

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Соединение тканей в хирургии / Б. О. Мильков [и др.]; под ред. Б. О. Милькова. — Черновцы: Облполиграфиздата, 1992. — 112 с.
2. Егиев, В. Н. Волшебный мир сшивающих аппаратов / В. Н. Егиев. — М.: Центр, 1995. — 176 с.
3. Измайлов, С. Г. Применение адаптационно-репозиционных аппаратов для закрытия гранулирующих ран мягких тканей / С. Г. Измайлов, В. В. Бесчастнов // Вестник хирургии. — 2000. — Т. 159, № 2. — С. 66–70.
4. Стародубцев, Н. Г. Совершенствование шовных и клеевых способов соединения тканей в хирургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27 / Н. Г. Стародубцев; Перм. гос. мед. ин-т. — Пермь, 1989. — 35 с.
5. Технические особенности метода аргоновой плазменной сварки стенок кишечника и желудка в эксперименте / Г. В. Терехов [и др.] // Клиническая хирургия. — 2008. — № 6. — С. 44–46.
6. Новые направления гипертермической хирургии в эксперименте / Г. В. Терехов [и др.] // Клиническая хирургия. — 2010. — № 6. — С. 14–16.
7. Неворотин, А. И. Введение в лазерную хирургию / А. И. Неворотин. — СПб.: Спец. лит., 2000. — 175 с.
8. Цепляев, М. Ю. Клинико-морфологическое обоснование применения «биологической» сварки в реконструктивной хирургии околоносовых пазух: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / М. Ю. Цепляев; Амурская государственная медицинская академия. — СПб., 2005. — 18 с.
9. Выбор метода соединения краев кожной раны по клиническим и экспериментальным данным / П. И. Коломейцев [и др.] // Новые технологии в хирургии: тез. докл. — Новосибирск, 1999. — С. 177–178.
10. Буянов, В. М. Хирургический шов / В. М. Буянов, В. Н. Егиев, О. А. Удотов. — М.: График Групп, 2000. — 93 с.
11. Pillai, S. C. Review Paper: Absorbable Polymeric Surgical Sutures: Chemistry, Production, Properties, Biodegradability, and Performance / S. C. Pillai, C. P. Sharma // Journal of Biomaterials Applications. — 2010. — № 25. — P. 291–366.
12. Кунин, Г. Н. Волокна и нити / Г. Н. Кунин // Текстильное материаловедение: учеб. пособие / Г. Н. Кунин. — М., 1964. — С. 215–220.
13. Бонцевич, Д. Н. Хирургический шовный материал / Д. Н. Бонцевич. — М.: Интеграция, 2005. — 119 с.
14. Физические свойства шовного материала на основе полиэфира / Д. Н. Бонцевич [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. — 2008. — № 4. — С. 146–151.

Поступила 10.02.2015

УДК [612.351+612.118.7]:616.36-004-091.8:[615.831:577.344.3]
**МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ CCl₄-ИНДУЦИРОВАННОМ ЦИРРОЗЕ
 ПОД ВЛИЯНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

¹Э. В. Могилевец, ¹П. В. Гарелик, ¹С. М. Зиматкин,
²С. С. Ануфрик, ¹Н. И. Прокопчик

¹Гродненский государственный медицинский университет
²Гродненский государственный университет имени Янки Купалы

Цель: изучить динамику морфологии печени при CCl₄-индуцированном циррозе под влиянием фотодинамической терапии.

Материалы и методы. В эксперименте на крысах с помощью CCl₄ индуцировался цирроз печени. Затем опытным группам животных проводилась фотодинамическая терапия печени с фотолоном. Выполнялось морфологическое исследование ткани печени.

Результаты. Выявлена редукция соединительной ткани при циррозе печени под воздействием предложенной методики фотодинамической терапии.

Заключение. Целесообразно исследовать эффекты фотодинамической терапии в клинических условиях у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: цирроз печени, фотодинамическая терапия, морфология печени.

**THE MORPHOLOGY OF THE LIVER IN CCl₄-INDUCED
 CIRRHOSIS UNDER THE INFLUENCE OF PHOTODYNAMIC THERAPY**

¹E. V. Mahiliavets, ¹P. V. Garelik, ¹S. M. Zimatkin,
²S. S. Anufrik, ¹N. I. Prokopchik

¹Grodno State Medical University
²Grodno State University named Yanka Kupala

Aim: to study the dynamics of the liver morphology in CCl₄-induced cirrhosis under the influence of photodynamic therapy.

Materials and methods. CCl₄ cirrhosis of the liver was induced in the experiment on the rats. Photodynamic therapy of the liver with Photolon was used to test the groups of the laboratory animals. Morphological examination of the liver tissue was performed.

Results. The study detected reduction of the connective tissue under the influence of the proposed method of photodynamic therapy.

Conclusion. Further studies of the effects of photodynamic therapy are promising in clinical conditions in patients with cirrhosis of the liver.

Key words: liver cirrhosis, photodynamic therapy, morphology of the liver.

Введение

Проблема коррекции регенерации печени при диффузных ее заболеваниях с целью prolongирования резервов функционирования данного органа долгие годы является одним из крае-

угольных камней клинической и экспериментальной гепатологии [1].

Несмотря на ряд этиологических отличий на начальных стадиях развития цирроза печени, общим ключевым фактором является по-

вреждение гепатоцитов с развитием некроза паренхимы. В результате ретикулиновый матрикс теряет свою форму, формируется соединительная ткань. [2, 3].

Фотодинамическая терапия — развивающееся направление в современной медицине. Перспективной областью ее применения является воздействие на процессы ремоделирования соединительной ткани [4, 5].

Целесообразным в связи с этим является изучение в эксперименте влияния фотодинамической терапии на процессы образования соединительной ткани в печени при циррозе печени.

Цель

Изучить изменения гистологической картины печени при CCl_4 -индуцированном циррозе под влиянием фотодинамической терапии.

Материалы и методы исследования

Экспериментальное исследование производилось согласно этическим нормам обращения с животными, также соблюдались критерии мирового сообщества и Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных целей (Страсбург, 1986). В модели эксперимента использованы 44 белые крысы-самцы линии Вистар массой 180–220 г, находящихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Животным проводилось моделирование развития цирроза печени подкожным введением 66 % раствора четыреххлористого углерода в растительном масле в дозе 0,3 мл 4 раза в неделю в течение шести месяцев. Затем воздействием CCl_4 прекращалось и крысы модели были разделены на 6 групп. Группа 1 — 7 интактных крыс для определения референсных значений условной нормы. Группа 2 — 7 крыс с индуцированным циррозом печени, которые выводились из эксперимента на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода. Группа 3 — 7 крыс с индуцированным циррозом, которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки. Группа 4 — 7 крыс с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения углерода применялась разработанная методика фотодинамической терапии, и которые выводились из эксперимента через 7 дней после окончания затравки. Группа 5 — 8 крыс с индуцированным циррозом печени, которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки. Группа 6 — 8 крыс с индуцированным циррозом печени, которым на следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода применялась разработанная методика фотодинамической терапии и которые выводились из эксперимента через 30 дней после окончания затравки. Фотодинамическая

терапия проводилась следующим образом. На следующий день после последнего введения четыреххлористого углерода крысам внутривенно (в хвостовую вену) вводился фотолон в дозе 3,0 мг/кг, через 3 часа после введения препарата проводился сеанс облучения печени в дозе 10 Дж/см² с использованием лазерного аппарата, генерирующего излучение красного спектрального диапазона с длиной волны 670 нм, совпадающей с максимумом спектрального поглощения препарата «Фотолон». На данный способ коррекции регенерации печени оформлена заявка на выдачу патента на изобретение в Национальный центр интеллектуальной собственности Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь.

Животные групп сравнения (3, 5) без воздействия фотодинамической терапии с естественным ходом регенераторных процессов после последнего введения CCl_4 получали эквивалентную инъекцию физиологического раствора и «облучение» в режиме плацебо — контактное воздействие насадки без включения лазерного излучения.

После выведения животных из эксперимента забиралась ткань печени. Кусочки печени фиксировали в 10 % нейтральном формалине (для заключения в парафин). Парафиновые срезы толщиной 7–10 мкм окрашивались гематоксилином и эозином по Ван-Гизону и методу Малори для выявления волокнистой соединительной ткани.

Изучение и микрофотографирование гистологических препаратов проводили с помощью микроскопа «Axioskop 2 plus» (Zeiss, Германия) и цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия).

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ «Statistica», 7.0 и «Microsoft Excel», 2010.

Результаты и обсуждение

При выведении животных из эксперимента и заборе проб печени было отмечено, что при применении фотодинамической терапии в зоне воздействия отсутствовали признаки кровотечения и желчеистечения, спаечного процесса, что является важным положительным моментом в связи с возможностью более безопасного манипулирования в этой зоне в случае необходимости выполнять в перспективе трансплантацию печени.

В таблице 1 представлены данные, полученные при измерении массы печени.

Как видно из данных таблицы 1, масса тела животных с индуцированным четыреххлористым углеродом циррозом печени была меньше, чем в остальных группах, что обусловлено общим катаболическим действием токсина. Более интересным представляется изменение абсолютной и в особенности — относительной массы печени. Так, в группе животных с циррозом печени абсолютная масса органа статистически не отличалась от аналогичного показателя группы ин-

тактных животных, тогда как относительная была больше в 1,2 раза. При применении фотодинамической терапии масса печени животных как абсолютная, так и относительная статистически значимо не отличалась от значе-

ний, имеющих место у интактных особей. При этом в группах без лечения она была выше, чем после применения предложенной методики ФДТ: через 7 дней — в 1,5 и 1,5 раза, через 30 дней — в 1,4 и 1,5 раза соответственно.

Таблица 1 — Масса печени крыс при индуцированном четыреххлористым углеродом циррозе печени, а также на фоне применения ФДТ

Группа	Масса тела, г	Масса печени (абсолютная), г	Масса печени (относительная), %
1-я (интактные крысы)	345 (320; 425)	10,7 (10,5; 11,4)	3,07 (2,8; 3,28)
2-я (индуцированный токсический цирроз печени)	315 (310; 320) *	11,2 (10,4; 12,7)	3,61 (3,26; 4,11)*
3-я (цирроз печени через 7 дней после окончания затравки)	345 (345; 370)	17 (14,9; 17,8) * ^x	4,81 (4,48; 4,93) * ^x
4-я (цирроз печени + ФДТ, через 7 дней после окончания затравки)	370 (360; 450) ^x	11,3 (11,1; 14,1) ⁺	3,13 (3,05; 3,18) ^{x+}
5-я (цирроз печени через 30 дней после окончания затравки)	410 (365; 435) ^x	18,5 (16,4; 19,9) * ^x	4,43 (4,24; 4,71) * ^x
6-я (цирроз печени + ФДТ, через 30 дней после окончания затравки)	410 (335; 440) ^x	13,2 (9,4; 13,9) ⁺	2,96 (2,89; 3,24) ^{x+}

Примечание. *различия статистически значимы по сравнению с группой интактных крыс ($p < 0,05$); ^xразличия статистически значимы по сравнению с группой с индуцированным циррозом печени ($p < 0,05$); ⁺различия статистически значимы по сравнению с группой без лечения в соответствующие сроки ($p < 0,05$)

Микроскопически печень интактных животных имела типичное строение и была представлена анастомозирующими трабекулами гепатоцитов и синусоидными капиллярами, сходящимися к центральной печеночной вене, которые формировали классическую печеночную дольку, имеющую гексагональную форму.

В результате гистологического исследования установлено, что при длительном применении четыреххлористого углерода происходило нарушение архитектоники печени, последовательно возникали альтеративные, воспалительные, склеротические и дисрегенераторные изменения, приводящие к развитию микронодулярного монолобулярного цирроза портального типа. При этом в гепатоцитах определялась белковая и резко выраженная мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия. Ожирение в большинстве ложных долек носило диффузный характер, сочеталось с некробиозом и некрозом гепатоцитов, резко выраженной мезенхимально-клеточной реакцией, прогрессирующим склерозом, перестройкой дольковой структуры печени и формированием ложных долек. У большинства животных отмечались существенные склеротические изменения, приводящие к развитию порто-портального фиброза. Регистрировалась жировая дистрофия гепатоцитов, выраженность которой в соответствии с критерием Hornboll (1982) соответствовала 2-й степени.

Через 7 дней после последнего введения четыреххлористого углерода без лечения структурные нарушения в печени полностью сохраняются. У животных в дольках наблюдалась отчетливая мозаичная картина структурного пора-

жения паренхимы печени в результате некроза, фиброза и стеатоза. Ситуация усугублялась более выраженной липидной инфильтрацией гепатоцитов, приводящей к гибели клеток по типу жирового перерождения. В этом случае на микроскопическом уровне гепатоциты представляли собой «пустые» клетки, окруженные мембраной, в большинстве которых ядра отсутствовали, а вся цитоплазма была заполнена либо одной крупной каплей, либо мелкими сливающимися липидными включениями. Липидная инфильтрация печени согласно критерию Hornboll соответствовала 2–3-й степени. На гистологических препаратах видна пятнистая окраска печени за счет преимущественно периферальной жировой дистрофии и повреждения гепатоцитов. При окрасках на выявление волокнистой соединительной ткани наблюдается значительное ее разрастание, характерное для цирроза печени (рисунок 1).

Через 7 дней после применения предложенного способа коррекции степень выраженности альтеративных изменений гепатоцитов значительно уменьшилась: белковая дистрофия практически не определяется, а жировая — носит зональный характер, охватывая небольшую часть гепатоцитов, соответствует 0–1 степени по Hornboll и имеет преимущественно крупнокапельный характер, в то время как в основной популяции гепатоцитов выявлялись лишь единичные липидные включения. Мезенхимально-клеточная реакция выражена слабо и является мелкоочаговой.

Разрастание волокнистой соединительной ткани также менее выражено (рисунок 2), а у некоторых животных снижается до минимума.

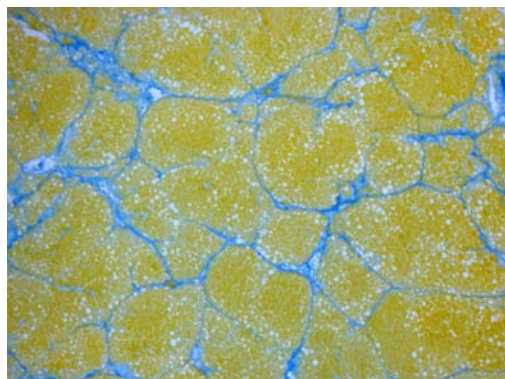


Рисунок 1 — Волокнистая соединительная ткань печени крысы с индуцированным циррозом через 7 дней после окончания затравки: значительное разрастание соединительной ткани, характерное для микронодулярного цирроза печени. Окраска по Малори. Ув. x20. Цифровая микрофотография

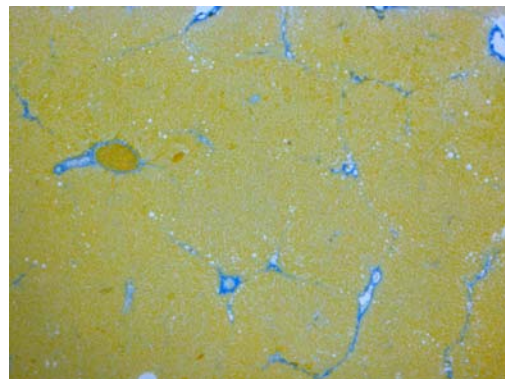


Рисунок 2 — Волокнистая соединительная ткань печени крысы с индуцированным циррозом печени через 7 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: разрастание соединительной ткани менее выражено. Окраска по Малори. Ув. x20. Цифровая микрофотография

Через 30 дней после последнего введения CCl_4 без лечения структурные нарушения в печени полностью сохраняются, а в некоторых случаях и несколько усиливаются. При этом у всех животных в дольках наблюдалась отчетливая мозаичная картина структурного поражения паренхимы печени в результате некроза, фиброза и стеатоза. Ситуация усугублялась еще более, чем через неделю после отмены введения ксенобиотика, выраженной крупно-капельной липидной инфильтрацией гепатоцитов, приводящей к гибели клеток по типу жирового перерождения. Липидная инфильтрация печени согласно критерию Nornboll соответствовала 3-й степени. Разрастание соединительной ткани, характеризующее цирроз печени, также сохраняется (рисунок 3).

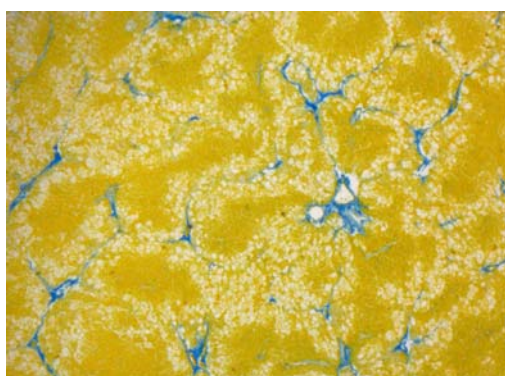


Рисунок 3 — Печень крысы с индуцированным циррозом через 30 дней после окончания затравки: сохраняются очаговая дистрофия гепатоцитов и разрастание волокнистой соединительной ткани, характерное для цирроза печени. Окраска по Малори. Ув. x20. Цифровая микрофотография

Фотодинамическая терапия значительно улучшает структурное состояние печени. Через месяц после проведенного лечения липидные включения определяются лишь в единичных гепатоцитах, их распределение имеет пылевидный характер.

Междольковая соединительная ткань представляется зрелой, мезенхимально-клеточная реакция на большем протяжении практически не определяется. Разрастание волокнистой соединительной ткани между печеночными дольками менее выражено, чем без лечения (рисунок 4).

Это в совокупности свидетельствует о стабилизации цирроза, отсутствии активного процесса и некотором обратном развитии, редукции соединительной ткани.

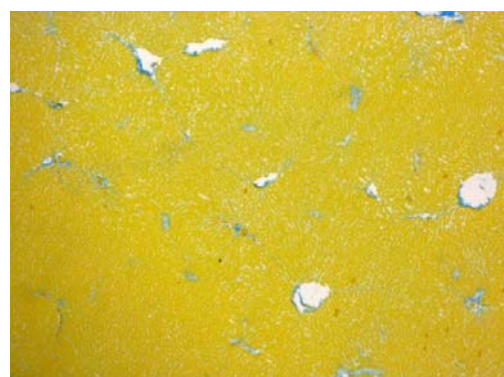


Рисунок 4 — Печень крысы с индуцированным циррозом печени через 5 дней после окончания затравки на фоне применения ФДТ: исчезает перицентральный дистрофия, уменьшается количество междольковой соединительной ткани. Окраска по Малори. Ув. x20. Цифровая микрофотография

Заключение

Исходя из вышеизложенного, следует отметить, что при циррозе печени использование

фотодинамической терапии приводит к стабилизации течения патологического процесса, активации регенераторных процессов в гепа-

тоцитах вплоть до восстановления в ряде случаев структуры органа. Характерные для цирроза печени значительные разрастания соединительной ткани на фоне использования фотодинамической терапии через 7 дней были менее выражены, а в ряде случаев отсутствовали. Через месяц отмечено снижение количества соединительной ткани в сочетании с ее зрелостью и отсутствием мезенхимально-клеточной реакции может указывать на отсутствие активного процесса и редукции цирротической соединительной ткани под воздействием фотодинамической терапии, проведенной по предложенной методике. Необходимо отметить также отсутствие в зоне воздействия признаков кровотечения и желчеистечения, спаечного процесса при применении фотодинамической терапии, что является важным положительным моментом в связи с возможностью более безопасного манипулирования в этой зоне в случае

необходимости выполнять в перспективе трансплантацию печени.

Проведенное экспериментальное исследование указывает на целесообразность исследования перспектив применения данной методики в клинических условиях у пациентов с циррозом печени.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kumar, M. Is cirrhosis of the liver reversible? / M. Kumar, S. K. Sarin // Indian J. Pediatr. — 2007. — Vol. 74, № 4. — P. 393–399.
2. Wnt signaling in liver fibrosis: progress, challenges and potential directions / C. G. Miao [et al.] // Biochimie. — 2013. — Vol. 95, № 12. — P. 2326–2335.
3. Elpek, G. O. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update / G. O. Elpek // World J Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, № 23. — P. 7260–7276.
4. Evaluation of collagen alteration after topical photodynamic therapy (PDT) using second harmonic generation (SHG) microscopy -in vivo study in a mouse model / T. Lv [et al.] // Photodiagnosis Photodyn Ther. — 2012. — Vol. 9, № 2. — P. 164–169.
5. Nie, Z. Is photodynamic therapy a solution for keloid? / Z. Nie // G Ital Dermatol Venereol. — 2011. — Vol. 146, № 6. — P. 463–472.

Поступила 28.01.2015

УДК 611.018.72:614.876

ВЛИЯНИЕ ИНКОРПОРИРОВАННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ НА ДУОДЕНАЛЬНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ БЕЛОЙ КРЫСЫ

¹И. Л. Кравцова, ¹Н. Г. Мальцева, ²А. А. Артишевский, ²В. С. Гайдук

¹Гомельский государственный медицинский университет

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Проведен системный анализ структурных компонентов двенадцатиперстной кишки белых крыс, подвергшихся воздействию инкорпорированных радионуклидов. Выявлена динамика корреляционной структуры органа, заключающаяся в изменении числа, силы и направленности связей между признаками в биосистеме. Стрессовое состояние органа в начальный период характеризуется функциональной дезорганизацией системы связей. Развитие компенсаторных механизмов сопровождается увеличением числа связей, восстановлением показателя интеграции.

Ключевые слова: дуоденальные железы, двенадцатиперстная кишка, белая крыса, инкорпорированные радионуклиды, корреляционный анализ.

THE EFFECT OF INCORPORATED RADIONUCLIDES ON THE DUODENAL GLANDS OF WHITE RATS

¹I. L. Kravtsova, ¹N. G. Maltseva, ²A. A. Artishevsky, ²V. S. Gayduk

¹Gomel State Medical University

²Belarusian State Medical University, Minsk

The work presents a systemic study of the duodenum components in white rats affected by incorporated radionuclides. It revealed the organ correlative structure dynamics in the changing number, strength and direction of the intercorrelations among the signs in the biosystem. The stress condition of the organ in the initial period is characterized by the functional disorganization of the system intercorrelations. Development of the compensatory mechanism is associated with an increase in the number of intercorrelations and re-establishment of the integration index.

Key words: duodenal glands, duodenum, white rat, incorporation radionuclide, correlative analysis.

Введение

Влияние неблагоприятных факторов окружающей среды на здоровье человека является актуальной проблемой. Основным источником радиационного воздействия, формирую-

щим дозу облучения человека, является внутреннее облучение, вызванное инкорпорацией радионуклидов [1, 2].

Двенадцатиперстная кишка представляет собой сложную систему, состоящую из разнород-