсинок гепатоцитов, что может свидетельствовать об усилении межтканевого обмена, местами наблюдалось набухание микроворсинок. У трех животных в части синусоидов отмечены ультраструктурные изменения эндотелиальных клеток: набухание тела и отростков, сопровождаемое дезориентацией последних. В просветах синусоидов достаточно часто выявлялись лимфоциты, наблюдался стаз эритроцитов и активация клеток Купффера. Плазматические клетки и эозинофилы не обнаруживались.

Какие-либо существенные деструктивные и некротические изменения в печени экспериментальных животных как на микроскопическом, так и на ультраструктурном уровнях не обнаружены.

Выводы. Проведенные исследования показали, что внутрижелудочное введение ММФ по описанной схеме не приводит к существенным дистрофическим и деструктивным изменениям паренхиматозных клеток печени. Воздействие препарата проявляется активацией детоксикационной функции и внутриклеточных репаративных процессов в гепатоцитах, а также снижением их митотической активности. Вместе с этим ММФ вызывает умеренные локальные морфо-функциональные нарушения со стороны микрососудистого русла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковтун, А.В. Лекарственно–индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение / А.В. Ковтун и др. // Лечащий врач. Гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 2–7.
2. Taylor, A. The chemical, genetic and immunological basis of idiosyncratic drug-induced liver injury / A. Taylor et al. // Hum. Exp. Toxicol. – 2015. – Vol. 34, № 12. – P. 1310-1317.
3. Насонов, Е.Л. Результаты десятилетнего применения микофенолата мофетила при системных заболеваниях соединительной ткани / Е.Л. Насонов, Н.Г. Клюквина // РМЖ. – 2007. - №.26. – С. 1969.

4. Olejarz, W. Mycophenolate mofetil - a new atheropreventive drug? / W. Olejarz, D. Bryk, D.Zapolska-Downar // Acta Pol. Pharm. – 2014. – Vol. 71, № 3. – P. 353-361.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛИМФОИДНЫХ ОРГАНАХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ В ОРГАНИЗМ ЦИТОСТАТИКА МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ

Курбат М.Н., Островская О.Б., Горшкова Д.А.

Гродненский государственный медицинский университет

Постоянный интерес к изучению (в том числе и в эксперименте) системы иммунитета обусловлен как удельным ростом первичных и вторичных иммунодефицитных состояний [1], так и значительными успехами в трансплантологии, при которой широкое применение находят иммунодепрессанты для профилактики отторжения трансплантата. В качестве иммуномодулятора в последнее десятилетие активно применяется микофенолата мофетил (ММФ, селлсепт) [2].

ММФ - мощный селективный неконкурентный и обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ) - фермента, ответственного за лимитирующую стадию синтеза *de novo* гуанозинового нуклеотида, необходимых для синтеза ДНК. При этом ММФ оказывает значительно более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма [3].

Цель данного исследования – оценить возможность использования ММФ для разработки модели экспериментального иммунодефицита у крыс путем регистрации морфологических изменений, возникающих под влиянием препарата в тимусе и селезенке.

Материалы и методы. ММФ вводили интрагастрально через зонд белым беспородным крысам самцам в суточной дозе 40 мг/кг дважды в сутки на протяжении 7 и 14 суток. Контрольным животным вводили эквивалентное количество физиологического раствора. При забое после вскрытия животного забирали образцы тимуса и селезенки толщиной до 5 мм, фиксировали в смеси Кар-