

ISSN 0494-7304 0207-4419

TARTU ÜLIKOOLI
TOIMETISED

УЧЕННЫЕ ЗАПИСКИ ТАРТУСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS

862

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ
МОРФОГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
И ПАТОЛОГИИ

Труды по медицине

TARTU  1989

TARTU ÜLIKOOLI TOIMETISED
УЧЕНЫЕ ЗАПИСКИ ТАРТУСКОГО УНИВЕРСИТЕТА
ACTA ET COMMENTATIONES UNIVERSITATIS TARTUENSIS

Alustatud 1893.a, VIHK 862 ВЫПУСК Основаны в 1893.г.

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ
МОРФОГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
И ПАТОЛОГИИ**

Труды по медицине

ТАРТУ 1989

Редколлегия: Э. Васар (председатель), К. Гросс,
А. Ленцнер, Я. Рийв, С. Руссак, Э. Сепп, А. Тикк,
Л. Тяхепылд.

Ответственный редактор Ю. Аренд.

Ученые записки Тартуского университета.

Выпуск 862.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МОРФОГЕНЕЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ПАТОЛОГИИ.

Труды по медицине.

На русском языке.

Резюме на английском языке.

Тартуский университет.

ЭССР, 202400, г. Тарту, ул. Юликооли, 18.

Ответственный редактор Ю. Аренд.

Корректор И. Кингс.

Подписано к печати 19.09.1989.

МВ 01614.

Формат 60x90/16.

Бумага писчая.

Машинопись. Ротапринт.

Учетно-издательских листов 7,68.

Печатных листов 12,25.

Тираж 299.

Заказ № 610.

Цена 1 руб. 50 коп.

Типография ТУ, ЭССР, 202400, г. Тарту, ул. Тийги, 78.

5 - 4

© Тартуский университет, 1989

О ВЛИЯНИИ ВВЕДЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ
ПРОСТАГЛАНДИНОВ И ИНГИБИРОВАНИЯ СИНТЕЗА
ЭНДОГЕННЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА РЕПАРАТИВНУЮ
РЕГЕНЕРАЦИЮ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Ю. Э. Аренд, А. Ю. Аренд

Кафедра анатомии и гистологии ТГУ

Простагландины (ПГ) являются относительно недавно открытыми соединениями. Первые данные о ПГ появились в 30-е годы нашего столетия, однако интенсивное их исследование началось лишь в 60-е годы. ПГ - это окисленные полиненасыщенные жирные кислоты, синтезирующиеся почти всеми клетками организма. ПГ считают важными, обладающими широким спектром действия. Существуют разные типы ПГ (А, D, E, F и др.), разные ПГ, или их комбинации регулируют многие функции /1; 8; 11; 23; 34 и др./.

В ряде работ /7; 24; 25; 28; 32; 17/ изучалось влияние ПГ на пролиферацию культивированных фибробластов разных линий. Результаты этих исследований противоречивы, описаны как стимулирующее, так и тормозящее влияние ПГ на рост фибробластов, только ПГ группы E в больших концентрациях склонны тормозить пролиферацию фибробластов.

В опытах *in vivo* некоторые авторы вызывали асептическое воспаление имплантацией инородного материала в подкожную клетчатку белых крыс (ватные шарики, губки). Arora et al. /15/ наблюдали макроскопически, что ПГЕ₁ вызывает усиленное образование фиброзной ткани вокруг шариков, смоченных ПГЕ₁ (5 нг). Yamada et al. /47/ также макроскопически показали, что местное введение ПГЕ₂ (50 нг) вызывало повышение веса гранулом, а ПГФ_{2α} не оказывал влияния на рост грануляционной ткани. Фармакологами показано, что местное введение в очаг асептического воспаления ПГЕ₁ и Е₂ в более поздние стадии (4-7-й день опыта) приводило к уменьшению веса грануломы. Введение ПГJ₂ и ПГФ_{2α} в тех же условиях вызвало тенденцию (статически недостоверную) к ослаблению развития гранулом /19; 20; 21; 22; 40; 41; 42; 43/.

А.В. Николаев и соавт. /10/ изучали влияние ПГ на протяжении процесса заживления кожных ран. При небольших дозах авторы показывали стимулирующий эффект ПГФ_{2α} на процесс заживления, средние дозы не влияли на этот процесс, а крупные дозы угнетали разрастание грануляционной ткани. Lord et al. /36/ наблюдали у морских свинок влияние местного действия ПГЕ₂ и F_{2α} на синтез гексоаминов в заживляющих кожных ранах. ПГФ_{2α} стимулировал синтез гексоаминов, а ПГЕ₂ оказывался неэффективным.

Lupulescu /37/ изучал влияние введения ПГЕ₁, Е₂ и F_{2α} (150 мкг в день внутримышечно) на синтез протеинов, РНК, ДНК и коллагена (радиоавтографически дозиметрическим способом). По данным автора, ПГЕ₁ и Е₂ усиливало, а F_{2α} - тормозило синтез

всех изучаемых веществ.

Анализ литературы показывает, что мало проведено экспериментальных исследований *in vivo* с целью изучения влияния экзогенных ПГ на соединительно-тканную реакцию, причем результаты этих работ частично противоречивы. Гистологические исследования практически отсутствуют.

Из литературы выясняется, что данные об ингибировании синтеза эндогенных ПГ на разрастание соединительной ткани больше, чем о введении экзогенных ПГ. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС - индометацин, аспирин, ибупрофен и др.), ингибируя синтез эндогенных ПГ, тормозят процессы регенерации соединительной ткани. Наиболее сильным ингибитором синтеза эндогенных ПГ является индометацин, ибупрофен и аспирин оказывают более слабое воздействие. Подавляющее большинство соответствующих работ и в данном случае представляет собой макроскопические, фармакологические и патофизиологические исследования влияния ингибиторов на заживление ран или образование гранулом вокруг инородных тел /9; 46; 33; 27/. Некоторые авторы не получили существенного эффекта на фибробластическую реакцию. Следовательно, данные о влиянии НПВС на процесс репаративной регенерации соединительной ткани частично противоречивы.

Следует подчеркнуть, что литература располагает относительно большим количеством данных о физиологических, фармакологических и патофизиологических воздействиях ПГ, гистологические сведения же о воздействии введения ПГ, в частности на репаративную регенерацию соединительной ткани, весьма скудны.

На кафедре анатомии и гистологии (отделение гистологии) в течение ряда лет исследуется влияние введения экзогенных ПГ и ингибирования синтеза эндогенных ПГ на репаративную регенерацию соединительной ткани. Пользовались первыми отечественными ПГ (см. методику). В данной статье делается попытка обобщить результаты работ, проведенных в этом направлении в Тарту.

Материал и методы исследования

Эксперименты настоящей работы проведены на белых крысах линии Вистар и морских свинок. Общее число подопытных животных равнялось 556, из них 517 белых крыс и 39 морских свинок, 211 белых крыс были самцами, остальные крысы и морские свинки - самками. Все белые крысы и морские свинки являлись молодыми половозрелыми животными. Опыты над крысами весом не менее 170 г (большинство крыс весили 180-250 г) и морскими свинками весом менее 300 г (морские свинки весили в основном 350-600 г) не проводились.

Каждому животному наносили гальванокаутером рану в печень стандартной величины (рана печени от прижигания - модель для изучения процесса заживления ран, разработанная эстонскими морфологами). Опыты продолжались 12 часов, 1, 3, 6, 12 и частично 30 дней. Были поставлены следующие группы опытов: контрольные опыты; опыты с введением ПГ - вводили ПГ_{E2}, E₁ и его синтетический аналог - 11-дезоксигепа-17, 18, 19, 20 - тетрагидро-16-фенокси ПГ_{E1} (в дальнейшем тПГ_{E1}), ПГ_{F2α} и его синтетический аналог (лутеопростенол) - 17, 18,

19, 20-тетранор-16-м-хлор-фенокси-ПГФ_{2α}' (тПГФ_{2α}). Все применяемые ПГ синтезированы в Таллинне в секторе простеноидов Института химии АН ЭССР (зав. - член-кор. АН ЭССР проф. Ю.Э. Лилле).

В части серий в качестве ингибиторов эндогенных ПГ использовались нестероидные противовоспалительные препараты индометацин, ибупрофен, аспирин, а также стероидное антипролифераторное вещество - преднизолон.

Все ПГ вводили животным два раза в день внутрибрюшинно - ПГЕ₂ в дозе 50 мкг/кг, остальные - в дозе 250 мкг/кг. Индометацин (в дозах 3,7 и 15 мг/кг), ибупрофен и аспирин (30 и 60 мг/кг), а также преднизолон (10 мг/кг) вводили животным один раз в день подкожно.

Животных умерщвляли под эфирным наркозом вырезыванием сердца. Кусочки из ран фиксировали в жидкости Максимова. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином Ганзена и эозином, азур-эозином, по ван Гизону, Фельгену, Мак Манус-Хочкиссу (ШИК-реакция), альциановым синим и частично импрегнировали серебром по Карупу.

В гистоавторадиографических сериях за час до умерщвления животным вводили внутрибрюшинно меченный ³Н-тимидин в дозе 0,5 и 1 мКи/кг. Кусочки из ран фиксировали в жидкости Карнуа. Радиоавтографы изготовляли по методу, описанному Ж.Н. Жинкиным (6).

При микроскопическом исследовании препаратов помимо описаний процесса пользовались и некоторыми количественными методами. В 12- и 24-часовых опытах в инфилтрате в ране печени на границе жизнеспособной и некротической ткани подсчитывали

число грануло- и агранулоцитов на условную единицу площади. В трех- и шестисуточных опытах на границе некроза с уцелевшей паренхимы печени соединительная ткань разрасталась в виде пояса (зона организации), толщину которой можно было определить в микрометрах. В трех-, шести- и 12-суточных опытах подсчитывали количество митозов фибробластов и вычисляли митотический коэффициент (МК) фибробластов. В 12- и 30-суточных опытах разрастающаяся соединительная ткань врастала тяжами в некротический очаг и разделяла до сих пор целостный некротический очаг на участки. Поэтому уже невозможно было определить толщину зоны организации в микрометрах. В этих сериях планиметрическим способом было установлено соотношение между разрастающейся соединительной тканью и сохранившимися некротическими массами.

В гистоавтордиографических сериях подсчитали меченные ^3H -тимидином ядра фибробластов и вычислили индекс мечения ядер (ИМ). Цифровые данные подвергались статистической обработке.

В электронно-микроскопической серии изучалась ультраструктура фибробластов в шестисуточной ране печени у белых крыс (12 животных) под влиянием ПГЕ₁, тПГЕ₁ и индометацина. Животных умерщвляли декапитацией, в группах с введением ПГ двух животных умерщвляли через 5 минут после последней инъекции препарата и двух животных - через 4 часа. Кусочки из области ран фиксировали в глутаральдегиде, дофиксировали в тетроксиде осмия и заливали в эпон. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе ЭВМ-100БР. Электронно-мик-

роскопические исследования проведены на базе лаборатории клеточной биологии Института общей и молекулярной патологии ТГУ (зав. к.б.н. с.н.с. А.О. Пийрсоо).

Результаты опытов

У контрольных белых крыс вокруг раны прижигания гальванокаутером в 12-часовых опытах образуется четко отграниченный от здоровой ткани некротический очаг. По периферии этой некротической ткани образуется клеточная инфильтрация. Среднее число гранулоцитов (на единицу площади) - 513 ± 32 и агранулоцитов - 288 ± 31 клетка. Гранулоциты содержат еще много ШИК-положительных гранул.

Через сутки образуется местами прерывистый лейкоцитарный вал, состоящий главным образом из распавшихся гранулоцитов, а также агранулоцитов. Только глыбки гликогена содержат еще мало гранулоцитов. Среднее число гранулоцитов - 449 ± 30 и агранулоцитов - 467 ± 22 клетки.

Введение ППГЕ₁ и F_{2α}, а также тППГЕ₁ в 12- и 24-часовых опытах заметного влияния на клеточную реакцию в ране печени не оказывает.

В 12- и 24-часовых опытах под влиянием индометацина (15 мк/кг), ибупрофена (30 мг/кг) и аспирина (30 мг/кг) у белых крыс лейкоцитарная реакция в ранах, равно как и содержание гликогена в гранулоцитах, практически не отличается от контроля.

Через трое суток у контрольных белых крыс по периферии некроза не сохранены остатки лейкоци-

тарного вала. Вокруг некротического очага образован пояс разрастающейся соединительной ткани — зона организации. Центральная часть зоны состоит в основном из макрофагов (полибластов). В периферической части зоны на границе некротического очага и жизнеспособной паренхимы печени расположены молодые фибробласты, а между ними коллагеновые волокна. Гликозаминогликаны продуцируются фибробластами еще в малом количестве, ШИК-реакция слабо положительная. В цитоплазме макрофагов и фибробластов содержится среднее количество ШИК-положительных гранул.

В трехсуточных опытах во всех группах ПГЕ₁ и тПГЕ₁ угнетают разрастание соединительной ткани у белых крыс-самок. Статистически достоверно уменьшается толщина зоны организации и снижается МК и ИМ фибробластов (таблица 1), уменьшается содержание ШИК-положительных гранул в цитоплазме макрофагов и фибробластов ($p < 0,05$), реакция же на гликозаминогликаны остается неизменной.

Введение ПГЕ₂ и F_{2α} не изменяют сколько-либо существенно ход раневой реакции в ране печени, ПГF_{2α} и тПГF_{2α} только в некоторых сериях обуславливают заметную задержку фибробластической реакции у белых крыс-самцов.

Ингибитор синтеза ПГ аспирин в трехсуточных опытах существенно не влияет на рост грануляционной ткани, ибупрофен и особенно индометацин подавляют фибробластическую реакцию (таблица 2).

К шестому подопытному дню у контрольных белых крыс разрастающийся вокруг некротического очага в ране печени пояс из грануляционной ткани (зона организации) уже заметно толще, чем в 3-су-

Таблица 1

Препарат	Число опытов	Толщина зоны организации, мкм	МК фибробластов, %
Контроль	11	66,4 ± 2,1	2,93 ± 0,12
ПГЕ ₁	5	34,4 ± 0,7***	2,12 ± 0,14***
ТПГЕ ₁	6	43,1 ± 3,4***	2,47 ± 0,29

Радиоавтографические серии

Препарат	Число опытов	Толщина зоны организации, мкм	МК фибробластов, %	ИМ фибробластов, %
I-я серия				
Контроль	6	68,3±1,6	3,53±0,22	18,9±1,90
ПГЕ ₁	5	56,6±2,6**	2,52±0,21**	12,9±0,88*
ТПГЕ ₁	5	57,0±3,4*	2,40±0,35*	12,1±1,79*
2-я серия				
Контроль	7	75,2±1,4	3,63±0,23	24,7±1,86
ПГЕ ₂	6	66,7±2,8*	4,00±0,37	24,3±2,52
ТПГЕ _{2α}	6	53,9±2,6***	3,23±0,13	23,1±1,46

Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

Таблица 2

Препарат	Число опытов	Толщина зоны организации, мкм	МК фибробластов, %
Контроль	11	66,4 ± 2,1	2,93 ± 0,12
Индометацин 3 мг/кг	4	51,8 ± 1,9***	2,25 ± 0,38
Индометацин 7 мг/кг	4	36,3 ± 4,5***	1,45 ± 0,35*
Индометацин 15 мг/кг	4	37,5 ± 0,7***	1,90 ± 0,25**
Ибупрофен 30 мг/кг	5	48,2 ± 4,8**	2,24 ± 0,19**
Преднизолон 10 мг/кг	5	35,3 ± 1,6***	2,08 ± 0,29*

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

точных опытах. Зона организации состоит из слоя макрофагов: в этом слое наблюдаются в большом количестве одноядерные макрофаги, а также многоядерные, гигантские клетки инородного тела. Макрофаги непосредственно окружают некротический очаг. Периферическая часть зоны организации состоит из слоя созревающей соединительной ткани. Последний содержит главным образом незрелые фибробласты. МК и ИМ в фибробластах еще высокая (см. таблица 4). Между фибробластами расположены преколлагеновые и коллагеновые волокна.

Как показывают опыты над белыми крысами-самцами, ПГЕ₂ и F_{2α} существенно не изменяют

разрастание соединительной ткани в ране печени (таблица 3).

Таблица 3

Препарат	Число опытов	Толщина зоны организации, мкм	Среднее число фибробластов на ус. ед. площади
Контроль	5	112,1 ± 3,1	16,2 ± 0,3
Контроль с физ. раст-вором	5	119,1 ± 6,2	16,6 ± 0,2
ПГЕ ₂	6	115,6 ± 3,9	17,4 ± 0,5
ПГГ _{2α}	6	106,7 ± 8,8	17,1 ± 0,6

Примечание: Статистически достоверного отличия от контроля нет ни в одной группе опытов ($p > 0,05$).

Из опытов на белых крысах-самцах выясняется, что введение ПГЕ₁ и его синтетического аналога (тПГЕ₁) вызывает торможение процесса пролиферации соединительной ткани, в то же время ПГГ_{2α} и тПГГ_{2α} существенно не влияют на этот процесс.

Следует отметить, что синтетические аналоги ПГЕ₁ и F_{2α} имеют такой же характер действия на регенерацию соединительной ткани, как природные ПГЕ₂ и F_{2α}.

Под воздействием ПГЕ₁ и тПГЕ₁ имеет место снижение количества ШИК-положительного вещества и гликозаминогликанов в цитоплазме фибропластов в

Таблица 4

Препарат	Число опытов	Толщина зоны организации, мкм	Среднее число фибробластов на ус. ед. пл.	МК фибробластов, °/оо
Контроль	13	114,5 ± 3,1	7,89 ± 0,11	2,75 ± 0,24
ПГЕ ₁	5	55,7 ± 5,9 ^{***}	6,97 ± 0,18 [*]	1,76 ± 0,21 ^{***}
тПГЕ ₁	4	74,2 ± 2,2 ^{***}	7,87 ± 0,26	1,70 ± 0,37 [*]

Радиоавтографические серии

Препарат	Число опытов	Толщина зоны организации, мкм	МК фибробластов, °/оо	ИМ фибробластов, °/оо
I-я серия				
Контроль	7	98,7 ± 2,6	2,49 ± 0,13	28,8 ± 1,78
ПГЕ ₁	5	64,8 ± 3,7 ^{***}	1,20 ± 0,20 ^{***}	15,8 ± 1,63 ^{***}
тПГЕ ₁	6	62,1 ± 7,5 ^{***}	1,87 ± 0,18	20,3 ± 2,1 [*]
II-я серия				
Контроль	5	107,3 ± 6,6	2,28 ± 0,23	19,3 ± 1,07
ПГФ _{2α}	6	107,3 ± 3,5	2,07 ± 0,29	14,7 ± 2,13
тПГФ _{2α}	6	89,6 ± 7,9	2,00 ± 0,27	15,8 ± 1,79

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$
опытах продолжительностью 3 и 6 суток.

Опыты с ингибиторами синтеза эндогенных ПГ показывают, что аспирин (более слабый ингибитор) оказывает менее выраженное действие на изучаемый процесс, чем ибупрофен и индометацин (более сильные блокаторы). Результат аналогичен полученному как у белых крыс-самцов, так и у самок (таблицы 5 и 6).

Таблица 5

Препарат	Число опытов	Толщина зоны организации, мкм	Среднее число фибробластов на ус. ед. площади
Контроль	10	104,3 ± 4,1	16,3 ± 0,2
Аспирин 60 мг/кг	6	84,6 ± 9,7	13,3 ± 0,4**
Аспирин 30 мг/кг	8	78,5 ± 9,3*	14,4 ± 0,3**
Индометацин 30 мг/кг	9	71,9 ± 8,9**	15,2 ± 0,4*
Индометацин 15 мг/кг	9	69,5 ± 5,9**	15,0 ± 0,3**

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$

Радиографические серии показывают, что ибупрофен и индометацин вызывают статистически достоверное подавление включения ^3H -тимидина в ядра фибробластов (например, в контроле ИМ 28,8 ± 1,78 $^{\circ}/\infty$, под влиянием ибупрофена (60 мг/кг) - 12,7 ± 0,36 $^{\circ}/\infty$ и индометацина (7 мг/кг) - 14,3 ± 1,96 $^{\circ}/\infty$, в обоих случаях $p < 0,001$).

Таблица 6

Препарат	Число опытов	Толщина зоны организации, мкм	Среднее число фибробластов на ус. ед.пл.	МК фибробластов, %
Контроль	13	114,5 ± 3,1	7,89 ± 0,11	2,75 ± 0,28
Индометацин 3 мг/кг	5	81,2 ± 6,9 ^{***}	7,33 ± 0,28	1,36 ± 0,31 ^{**}
Индометацин 7 мг/кг	4	66,7 ± 6,4 ^{***}	7,25 ± 0,21 [*]	1,65 ± 0,28 [*]
Ибупрофен 30 мг/кг	4	82,6 ± 5,3 ^{***}	7,61 ± 0,40	2,50 ± 0,24
Ибупрофен 60 мг/кг	5	74,6 ± 3,9 ^{***}	7,48 ± 0,20	1,84 ± 0,20 [*]
Преднизолон 10 мг/кг	7	58,5 ± 3,7 ^{***}	6,96 ± 0,18 ^{***}	1,51 ± 0,21 ^{**}

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001

Специальной серией опытов продолжительностью трое и шесть суток сравнительно изучали фибробластическую реакцию в ране печени у белых крыс-самцов и самок. Приведены данные шестидневных опытов (таблица 7).

Таблица 7

Препарат	Число опытов	Толщина зоны организации, мкм
Контроль	21 ♂	104,4 ± 1,6
Контроль	25 ♀	108,2 ± 2,9
ПГЕ ₁	5 ♂	70,9 ± 7,6***
ПГЕ ₁	5 ♀	55,7 ± 5,9***
ПГФ _{2α}	6 ♂	106,7 ± 8,8
ПГФ _{2α}	6 ♀	107,3 ± 3,5

Примечание: *** $p < 0,001$.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что фибробластическая реакция у белых крыс-самцов и самок протекает одинаково, а простагландины имеют на представителей обоего пола аналогичное воздействие.

Одна серия опытов проведена на морских свинках-самках (таблица 8).

Данные морских свинок демонстрируют, что разрастание соединительной ткани как у белых крыс, так и у морских свинок протекает аналогично. Но имеются и известные видовые различия: морские свинки являются более чувствительными к воздействию ПГ. ПГФ_{2α} у белых крыс существенно не

Таблица 8

Препарат	Число опытов	Толщина зоны организации, мкм	МК фибробластов, %
Контроль	8	112,9 ± 2,8	3,63 ± 0,40
ПГЕ ₁	4	64,6 ± 2,2***	1,70 ± 0,27**
тПГЕ ₁	6	71,7 ± 5,2***	2,60 ± 0,26*
ПГФ _{2α}	5	93,1 ± 5,0***	2,76 ± 0,19
тПГФ _{2α}	5	59,6 ± 1,8***	2,16 ± 0,19**
Индометацин 3 мг/кг	5	91,0 ± 7,9*	2,72 ± 0,35
Индометацин 7 мг/кг	5	78,2 ± 6,5***	2,52 ± 0,27*

Примечание: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001

влияет на разрастание соединительной ткани, а у морских свинок подавляет изучаемый процесс. Под влиянием ПГ у морских свинок ослабляется содержание ШИК-положительных веществ, гликозаминогликанов, общее число фибробластов, преколлагеновых и коллагеновых волокон уменьшается.

Через 12 суток целостный до сих пор некротический очаг раны печени разделяется всрастающими тяжами грануляционной ткани на участки разной площади. Измерение толщины зоны организации уже невозможно. Соотношение между всрастающей соединительной тканью и сохранившимися некротическими массами определяли планиметрически, в контроле оно составило $3,71 \pm 0,86$. По сравнению

с более ранними сроками опытов МК фибробластов несколько снизился - $1,40 \pm 0,11$ °/оо. Фибробласты и макрофаги грануляционной ткани содержат много ШИК-положительных гранул, в новообразованной соединительной ткани много гликозаминогликанов. Гигантские клетки инородного тела (многоядерные макрофаги) при данном сроке опытов встречаются в большом количестве.

В 12-суточных опытах у белых крыс ПГЕ₁ и тПГЕ₁ несколько замедляют разрастание соединительной ткани. Соотношение между пролиферирующей соединительной тканью и остатками некротического очага составляет соответственно $2,29 \pm 0,33$ и $2,49 \pm 0,27$ ($p > 0,1$), МК фибробластов - $0,92 \pm 0,15$ °/оо ($p < 0,05$) и $0,72 \pm 0,10$ °/оо ($p < 0,001$). Под влиянием тПГЕ₁ синтез гликозаминогликанов ослаблен. Как показывают более ранние опыты с ПГЕ₂ и F_{2α}, эти простагландины в 12-суточных опытах также не оказывают существенного влияния на изучаемый процесс. В 12-суточных опытах индометацин тормозит пролиферацию соединительной ткани. При дозе 7 мг/кг соотношение между новообразовавшейся соединительной тканью и сохранившимися некротическими массами составляет $1,56 \pm 0,23$ ($p < 0,05$) и МК фибробластов - $1,00 \pm 0,12$ °/оо ($p < 0,05$). Доза 3 мг/кг индометацина в 12-суточных опытах неэффективна.

Через 30 суток микроскопическая картина аналогична картине в 12-суточных контрольных опытах. Соотношение между разрастающейся соединительной тканью и сохранившимися некротическими массами составляет $4,29 \pm 0,46$, под влиянием индометацина - $2,41 \pm 0,29$ ($p < 0,02$). В 12- и 30-суточных

опытах ибупрофен (30 мг/кг) оказывается неэффективным.

Электронно-микроскопически проведена серия опытов для изучения влияния ПГЕ₁, тПГЕ₁ и индометацина на ультраструктуру фибробластов раны печени у белых крыс в 6-суточных опытах. Клетки фибробластического ряда, как показывают препараты контрольных животных, отличаются округлыми или вытянутыми ядрами. Цистерны грануляционной эндоплазматической сети расширены, их просвет наполнен веществом умеренной плотности. Комплекс Гольджи состоит из 3-5 цистерн, часть которых расширена и имеет светлое содержимое. Пузырьки в диктиосомах малочисленны. Всегда встречаются и окаймленные пузырьки. Митохондрии малочисленны. Цитоскелет представлен единичными микротрубочками и умеренным поверхностным слоем микрофиламентов.

У животных, умерщвленных через 5 минут после последнего введения ПГЕ₁ или тПГЕ₁, во многих фибробластах цистерны гранулярной эндоплазматической сети сливаются в крупные лакуны с относительно светлым содержимым. Комплекс Гольджи гипертрофируется. Количество мелких пузырьков, в том числе и окаймленных, увеличено. Подповерхностный слой микрофиламентов толще, чем в контрольных препаратах. Чаше встречаются микротрубочки. Вполне возможно, что эти изменения являются результатом затрудненной экскреции в межклеточное пространство продуктов синтеза фибробластов. Одной из причин этой блокады может быть усиленное развитие подповерхностного слоя микрофиламентов. У животных, умерщвленных через 4 часа после последней инъекции ПГЕ₁ или тПГЕ₁, в клет-

ках явно увеличены аутолитические процессы. В митохондриях наблюдаются миелоидные фигуры, элементы гранулярной эндоплазматической сети подвергаются аутофагоцитозу, что свидетельствует о необратимости возникших изменений.

Под воздействием индометацина гранулярная эндоплазматическая сеть оказывается более фрагментарной по сравнению с контрольными животными. Цистерны комплекса Гольджи удлинены, а количество мелких пузырьков уменьшено. Аутолитические процессы подавлены, так как видны аутофагозоны с относительно интактным содержимым. В митохондриях встречаются миелоидные фигуры. Сильных сдвигов в цитоскелете не обнаружено, но микротрубочки в центроплазме представляют собой обычные структуры. Клеточная поверхность явно изменена, местами образуются многочисленные микроворсинки. Описанные выше изменения указывают на сниженную синтетическую активность клеток.

Таким образом, хотя введение ПГЕ₁ и тПГЕ₁, а также ингибиторов синтеза эндогенных ПГ (индометацин и др.) белым крысам угнетает разрастание соединительной ткани на светооптическом уровне более или менее одинаково, механизм действия этих соединений на клеточном и субклеточном уровнях оказывается разным.

Обсуждение полученных результатов

Моделью для изучения репаративной регенерации соединительной ткани в настоящей работе использована рана печени от прижигания. Как утверждают Ю.Э. Аренд [2; 3; 4;] и В.А. Силласту

/13/, исход соединительно-тканной реакции после нанесения раны печени является сходным с другими моделями изучения соединительной ткани (раны кожи, мышц, почек, сердца, имплантация инородного тела в подкожную клетчатку и др.). Рана печени от прижигания, по сравнению с другими моделями, имеет ряд положительных сторон. Процесс организации очага некроза в такой ране всегда протекает изолированно от внешних влияний в асептических условиях. Первые стадии асептического воспаления четко выражены, но особенно хорошо можно проследить за пролиферативной (фибробластической) фазой. В печени белых крыс и морских свинок соединительной ткани весьма мало и она сосредоточена вокруг сосудов в междольковых пространствах. Новообразовавшаяся соединительная ткань разрастается вокруг некротического очага в виде пояса (зона организации). Зона организации в ране печени лучше выражена и лучше отграничена, чем в ранах сердца и почки /13/. Регенераторные явления со стороны печеночной паренхимы слабо выражены (практически выражено только новообразование желчных протоков) и не мешают оценке соединительно-тканной реакции.

Опыты данной работы проведены в разных сериях как на белых крысах-самцах, так и на самках. Мы поставили специальные исследования для сравнения репаративной регенерации соединительной ткани в ране печени у белых крыс обоих полов. Данные настоящей работы показывают, что разрастание соединительной ткани происходит у самцов и самок аналогично как в качественном, так и в количественном смысле. Такие результаты совпа-

дают с результатами более ранних работ над морскими свинками и кроликами /4; 5 и др./ . Половые различия не наблюдаются и в действии ПГЕ₁ и ПГФ_{2α}, как показывают опыты, проведенные в рамках настоящей работы (см. таблицу 7).

Из анализа результатов данной работы выясняется, что ингибирование синтеза эндогенных ПГ тормозит разрастание соединительной ткани в экспериментальных ранах. Аспирин как более слабый ингибитор не оказывает существенного влияния на изучаемый процесс, но ибупрофен и особенно индометацин подавляют регенерацию соединительной ткани. Приведенные данные совпадают с немногочисленными литературными сведениями /9; 46; 33; 36 и др./ . Ингибиторы подавляют синтез практически всех групп эндогенных ПГ и, следовательно, этими опытами показана лишь необходимость наличия эндогенных ПГ вообще для регуляции разрастания соединительной ткани.

В опытах с применением преднизолона получено сильное подавление фибробластической реакции. Преднизолон как глюкокортикоид также вызывает блокирование синтеза ПГ (но несколько иным механизмом) и это, в свою очередь, является одной из причин противовоспалительного действия глюкокортикоидов /26; 30/ .

ПГ, кроме выполнения других функций, являются и медиаторами воспаления и в очаге воспаления они синтезируются в большом количестве /18; 35; 31; 38; 16 и др./ . Многие авторы утверждают, что ПГ не являются "чисто" провоспалительными веществами. Показано, что провоспалительная роль их в острой стадии превращается в противовоспалитель-

тельное действие при переходе воспаления в хроническую фазу (см. обзор Я.А. Сигидина и соавт. /12/).

Нельзя не исключить возможность опосредованного действия ПГ на соединительно-тканную реакцию, например, через активацию надпочечников. Glenn a. Rohloff /29/ показывали гиперплазию надпочечников под влиянием ПГЕ₁ и ПГЕ₂ (0,5-2,0 мг/кг подкожно), но ПГА₂ и F_{2α} оказывались неэффективными. Peng et al. /44/ получили стимуляцию коры надпочечников введением ПГЕ₁, когда ПГА₁ и F_{2α} также являлись неэффективными. После удаления гипофиза ПГЕ₁ не вызывал активацию надпочечников. Авторы делают вывод, что ПГЕ₁ стимулирует кору надпочечников "неспецифически", через освобождение АКГГ. С другой стороны, Swartz et al. /45/ в опытах *in vitro* нашли, что добавление экзогенных ПГ не изменяет стероидогенеза в надпочечниках. Индометацин ингибирует синтез ПГ в надпочечниках, но не влияет на стероидогенез.

12- и 24-часовые опыты настоящей работы не дали определенных результатов. ПГ и ингибиторы синтеза не меняли ход ранних стадий раневого процесса в печени. Исследование более поздних стадий раневого процесса демонстрирует, что ПГЕ₂, ПГФ_{2α} и тПГФ_{2α} существенно не влияют на репаративную регенерацию соединительной ткани у белых крыс. Морские свинки несколько чувствительнее: у них ПГФ_{2α} и его синтетический аналог подавляют разрастание соединительной ткани.

Особое место в наших опытах занимает ПГЕ₁. В разных сериях опытов было обнаружено, что ПГЕ₁ и его синтетический аналог (тПГЕ₁) угнетают проли-

фериацию соединительной ткани (снижение МК и ИМ фибробластов, уменьшение толщины зоны организации и др.) как у белых крыс, так и у морских свинок.

Следует отметить, что синтетические аналоги ПГЕ₁ и ПГФ_{2α} оказывают такое же воздействие на изучаемый процесс, как соответствующие природные ПГ.

Нельзя не отметить, что экзогенные ПГ быстро разрушаются в организме. Период полураспада ПГ рассчитывают минутами, но вызванные ими изменения (гипералгезия, вазодилатация и др.) длятся часами /16/. Аналогично в наших электронно-микроскопических сериях мы изучали ультраструктуру фибробластов из ран через 5 минут и через 4 часа после последней инъекции препаратов. Через 5 минут после введения ПГЕ₁ и тПГЕ₁ наблюдаются выраженные изменения в фибробластах. У животных, умерщвленных через 4 часа после последней инъекции этих ПГ, наблюдается уже увеличение аутолитических процессов, что свидетельствует о необратимости возникших изменений.

Исследования влияния разных воздействий на тканевые процессы выясняют, что ход регенеративных процессов не изменяется или ослабляется. Очень редко убедительно доказано стимулирующее влияние некоторых факторов на репаративную регенерацию соединительной ткани при заживлении ран.

Экспериментами настоящей работы выясняется, что ингибирование эндогенных ПГ угнетает разрастание соединительной ткани. Введение экзогенных ПГЕ₂, F_{2α} и синтетического аналога последнего существенного влияния на изучаемый процесс не ока-

зывает, а ПГЕ₁ и его синтетический аналог подавляет этот процесс. Очевидно, эффект подавления ПГЕ₁ и ингибиторов аналогичны, но как и показывают наши электронно-микроскопические исследования, механизм действия ингибиторов и ПГЕ₁ на разрастание соединительной ткани на клеточном и субклеточном уровнях оказываются разными.

Литература

1. Ажгихин И.С. Простагландины - новый класс биологически активных веществ // Простагландины. - М.: Медицина, 1978. - С. 6-83.
2. Аренд Ю.Э. О влиянии повреждения больших полушарий головного мозга на процесс организации некротической ткани: Дис.... канд. мед. наук. - Тарту, 1955. - 241 с.
3. Аренд Ю.Э. О работах морфологов медицинского факультета Тартуского госуниверситета в области экспериментального воздействия на реактивность соединительной ткани и на возникновение дистрофических процессов в органах // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1966. - Вып. 191. - С.15-36.
4. Аренд Ю.Э. О влиянии различных отделов нервной системы на реактивные свойства соединительной ткани: (экспериментально-гистологическое исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. - Тарту, 1968. - 449 с.
5. Аренд Ю.Э. О механизмах регуляции развития соединительной ткани в экспериментальных ранах // Арх. пат. - 1972. - N II. - С. 26-33.

6. Жинкин Ж. Н. Применение радиоактивных изотопов в гистологии // Радиоактивные индикаторы в гистологии. - Л.: ИЭМ АМН СССР, 1959. - С. 5-33.
7. Зеленина И. А., Буеверова Э. И., Брагина Е. В. Стимулирующее влияние простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ на синтез РНК в культурах фибробластов // Цитологические механизмы гистогенезов. - Ташкент, 1982. - С. 70-71.
8. Марков Х. М. Современное состояние учения о простагландинах // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1979. - № 5. - С. 3-15.
9. Мохорт Н. А. Влияние нестероидных противовоспалительных средств на пролиферативные процессы в очаге воспаления // Фармакол. и токсикол. - 1971. - Т. 34, № 3. - С. 297-300.
10. Николаев А. В., Короза Т. С., Семенова Н. А. Изучение влияния простагландинов на процесс заживления кожной раны // Актуальные вопросы экспериментальных и клинических исследований. - М., 1982. - С. 11-14.
11. Пивницкий К. К. Успехи и перспективы развития исследований в области простагландинов // Вестн. АМН СССР. - 1983. - № 2. - С. 22-27.
12. Сигидин Я. А., Шварц Г. Я., Арзамасцев А. П., Либерман С. С. Лекарственная терапия воспалительного процесса. - М.: Медицина, 1988. - 240 с.
13. Силласту В. А. Об одновременном сравнительном исследовании процесса организации некротического очага в паренхиматозных органах // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1963. - Вып. 143. - С. 206-209.

14. Alvarez O.M., Levendorf K.D., Smerbeck R.V., Mertz P.M. Eaglstein W.H. Effect of topical applied steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents on skin repair and regeneration // Fed. Proc. - 1984. - Vol. 43, N. 13. - P. 2793-2798.
15. Arora S., Lahiri P.K., Sanyal R.K. The role of prostaglandin E_1 in inflammatory process in the rat // Int. Arch. Allergy. - 1979. Vol. 39, N. 2-3. - P. 186-191.
16. Bennet A. Prostaglandins: their release, biological effects and relationship to pain and inflammation // Cephalgia. - 1986. - N. 6, Suppl. - P. 17-20.
17. Bettger W.J., Ham R.G. Effects of non-steroidal anti-inflammatory agents and antioxidants on the clonal growth of human diploid fibroblasts // Progr. Lipid Res. - 1981. - Vol. 20. - P. 265-268.
18. Bonta I.L., Parnham M.J. Prostaglandins and chronic inflammation // Biochem. Pharmacol. - 1978. - Vol. 27. - 1611-1623.
19. Bonta I.L., Parnham M.J. Time-dependent stimulatory and inhibitory effects of prostaglandin E_1 on exudative and tissue components of granulomatous inflammation in rats // Brit. J. Pharmacol. - 1979. - Vol. 65. - P. 465-472.
20. Bonta I.L., Parnham M.J., Adolfs M.J.P. Mimicry of antigranuloma effect of prostaglandin E by dibuturyl cyclic-AMP and some phosphodiesterase inhibitors // Agents Actions. - 1979. - Vol. 4, Suppl. - P. 278-283.

21. Bonta I.L., Parnham M.J., Bragt P.C. Involvement and effects of prostaglandin E in experimental granulomatous inflammation // Int. J. Tiss. React. - 1979. - Vol. 1, N. 1-2. - P. 51-55.
22. Bonta I.L., Parnham M.J. Immunomodulatory - anti-inflammatory functions of E-type prostaglandins: minireview with emphasis on macrophage-mediated effects // Int. J. Immunopharmacol. - 1982. - Vol. 4, N. 2. - P. 103-109.
23. Curtis-Prior P.B. Prostaglandins: An introduction to their biochemistry, physiology and pharmacology. - Amsterdam, New York, Oxford: Elsevier North Holland. - 1976. - 158 p. .
24. De Asua L.J., Clingan D., Rudland P.S. Initiation of cell proliferation in cultured mouse fibroblasts by prostaglandin $F_{2\alpha}$ // Proc. Nat. Acad. Sci USA. - 1975. - Vol. 72, N. 7. - P. 2724-2728.
25. De Asua L.J., Otto A.M., Lindgren J.A., Hammastrom S. The stimulation of the initiation of DNA synthesis and cell division in Swiss mouse 3T3 cells by prostaglandin $F_{2\alpha}$ requires specific functional groups in the molecule // J. Biol. Chem. - 1983. - Vol. 258, N. 14. - P. 8774-8780.
26. Di Rosa M., Parente L., Balestrieri B., Perisco P. Inhibition of prostaglandin formation by anti-inflammatory steroids // 7-th International Congress of Pharmacology. - Paris, 1978. - Abstracts, Vol. 1. - 332.

27. Fang C., Alexander W., MacMillian B.G., Austin L.S. Failure of topical prostaglandin inhibitors to improve wound healing following deep partial thickness burns // J. Trauma. - 1983. - Vol. 23, N. 4. - P. 300-304.
28. Filipowicz Z. Wplyw prostaglandyn na rosowoj fibroblastow w hodoli in vitro // Reumatologia. - 1976. - Vol. 14. - P. 335-339.
29. Glenn E.M., Rohloff N. Antiarthritic and antiinflammatory effect of certain prostaglandins // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1972. - Vol. 139, N. 1. - P. 290-294.
30. Herbaczynska-Cedro K., Truskolaski P., Ruszewski P. Inhibitory effect of hydrocortisone on the release of prostaglandins from dog's brain in hypoxia and cerebral embolism // Acta Physiol. Pol. - 1978. - Vol. 29, N. 6. - P. 501-507.
31. Higgs G.A., Moncada S., Vane J.R. Eicosanoids in inflammation // Ann. Clin. Res. - 1984. Vol. 16. - P. 287-299.
32. Korn J.H., Haluska P.V., Le Roy E.C. Mononuclear cell modulation of connective tissue function: suppression of fibroblast growth by stimulation of endogenous prostaglandin production // J. Clin. Invest. - 1980. - Vol. 65, N. 2. - P. 543-554.
33. Kulonen E., Potila M. Effect of the administration of antirheumatic drugs on experimental granuloma in rat // Biochem. Pharmacol. - 1975. - Vol. 24, N. 2. - P. 219-225.

34. Lee J.B. (ed.) Prostaglandins. - New York: Elsevier North Holland, 1982.
35. Lewis G.P. Immunoregulatory activity of metabolites of arachidonic acid and their role in inflammation // Brit. Med. Bull. - 1983. - Vol. 39, N. 3. - P. 243-248.
36. Lord J.T., Ziboh V.A., Cagle W.D., Kursunoglu S., Redmond G. Prostaglandins in wound healing: Possible regulation of granulation // Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. - 1980. - Vol. 7. - 865-869.
37. Lupulescu A. Effect of prostaglandins on protein, RNA, DNA, and collagen synthesis in experimental wounds // Prostaglandins. - 1975. - Vol. 10, N. 4. - P. 573-579.
38. Malmsten C.L. Prostaglandins, thromboxanes and leukotrienes in inflammation // Am. J. Med. - 1986. - Vol. 80, N. 4B. - P. 11-17.
39. McGrath M.H. The effect of prostaglandin inhibitors on wound contraction and the myofibroblast // Plast. Reconstr. Surg. - Vol. 69, N. 1. - P. 74-85.
40. Parnham M.J., Bonta I.L. Prostaglandins and granuloma formation in vivo // Connective tissue changes, rheumatoid arthritis and use penicillamine: Proc. rev. symp., Rotterdam, 1979. - Basel e.a., 1979. - P. 53-65.
41. Parnham M.J., Bonta I.L., Adolfs M.J.P. Distinction between prostaglandin E₂ and prostacyclin as inhibitors of granulomatous inflammation // J. Pharm. Pharmacol. - 1979. - Vol. 31, N. 8. - P. 565-567.
42. Parnham M.J., Bonta I.L., Adolfs M.S.P.

- Modulation of granulomatous inflammation by prostaglandin E_1 . Involvement of mononuclear cells // Agents Actions. - 1979. - Vol. 4, Suppl. - P. 267-277.
43. Parnham M.J., Adolfs M.J.P., Bonta I.L. Alteration of granuloma formation by PGE_1 . Effect of an adenylate cyclase inhibitor and splenectomy // Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. - 1980. - Vol.8. - P. 1713-1716.
44. Peng T.-C., Six K.M., Mukson P.L. Effects of prostaglandin E_1 on the hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical axis in rats // Endocrinology. - 1970. - Vol. 86, N. 2. - P. 202-206.
45. Swartz S.L., Williams G.H., Butters R.R. Role of prostaglandins in adrenal steroidogenesis // Endocrinology. - 1983. - Vol. 113, N. 3. - P. 992-996.
46. Velasco M., Ghaitero E. A comparative study of some anti-inflammatory drugs in wound healing of the rat // Experientia. - 1973. - Vol. 29, N. 10. - P. 1250-1251.
47. Yamada K., Higashi S., Aizawa Y. Pharmacological study of prostaglandins (6): Action of prostaglandin on the formation of cotton pellet granuloma // Jap. J. Pharmacol. - 1975. Vol. 25, Suppl. - P. 37P.

ON THE INFLUENCE OF EXOGENOUS PROSTAGLANDINS
AND INHIBITION OF SYNTHESIS OF ENDOGENOUS
PROSTAGLANDINS ON THE REPARATIVE REGENERATION
OF THE CONNECTIVE TISSUE

U. Arend, A. Arend

S u m m a r y

On 517 male and female white rats and on 39 female guinea pigs were investigated the influence of prostaglandins (PG) and inhibition of their synthesis on the reparative regeneration of the connective tissue in the thermic liver wound (our test model) in tests lasting from 12 hours to 30 days.

This study shows that PGE_2 and $F_{2\alpha}$ have no effect on the proliferation of connective tissue on white rats. Guinea pigs seem to be more sensitive than rats. $PGF_{2\alpha}$ and its synthetic analogue cause the retardation of the regeneration of the connective tissue. Consequently, there are differences between species in action of PGs. PGE_1 and its synthetic analogue cause significant retardation of the proliferative activity of the connective tissue. Synthetic analogues of PGE_1 and $F_{2\alpha}$ maintain action of natural PGE_1 and $F_{2\alpha}$ on the connective tissue.

Inhibitors of endogenous PGs (especially ibuprofen and indomethacin) also decrease the formation of the connective tissue like the administrations of exogenous PGE_1 . Electron microscopic investigations reveal that the mechanisms of retardation of connective tissue regeneration are different.

ВЛИЯНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ ПГЕ₁, тПГЕ₁, ПГФ_{2α}
И ИХ ИНГИБИТОРОВ ИНДОМЕТАЦИНА И ИБУПРОФЕНА
НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ
КОРКОВЫХ ТИМОЛИМФОЦИТОВ У КРЫС

Ю. П. Хуссар, А. Ю. Аренд
Кафедра анатомии и гистологии ТГУ

В настоящее время исследованы общие гистологические изменения и митотическая активность клеток тимуса и селезенки у крыс после воздействия простагландинами (ПГ) и их ингибиторами /2; 14/. Менее исследована пролиферативная активность лимфоидной ткани с помощью точных автордиографических методов /13/. Нами сделана попытка гистоавтордиографического изучения ³H-тимидином (специфическим предшественником синтеза ДНК) влияния ПГЕ₁, тПГЕ₁ (синтетический аналог ПГЕ₁) и ПГФ_{2α} и ингибиторов индометацина и ибупрофена на пролиферативную активность корковых тимолимфоцитов у крыс.

Материал и методика

Опыты проводились на 47 молодых половозрелых крысах-самцах. Животные забивались через 6 суток после ежедневного внутрибрюшинного введения ПГ или подкожного введения ингибиторов. Все ПГ вво-

дили животным в дозе 250 мкг/кг два раза в день. Индометацин вводили в дозе 7 мг/кг и ибупрофен - 60 мг/кг один раз в день. Животные умерщвлялись под эфирным наркозом. Кусочки тимуса фиксировали в жидкости Максимова. Парафиновые срезы толщиной в 7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, азур II-эозином, по Фельгену. Гистоавторадиография производилась с применением ^3H -тимидина. Использовалась эмульсия типа "М". Срок экспозиции - 21 сутки. Производился подсчет меченных ^3H -тимидином ядер корковых тимолимфоцитов, вычислялся индекс метки (количество меченых ядер на 1000 ядер в $^{\circ}/_{\infty}$) и интенсивность метки (количество зерен серебра на 1 ядро).

Результаты опытов

ПГ вызывают ряд гистологических изменений тимуса, наиболее выраженных при применении ПГЕ₁ и тПГЕ₁: инволюцию органа, атипизм и полиморфизм долек, появление структур, напоминающих реактивные центры лимфоидных фолликулов в корковом веществе долек, и плотных очагов из малых лимфоцитов в мозговом. Деструктивных изменений лимфоидных клеток нет; повышается их пролиферативная активность (таблица 1). ПГЕ₁ и тПГЕ₁ стимулируют синтез ДНК в корковых тимолимфоцитах.

Ингибиторы ПГ вызывают ряд дегенеративно-дистрофических изменений лимфоидной ткани, приводящих к акцидентальной инволюции тимуса, в части случаев даже к инверсии картины долек, деструкции лимфоидных клеток. Подавляется пролиферативная активность клеток (таблица 1). У животных с

Таблица 1

Изменения количества лимфоцитов
и меченых ^3H -тимидином ядер (КМЯ в $^{\circ}/\infty$)
в корковом веществе долек тимуса
у крыс при воздействии ПГ и их ингибиторов
(в части групп вычислялась и интенсивность
метки на одно ядро; продолжительность
опытов - 6 суток)

Группа	Количество лимфоцитов на 12 800 мкм ²	КМЯ, $^{\circ}/\infty$	Интенсивность метки на одно ядро
ПГЕ ₁	355 ± 18	36,3 ± 2,8	7,09 ± 0,05 ^{+/}
тПГЕ ₁	257 ± 26 ^{+/}	35,3 ± 3,2	7,75 ± 0,06 ^{+/}
ПГФ ₂	344 ± 29	27,0 ± 2,5	Интенсивность в пределах нормы
Индо-	251 ± 34 ^{+/}	18,4 ± 2,1 ^{+/}	Снижение
мета-			интенсив-
цин ^{++/}			ности
Ибу-	242 ± 31 ^{+/}	17,3 ± 2,4 ^{+/}	Снижение
про-			интен-
фен ^{++/}			сивности
Конт-			
роль:	403 ± 22	29,1 ± 1,3	6,34 ± 0,02

+/ Разница по сравнению с контролем существенна
($p < 0,05$).

++/ В группу не включены животные с нулевым
показателем КМЯ.

выраженным перитонитом количество меченых ^3H -тимидином ядер практически падает до нуля (полная задержка синтеза ДНК). У отдельных животных, наоборот, КМЯ выше средних показателей нормы. Это, по-видимому, отражает защитно-компенсаторные адаптивные гистологически изменения лимфоидной ткани тимуса у этих выживших животных. Действие ингибитора индометацина зависит от способа применения. По данным литературы, пероральное введение индометацина крысам даже в дозе 10 мг/кг не оказывает существенного влияния на лимфоидную ткань тимуса и селезенки /15/.

Обсуждение

ПГ имеют весьма важное значение в регуляции иммунных реакций в кооперации трех видов клеток - стволовых кроветворных клеток (СКК), макрофагов и лимфоцитов /1; 5; 20/. В связи с этим обсуждается вопрос о влиянии ПГ и их ингибиторов на кинетику и иммунные потенции лимфоидных клеток тимуса.

Основными источниками ПГ являются макрофаги тимуса /18/. Образующиеся ПГ, в основном ПГЕ, регулируют антителогенез /5/, а также дифференцировку селезеночных Т-клеток /1; 20/. ПГЕ обладают определенным специфическим действием на различные клетки иммуногенеза - СКК, В-лимфоциты, антителообразующие клетки (АОК). Установлено, что подкожное введение ПГЕ₂ в дозе 10^{-5} М гибридным мышам увеличивает количество СКК на стадии синтеза ДНК, определяемых по числу эндогенных селезеночных колоний по Тилла и МакКуллока. У иммунизированных и неиммунизированных эритроци-

тами барана мышей ПГЕ₂ приводит к увеличению АОК /4/. В культуре лимфоцитов периферической крови, полученной у больных гломерулонефритом и интерстициальными поражениями почек, II-дезоксипроstagландин Е₁ вызывает реакцию трансформации лимфоцитов в бласты, макрофаги и "раздраженные" клетки и увеличение образования тотальных В-розеток /12/. У больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы препарат Е-группы (ПГЕ₂) при ежедневной ингаляции по 100 мкг в течение 10 суток несколько снижает функциональную активность Т-лимфоцитов; увеличивается количество бластов в культурах с ФГА /8/.

ПГ влияют на популяционную кинетику клеток - на их пролиферацию, дифференцировку и миграцию. Под влиянием ПГФ_{2α} в концентрации 2,5 - 10 мкг/мл суспензии клеток существенно увеличивается интенсивность синтеза ДНК в селезеночных клетках мышей. ПГЕ₁ и ПГЕ₂ в этом отношении не эффективны /16/. ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} в дозе 1 мкг при аппликации на кожу крыс достоверно стимулируют пролиферацию базальных клеток эпидермиса, ускоряя поступление клеток в период синтеза ДНК /6/. Ингибитор преднизолон, наоборот, снижает индекс меченых ³Н-тимидином ядер и увеличивает период синтеза ДНК. Стимулирующим действием ПГЕ₂ на синтез ДНК, по-видимому, объясняется и активация белоксинтезирующих систем клетки и тем самым стимулирующий эффект на антителогенез. В первичных тканевых культурах эпителиоцитов почки новорожденных крысят установлено, что ПГЕ₂ в дозах 10⁻⁶ и 10⁻⁷ г/мл активизирует белоксинтезирующие системы клетки: расширяется эндоплазматическая сеть и

увеличивается количество рибосом на ее мембранах, повышается скорость включения ^3H -уридина в РНК /3; 9; 10/. ПГ влияют и на миграцию лимфоидных клеток. Флуоресцентной меткой корковых тимолимфоцитов мышей установлена их миграция в селезенку под триггерным влиянием ПГ /19; 20/.

И, наконец, вопрос о гистологических инволютивных изменениях тимуса при применении ПГ и их ингибиторов. Эти изменения объясняются в первую очередь активизацией коры надпочечников. ПГЕ₂ стимулирует функцию коры надпочечников у крыс, ПГФ₂ же таким действием не обладает /II/. В больших дозах (0,5-2,0 мг/кг подкожно в течение 15 суток) ПГЕ₁ и ПГЕ₂ вызывают гиперплазию коры надпочечника и падение веса тимуса и селезенки /17/. Ингибитор простагландинов индометацин вызывает достоверное увеличение относительного веса надпочечников за счет расширения пучковой зоны коры и снижение веса тимуса /17/.

Заклучение

6-дневное внутрибрюшинное введение ПГЕ₁ и тПГЕ₁ по 250 мкг/кг два раза в день стимулирует интенсивность синтеза ДНК и пролиферативную активность корковых тимолимфоцитов у крыс. ПГФ_{2 α} таким действием не обладает. 6-дневное введение подкожно ингибиторов индометацина (7 мг/кг) и ибупрофена (60 мг/кг) один раз в день подавляет синтез ДНК и пролиферацию лимфоидных клеток тимуса крыс.

Литература

1. Азнаурян А.В., Бахишян М.З. Макрофаги и лимфоидные клетки в условиях антигенной стимуляции // Арх. анат. - 1985. - № 2. - С. 56 - 58.
2. Аренд Ю.Э., Хуссар Ю.П., Роосар П.О., Торпатс Т.Ю. Влияние простагландинов (препарата "Простенон Е₂" и Ф₂) на регенерацию эпителиальных и соединительных тканей // Тез. докл. I всесоюзн. совещ. "Синтез и исследование простагландинов" (28-30 сент.). - Рига, 1982. - С.94.
3. Архипенко В.И., Погорелова Л.Я., Залевский В.С., Морозова С.В. Авторадиографическое исследование кинетики включения Н³ПГЕ₂ и Н³ПГФ₂ в культуре эпителиоцитов // Тез. докл. I всесоюзн. совещ. "Синтез и исследование простагландинов" (28-30 сент.). - Рига, 1982. - С.101.
4. Громыхина Н.Ю., Козлов В.А. Простагландины как регуляторы иммунного ответа // Тез. докл. I всесоюзн. совещ. "Синтез и исследование простагландинов" (28-30 сент.). - Рига, 1982. - С. 46.
5. Громыхина Н.Ю., Козлов В.А. Простагландины как факторы регуляции гуморального иммунного ответа // Иммунология. - 1982. - № 5. - С. 11-15.
6. Ермоленко С.П. Влияния преднизолона и ПГЕ₂ и Ф_{2α} на пролиферацию кератиноцитов крыс // Тез. докл. II съезда АГЭ Укр. ССР. - Полтава, 1985. - С. 70.

7. Зажаева В.В., Мардарь А.И., Кришталь Н.В., Панчук Н.Н., Мещишен И.Ф. Влияние индометацина на гистофизиологию коры надпочечников и островкового аппарата поджелудочковой железы // Тез докл. II съезда АГЭ Укр. ССР. - Полтава, 1985. - С. 77.
8. Лойт Х.-М. Э. Изучение Т-системы иммунологической реактивности у больных хронической обструкцией дыхательных путей при лечении простагландином E_2 // Тез. докл. I всесоюзн. совещ. ПГ. - Рига, 1982. - С.79.
9. Погорелова Л.Я., Архипенко В.И., Лилле Ю.Э. Влияние ПГ E_2 и ПГ F_2 на кинетику пролиферации и синтез макромолекул эпителиоцитов в культуре // Тез докл. I всесоюзн. совещ. ПГ. - Рига, 1982. - С. 102.
10. Пушкарь С.И., Пинская В.М., Черненко Ю.П., Лилле Ю.Э. Влияние простагландина E_2 на ультраструктуру клеток в культуре // Тез. докл. I всесоюзн. совещ. ПГ. - Рига, 1982. - С. 100.
11. Стобецкая В.К., Морозова С.Б. Содержание РНК и липидов в надпочечниках крыс после введения им простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ // Тез. докл. II съезда АГЭ Укр. ССР. - Полтава, 1985. - С. 202.
12. Фрейманис Я.Ф., Галенивец А.П., Лазовскис И.Р., Михайлова И.И. Простагландины и реакция клеточного иммунитета // Тез. докл. I всесоюзн. совещ. ПГ. - Рига, 1982. - С. 108.
13. Хуссар Ю.П. Влияние ингибиторов эндогенных простагландинов индометацина и аспирина на лимфоидную ткань тимуса у крыс // Медицинс-

- кие исследования практике. - Тарту, 1984. - С. 181-183.
14. Хуссар Ю.П. Влияние простагландинов (препарата "Простенон Е₂" и Ф_{2α}) на пролиферативную активность лимфоцитов тимуса и селезенки у крыс // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1984. - Вып. 677: Вопросы морфогенеза в эксперименте и патологии. - С. 34-38.
 15. Almeida A.P., Bayer B.M., Horakova Z., Beaven M.A. Influence of Indomethacin and other Anti-Inflammatory Drugs on Mobilization and Production of Neutrophils // J. of Pharmacol. a. Exp. Therap. - 1980. - Vol. 214, No. 1. - P. 74-79.
 16. Egg D., Altmann H., Gunther R., Klein W., Kocsir F. The influence of some prostaglandins on DNA synthesis and DNA excision repair in mouse spleen cells in vitro // Prostaglandin. - 1978. - Vol. 15, No. 3. - P. 437-446.
 17. Glenn E.M., Rohloff N. Antiarthritic and Antiinflammatory Effects of Certain Prostaglandins // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1972. - Vol. 139, No. 1. - P.290-294.
 18. Homo-Delarche F., Duval D., Papiernik M. Prostaglandin Production by Phagocytic Cells of the Mouse Thymic Reticulum in Culture and Its Modulation by Indomethacin and Corticosteroids // J. Immunol. - 1985. Vol. 135, No. 1.- P. 506-512.
 19. Koga Y., Tanaka K., Yokoyama M., Taniguchi K., Nomoto K. Thymus cell Migration in a Prostaglandin-Mediated System // Immunobiol.

- 1985. - Vol. 169. - P. 486-502.

20. Taniguchi K., Koga Y., Kato M., Nomoto K. The in vivo Regulation of Splenic T Cell Population by the Prostaglandin-Mediated System // J. Clin. Labor. Immunol. - 1984. - Vol. 14, No. 4. - P. 195-203.

**EFFECTS OF PROSTAGLANDINS (PGE_1 , $tPGE_1$, $PGF_{2\alpha}$)
AND THEIR INHIBITORS (INDOMETHACIN, IBUPROFEN)
ON THE PROLIFERATIVE ACTIVITY OF CORTICAL
THYMOLYMPHOCYTES IN RATS**

U. Hussar and A. Arend

S u m m a r y

Changes in the number of thymus cortical lymphoid cells and their proliferative activity were investigated in 47 female young adult rats after daily intraperitoneal administration of PGE_1 , $tPGE_1$, $PGF_{2\alpha}$ (500 $\mu\text{g}/\text{kg}$, by two injections), or subcutaneous administration of indomethacin (7 mg/kg) and ibuprofen (60 mg/kg).

After administration of PGE_1 and $tPGE_1$ the proliferative activity of cortical thymolymphocytes (labeled with $^3\text{H-Tdr}$), was increased; $PGF_{2\alpha}$ had no effect. Indomethacin and ibuprofen decreased the proliferative activity of cells and caused a complete involution of the thymus.

О ВЛИЯНИИ НЕКОТОРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ
И ЭНДОГЕННЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ
НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА

П. Х. През, Э. И. Сепп, П. О. Роосаар, А. Ю. Аренд,
М. М. Лейбур, А. А. Мыттус, А. К. Пылд, М. Е. Рааг
Кафедра анатомии и гистологии ТГУ
Кафедра оперативной хирургии и урологии ТГУ

Согласно литературным данным, некоторые простагландины способствуют заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Поскольку в Институте химии АН ЭстССР впервые в СССР были синтезированы отечественные препараты простагландинов, актуализировалась потребность в их всестороннем изучении и практическом применении в медицине.

В настоящей работе было исследовано влияние простагландинов (ПГ) E_2 , а также E_1 , $\Phi_{2\alpha}$ и их синтетических аналогов на слизистую оболочку желудка при различных методах их введения. С другой стороны, была сделана попытка выяснить, каким образом ингибиторы эндогенных простагландинов - аспирин, индометацин, ибупрофен - влияют на слизистую оболочку желудка. Исследование проводили на взрослых белых крысах. Подразделение на группы по длительности опытов, методу введения и вводимым препаратам приведено в таблице 1.

Таблица 1

Подопытные группы

(И - индометацин, А - аспирин, ИБ - ибупрофен, Эст - эстуфалан,
т - тетранол, и.п. - интраперитонеально, в.с. - подкожное введение,
р.о. - введение через рот)

Группа	Применение и дозы		Другие факторы	Продолжительность опытов, дни					
	ПГ	Ингибитор		0,5	3	6-7	12	21	30
Контр.				49 животных					
1	и.п.	Е ₂ 100 мкг/кг	-	-	6	6	6	-	-
2	и.п.	т-Е ₁ 500 "	-	-	6	6	6	-	-
3	и.п.	Е ₁ 2x250 "	-	-	7	10	5	-	-
4	и.п.	т-Е ₁ 2x250 "	-	-	5	10	5	-	-
5	и.п.	Ф _{2α} 500 "	-	-	6	6	6	-	-
6	и.п.	Ф _{2α} 2x250 "	-	-	6	5	-	-	-
7	и.п.	Эст. 2x250 "	-	-	6	6	-	-	-
8		И.П.И. 2x15 мг/кг	-	-	5	5	4	-	-
9		и.П.И. 30 мг/кг	-	-	5	5	5	-	-
10		и.п.А. 60 мг/кг	-	-	5	5	5	-	-
11		в.с.И. 3 мг/кг	-	-	3	3	3	-	4
12		в.с.И. 7 мг/кг	-	-	5	9	-	-	-
13		в.с.ИБ. 30 мг/кг	-	-	-	4	4	-	5
14		в.с.ИБ. 60 мг/кг	-	-	5	8	4	-	-

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
15			Преднизол.	-	-	7	-	-	-
16	-	с.с.И 5 мг/кг	-	5	-	-	-	-	-
17	р.о.Е ₂ 25 мг/кг	-	5	-	-	-	-	-	-
18		с.с.И 10 мг/кг	-	10	-	-	-	-	-
19	р.о.Е ₂ 25 мг/кг		-	10	-	-	-	-	-
20		п.о.И. 10 мг/кг	-	10	-	-	-	-	-
21	р.о.Е ₂ 25 мг/кг		-	10	-	-	-	-	-
22		р.о.И. 5 мг/кг	-	10	-	-	-	-	-
23	р.о.Е ₂ 25 мг/кг		-	10	-	-	-	-	-
24		с.с.И. 40 мг/кг	Ваготомия	8	-	-	-	-	-
25	р.о.Е ₂ 25 мг/кг		"	8	-	-	-	-	-
26		р.о.И. 40 мг/кг	Ваготомия	8	-	-	-	-	-
27	р.о.Е ₂ 25 мг/кг		"	8	-	-	-	-	-
28	р.о.Е ₂ 10 мг/кг		Лигатура преврат- ника	-	-	6	-	-	-
29	р.о.Е ₂ 5 мг/кг 6 х в д.		-	-	-	6	-	6	-
30	р.о.Е ₂ 10 мг/кг 6 х в д.		-	-	-	6	-	6	-

Были применены гистологические, гистохимические и частично радиоавтографические методы исследования. Кусочки ткани из желудка фиксировали в зависимости от целей исследования в формалине, в жидкости Карнуа и фиксаторе Максимова. Материал заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином-эозином, альциановым синим и нейтральным красным. Часть срезов обрабатывали в ШИК-реакции и по Фельгену.

Для радиоавтографических исследований подопытным животным перед умерщвлением интраперитонеально вводили ³H-тимидин. Препараты покрывали специальной фотозмульсией "М".

Для оценки состояния слизистой оболочки желудка пользовались следующими показателями: интенсивность митотического деления камбиальных клеток эпителия (митотический коэффициент -МК), интенсивность синтеза ДНК на основе данных радиоавтографии, количество тучных клеток или тканевых базофилов и степень их дегрануляции, состояние кровеносных сосудов и выяснение вызванных этим изменений - отек, лейкоцитарная инфильтрация, состояние и клеточный состав фундальных желез желудка, дистрофические и дегенеративные изменения в слизистой оболочке.

Количественные данные, полученные при микроскопировании препаратов, обратывали статистически, они представлены на графиках.

Для лучшего сравнения опытов, выполненных в разное время, цифровые данные на рисунках приведены в процентах по отношению к контрольной группе, причем данные контрольной группы приняты за 100 процентов.

Для характеристики регенерационных процессов исследовали МК и в части случаев включение ^3H -тимидина в ядрах клеток. Из литературных данных известно, что среди простагландинов особенно группа Е стимулирует митотическую активность камбиальных клеток эпителия слизистой оболочки желудка и подавляет влияние различных повреждающих факторов, в том числе и ингибиторов ПГ - аспирина, индометацина /19; 25/.

ПГЕ₂, а также ПГЕ₁, ПГФ_{2α} и их синтетические аналоги, введенные интраперитонеально, и ПГЕ₂ также подкожно не оказывают существенного влияния на МК. Как правило, результаты полученные в одной и той же опытной группе, сильно варьируют. Введение через рот только ПГЕ₂ также не оказывает сколько-нибудь заметного влияния в этой области даже в длительных опытах. Единственным исключением являлась группа 6-дневного наблюдения при внутрибрюшинном введении ПГЕ₂, когда показатели МК были выше показателей контрольной группы и различие было статистически достоверно.

Согласно литературным данным /12; 20/, такой незначительный эффект связан с очень быстрым распадом препарата в организме. Напротив, будучи введенными внутрибрюшинно или внутривентриально, аспирин и индометацин вызывают повышение МК. При введении же подкожно эффект значительно слабее. При первых двух методах введения ингибитора различия в показателях МК по сравнению с контрольной группой были статистически достоверны (в большинстве групп). Эффект связан с непосредственным местным воздействием на наружную или внутреннюю поверхность стенки желудка. В слизистой

оболочке определялось сильное раздражение, выражавшееся отеком, кровоизлияниями, сильной лейкоцитарной инфильтрацией, а при внутрижелудочном введении — и деструкцией покровного и железистого эпителия. Мы считаем, что этим и объясняется компенсаторное повышение МК. В тех случаях, когда индометацин и ПГЕ₂ вводили через рот, повышение МК было незначительным или совсем отсутствовало. Одновременно раздражающее действие не было так сильно выражено и повреждение эпителия слизистой оболочки желудка практически отсутствовало. Введение ПГЕ₂ через рот после ваготомии как повышающего фактора МК эпителиальных клеток, сохраняет высокую митотическую активность эпителия. Данные о МК приведены на рис. 1.

Определение ³H-тимидина дало возможность оценить интенсивность синтеза ДНК в интерфазе, для чего определяли индекс меченных ядер (ИМЯ). Поскольку показатели ИМЯ всегда значительно выше показателей МК, мы надеялись получить большие различия между опытной и контрольной группами. Выяснилось, что ИМЯ увеличился только при интраперитонеальном введении ПГЕ₁ и Ф_{2α} на 6-й день опыта, применение аспирина и индометацина также характеризовалось повышением ИМЯ в 6-дневных опытах (рис. 2). Из приведенных данных следует, что ПГЕ₁, а также ПГЕ₁, ПГФ_{2α} и их синтетические аналоги при введении указанными методами существенно не влияют на физиологическую регенерацию эпителия слизистой оболочки желудка. Ингибиторы эндогенных простагландинов же оказывают большое влияние при местном применении, когда существенно повреждаются покровный и железистый эпителии вплоть до

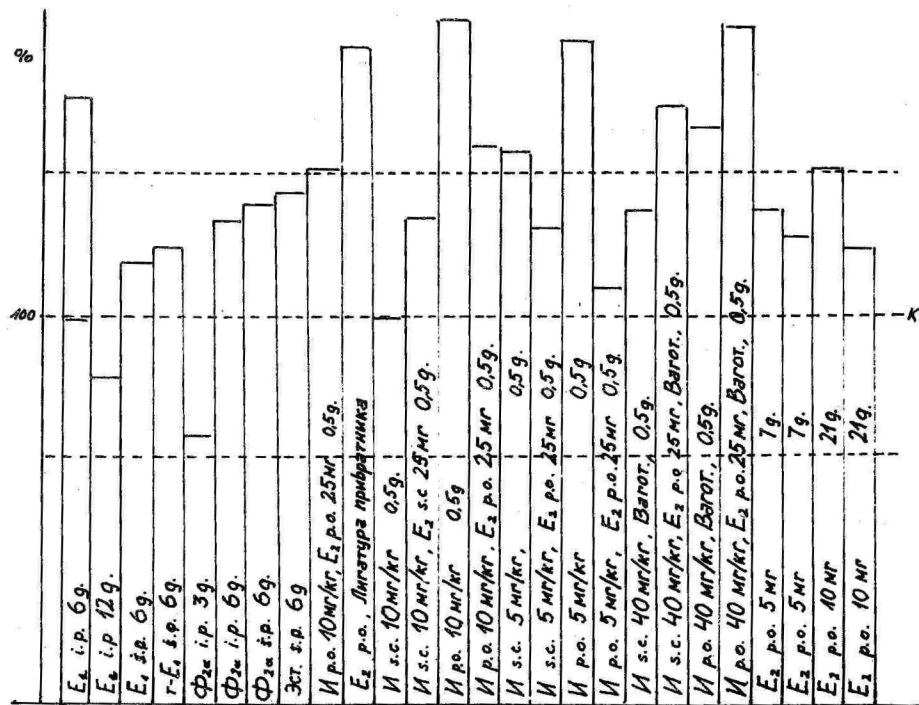


Рис. 1. МК в камбиальных клетках эпителия слизистой оболочки желудка.

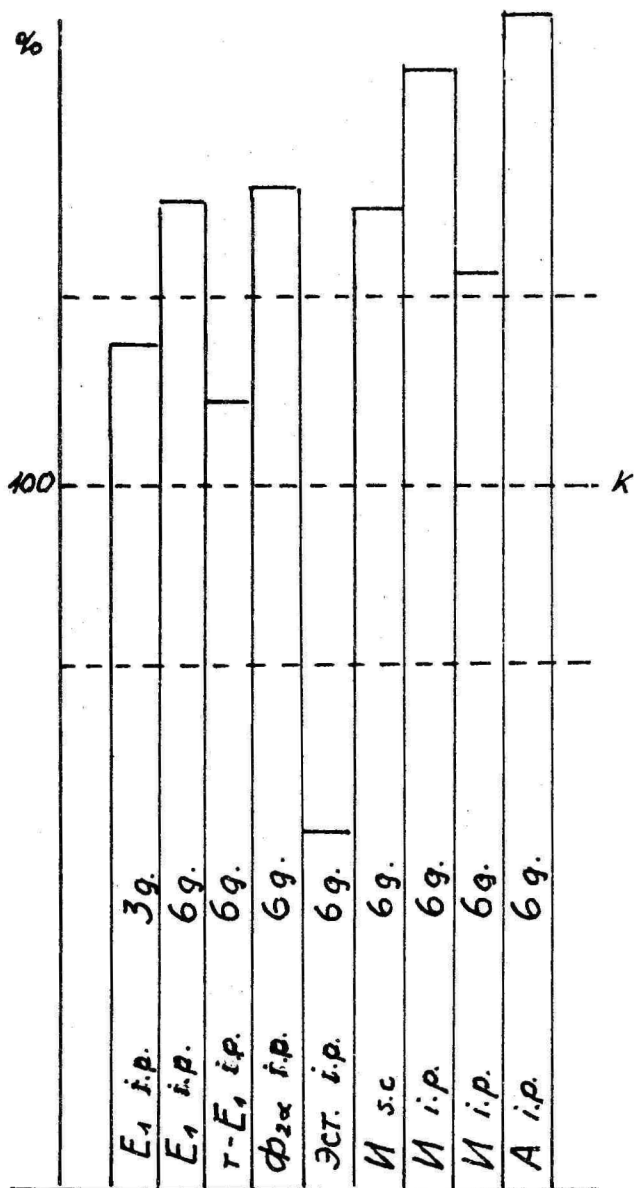


Рис. 2. ИМЯ в камбиальных клетках эпителия слизистой оболочки желудка.

разрушения эпителиальных клеток, вызывая ответное повышение МК. Если к ингибиторам присоединяется ПГЕ₂, введенный через рот, МК остается практически в пределах нормы, но повреждение эпителиальной ткани практически отсутствует. Из этого следует, что ПГЕ₂ тормозит повреждающее воздействие индометацина на эпителиальную ткань слизистой оболочки желудка. Аналогичные данные приводятся и в литературе (4; 10; 11; 12; 14).

Для выяснения особенностей кровоснабжения желудка гиперемия оценивали на основе заполнения кровеносных сосудов эритроцитами. В случае интраперитонеального введения ПГФ_{2α} эритроцитами заполнено более половины вен при длительности опыта 3 и 6 дней. Введение тем же путем ПГЕ₂, а также ПГЕ₁ и синтетический аналог вызывает скопление эритроцитов в мелкокалиберных сосудах на 3-й, 6-й и 12-й день. Индометацин, аспирин и ибупрофен вызывают выраженную гиперемия только при внутрибрюшинном и пероральном применении. В этом случае эритроцитами заполнено большинство разных вен, капилляров и артерий. Кроме того, видны кровоизлияния и сильная лейкоцитарная инфильтрация с отеком. Введение ПГЕ₂ вместе с индометацином внутрижелудочно значительно изменяет кровонаполнение сосудов: эритроциты локализуются в основном в мелкокалиберных сосудах, в артериях и совсем их не видно в венах.

Тем самым при подобном введении ПГЕ₂ улучшает кровоснабжение, исчезают признаки застоя. Особенности гиперемии показаны на рис. 3. По данным литературы, препараты ПГ группы Е обладают нормализующим и улучшающим кровоснабжение дейст-

вием (4; 8; 10; 11; 13; 14; 18;).

Кроме того, выяснилось, что местное применение индометацина вызывает в слизистой оболочке желудка отчетливо выраженное скопление лимфоцитов, наблюдается также увеличение количества лейкоцитов вне сосудов, т.е. воспаление. Характерным для интраперитонеального введения ПГЕ₁ и его синтетического аналога было большое количество эозинофильных гранулоцитов в соединительной ткани слизистой оболочки. При введении ПГФ_{2α} этого не наблюдалось. Увеличения количества эозинофилов в соединительной ткани на основе материалов данной работы нельзя объяснить.

Носителями энтерозндокринной функции являются, в частности, тканевые базофилы (тучные клетки), количество которых увеличивается под воздействием различных факторов на слизистую оболочку (ПГ, индометацин, аспирин, венозная гиперемия, ваготомия, лигатура привратника и др.).

Существенным признаком является дегрануляция этих клеток, интенсивность которой является показателем функциональной активности (рис. 4). Группа ПГЕ и их синтетические аналоги при интраперитонеальном введении несколько увеличивает дегрануляцию тучных клеток, особенно при длительном применении препарата. ПГФ_{2α} и его синтетический аналог вообще не увеличивают дегрануляцию. Внутривентрикулярное введение ПГЕ₂ вызывает сильную дегрануляцию, причем показатели превышают показатели контрольной группы в несколько раз. Подкожное введение индометацина практически не влияет на дегрануляцию, введение его в желудок вызывает слабую реакцию.

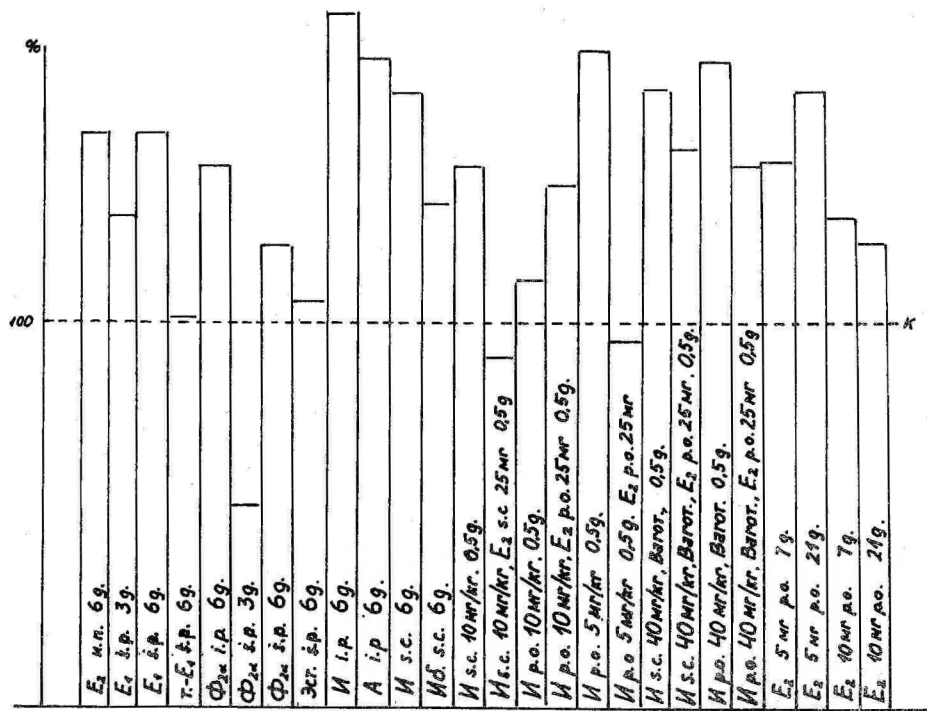
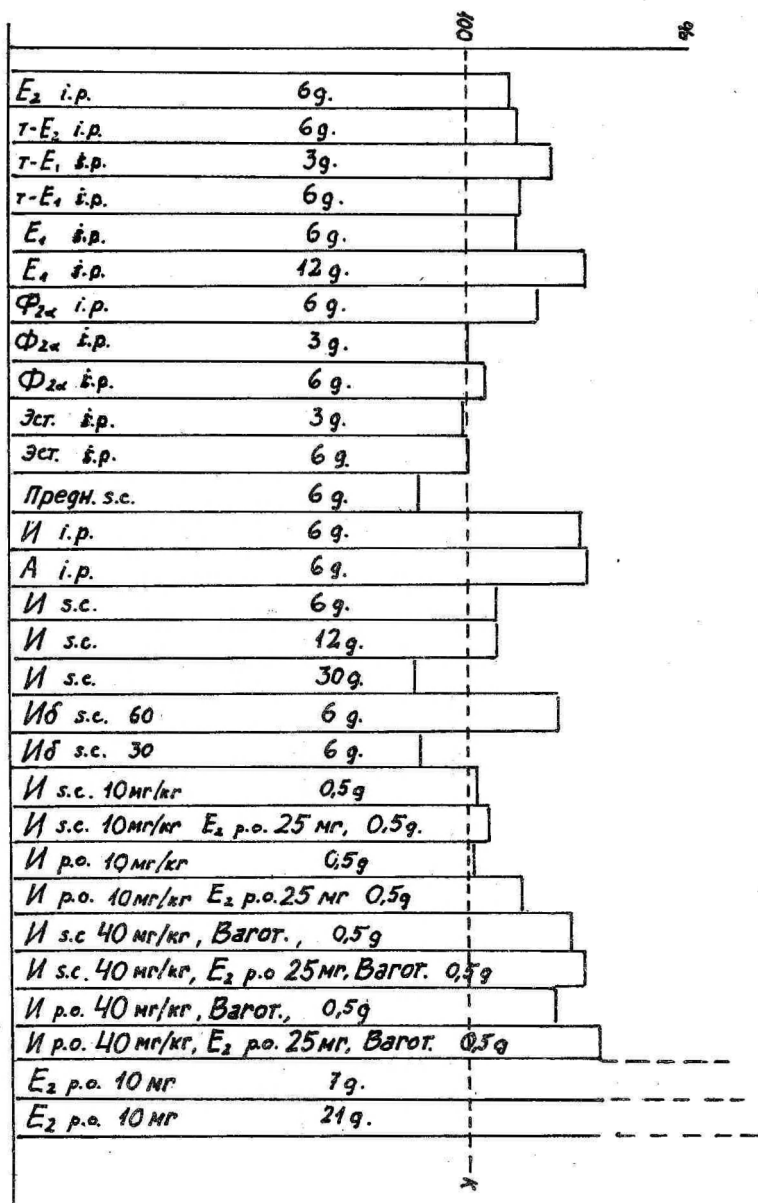


Рис. 3. Количество заполнения эритроцитами мел-
кокалиберных кровеносных сосудов.

Рис. 4. Дегрануляция тканевых базофилов.



В литературе данных по этой теме мы не обнаружили. Известно, что эти клетки выделяют различные биологически активные вещества (например, гистамин, серотонин), которые непосредственно влияют на деятельность желез желудка.

В клеточном составе желез желудка индометацин, введенный различными путями, вызывал увеличение количества париетальных клеток до двух раз, а также активацию мукоцитов, особенно в коротких опытах. ПГФ_{2α} и его синтетический аналог при интраперитонеальном введении в длительных опытах оказывал такое же, только несколько более слабое воздействие. ПГЕ₁, тПГЕ и ПГЕ₂ не оказывали существенного воздействия на количество париетальных клеток, хотя введенный в желудок ПГЕ₂ предотвращает вызываемое индометацином увеличение количества париетальных клеток.

Субстанция, окрашиваемая альциановым синим, скапливалась в шеечной части фундальных желез при введении группы ПГЕ и тПГЕ₁, особенно при внутрижелудочном применении ПГЕ₂. ПГФ_{2α} и его синтетический аналог при интраперитонеальном введении вызывают сравнительно слабое скопление окрашиваемого альциановым синим материала в железистых клетках. При введении индометацина эти вещества скапливаются прежде всего в шеечных отделах желез и на свободной поверхности эпителия. ШИК-положительные вещества при введении Е-простагландинов располагаются в железистых клетках аналогично контрольной группе (рис. 5), при введении индометацина они полностью исчезают со дна желез. При введении ПГФ_{2α} и его синтетического аналога эти вещества локализуются только в шеечной части.

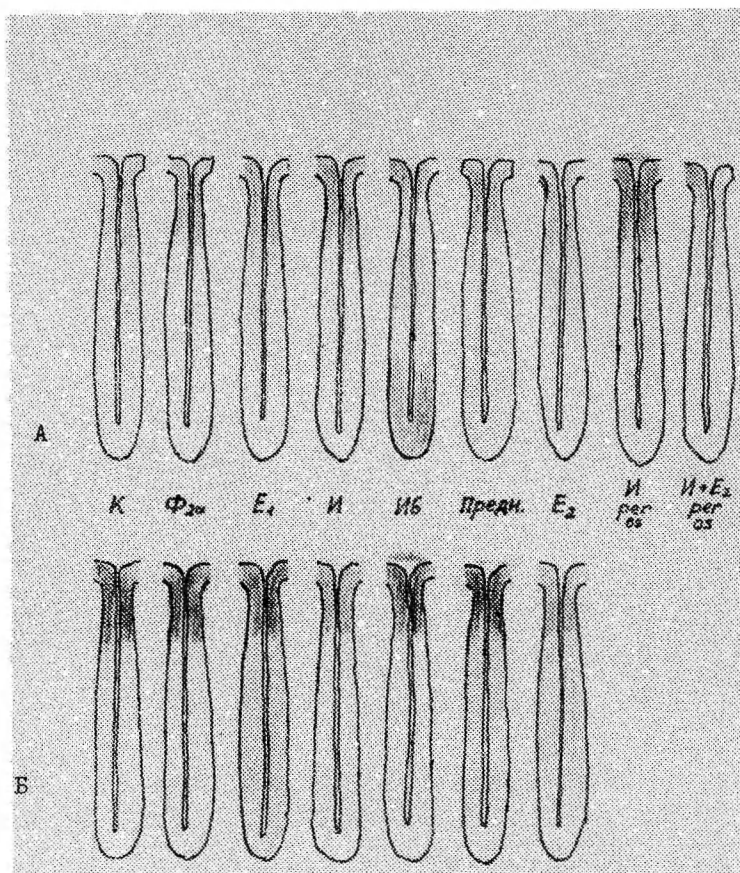


Рис. 5. Локализация окрашиваемых альциановым синим (А) и ШИК-положительных веществ (Б) в фундальных железах желудка.

Таким образом, простагландины в некоторой степени влияют на функциональные показатели клеток фундальных желез. Существенным мы считаем противодействие ПГЕ₂ влиянию индометацина. И в литературе имеются данные, что простагландины группы Е уменьшают чувствительность париетальных клеток к гистамину, а тем самым к синтезу соляной кислоты, и активизируют деятельность других железистых клеток (2; 3; 5; 6; 7; 9; 16; 22; 23; 24).

Из опытов выяснилось, что положительное влияние на слизистую оболочку желудка оказывают прежде всего простагландины группы Е и их аналоги, особенно в длительных опытах. Действие наиболее выражено при длительном местном применении. Положительной стороной препарата является подавление им воздействия повреждающих факторов как на эпителий, так и на слизистую оболочку в целом.

Возможно, что применяемые экзогенные простагландины компенсируют вызванный ингибиторами, в том числе и применяемыми при лечении различных заболеваний индометацином и аспирином, дефицит эндогенных простагландинов. По данным литературы, при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки синтез простагландинов в слизистой оболочке желудка заторможен /1; 15; 17; 21/ Следовательно, простагландины группы Е могут быть перспективны в лечении язвенных поражений пищеварительного тракта, особенно в комбинации с другими лечебными мероприятиями (например, с ваготомией). Простагландины группы Ф таким действием не обладают.

Литература

1. Allen, A. et al. Gastric mucos in the anaesthetized rat: response to secretin, prosta- glandin, etanol and persin // J. Phys. - 1986. - N 371, P. 1358.
2. Andre, R. Prostaglandins: effects on the gastrointestinal tract // Clin. Physiol. and biochim. - 1984. - Vol. 2, N. 2-3. P.61-69.
3. Becker, M., Ruoff, H.-J. Inhibition by prostaglandin E₂, somatostatiin and secretin of histamine - sensitive adenylate cyclase in human gastric mucosa // Digestion. - 1982. - Vol. 23, - P. 194-200.
4. Bickel, M., Kauffman, G.L. Gastric gel mucus thickness: effect of distension, 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂ and carbon-oxolone // Gastroenterology. - 1981. - Vol. 80, - P. 770-775.
5. Dozois, R. R., Kim, J.K., Dousa, T.P. Inter- action of prostaglandins with canine gastric mucosal adenyl cyclase - cyclic AMP system // Am.J.Physiol. - 1978. - Vol. 235. - P. 546-551.
6. Frame, M., Main, J.H.M. A comparison f the effects of stable endoperoxide analogues with PGE₂ and PGF₂ on rat gastric secretion in vivo and in vitro // Br.J. Pharmac. - 1977. - 1977. - Vol. 67. P. 480.
7. Fritsch, W.-P. Andere Secretionshemmer und Medicamente zur Forderung der Schleimhaut- resistenz. Ulcusterapie. Springer Verlag. - Berlin, Heidelberg, New York, 1982.

8. Grossman, M.J. et al. Candidate hormones of the gut // Gastroenterology. - 1974. - Vol. 67. - P.730-755.
9. Hearn, R.A., Main, J.H.M. Stimulation and inhibition of secretion from the rat isolated gastric mucosa // J.Physiol. - 1975. - Vol. 251. - P. 11.
10. Helander, H.F., Johansson, C. et al. Trophic actions of E₂ prostaglandins in the gastrointestinal mucosa. A quantitative morphologic study // Gastroenterology. - 1985. - Vol. - 89, N. 6. - P. 1393-1399.
11. Holm-Rutili, L. Effects of prostaglandin E₁, E₂ and 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂ on gastric mucosal microcirculation and basal acid output in the rat // Acta Physiol. Scand. - 1986, - Vol. 127, N. 3. - P. 313-321.
12. Karim, S.M.M., Fung, W.P. Effect of 15 (R) 15 methyl prostaglandin E₂ on gastric acid secretion and a preliminary study on the healing of gastric ulcers in man // Int. Res. Commun. Sept. (Med. Sci.). - 1975. - Vol. 3. - P. 348.
13. Koelz, F. Structure and functions of gastric corpus mucosa in suckling rats after treatment with 16, 16-dimethyl prostaglandin E₂ // Prostaglandins. - 1986. - Vol. 1. - P. 133-141.
14. Konturek, S.J. Gastric cytoprotection // Sc. J. Gastroent. - 1985. - Vol. 20. - P. 543-553.
15. Konturek, S.J. et al. Role of prostaglandins

- in the formation of aspirin - induced gastric ulcers // Gastroenterology. - 1981. - Vol. 80. - P. 4-9.
16. Major, J.S., Scholes, P. The localisation of histamine H_2 - receptor adenylate cyclase system in canine parietal cells and its inhibition by prostaglandins // Agents and Action. - 1978. - Vol. 8. - P. 324-331.
 17. Ngyen, D.A., Sernka, J. Effects of bill salts and prostaglandins on sodium transport in isolated rat gastric mucosa // Gen. Physiol. and Biophys. - 1985. - Vol. 4, N. 4. - P. 337-348.
 18. Ogle, Cho, Dai Sulphasalazine experimental stress ulcers // Agents and Actions. - 1985. - Vol. 17, N. 2. - P. 153-157.
 19. Rees, W.D.W., Turnberg, L.A. Mechanism of gastric mucosal protection: A role for the "mucus-bicarbonate" barrier // Clin. Sci. - 1982. - Vol. 62. - P. 343-348.
 20. Robert, A., Magerlein, B.J. 15-methyl PGE_2 and 16, 16-dimethyl PGE_2 : potent inhibitors of gastric secretion // Adv. Biosci. - 1973. - Vol. 9. - P. 247-253.
 21. Robert, A. et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats: prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury // Gastroenterology. - 1979. - Vol. 77. - P. 433-443.
 22. Soll, A.H. Prostaglandin inhibition of histamine-stimulated aminopyrine uptake and cyclic AMP parietal cells // Gastroentero-

- logy. - 1978. - Vol. 74. - P. 1146.
23. Sonneberg, A. et al. Stimulation of endogenous cyclic AMP in isolated gastric cells by histamine and prostaglandin // Acta Physiol. Scand., Special Suppl. - 1978. - P. 307-317.
 24. Thurston, D. et al. Cyclic nucleotides and the regulation of canine gastric acid secretion // Dig. Dis. Sci. - 1979. - Vol. 24. - P. 257-264.
 25. Wright, J.P. et al. Gastric mucosal prostaglandin E levels in patients with gastric ulcer disease and carcinoma // Gastroenterology. - 1982. - Vol. 82. - P. 263-267.

EFFECT OF SOME EXOGENOUS AND ENDOGENOUS
PROSTAGLANDINS ON GASTRIC MUCOSA

P. Pree, E. Sepp, P. Roosaar, A. Arend,
M. Leibur, A. Mõttus, A. Põld, M. Raag

S u m m a r y

In this work the effect of prostaglandins E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$ and their analogues as well as inhibitors of prostaglandins (Indomethacin, Aspirin) on the mucous membrane of the stomach in different ways of administration is studied experimentally.

The experiments showed that the inhibition of endogenous prostaglandins by Indomethacin, Aspirin has its effect on the mucous membrane of the epithelium of the mucous membrane, in the inflammation of the whole mucous membrane.

The MK of the epithelium rises as a compensation, but this is insufficient to prevent the damage of the mucous membrane. Adding the prostaglandin E together with the inhibitor prevents the destruction of the mucous membrane, but while studying microscopically the marked rise of MK in the cambial cells of the mucous membrane is not noticed.

The administration of PG intraperitoneally and subcutaneously has almost no effect at all on the mucous membrane of the stomach.

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ВАЗОЦИКЛИНА НА ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ

А. Ю. Аренд, Э. Ф. Раявез, О. Л. Раявез

Кафедра анатомии и гистологии ТГУ

Кафедра фармакологии ТГУ

Вазоциклин - отечественный препарат проста-циклина (ПГИ₂) изготовлен в Институте химии АН ЭССР под руководством члена-корр. АН ЭССР Ю.Э. Лилле. ПГИ₂ является фармакологически активным антиагрегатным и сосудорасширяющим веществом /5; 6; 7/. Соответствующие свойства найдены и у изучаемого препарата ПГИ₂ (3). В настоящей работе изучено действие вазоциклина на внутренние органы и реакция тканей на месте инъекции препарата у подопытных животных при остром и длительном применении для выяснения возможной токсичности.

Методика

Опыты проводились на белых мышах, крысах и кроликах. Вазоциклин вводили внутривенно или подкожно однократно или повторно (1 раз в день в течение 10-14 дней). После истечения срока введения вазоциклина подопытные животные забивались и проводилось гистологическое исследование сердца,

мозга, легких, печени и места подкожного введения препарата. Тканевые материалы фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине и заливались в целлоидин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином и по ван Гизону.

Опыты на белых мышах

На белых мышах обоего пола массой тела от 18 до 29 г изучали действие вазоциклина при однократном внутривенном введении в дозах 1 и 10 мг/кг. В группе по 10 животных. У мышей с однократной дозой 1 мг/кг, забитых через 7 дней после инъекции, в исследуемых органах патогистологических изменений выявлено не было. При введении дозы 10 мг/кг внутривенно одна мышь из 10 погибла: у нее были найдены явные признаки предшествующего острого миокардита. У других, выживших мышей при введении вазоциклина дозой 10 мг/кг, забитых через 7 дней после инъекции, изменений ни в миокарде, ни в других органах обнаружено не было.

Длительное введение вазоциклина в дозах 100 и 500 мкг/кг подкожно 1 раз в день в течение 14 дней во внутренних органах мышей патологических изменений не вызвало. Смертельные исходы не наблюдались.

Опыты на белых крысах

На белых крысах обоего пола массой тела от 120 до 270 г изучали действие вазоциклина, вводимого в дозе 100 мкг/кг подкожно 1 раз в день в

течение 14 дней. Группы по 5 животных. Повторное применение вазоциклина не повлекло патологических изменений во внутренних органах животных. Смертельных исходов не было.

Опыты на кроликах

На 5 кроликах обоего пола массой тела 2,4 - 3,8 кг изучалось действие вазоциклина, вводимого в дозе 10 мкг/кг внутривенно 1 раз в день в течение 10 дней. В изучаемых внутренних органах животных патологические изменения не выявлены.

Действие на ткани на месте инъекции

Изучено действие вазоциклина на ткани на месте подкожной инъекции у белых мышей (500 мкг/кг) и белых крыс (100 мкг/кг). Выяснилось, что однократное и повторное введение (1 раз в день в течение 14 дней) вазоциклина не вызывает на месте инъекции некробиотических изменений тканей подкожной клетчатки; заметны лишь лейкоцитарная инфильтрация и мелкое кровоизлияние. Такие же изменения заметны и при введении изотонического раствора хлористого натрия (контрольные опыты).

Обсуждение и заключение

По литературным данным, препараты эйкосанов, куда входит и ПГИ₂, не вызывают или вызывают лишь умеренные морфологические изменения в различных тканях /2; 4/ и ПГЕ₂ и ПГФ_{2α} не влияют на регенерацию соединительной ткани /1/. Очевид-

но, это связано с их быстрой элиминацией в тканях /5; 6; 7/. Изученный препарат ПГИ₂ - вазоциклин оказывает такие типичные для простаглицлина фармакологические эффекты, как антиагрегатный эффект *in vitro* и расширяющий кровеносные сосуды эффект у экспериментальных животных *in vivo* и *in vitro* /3/. Из настоящего исследования вытекает, что препарат вазоциклин малотоксичен; при однократном и повторном применении у подопытных животных (белые мыши, крысы, кролики) он не вызвал морфологических изменений в изученных внутренних органах. Лишь при присутствии миокардита одна мышь погибла от вазоциклина дозой 10 мг/кг, введенного внутривенно, в то время как другие подопытные животные (здоровые, без признаков миокардита) эту дозу пережили без признаков интоксикации. Очевидно, что острый миокардит является контрпоказанием для применения вазоциклина, что связано с проинфламаторным эффектом препаратов простаглицлина /5; 6/.

Таким образом, вазоциклин является малотоксичным и не причиняет морфологических изменений ни во внутренних органах (сердце, мозг, легкие, печень, почки), ни на месте введения препарата (в подкожной клетчатке). Противопоказанием для введения вазоциклина можно считать острый миокардит.

Литература

1. Аренд Ю.Э., Торпатс Т.Ю., Аренд А.Ю. Влияние простаглицлинов E₂ и Ф_{2α} на репаративную регенерацию соединительной ткани // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1984. - Вып. 677. - С.3-7.

2. Аренд Ю.Э., Торпате Т.Ю., Кярнер Ю.К. Влияние простагландинов E_2 и $\Phi_{2\alpha}$ на состояние печеночной паренхимы // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1984.- Вып. 677. - С. 8-11.
3. Раявез О.Л. Отчет по научно-исследовательской работе "Экспериментально-фармакологическое и токсикологическое исследование препарата (Вазоциклин). - Тарту, 1987 (рукопись). - 75 с.
4. Хуссар Ю.П. Влияние простагландинов (препарата простенон E_2 и Φ_2) на пролиферативную активность лимфоцитов тимуса и селезенки у крыс // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1984. - Вып. 677 - С. 34-38.
5. Goodman, Gilman`s The Pharmacological Basis of Therapeutics. - New York, 1985 (7th edit) - P. 660-673.
6. Higgs E.A., Moncada S. Prostacyclin - physiology and clinical uses // Gen Pharmacol. - 1983. - Vol. 14. - P. 7-11.
7. O'Grady J. Prostacyclin // Gen. Pharmacol. 1983. - Vol. 14. - P. 7-11.

A STUDY OF TOXICITY OF VASOCYCLIN ON THE INTERNAL ORGANS OF EXPERIMENTAL ANIMALS

A. Arend, E. Rajavee, O. Rajavee

S u m m a r y

Toxicity of the preparation PGI₂ - vasocyclin on the internal organs, such as heart, lungs, kidneys, liver and brain, as well as on the subcutaneous tissue, where the preparation was injected, was microscopically investigated on mice, rats and rabbits. Vasocyclin was injected intra venam or subcutaneously one time or once a day during 10...14 days. The results of investigations indicated that vasocyclin did not cause pathohistological changes in the investigated organs and in subcutaneous tissues. One mice died with dosis 10 mg/kg intravenous, but this animal had an acute myocarditis.

АДАПТАЦИЯ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КРЫС К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ

Ю.П. Хуссар, Э.П. Лепп, Е.П. Лушиков, Т.П. Сээне
Кафедра анатомии и гистологии ТГУ
Кафедра спортивной физиологии ТГУ

В настоящее время широко изучаются гисто-адаптивные альтернативные и защитно-компенсаторные реакции лимфоидной ткани при различных условиях физической нагрузки / 1; 2; 3; 4; 7; 8; 9; 10/.

Нами исследовалась цитоконструкция и митотическая активность клеток тимуса, селезенки и лимфатических узлов у крыс при однократной и хронической физической нагрузке.

Материал и методика

Опыты, производившиеся на 68 белых крысах-самцах линии Вистар средним весом 200 - 220 г, разделились на 4 группы: I - контроль; II - однократная средняя, сильная и истощающая нагрузка плаванием в течение 1, 6 и 12 часов соответственно; III - хроническая нагрузка на выносливость плаванием по 1,5 часа в день или бегом в течение 1 часа в день на протяжении 1,5 месяца; IV -

хроническая силовая тренировка на вертикальном тротбане в течение 1 месяца. Животные забивались через 1, 12 и 24 часа после однократной нагрузки плаванием и за период от 1 часа до 7 суток после хронической нагрузки. Производилась и стандартная гистологическая обработка и анализ материала. Подсчет митозов при иммерсионном увеличении микроскопа производился на препаратах, окрашенных по Фельгену, а подсчет тучных клеток - на препаратах, окрашенных азур II-эозином.

Результаты опытов и обсуждение

Установлены весьма разнообразные общие адаптивные (альтеративные и защитно-компенсаторные) гистологические изменения лимфоидной ткани на различных уровнях структурной организации - инволюция тимуса, полиморфизм и атипизм долек, макро- и микрофолликулез селезенки, расширение паракортекса лимфатических узлов; сдвиги в цитоконструкции (очаговый распад лимфоидных клеток, преимущественно в коре долек тимуса), перифолликулярная эозинофилия селезенки, гепариноцитоз в лимфатических узлах и дегрануляция этих клеток, усиленная макрофагальная реакция. Альтернативные изменения и восстановительные процессы сопровождаются компенсаторным повышением митотической активности клеток (таблица 1), приводящем к регенерации лимфоидной ткани тимуса, селезенки и лимфатических узлов уже через двое суток после хронической физической нагрузки. В III группе опытов (хроническая нагрузка бегом) и через 5-7 суток полной органспецифической регенерации не

наблюдается (некоторый полиморфизм долек тимуса, продолжающийся микро- и макрофолликулез селезенки, расширение паракортикальной зоны лимфатичес-

Таблица 1

Изменения количества лимфоидных клеток на единицу площади $12 \cdot 800 \text{ мкм}^2$ и их митотического коэффициента (МК в $\%$ /ос) в корковом и мозговом веществе долек тимуса крыс при хронической нагрузке бегом на третбане[†])

Сроки после наг-рузки	Корковое вещество		Мозговое вещество	
	кол-во клеток	МК	кол-во клеток	МК
1 час	252±26 ⁺⁺⁾	3,8±0,4 ⁺⁺⁾	145±15	2,1±0,2
6 часов	221±23 ⁺⁺⁾	3,2±0,3	180±17	1,8±0,2
1 сутки	315±32	3,6±0,2 ⁺⁺⁾	166±19	2,0±0,2
2 суток	357±42	3,4±0,5	182±19	1,7±0,2
5 суток	382±31	2,8±0,3	210±24	1,5±0,2
7 суток	375±44	2,2±0,3	176±18	1,8±0,2
Контроль:	366±32	2,3±0,2	179±16	1,9±0,2

†) Аналогичные данные, относящиеся к пролиферативной активности лимфоцитов тимуса и селезенки при хронической нагрузке плаванием, опубликованы в нашей предыдущей работе /10/.

++) Статистически достоверные отклонения от контроля ($p < 0,05$).

ких узлов). Количественный анализ митозов производился в тимусе, ибо тимолимфоциты наиболее чувствительны к воздействию внешних факторов и изменения их количества наиболее отчетливы. При

Таблица 2

Изменения количества лимфоидных клеток на единицу площади $12\ 800\ \text{мкм}^2$ и их митотической активности (МК в $\circ/\circ\circ$) в корковом и мозговом веществе долек тимуса крыс при однократной истощающей динамической нагрузке плаванием в течение 12 часов +/-

Сроки нагруз- ки	Корковое вещество		Мозговое вещество	
	кол-во клеток	МК	кол-во клеток	МК
1 час	195±12 ⁺⁺⁾	0,9±0,2 ⁺⁺⁾	137±15	0,7±0,2 ⁺⁺⁾
12 часов	276±28 ⁺⁺⁾	1,7±0,3	166±19	1,5±0,2
24 часа	297±35	1,9±0,3	172±19	1,7±0,2
Контроль:	366±32	2,3±0,2	179±16	1,9±0,2

+) При однократной средней нагрузке плаванием в течение 1 часа отклонений от контроля не наблюдается. При сильной нагрузке картина митотической активности корковых лимфоцитов не отличается от картины истощающей нагрузки.

++) Статистически достоверные отклонения от контроля ($p < 0,05$).

однократных и хронических адаптирующих (средних) физических нагрузках во всех группах опытов в иммунных органах отсутствует выраженная деструктивная фаза изменений (интенсивный распад лимфоцитов, инверсия картины долек тимуса и т.д.) и усиливается компенсаторная фаза (активация митотической активности корковых тимолимфоцитов, активация и макрофагальной реакции).

При однократной сильной и допредельной истощающей и дезадаптирующей нагрузке (II серия опытов) весьма сильно выражены изменения. Наблюдаются инверсия картины долек тимуса и белой пульпы селезенки, интенсивный очаговый распад корковых тимолимфоцитов, задержка митоза (таблица 2); в части случаев - геморрагии красной пульпы селезенки и микроочаги распавшихся лимфоцитов. Наблюдаются и нарушения цитодифференцировки (мегакариобластов в пульпе селезенки). Отмечается активация макрофагальной реакции.

Более подробно исследовалась динамика изменений количества тучных клеток (гепариноцитов, тканевых базофилов), поскольку выделяемая ими щелочная протеиназа непосредственно связана с функциональной активностью скелетных мышц /12; 13; 14/. Четкая картина динамики изменений этих клеток отмечается в III группе опытов с хронической динамической нагрузкой бегом на третбане (таблица 3). В других группах картина менее выражена. Анализ производился в лимфатических узлах, где количество тучных клеток наиболее высокое по сравнению с тимусом и селезенкой, а динамика изменений более отчетлива. Подсчеты производились в подмышечном (региональном) лимфатическом узле.

При физической нагрузке бегом отмечается значительный подъем количества тучных клеток в мозговом веществе лимфатических узлов в зоне, непосредственно прилегавшей к паракортексу; устанавливается их дегрануляция. Через одни-двое суток после нагрузки количество тучных клеток остается повышенным. Через 5-7 суток картина не отличается от нормы. Степень дегрануляции нормализуется еще

Таблица 3

Динамика изменения количества тучных клеток на единицу площади 12 800 мкм² в мозговом веществе подмышечного лимфатического узла у крыс при хронической нагрузке бегом на третбане

Сроки после нагрузки	Общее кол-во тучных клеток на 12 800 мкм ²	Кол-во дегранулирующих тучных клеток абсол. кол-во	%
1 час	5,2 ± 0,5 ⁺⁾	4,7 ± 0,5 ⁺⁾	92
6 часов	4,4 ± 0,4 ⁺⁾	3,4 ± 0,4 ⁺⁾	77
2 суток	3,5 ± 0,9 ⁺⁾	1,1 ± 0,2 ⁺⁾	29
5 суток	2,0 ± 0,3	0,4 ± 0,1	20
7 суток	1,7 ± 0,2	0,4 ± 0,1	24
Контроль:	1,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	21

^{+) Статистически достоверные отклонения от контроля (p < 0,05).}

через двое суток после нагрузки. Непосредственно после нагрузки свыше 90% тучных клеток является дегранулированным. Выделяются биологически активные вещества, в том числе щелочные протеиназы.

Из литературы хорошо известно, что щелочные протеиназы синтезируются в тучных клетках, откуда энзим попадает в мышечную клетку /II/. Но в настоящее время неизвестно, усиливается ли с повышением протеолитической активности и синтез щелочных протеиназ в тучных клетках самих скелетных мышц или в гранулоцитах крови. Во всяком случае потенциальными источниками щелочных протеиназ являются и тучные клетки (тканевые базофилы), и базофилы крови /5/. Пути проникновения энзима в мышечную клетку также полностью не выяснены. Для многих протеолитических энзимов известны белки, которые более чувствительны к их действию. Поскольку при инкубации миофибрилл с щелочной протеиназой происходит деградация тяжелых цепей миозина и актина, можно предположить, что медленно обновляющиеся белки более чувствительны к действию этих протеиназ /6/.

Что касается повышения активности щелочных протеиназ в скелетных мышцах при мышечной активности, то тут нет единого мнения. Исследования Дахлмана и Сэене показывают, что при этом активность щелочных протеиназ повышается /12; 14/; Салминен, наоборот, утверждает, что снижается /13/. Так или иначе, и в экстрамышечных очагах и тканях (в наших опытах в мозговом веществе региональных лимфатических узлов) активируется тучноклеточная реакция (увеличение количества и степени дегрануляции клеток). По всей вероятности, в

них усиливается и синтез щелочных протеиназ. Роль экстрамышечных тучных клеток в синтезе щелочных протеиназ при мышечной нагрузке (наряду с базофилами крови и самими мышечными тучными клетками) будет исследована и уточнена в наших дальнейших исследованиях.

Тучноклеточная, как и макрофагальная реакция и изменения митотической активности клеток, являются выражением гистоадаптивных защитно-компенсаторных реакций иммунной системы организма при любых дозах (однократное и хроническое, среднее, сильное и истощающее воздействия) и видах физической нагрузки (плавание, бег и др.).

Заключение

На 68 взрослых белых крысах-самцах линии Вистар (200-220 г) исследовались гистологические изменения, цитоконструкция и митотическая активность лимфоидных клеток тимуса, селезенки и лимфатических узлов крыс при однократных и хронических физических нагрузках. Применялись однократные средние, сильные и истощающие динамические нагрузки плаванием (по 1, 6 и 12 часов) и хронические средние динамические нагрузки плаванием и бегом, а также статические нагрузки на вертикальном третбане 1 час ежедневно. Продолжительность хронических опытов - 1,5 месяца.

Установлены весьма разнообразные общие альтернативные (инволюция тимуса, микро- и макрофолликулез селезенки, расширение паракортекса лимфатических узлов, очаговый распад лимфоидных клеток) и защитно-компенсаторные изменения орга-

нов иммунной системы после физической нагрузки. При однократных сильных и истощающих нагрузках кратковременно подавляется митотическая активность корковых тимолимфоцитов; во всех остальных случаях она существенно повышена. Интенсивность изменений зависит от силы, продолжительности и характера нагрузки.

При однократных средних, сильных и истощающих и хронических средних физических нагрузках лимфоидная ткань тимуса, селезенки и лимфатических узлов сохраняет присущую ей высокую регенераторную способность и восстанавливается в целом через двое суток после нагрузки. Органам иммунной системы свойственна высокая активность к воздействию внешних факторов.

Литература

1. Вихрук Т.И. Особенности конструкции паховых лимфатических узлов белых крыс в норме и под влиянием динамической нагрузки // Арх. анат., гист. и эмбр. - 1980. - Т. 78, N 2. - С. 25-29.
2. Вихрук Т.И. Изменение структуры и клеточного состава паховых лимфатических узлов белых крыс под влиянием динамической и статической нагрузок // Арх. анат., гист. и эмбр. - 1981. - Т. 80, N 5. - С. 23-30.
3. Лапутин А.Н. Особенности морфологической перестройки лимфатических узлов под влиянием интенсивной мышечной деятельности // Тр. 9-й научн. конф. по возрастной морфологии, фи-

- зиологии, биохимии. - М., 1972. - Ч. II. - С. 194-197.
4. Лепп Э.П., Хуссар Ю.П. Гистоадаптация лимфоидной ткани селезенки при формалиновом стрессе // Тез. докл. конф. "Функциональная морфология лимфатических узлов и других органов иммунной системы и их роль в иммунных реакциях (22-23 дек. 1983)". - М., 1983. - С. 103.
 5. Проценко В.А., Шпивак С.И., Доценко С.Н. Тканевые базофилы и базофильные гранулоциты крови. - М., 1987.
 6. Сээне Т.П., Алев К.П. Глюкокортикоиды во внутриклеточном катаболизме миозина и актина // Бюлл. эксперим. биол. - 1986. - N II. - С. 557-559.
 7. Судзиловский Ф.В., Вихрук Т.И., Ткачук М.Г. Морфологические изменения некоторых органов иммунной системы под влиянием физических нагрузок // Тез. докл. конф. "Функциональная морфология лимфатических узлов и других органов иммунной системы и их роль в иммунных реакциях". - М., 1983. - С. 103.
 8. Ткачук М.Г. Изменения структурных компонентов вилочковой железы при различной степени адаптации организма к физическим нагрузкам // Арх. анат., гист. и эмбр. - 1984. - Т. 86, N 5. - С. 80-84.
 9. Хуссар Ю.П., Когерман-Лепп Э.П., Кольтс И.У. Адаптивная морфокинетика органов тимо-лимфатической системы крыс при формалиновом стрессе // Тез. докл. конф. "Медицинские исследования практике (II окт. 1984)". -

Тарту, 1984. - С. 281-283.

10. Хуссар Ю.П., Когерман-Лепп Э.П., Лепп А.И. Лимфоидная ткань крысы при хронической формалиновой интоксикации // Тез докл. X все-союзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. - Полтава, 1986. - С. 370-371.
11. Bird J., Carter J., Taimer R., Brooks R., Spainer A. Proteinases in cardiac and skeletal muscle // Fed. proc. - 1980. - Vol. 39. - P. 20-25.
12. Dahlmann B., Kuehn L., Rutschmann M., Rein-aer H. Studies on the alkaline proteinases system in rat skeletal muscle // Acta Biol. Med. Germ. - 1981. - Vol. 40. - P. 1349-1355.
13. Salminen A., Kihlström M., Kaimelainen H., Takala T., Vihko V. Endurance training decreases the alkaline proteolytic activity in mouse skeletal muscles // Eur. J. Appl. Physiol. - 1984. - Vol. 52. - P. 287-290.
14. Seene T., Viru A. The catabolic effect of glucocorticoids on different types of skeletal muscle fibres and its dependence upon muscle activity and interaction with anabolic steroids // J. Steroid Biochem. - 1982. - Vol. - P. 349-352.

Adaptation of the immune organs in rats to
physical loadings

U.P. Hussar, E.P. Lepp, J.P. Luschtchikov,
T.P. Seene

S u m m a r y

The thymus, spleen and axillar lymph nodes were studied by means of histological and morphometrical methods in 68 male albino rats Wistar subjected to various regimes of physical loadings.

The physical loadings are accompanied with various changes in relationship of the thymus, spleen and lymph nodes structural components (accidental involution of the thymus, appearance a great number of the degenerative lymphocytes, activation of macrophages, mast cells and eosinophils) and mitotic activity of cells. Changes in the immune organs depending on duration and intensity of the experiment and on the level of the animal's adaptation to the loading. Normally trained rats demonstrated some moderate changes lymphoid tissue with increase of the mitotic activity of cells. Overtrained animals demonstrated a large scale of degenerative-destructive changes of lymphoid tissue (rapid accidental involution of thymus, inversion of lobules, complete destruction of cortical thymolymphocytes, fall of mitotic activity of cells). Maximal changes there were appeared in 1-6 hours after loading. However in 2-7 days after loading the structure of lymph organs and mitotic activity its cells did not differ from that in the control.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЗАТРАВКЕ
ФОРМАЛИНОМ С КОМБИНИРОВАННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ
АЛКОГОЛЯ (ЭТАНОЛ)

Х.Х. Тапфер, Э.П. Лепп, А.Г. Лийгант
Кафедра анатомии и гистологии ТГУ

Многосторонне изучено общетоксически-биологическое влияние формальдегида на живые организмы /1; 3; 4; 5; 9;/, а также механизмы его воздействия /8; 10; 6;/. Весьма актуальными являются проблемы о степени выраженности патоморфологических изменений почек при различных условиях интоксикации /3;5;/, а также об изыскании путей снижения интоксикации.

Цель работы

В предыдущих работах мы исследовали разницу тяжести патоморфологических изменений почек, вызванных внутримышечным, ингаляционным и перкутаным поступлением формалина в организм животных /2; 4/. В данной работе мы дополнили эксперимент введением группе животных формалина внутрижелудочным путем. Также были проверены данные предыдущего эксперимента о комбинированном воздействии формалина на морфологическое состояние почки.

Этиловый спирт был использован с целью снижения токсического действия формалина.

Материал и методика

В настоящей работе в качестве подопытных животных использовались белые крысы-самцы линии Вистар со средним весом 230 г. Подопытные животные были разделены на 5 групп, по 6 животных в каждой группе:

I группа - ингаляция паров 15%-ного формалина в течение 15 минут в закрытой стеклянной посуде объемом 7 л;

II группа - внутрижелудочное введение 1%-ного раствора формалина по 0,5 мл на кг массы тела;

III группа - комбинированная ингаляция паров 15%-ного формалина с внутрижелудочным введением 15%-ного этилового спирта по 0,5 мл/кг;

IV группа - комбинация внутрижелудочного введения 1%-ного раствора формалина (по 0,5 мл/кг) с внутрижелудочным введением 15%-ного раствора этилового спирта по 0,5 мл/кг.

V группа - контроль.

Продолжительность опытов - 6 недель. Животные умерщвлялись путем декапитации под легким уретановым наркозом. Гистологическая обработка материала производилась по общепринятой методике. Микроскопические срезы толщиной 10 мкм были окрашены гематоксилин-эозином, и по Ван-Гизону - азур-эозином, азаном.

Результаты опытов

Анализ гистологических препаратов почки показывает, что при затравке формалином в хроническом эксперименте появляется целый ряд односторонних расстройств кровообращения - полнокровие, повышение проницаемости капилляров, микрогеморагии, тромбы.

В I-й группе опытов во всех случаях преобладают альтеративные изменения. Встречается полнокровие всех почечных сосудов как среднего, так и малого калибра до капиллярного русла. Увеличены клубочки периферической и юкстамедуллярной зоны, за счет полнокровия капиллярных петель. Расширенные прямые сосуды мозгового вещества содержали в просвете обильное количество эритроцитов. Местами уже обнаруживаются признаки дистрофии нефроцитов проксимальных отделов нефрона, встречается вариабельность в величине и интенсивности окраски клеток, местами клетки мутные, неопределимые, просветы канальцев обтурированы. Сосудорасширяющее действие с появлением очагов дистрофических изменений кортикальной части резко выражено в III группе опытов, где ингаляционное действие формалина комбинировалось с алкоголем.

При внутрижелудочном введении формалина (II серия опытов) сосудистая система бурно реагирует с нарушением микроциркуляции. Встречаются сильная гиперемия, полнокровие, капиллярный застой, появляются тромбы, выход клеток через стенку сосудов, кровоизлияния по ходу канальцев. Преобладают дистрофические изменения нефроцитов. Появляются очаги почечной паренхимы, где просветы канальцев су-

жены, obtурированы, местами границы нефроцитов плохо различимы, встречаются участки помутнения в кортикальной части почки. Наблюдаются сморщенные клетки с интенсивно окрашенной протоплазмой и пикнотическими ядрами. Отмечались и умеренная периваскулярная и интерстициальная инфильтрация.

При комбинированном поступлении формалина и алкоголя (II и IV серии опытов) патологические изменения почечной паренхимы глубоки и носят альтеративно-деструктивный характер. Отмечается неравномерное кровенаполнение, особенно сосудов корковой части. Встречаются артериальное и венозное полнокровие, тромбы, кровоизлияния, явления стаза, встречается настолько тесное прилегание эритроцитов друг к другу, что они утрачивают свои контуры. Набухание межклеточного вещества сочетается с повышением проницаемости капилляров. В медуллярной части между прямыми канальцами встречается однородная бледно-розовая масса. Нередко и стенки сосудов утрачивали волокнистое строение, приобретая однородный вид. В одной трети случаев наряду с полнокровием появлялись ишемические очаги, где капилляры в значительном протяжении были спавшими и почти не содержали эритроцитов, появились и малокровные клубочки со спавшимися гломерулами и расширенной капиллярной полостью.

Заключение

При ингаляционном и внутрижелудочном поступлении формалина в условиях хронического эксперимента в почечной паренхиме белых крыс появляются

глубокие расстройства кровообращения (расширение кровеносных сосудов, кровоизлияния, тромбы). При комбинированном поступлении формалина и этилового спирта наряду с нарушениями кровообращения появляются глубокие дистрофические изменения, напоминающие местами картины некротического нефроза. Это в основном совпадает с данными предыдущего эксперимента, согласно которым алкоголь, оказывающий при остром отравлении формалином антитоксическое действие, в хроническом эксперименте характеризуется эффектом суммации в сторону углубления альтеративно-деструктивных изменений почечной паренхимы.

Литература

1. Гусева В. А. Экспериментальное изучение характера действия формальдегида при одновременном его поступлении в организм пероральным и ингаляционным путями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1974. 974.
2. Когерман-Лепп Э. П., Тапфер Х. Х., Лийгант А. Г., Лепп А. И. Морфологические изменения паренхиматозных органов при хронической интоксикации // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1986. - Вып. 763: Вопросы адаптации и регенерации органов и тканей. - С. 38-42.
3. Померанцева Н. С. Изучение комбинированного действия формальдегида и диметилдиоксана в условиях хронического эксперимента // Сб. науч. тр. Куйбышевского мед. ин-та. - Куйбышев, 1975 - Т. 87. - С. 89-99.
4. Тапфер Х. Х., Лийгант А. Г. Экспериментальное

исследование морфологических изменений почки в различных условиях интоксикации формалином // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1987. - Вып. 788: Вопросы экспериментальной и патологической морфологии. - С. 78-82.

5. Beall J.R., Ulsamer A.G. Formaldehyde and hepatotoxicity // Journal of Toxicology and Environmental Health. - 1984. - Vol. 13, N.1. - P. 1-21.
6. Boreiko C.J., Cough D.B., Swenberg J.A. Mutagenic and carcinogenic effects of formaldehyde // Environ. Sei. Res. - 1982. - 1982. - Vol. 25 - P. 353-367.
7. Skisak C.M. Formaldehyde Vapor Exposures in Anatomy Laboratories // American Ind. Hug. Assoc. J. - 1983. - Vol. 44, N. 12. - P. 948-950.
8. Loomis T. Formaldehyde toxicity // Arch Pathol. and Lab. Med. - 1979. - Vol. 103, N. 7. - P. 321-324.
9. Robbins C.M., Norred W.P., Bathija A., Ulsamer A.G. Bioavailability in rabbits of formaldehyde from durablepress textiles // Journal of Toxicology and Environmental Health. - 1984. - Vol. 14, N. 23. - P. 453-463.
10. Shiba M., Marechok A.C., Klein-Szanto A.I.P. The effect of formaldehyd gas in flow through rat tracheal implant system // Toxicology. - 1984. - Vol. 30, N. 4. - P. 317-325.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF KIDNEY BY CHRONICAL
FORMALIN INTOXICATION COMBINED WITH
ADMINISTRATION OF ETHYLALCOHOL

H. Tapfer, E. Lepp, A. Liigant

S u m m a r y

Histological changes of kidney caused by the chronical formalin intoxication and combined effect with ethylalcohol by administering into rats by inhalation and intraventricularly were investigated in 30 rats.

Formalin caused alterative morpological changes - hyperemia, capillary dilation increased permeability of the walls of vessels, thrombi and haemorrhagical foci. Ethylalcohol in combination with formalin by the chronical intoxication increased the patomorphological changes and caused the deepest destructive changes of parenhyma kidney.

**ПОТЕНЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ
НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ КРЫС
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ФОРМАЛИНОМ**

А.Г. Лийгант, Х.Х. Тапфер, А.И. Лепп
Кафедра анатомии и гистологии ТГУ

В связи с проникновением формальдегида во многие сферы жизнедеятельности человека в последние годы проблема его действия на организм человека приобретает важное значение.

По данным литературы, формалин оказывает аллергическое /2; 4; 7; 8/, токсическое /1; 9/, а также мутагенное и канцерогенное действие /10/ на организм, вызывает реактивные изменения паренхиматозных органов /3; 5/, в том числе и в легких /5; 6/.

Цель работы

Целью настоящей работы является изучение характера морфологических изменений легких при хронической затравке формалином, а также выяснение комбинированного действия формалина и этилового спирта.

Материал и методика

Опыты были проведены на 50 белых крысах-самцах линии Вистар со средней массой 220-250 г. Подопытные животные были разделены на 5 групп:

I группа - внутримышечное введение 1%-го раствора формалина по 0,4 мл/кг массы тела;

II группа - введение 1%-ного формалина по 0,5 мл в желудок;

III группа - внутримышечное введение 1%-ного раствора формалина и 20%-го раствора этилового спирта по 0,6 г/кг;

IV группа - внутрижелудочное введение 1%-ного формалина по 0,5 мл до и после внутрижелудочного введения 25%-го этилового спирта по 0,5 мл;

V группа - контрольная.

Длительность опытов - 6 недель. Животные умерщвлялись путем декапитации под легким уретановым наркозом. Проводилась гистологическая обработка материала по общепринятой методике. Микроскопические срезы толщиной 10 мкм были окрашены гематоксилин-эозином по Ван-Гизону, по Вейгерту, азур-эозином, азаном.

Результаты опытов

При внутримышечном введении формалина (I группа опытов) сосудистая система легких реагировала нарушением микроциркуляции: наблюдались расширение сосудов (в 87,5% случаев), капиллярный

застой, выход клеток крови через стенку сосудов. Часть альвеол была заполнена эритроцитами, лимфоцитами, гранулоцитами, альвеолярными макрофагами, отечной жидкостью. В 18,1% случаев встречалась массовая инфильтрация паренхимы эритроцитами (геморрагии). Межальвеолярные перегородки были расширены (в 87,5% случаев) в 1,5-3 раза. Отмечалась умеренная периваскулярная и интерстициальная лимфоцитарная инфильтрация (в 50% случаев). В слизистой оболочке бронхов отмечалось катаральное воспаление, в перибронхиальных лимфатических узлах имела место гиперплазия лимфоидной ткани.

При введении раствора формалина в желудок (II группа) встречались аналогические патоморфологические изменения, но расширение микроциркуляторного русла было менее выражено, чем при I-й группе и встречалось в 64% случаев; чаще встречались массовая инфильтрация паренхимы эритроцитами, т.е. геморрагии (в 21,4% случаев) и периваскулярная инфильтрация (в 71,4% случаев).

При одновременном введении формалина и этилового спирта (III и IV группы) все вышеприведенные паталогические изменения были выражены больше, чем в I и II группах, и не зависели от времени введения алкоголя (до или после введения формалина). Встречалась сильная гиперемия, особенно в капиллярах (в 88,5% случаев), гиперемия охватила даже сосуды малого и среднего калибра (в 64,3% случаев). Были обнаружены тромбы в сосудах малого и среднего калибра (в 50% случаев), межальвеолярные перегородки были расширены (в 85,7% случаев) в 2-5 раз за счет интерстициального оте-

ка. Появились деструкция бронхиального эпителия, разрыв стенки альвеол, а также развитие ателектаза и эмфиземы альвеол (в 50% случаев). В 42% случаев наблюдалась массовая инфильтрация паренхимы эритроцитами (геморрагия) и лейкоцитами (очаги пневмонии).

Заключение

Из вышеприведенного следует, что формалин обладает токсическим действием на структурные элементы легких и вызывает альтеративные и дегенеративные изменения в ткани легких.

Алкоголь, являющийся антидотом при остром отравлении метиловым спиртом, в сочетании с формалином в хроническом эксперименте потенцирует патологические изменения, вызванные формалином.

Литература

1. Голощапов О.Д., Аграновский М.З. Применение амида липоевой кислоты как средства профилактики токсического действия формальдегида в эксперименте // Труды ЛСТМИ, 1974. - С. 48-51.
2. Дуева Л.Н. Экспериментальные материалы к гигиенической стандартизации мочевино-формальдегидных смол // Гигиена труда и профессиональных заболеваний. - 1966. - № 11. - С. 39-43.

3. Когерман-Лепп Э.П., Хуссар Ю.П., Кольтс И.У. Изменения паренхиматозных органов у крыс при хронической формальдегидовой интоксикации (гистоавторадиография методом "двойной метки") // Тканевая биология: Материалы IV республиканского научного совещания 4 июня 1985 г. - Тарту, 1986. - С. 151-155.
4. Кузьменко Н.М., Бусленко Т.И., Катаева С.Е., Кравченко Т.И., Асатрян Р.С. Изучение сенсibiliзирующего действия формальдегида в условиях производства пластмасс // Врачебное дело. - 1975. - № 6. - С. 131-134.
5. Померанцева Н.С. Изучение комбинированного действия формальдегида и диметилдиоксана в условиях хронического эксперимента // Сб. научн. трудов Куйбышевского мед. ин-та, 1975. - Т. 87. - С. 89-99.
6. Шапиро И.И. Некоторые закономерности морфологических изменений различных структур легких при экспериментальной морфологии. - Киев, 1970. - С. 172-174.
7. Guyotjeannin Ch. Les maladies professionnelles ou "a caractere professionnel" dans l'industrie pharmaceutique // Rev. prot. - 1974. - Vol. 183. - P. 24-28.
8. Schoor W. F., Keran E., Plotna E. Formaldehyde allergi // Arch. Dermatol. - 1974. - Vol. 110, № 1. - P. 73-76.
9. Tsuchiya K., Hayashi Y., Onodera M., Hasegawa T. Toxicity of formaldehyde in experimental animals Concentrations of the chemical in the elution from dishes of formaldehyde

resin in some vegetables / Keio Journal of Medicine. - 1975. - Vol. 24, № 1. - P. 19-37.

10. Walden E., Falbey E. Formaldehyde and tumor in hamster respiratory tract // Toxicology. 1982. Vol. 24, № 1. - P. 9-14.

THE EFFECT OF ALCOHOL ON MORPHOLOGICAL
CHANGES OF LUNGS CAUSED BY THE CHRONICAL
INTOXICATION OF FORMALIN

A. Liigant, H. Tapfer, A. Lepp

S u m m a r y

Pathomorphological changes of lungs caused by the chronical formalin intoxication and the effect of alcohol on the chronical formalin intoxication were studied. Experiments were carried out on 50 rats.

Formalin caused significant alterative and degenerative morphological changes: microcirculatorical hyperemia, capillary dilation and stagnation, increased permeability of the walls of vessels, perivascular infiltration with lymphocytes. Alcohol increased all these pathological changes. Appeared thrombi in the vessels, the destruction of bronchial epithelium and the rupture of alveoli.

So alcohol increased patomorphological changes of lungs caused by the chronical formalin intoxication.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
В КОРЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫСЫ
ПОСЛЕ МНОГОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ФОРМАЛИНА

А. Ю. Труупыльд

Кафедра патологической анатомии
и судебной медицины ТГУ

Формалин как стрессор широко применяется в экспериментальных исследованиях. Хорошо известны реактивные изменения, развертывающиеся в коре надпочечников под влиянием этого токсиканта / 1; 2; 3; 4; 5; 7/. В то же время дискуссионным является вопрос о том, возможна ли стойкая адаптация гипофизарно-адреналовой системы к пролонгированному стрессу, вызванному повторными введениями в организм токсического вещества. Поэтому целью настоящей работы является выяснение изменений характера и выраженности гистологических изменений коры надпочечников у крыс, подвергнутых систематически повторяющемуся воздействию стрессора одной и той же силы, т.е. повторным инъекциям одинаковой дозы раствора формалина.

В опытах использованы 28 молодых крыс-самцов (100-120 г), которым вводили внутривентриально от 1 до 7 раз по 0,25 мл 10%-ного раствора формалина с 7-суточными интервалами между инъекциями. Живот-

ных умерщвляли через 48 часов после 1-, 2-, 3-, 4-, 5- и 7-кратного введения токсиканта. Контролем служили 42 интактных крыс с соответствующей массой тела.

Из залитых в парафин надпочечников были приготовлены гистологические препараты толщиной 8 мкм. При анализе препаратов были определены количественные показатели (толщина и объем коркового вещества и его отдельных зон), характеризующие морфофункциональное состояние органа. Линейные изменения толщины коры и ее зон выполнялись в четырех перпендикулярных направлениях среза с помощью окуляр-микрометра АМ9-2. Объем коркового вещества и его отдельных зон вычислялся на основе их максимального и минимального диаметров на срединном срезе надпочечника по методике, предложенной Casarett a. Brauer /6/. Данные об изменениях толщины и объема коры надпочечников и ее отдельных зон приведены в таблицах 1, 2 и 3.

Видно, что размеры коркового вещества изменяются после 4-7-кратного введения формалина, причем величины объема более "чувствительны", чем величины толщины. Так, толщина органа составляет после 5 инъекций 861 ± 48 мкм, а после 7 инъекций - 1051 ± 59 мкм (контроль - 731 ± 31 мкм, $p < 0,001$). Средний объем коркового вещества, однако, увеличен уже после 4-кратного введения токсиканта до $13,10 \pm 2,13$ мм³ по сравнению с $8,84 \pm 0,70$ мм³ в контроле ($p < 0,05$). После 5 и 7 инъекций формалина соответствующие показатели равняются $13,93 \pm 1,65$ мм³ и $20,91 \pm 2,45$ мм³ (контроль - $9,69 \pm 0,59$ мм³, $p < 0,01$ и $p < 0,001$).

Как показывает более подробный анализ, раз-

меры коркового вещества увеличиваются за счет всех его зон. После инъекций формалина толщина клубочковой зоны увеличивается до 58 ± 2 мкм (контроль - 46 ± 2 мкм, $p < 0,001$), а объем ее до $2,17 \pm 0,17$ мм³ (контроль - $1,06 \pm 0,07$ мм³, $p < 0,001$). Толщина пучково-сетчатой зоны доходит в этот срок до 973 ± 63 мкм (контроль 651 ± 32 мкм, $p < 0,001$), а объем - до $18,74 \pm 2,30$ мм³ (контроль $8,63 \pm 0,54$ мм³, $p < 0,001$). Следовательно, после 7-кратного введения формалина все показатели объема коркового вещества и его отдельных зон увеличены примерно в 2 раза по сравнению с контролем.

Отчетливые изменения в гистологическом строении коры надпочечника выявляются также лишь после 4-5-кратного введения формалина. Параллельно с утолщением коркового вещества столбы кортикальных клеток пучково-сетчатой зоны выпрямляются так, что переходная зона между пучковой и сетчатой зонами исчезает. При этом редуцируется зона компримированных клеток, составляя после 7 инъекций 20 ± 5 мкм (контроль - 34 ± 3 мкм, $p < 0,05$). В связи с этим корковое вещество на значительном протяжении приобретает вид, характерный для пучковой зоны ("прогрессивная трансформация" по Tonutti /8/). Клетки пучково-сетчатой зоны увеличиваются в размерах до 15-30 мкм, количество же их по вертикали практически не изменяется. Ядра клеток шаровидные, содержат ДНК в виде мелких глыбок и зерен, ядрышки крупные. Цитоплазма у одних клеток светлая и губчатая (спонгиоциты), а у других - гомогенная и зернистая ("темные" клетки). В ряде случаев появляются клетки с пенистой

цитоплазмой и в сетчатой зоне.

Синусоидные капилляры в центральных отделах коркового вещества расширены и заполнены элементами крови. Кое-где встречаются мелкие очаги кровоизлияния (микрогоморрагии). Местами в пучково-сетчатой зоне после введения формалина, в особенности после 4-7 инъекций, отмечаются более или менее выраженные очаги распада кортикальной ткани размерами до 80-100 мкм. В этих очагах границы между клетками отсутствуют, цитоплазма отдельных клеток сливается в общую бесструктурную массу. Ядра пикнотичны или с признаками лизиса. Вокруг очагов распада располагаются клетки соединительно-тканного происхождения: макрофаги, лимфоциты, фибробласты. В ряде очагов погибшие и элиминированные кортикальные клетки полностью замещены соединительно-тканными.

Таким образом, полученные результаты опытов показывают, что под влиянием формалина в корковом веществе разворачиваются гистологические изменения, свидетельствующие о значительном функциональном напряжении органа. Эти изменения появляются только после 4-кратного введения формалина и усиливаются с каждым последующим введением токсиканта. Следовательно, о какой-либо "адаптации" коркового вещества к пролонгированному стрессу говорить не приходится; наоборот, отмечается "кумуляция" повторяющихся стрессовых воздействий. Вместе с тем, наши опыты были прекращены до наступления явлений истощения коркового вещества надпочечников.

Таблица 1

Толщина и объем коры надпочечника при введении формалина

Число инъек- ций	Толщина, мкм		Значение Р	Объем, мм ³		Значение Р
	Опыт	Контроль		Опыт	Контроль	
1	749±23 (4)*	805±23 (12)	p > 0,2	9,50±0,37	11,05±0,99	p > 0,3
2	780±37 (4)	805±23 (12)	p > 0,5	10,18±1,23	11,05±0,99	p > 0,6
3	728±19 (4)	803±23 (7)	p > 0,05	9,75±1,11	10,43±0,91	p > 0,6
4	856±78 (4)	751±25 (14)	p > 0,1	13,10±2,13	8,84±0,70	p > 0,05
5	861±48 (4)	731±31 (10)	p < 0,05	13,93±1,65	9,69±0,59	p < 0,01
7	1051±59 (8)	731±31 (10)	p < 0,001	20,91±2,45	9,69±0,59	p < 0,001

* В скобках указано число крыс

Таблица 2

Толщина отдельных зон коры надпочечников (в мкм) при введении формалина

Число инъекций	Клубочковая зона			Пучково-сетчатая зона					
				Зона компримированных клеток			Зона спонгиозных клеток + сетчатая зона		
	Опыт	Конт- роль	Значе- ние P	Опыт	Конт- роль	Значе- ние P	Опыт	Конт- роль	Значе- ние P
1	56±3	47±2	p<0,02	28±9	21±4	p>0,4	665±14	737±24	p>0,1
2	52±3	47±2	p>0,1	35±4	21±4	p>0,05	693±38	737±24	p>0,3
3	42±4	50±2	p>0,05	30±7	27±4	p>0,6	656±23	726±22	p>0,05
4	46±3	47±2	p>0,7	19±4	24±3	p>0,3	791±76	680±22	p>0,05
5	52±5	46±2	p>0,1	21±8	34±3	p>0,05	788±60	651±32	p<0,05
7	58±2	46±2	p<0,001	20±5	34±3	p<0,05	973±63	651±32	p<0,001

Таблица 3

Объем отдельных зон коры надпочечников (в мм³) при введении формалина

Число инъекций	Клубочковая зона			Пучково-сетчатая зона		
	Опыт	Контроль	Значение Р	Опыт	Контроль	Значение Р
1	1,28 ± 0,09	1,12 ± 0,07	p > 0,2	8,22 ± 0,34	9,93 ± 0,94	p > 0,3
2	1,22 ± 0,10	1,12 ± 0,07	p > 0,4	8,96 ± 1,14	9,93 ± 0,94	p > 0,5
3	0,92 ± 0,13	1,13 ± 0,10	p > 0,2	8,83 ± 1,00	9,30 ± 0,85	p > 0,7
4	1,38 ± 0,19	0,98 ± 0,07	p < 0,05	11,72 ± 1,98	7,86 ± 0,65	p < 0,05
5	1,56 ± 0,10	1,06 ± 0,07	p < 0,001	12,37 ± 1,61	8,63 ± 0,54	p < 0,02
7	2,17 ± 0,17	1,06 ± 0,07	p < 0,001	18,74 ± 2,30	8,63 ± 0,54	p < 0,001

Литература

1. Николайчук С.П. Состояние надпочечников крыс после воздействия на организм формалином // Вопросы физиологии и патологии эндокринной системы: (Тезисы докладов). - Харьков, 1960. - С. 86-88.
2. Парт В.К. Суточные изменения синтеза ДНК в корковом веществе надпочечника крыс в норме и при реакции стресс // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1977. - Вып. 428. - С. 27-31.
3. Парт В.К. Суточные изменения митотической активности клеток в корковом веществе надпочечника и в аденогипофизе крыс в норме и при реакции стресс // Тканевая биология: Материалы 3-го респ. науч. совещания 3-4 июня 1980 г. - Тарту, 1980. - С. 98-101.
4. Прилуцкий В.И. О формах морфофизиологической перестройки коры надпочечников при действии сильного "стрессора" и больших доз АКТГ // Фармакол. и токсикология. - 1964. - Т. 27, N 3. - С. 335-338.
5. Труупыльд А.Ю. Пролиферативные процессы в системе аденогипофиз - кора надпочечников в различных экспериментальных условиях // - Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1984. - Вып. 686. - С. 132-141.
6. Casarett A.P., Brayer F.T. Relation of adrenal cortical volume to survival after X-irradiation // Radiation Res. - 1961. - Vol. 16, No. 6 - P. 748-759.
7. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxi-

cations // Brit. J. Exptl Pathol. - 1936. -
Vol. 17, No. 3. - P. 234-248.

8. Tonutti E. Die Umbauvorgänge in den Transformationsfeldern der Nebennierenrinde als Grundlage der Nebennierenrindenarbeit // Z. Mikr. Anat. Forsch. - 1942. - Bd. 52, H. 1. - S. 32-86.

HISTOLOGICAL CHANGES IN RAT'S ADRENAL CORTEX AFTER REPEATED INJECTION OF FORMALIN

A. Truupõld

S u m m a r y

Young male white rats (100-120 g) were subjected to the 1-7-fold intraperitoneal injection of 0.25 ml of 10% formalin in 7-daily intervals respectively. Adrenals were fixed in 48 hours after the last injection. It has been established that morphological changes in the adrenal cortex (enlargement of the volume of different zones, progressive transformation histologically) depend on the number of formalin injections. Delayed stress evoked by repeated formalin administration causes a "cumulation" of reactive morphological changes in the adrenal cortex.

О МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ДЕЙСТВИИ АЛКОГОЛЯ И ФОРМАЛИНА

Э. П. Когерман-Лепп, В. А. Силласту, А. И. Лепп
Кафедра анатомии и гистологии ТГУ

Известно, что при некоторых острых отравлениях (змеиный яд, метиловый спирт и др.) применяют этиловый спирт как вещество, обладающее антидотным действием и снижающее токсичное действие ядов. В настоящей работе мы попытались выяснить, не влияет ли этиловый спирт аналогичным образом при формалиновой интоксикации, тем более, что токсическое действие формалина на организм связывают /1/ с оксидацией его в организме на муравьиную кислоту и метиловый спирт. С другой стороны, алкоголь является агентом, вызывающим в организме алкогольный стресс, что в сочетании с формалиновым стрессом в противоположность предыдущему предположению усиливает стрессовое состояние организма. Формальдегидом в настоящее время еще широко пользуются как в производстве, так и в лабораториях и в быту /2; 3/, поэтому важно найти способы, снижающие вредное действие /1; 2; 4; 5; 6/ на организм как формалина, так и алкоголя.

Материал и методика

Опыты были поставлены на 30 половозрелых крысах - самцах линии Вистар со средним весом 230 г.

Животные были разделены в 6 групп.

Животным I группы был введен в желудок 15%-ный раствор (5мл) этилового спирта. Одновременно, через день они были подвергнуты ингаляции паров формалина (20 мг/л).

Во II группе опытов животные подвергались только ингаляции паров формалина в такой же дозе.

В III группе опытов животным ввели 1%-ный формалин в желудок.

В IV группе опытов животным ввели 15%-ный раствор этилового спирта в желудок.

Животным V группы формалин и алкоголь ввели в желудок и они подвергались повторной тренировке через день на выносливость плаванием.

VI группа была контрольной.

В каждой группе было по 5 крыс, продолжительность опыта - 40 дней. Животные умерщвлялись путем декапитации.

Материал для гистологических исследований фиксировали в жидкости Максимова. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизон и азур-эозином.

Результаты опытов

Анализ гистологических препаратов показал, что во всех опытных группах в печени крыс наблюдаются отклонения по сравнению с печенью животных

контрольной группы.

В печени крыс I группы (которым одновременно с ингаляцией формалином в желудок ввели алкоголь) в глаза бросалась гетерогенность гистологической картины печени: величина гепатоцитов весьма вариабельна. Наряду с увеличенными по размерам (по сравнению с контрольной группой) гепатоцитами, ядра в которых хорошо окрашены, наблюдаются сморщенные, с интенсивно окрашенной протоплазмой и пикнотическим ядром клетки. В цитоплазме гепатоцитов наблюдаются вакуоли. Имеют место гепатоциты с двумя ядрами, по сравнению с контролем их в препаратах в среднем наполовину меньше. Местами границы гепатоцитов плохо различимы, появляются очаги помутнения (развивалась зернистая дистрофия). В некоторых препаратах звездчатые ретикулоэндотелиоциты увеличены в размерах, вдаются в просвет синусоидов, вызывая нарушения местного кровообращения. В некоторых препаратах наблюдается сильная гиперемия синусоидов, в стенке сосудов местами отдельные набухшие эндотелиальные клетки.

В препаратах печени животных II группы (ингаляция 15%-ным формалином) морфологические изменения аналогичны: местами цитоплазма гепатоцитов окрашивается неравномерно, однако отдельные гепатоциты имеют гомогенную цитоплазму, местами некоторые гепатоциты содержат вакуоли. Наблюдаются пикнотические ядра. В отдельных клетках печени границы клеток не различаются, общий вид участков мутный (в этих местах развивалась гранулярная дистрофия). Местами видны некробиотические гепатоциты и даже их целые группы. Местами в препаратах печеночные синусоиды расширены, наблюдаются

местами набухшие эндотелиальные клетки, а также звездчатые ретикулоэндотелиоциты неравной величины, местами и эти клетки заметно увеличены.

В III группе опытов (при введении формалина в желудок) наблюдаются морфологические изменения в печени альтеративно-дистрофического характера, похожие на изменения в предыдущих группах: цитоплазма гепатоцитов местами окрашивается неравномерно, в отдельных клетках вакуолизация, местами границы гепатоцитов не прослеживаемы, видны отдельные некробиотические клетки.

Кровеносные сосуды повреждены – встречаются набухшие эндотелиальные клетки и даже отторжение эндотелиоцитов. Звездчатые ретикулоэндотелиоциты окрашиваются неравномерно, местами заметно увеличены и закупоривают просвет синусоидов, создавая тем самым местные нарушения внутripеченочного кровообращения. Местами синусоиды расширены.

В IV группе опытов под действием введенного алкоголя картина морфологических изменений печеночной ткани близка к морфологическим изменениям, наблюдающимся в печени животных I группы. Видны гепатоциты с неравномерно окрашенной протоплазмой, а также ядрами, местами наблюдается помутнение границ гепатоцитов, возникновение гранулярной дистрофии, отдельные пикнотические клетки.

У тренированных животных V группы морфологические изменения сходны с описанными выше изменениями, однако они выражены слабее. Общая картина печени однороднее. Цитоплазма гепатоцитов окрашивается более равномерно, хотя наблюдаются отдельные гепатоциты с неравномерно окрашенной протоплазмой, ядра окрашены неравномерно. Местами

границы гепатоцитов и у этих животных не совсем четко различаются. Наблюдаются гепатоциты с двумя ядрами. Их количество незначительно превышает количество двухядерных гепатоцитов в печени контрольных животных (102-104 на 100 клеток). Наблюдаются отдельные набухшие эндотелиоциты, а также увеличенные звездчатые ретикулоэндотелиоциты. Указанные явления можно отнести к реактивным. Выраженных дистрофических изменений не наблюдается.

Таким образом, выявляется, что как алкоголь, так и формалин вызывают альтеративно-дистрофические изменения в ткани печени и повреждают кровеносные сосуды.

Из приведенного выше следует, что одновременное введение этилового спирта и ингаляция формалина вызывают особенно глубокие расстройства в строении печени - до некробиозов, до нарушения местного кровообращения. Введение формалина в желудок вызывает в печени изменения такой же тяжести. Изменения аналогичного характера, но более легкой степени, мы видели при введении в желудок этилового спирта. В этом случае в печени не наблюдалось некробиозов, кровеносные сосуды были менее поражены, видны были лишь отдельные расширенные синусоиды.

Следует иметь в виду, что физическая тренировка меняет характер морфологических изменений в печени. Даже при одновременном введении двух поражающих агентов - формалина и этилового спирта - альтеративно-деструктивные явления уступают место регенеративным. Из этого следует, что людям, соприкасающимся с формалином и этиловым спиртом, следует регулярно заниматься физической культу-

рой, укреплять свой организм.

Литература

1. Вредные вещества в промышленности: Справочник для химиков, инженеров и врачей. - 7-е изд., перераб. и доп. - Л.: Химия, 1976. - Т. I: Органические вещества / Под ред. Н.В.Лазарева, Э.Н.Левиной. - С. 505-509.
2. Госфмаклер В.А., Вонашевская Т.И. Изучение тератогенного действия формальдегида в эксперименте по данным морфологических исследований // Гиг. и сан. - 1969. - № 5. - С. 92-94.
3. Когерман-Лепп Э.П. и др. Изменения паренхиматозных органов у крыс при хронической формалиновой интоксикации // Тканевая биология: Материалы IV респ. науч. совещ. - Тарту, 1986. - С. 151-155.
4. Хуссар Ю.П., Когерман-Лепп Э.П., Кольтс И.У. Распределение формалина и влияние его ткани внутренних органов при хроническом введении // Тез. докл. II съезда анат., гистол. и эмбриол., топографоанат. УССР. - Полтава, 1985. - С. 226.
5. Pabst R. Welche Gefahren bestehen beim Umgang mit Formaldehyd // Anatomischer Anzeiger. - 1986. - Bd. 161, N. 2. - S. 154.
6. Takayuki T., Shuje S., Hoshiya H. The dilation effect of Formaldehyde gas on the vessels of dog // Toxicol. Appl. Pharmacol. - 1978. - Vol. 43. - N 3. - S. 493-499.

ON THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE RAT'S LIVER
BY SIMULTANEOUS EFFECT OF ALCOHOL
AND FORMALDEHYDE

E.Kogerman-Lepp, V.Sillastu, A.Lepp

S u m m a r y

The simultaneous effect of alcohol and formaldehyde causes alterative-dystrophic changes in the rat's liver (changes in hepatocyte's protoplasme, pycnotic nuclei, necrobiosis, granular dystrophy, damage of blood vessels, etc.)

Similar only more slight damages, are noticed by administration of alcohol. In trained (by swimming) rats the effect of alcohol. In trained (by swimming) rats the effect of alcohol and formaldehyde give rise to regenerative phenomens.

О ГИСТОЛОГИИ КАТАРАКТАЛЬНЫХ ХРУСТАЛИКОВ ЧЕЛОВЕКА

С. А. Вероман

Институт общей и молекулярной патологии ТГУ

Введение. Катаракта, или помутнение, является самой частой патологией хрустальника. Она сопровождается появлением в хрусталике скоплений эпителиоидных, фибробластоподобных и пузырьчатых клеток, частота встречаемости которых не определена. Задачей настоящей работы является описание и подсчет встречающихся аномальных клеточных типов в катарактальном хрусталике глаза человека.

Материал и методика. Изучено 63 хрусталика, удаленных по поводу катаракты разной этиологии. Хрусталики фиксировали в 10%-ном формалине, заливали в парафин и сагиттальные срезы толщиной 10–15 мкм от центральных частей хрусталиков окрашивали гематоксилином и эозином. В каждом изученном хрусталике отмечали присутствие аномальных клеточных типов (+ или -), и вычисляли процент их встречаемости.

Результаты. По сравнению с морфологией нормального хрусталика в расположении клеток катарактального хрусталика можно было отметить следующие отклонения (рис. 1.1 и 1.2). Вместо

нормального кубического переднего эпителия в катарактальных би сильно уплощен, иногда даже прерывист. Ложная многорядность в зоне размножения исчезала и в большинстве случаев была замещена однослойным эпителием, который может распространиться за экватором. Иногда отдельные пятна эпителия встречались между задней капсулой и волокнами.

В катарактальных хрусталиках встречались микроскопические скопления следующих аномальных клеток (рис. 1.2.). Эпителиоидные клетки представлены компактным скоплением неорганизованно расположенных клеток округлым или овальным ядром в цитоплазме. Эпителиоидные клетки располагались между передней капсулой и кортикальными волокнами. Они четко отграничены от клеток переднего эпителия - переходных форм между ними не отмечалось. Фибробластоподобные клетки также располагались между передней капсулой и кортикальными волокнами. Это веретенообразные клетки, часто расположенные "тандемом". Между фибробластоподобными клетками было много межклеточного вещества, что представляет собой коллаген /5/. Между скоплением фибробластоподобных клеток и клетками переднего эпителия также была четкая граница - переходных клеточных форм не отмечалось. И н ф и л ь т р и р у ю щ и е клетки были представлены группами неконтактирующих между собой клеток округлым базофильным ядром и со скудным ободком цитоплазмы. Они располагались между кортикальными волокнами вблизи переднего эпителия. Пузырчатые клетки располагались в экваториальной части хрусталика. Они были крупные с

эозинофильной цитоплазмой ядросодержащие клетки, описанные Wedl /4/. Плавное превращение экваториального эпителия в пузырьчатые клетки отмечалось лишь в некоторых хрусталиках; в большинстве случаев граница между эпителием и пузырьчатыми клетками была четкой. Лишь в одном хрусталике все клетки переднего эпителия были гипертрофированы и некоторые из них имели вид типичных пузырьчатых клеток.

Пузырчатые клетки варьировались в расположении и в распространении: они могли располагаться небольшим скоплением вблизи экватора или быть позади или перед ним, но чаще всего пузырьчатые клетки охватывали значительную часть экваториального наружного кортекса и достигали полпути от оси хрусталика между передней и задней капсулами (рис. 1.4.).

У большинства хрусталиков пузырьчатые клетки образовывали симметрические скопления в обеих экваториальных частях (рис. 1,4 г). Но в пяти хрусталиках экваториальный рисунок был явно асимметричным: у одного экватора отмечалось более или менее нормальное расположение клеток, а у другого было выраженное скопление пузырьчатых клеток (рис. 1.3.).

Количественно: в пяти хрусталиках (3,15%) сохранилось приблизительно нормальное расположение ядросодержащих кортикальных волокон, во всех остальных отмечались скопления аномальных клеточных типов (58 хрусталиков, 96,85%). В хрусталиках с аномальными клеточными типами присутствовали пузырьчатые клетки (100%); эпителиоидные клетки - одно скопление (0,58%); фибробластоподобные - од-

но скопление (0,58%) и инфильтрирующие клетки - два скопления (1,16%).

Обсуждение. Из полученных данных вытекает, что в катарактальном хрусталике чаще всего встречающиеся пузырьчатые клетки (почти во всех хрусталиках), а эпителиоидные, фибробластоподобные и инфильтрирующие клетки встречаются крайне редко, причем данные о встречаемости последнего клеточного типа в катарактальном хрусталике человека отсутствовали. Поскольку между эпителиоидными, фибробластоподобными и инфильтрирующими клетками и клетками переднего эпителия была четкая граница, то можно полагать, что названные клеточные скопления возникают из клеток переднего эпителия размножением самих аномальных клеток. Сами клеточные типы и частота их встречаемости как катарактальных хрусталиков, так и культивированных хрусталиков хорошо совпадают /1; 2/, что делает органное культивирование хрусталиков плодов применимым для изучения гистопатологии хрусталика.

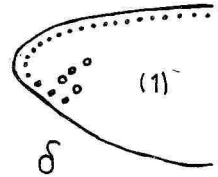
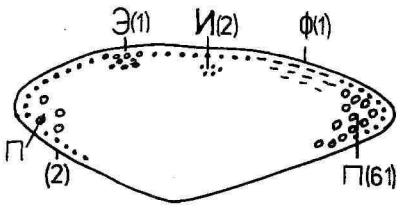
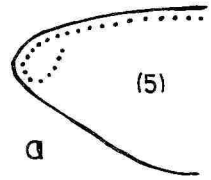
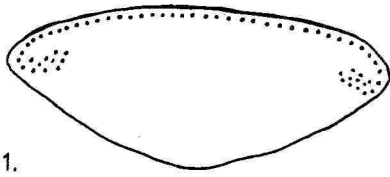
Что касается дифференцировки экваториальных клеток переднего эпителия в линзовые волокна, то плавный переход и тем самым дифференцировка в более или менее нормальные кортикальные клетки отмечались только в двух хрусталиках. В остальных граница между клетками переднего эпителия и пузырьчатыми клетками (= abortивные кортикальные волокна) была четкой. Следовательно, дифференцировка в линзовые безъядерные волокна при катаракте прекратилась. Поскольку известно, что в исчезновении ядер кортикальных волокон участвует эндодезоксирибонуклеопротеаза, то можно полагать, что

действие этого фермента в пузырьчатых клетках катарактального хрусталика нарушено.

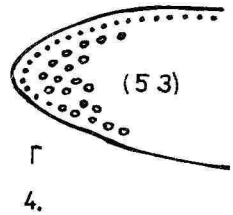
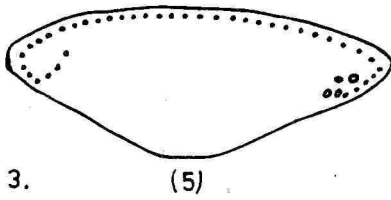
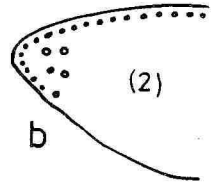
Причиной возникновения катаракты считают стагнации водянистой влаги /5/ (= нарушение дренажа). При катаракте, возможно, нарушение дренажа происходит неодинаково во всей передней камере глаза, потому что в изученном материале встречались и некоторые хрусталики с асимметрией экваториальных регионов; или асимметрия обусловлена внутренними свойствами хрусталика.

Среди многих разных локализаций пузырьчатых клеток самой частой являлась та, где пузырьчатые клетки располагались в экваториальной части широкой зоной впереди, позади и возле экватора (рис. 1.4г). Поскольку клинически самой частой является сенильная катаракта, то можно полагать, что названная гистологическая картина и соответствует клиническому диагнозу сенильной катаракты. Конкретное сопоставление клинического диагноза катаракты с морфологическими данными является задачей дальнейшего исследования.

Автор благодарит коллектив отделения глазных болезней Гартуской клинической больницы за любезное предоставление постоперационных катарактальных хрусталиков и ст. инженера Лиа Антон за техническую помощь при проведении работы.



2.



4.

Подпись к рисунку и обозначения

Рис. 1.1. Схема расположения ядер в нормальном хрусталике.

Рис. 1.2. Схема расположения аномальных клеточных типов в катарактальном хрусталике: Э - эпителиоидные, Ф - фибробластоподобные, И - инфильтрирующие и П - пузырьчатые клетки. Цифры в скобках обозначают количество встречавшихся аномальных клеточных типов.

Рис. 1.3. Пример асимметрически расположенных экваториальных клеток хрусталика.

Рис. 1.4. Схема возможного возникновения скопления пузырьчатых клеток (а-г). В скобках приведено число хрусталиков с отмеченной особенностью расположения пузырьчатых клеток.

Обозначения: черная линия - хрусталиковая сумка; черные точки и черточки - ядра клеток эпителиальных, эпителиоидных и фибробластоподобных клеток; пустые кружки - ядра пузырьчатых клеток

Л и т е р а т у р а

1. Вероман С.А. О морфологии клеточных разрастаний органных культур фетальной линзы глаза // Бюлл. exper. биол. - 1988. - N 2.
2. Вероман С.А., Шоттер Л.Х. О возникновении клеточных разрастаний в линзе глаза при катаракте и в органоидной культуре // Эффективные методы диагностики и лечения катаракты и вопросы ее патогенеза: Тез. докл. - Одесса, 1987. - С. 17-18.
3. Counis M.T., Chaudun E., Muel A.S., Courtois Y., Modak S.P. Endodeoxyribonuclease activity in lens cells during chick embryonic development // Modern Trends in Aging Res., Colloque INSERM-EURAGE. - 1986. - Vol. - 147. - P. 285-291, 1986.
4. Wedl C. Atlas der Pathologischen Histologie des Auges / Zweite Lieferung. - Leipzig: G. Wiegand's Verlag, 1860. s.p.
5. Yanoff M., Fine B.S. Ocular Pathology. Text and Atlas. Harper and Row, Publishers. - New York, San Francisco, London, 1975. - 880 p.

ON THE HISTOLOGY OF THE HUMAN CATARACTOUS LENSES

S.A. Veroman

S u m m a r y

In the 63 histologically studied human cataractous lenses there were registered occurrence of epithelioid, fibroblast-like, infiltrating and bladder cells. The most common were the bladder cells /occurred in 58 lenses/; the other cell types were rare.

**MP26: ПОЛУЧЕНИЕ АНТИСЫВОРОТКИ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ
В НЕКОТОРЫХ АНОМАЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ТИПАХ
ХРУСТАЛИКА**

**С.А. Вероман, Э.И. Юронен, С.О. Ингерпуу
Институт общей и молекулярной патологии ТГУ**

Введение. В молодых удлиняющихся постмитотических и кортикальных хрусталиковых волокнах синтезируется в цитоплазме и локализуется в клеточных мембранах белок молекулярным весом 26 000 (MP26). В хрусталиковом эпителии и ядерных волокнах он отсутствует. MP26 в кортикальных волокнах присутствует в самом большом количестве /1/. Это облегчает его получение. Применение антисыворотки против MP26 позволяет установить его локализацию в хрусталике в качестве маркера дифференцировки кортикальных волокон.

Локализация MP26 в нормальной линзе хорошо изучена /2/, но данные о его присутствии в патологически измененных хрусталиковых клетках отсутствуют. С целью освещения этого пробела предпринята настоящая работа.

Материал и методика. Мембраны: из мяскокомбината были доставлены глаза крупного рогатого скота, которые были привезены в лабораторию, где отпрепарировали хрусталики. С хрусталиков снимали

капсулу и наружные кортикальные волокна, разрушали их в дистиллированной воде путем всасывания и выдавливания в шприце пока в суспензии под контролем микроскопа не отмечались уцелевшие линзовые волокна. Полученную смесь центрифугировали при 15 000 g и дальнейшую обработку мембран производили по предписанию /5/: обрабатывался полученный осадок с 7M мочевиной и NaOH с промежуточными полосканиями и центрифугированиями. Электронно-микроскопическое изучение показало, что изолированные мембраны свободны от прочих клеточных органоидов. SDS-электрофорез выявил крайне интенсивную полосу в области 26 000 и некоторые слабые полосы с более высоким и низким молекулярным весом. Иммунизация: мышам линии Balb C мембраны с адъювантом Фрейнда вводили в брюшную полость с приблизительным расчетом 100 мкг на животное четырежды через однонедельные интервалы. Бустер-иммунизация производилась той же дозой, но без адъюванта в хвостовую вену в три последующих дня. Затем мышей декапитировали и собирали кровь для определения в сыворотке антител против MP26. Дотметодом на мембранных фильтрах с помощью пероксидазной реакции было выяснено, что полученная антисыворотка реагирует с осадком мембран в разведении до 1:4 000 000, а с фиксированными в формалине мембранами - в разведении до 1:8000. Проверка на содержание в сыворотке антител против кристаллины показала присутствие в ней в малых количествах и антител против кристаллины.

Для иммуногистохимического выявления MP26 нормальные хрусталики новорожденных крыс и мышей, катарактальные хрусталики человека и органо-

культивированные хрусталики плодов свиньи фиксировали в формалине, заключали в парафин и срезы толщиной 10–15 мкм подвергали иммунопероксидазной реакции с последующим окрашиванием раствором солянокислого диаминобензидина (ДАБ). Контролем служили срезы тех же хрусталиков, обработанные: а) неимунной сывороткой мыши; б) с пропуском в реакции первичной сыворотки, в) с пропуском также и вторичной сыворотки.

Результаты. МР26 выявился специфически в кортикальных волокнах хрусталиков крыс и мышей и отсутствовал в клетках переднего эпителия и ядерных волокон. В цитоплазме кортикальных волокон обнаруживался также МР26.

Из патологически измененных клеток хрусталика МР26 выявился в мембранах пузырьчатых клеток катарактальных хрусталиков человека и пузырьчатых клетках органно-культивированных хрусталиков плодов свиньи. Отмечалось и цитоплазматическое окрашивание пузырьчатых клеток. В фибробластоподобных клетках МР26 не выявился. Контрольные реакции были отрицательные. Передний эпителий катарактальных и органно-культивированных хрусталиков также был отрицательный.

Обсуждение. МР26 локализовался как в мембранах, так и в цитоплазме нормальных и патологических кортикальных клеток хрусталика. Что касается цитоплазматической локализации МР26, то она обусловлена или антителами в сыворотке против кристаллины, или антителами против кристаллины, которые присоединяются к мембранам, или, что также следует учитывать, она отражает присутствие цитоплазматической МР26. И все же положительная

реакция на МР26 в мембранах кортикальных волокон хрусталиков крыс и мышей и отсутствие ее в контроле указывают на то, что полученная поликлональная антисыворотка против МР26 вполне применима для выявления его иммуногистохимическим путем.

В фибробластоподобных клетках, которые берут начало из клеток переднего эпителия, МР26 не выявлялся. Следовательно, фибробластоподобные клетки не дифференцируются в сторону линзовых кортикальных волокон. Присутствие МР26 в пузырьчатых клетках указывает на то, что эти клетки, хотя морфологически и отличающиеся от нормальных кортикальных волокон, сохраняют этот тканеспецифический маркер дифференцировки. Само присутствие МР26 в пузырьчатых клетках как катарактальных, так и органно-культивированных хрусталиков сближает названные клетки с клетками лентоидов, которые возникают в экспериментальных условиях из разных тканевых зачатков и также содержат МР26 (3, 4).

В заключение можно сказать, что происшедшие из разных участков хрусталика разной морфологии аномальные клетки (фибробластоподобные и пузырьчатые) сохраняют свою первоначальную тканевую особенность - отсутствие или присутствие МР26.

Литература

1. Alcalá J., Maisel H. Biochemistry of lens plasma membranes and cytoskeleton // The Ocular Lens. Structure, Function and Pathology. H. Maisel Ed., M. Dekker Inc. - New

- York and Basel, 1985. - P. 169-222.
2. Fransworth P.N., Shyne S.E., Garner M., Spector A. Immunofluorescent localization of 2 intrinsic membrane polypeptides in adult human lenses / Current Eye Res. - 1982. Vol. 2, N. 2. - P. 81-88.
 3. Ophir I., Moscona A.A., Loya N., Ben-Shaul Y. Formation of lentoids from retina gliocytes: ultrastructural study. Cell Differentiation, 1985. - Vol. 17, N 1. - P. 149-157.
 4. Patec C.e., Vornhagen R., Rink H., Clayton R.M. Developmental changes in membrane protein expression by chick lens cells in vivo and in vitro and the detection of main intrinsic polypeptide /MIP/. Exp. Eye Res., 1986. - Vol. 43, N. 1. - P. 29-40.
 5. Russell P., Robinson W.G., Kinoshita J.H. A new method for rapid isolation of the intrinsic membrane proteins from lens. Exp. Eye Res., 1981. - Vol. 32, N. 3. - P. 511-516.

ANTISERUM OBTAINED AGAINST MP26 AND
ITS LOCALIZATION IN CERTAIN ABNORMAL
CELL TYPES OF THE EYE LENS

S.A. Veroman, E.I. Juronen, S.O. Ingerpuu

S u m m a r y

Cell membranes of the cow lens cortical fibers were purified and polyclonal antiserum against them was raised in mice. By the aid of indirect immunoperoxidase technique it was established that MP26 was absent from the lens epithelium and fibroblast-like cells and was present in the bladder cells of the organ-cultured fetal swine and human cataractous lenses.

МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ИНОРОДНОГО МАТЕРИАЛА
В ЭНУКЛЕИРОВАННОМ АУТОТРАНСПЛАНТИРОВАННОМ
НАДПОЧЕЧНИКЕ КРЫСЫ

О. Н. Шевчук

Кафедра патологической анатомии
и судебной медицины ТГУ

В настоящей работе представляется новая экспериментальная модель для изучения процесса организации инородного материала в организме подопытного животного.

В последующей статье, опубликованной в данном сборнике, приведены данные о разработанной нами экспериментальной модели для изучения процесса организации инородного материала в специально приготовленной целлоидиновой камере, цилиндрическая полость (объем $6,28 \text{ мм}^3$) которой заполняется исследуемым материалом. Однако данная экспериментальная модель имеет целый ряд недостатков. При применении целлоидиновой камеры непосредственный контакт между имплантированным материалом и окружающей тканью имеет место лишь в области свободных поверхностей целлоидиновой камеры. В целом эта поверхность составляет только $1/3$ от всей наружной площади изучаемого материала, так как остальные $2/3$ поверхности соприкаса-

ются со стенкой камеры. Это обстоятельство обуславливает завершение процесса организации в довольно поздние сроки опыта (к 30-60 суткам). К тому же целлоидиновая камера сама по себе является дополнительным инородным материалом, вызывающим в организме подопытного животного продуктивную воспалительную реакцию. Так, например, многие исследователи вводили целлоидин в ткани организма, чтобы вызвать асептическое воспаление с образованием грануляционной ткани /2; 3; 4; 7; 8/.

Данная экспериментальная модель имеет еще одно техническое неудобство: приготовление гистологических срезов из материала, помещенного в целлоидиновую камеру в плоскости, проходящей по оси этой полости камеры, требует весьма точной ориентировки блока на микротоме.

Поэтому нами предпринята попытка усовершенствовать модель с использованием для имплантации "биологической камеры" - энуклеированного надпочечника. Дело в том, что в энуклеированном и аутоотрансплантированном надпочечнике имеются хорошие условия для репаративной регенерации как адренокортикальной, так и соединительной тканей /5/.

Ниже представлены описание разработанного нами метода и данные его апробации.

Описание метода. Удаленный общепринятым оперативным путем надпочечник крысы помещают в физиологический раствор. Затем производят энуклеацию надпочечника *in vitro* путем вылушивания основной массы паренхимы органа через разрез кап-

сулы. Следует отметить, что во время энуклеации необходимо фиксировать пинцетами надпочечник в определенном положении, чтобы после вылушивания паренхимы органа не потерять из виду щель разреза капсулы. После этого в образованную полость помещают предварительно обработанный в 70° спирте инородный материал диаметром не более 2,0-3,0 мм так, чтобы он со всех сторон был окружен капсулой. Затем производят аутотрансплантацию надпочечника с исследуемым материалом в брюшную полость крысы под край селезенки на уровне верхнего полюса левой почки. Операционную рану зашивают послойно.

Между трансплантатом и окружающей тканью постепенно устанавливаются соединительно-тканые контакты. Материал (трансплантат с окружающей тканью) можно фиксировать в разные сроки опыта для выявления динамики процесса организации.

Для анализа используют срединные гистологические срезы инородного материала с наибольшей площадью среза.

При изучении препаратов могут быть выделены участки неизмененного инородного материала, а также участки его организации с разграничением зон преимущественного содержания гранулоцитов, макрофагов, фибробластов с волокнистыми элементами и др. Эти зоны могут быть изображены на гистотопограммах,готавливаемых по методу, предложенному А.Ю. Труупыльдом /6/. Удельный вес отдельных зон организующегося материала в трансплантате можно определить в процентах на гистотопографических рисунках при помощи планиметрической линейки Г.Г. Автандилова /1/, точки решет-

ки которой расположены в углах равностороннего треугольника.

Апробация метода. В качестве исследуемого материала нами использована белковая икра зернистая, выпускаемая пищевой промышленностью ЭССР. Для опыта были выбраны икринки шаровидной формы с одинаковым диаметром (2,5 мм). Опыты поставлены на 80 половозрелых белых крысах (самцы, 150-230 г). В I-й серии опытов была произведена односторонняя, а во II-й - двусторонняя адреналэктомия, энуклеация и аутотрансплантация надпочечников с инородным материалом в брюшную полость крысы. Животных умерщвляли путем декапитации под эфирным наркозом через 3, 9, 24 часа и 3, 6, 12, 30 и 60 суток после операции. Из фиксированного в 10%-ном растворе нейтрального формалина и залитого в парафин материала приготавливали гистологические срезы толщиной 7-9 мкм, которые окрашивали гематоксилином Майера и эозином, пикрофуксином по ван Гизону и азур II-эозином.

Как при организации белковой массы в целлоидиновой камере, так и в данных сериях опытов в очаге организации отмечаются макрофаги, содержащие бурый пигмент.

Следует отметить, что выраженность клеточных реакций в ходе процесса организации белковой икринки в значительной степени зависит от характера операционного вмешательства, в особенности в первые 6 суток после операции. Так, в условиях односторонней энуклеации и аутотрансплантации надпочечника с инородным материалом к шестым суткам после операции основная масса икринки резорбирована или фагоцитирована макрофагами. В то же вре-

мя при двусторонней операции в шестисуточный срок сохранено еще в неизменном виде почти $1/3$ ($26 \pm 2\%$, $p < 0,05$) из имплантата. Кроме того, в условиях односторонней энуклеации и аутотрансплантации надпочечников с инородным материалом выявлена более быстрая смена гранулоцитарной реакции на макрофагическую, чем при аналогичной операции на одном надпочечнике. Через 6 суток после операции в I серии макрофаги занимают уже $73 \pm 7\%$ общей площади срединного среза, а во II серии — $5 \pm 1\%$ ($p < 0,05$). В последующие сроки имеется лишь небольшая разница между соответствующими зонами в обеих сериях.

Такое различие между двумя сериями опытов объясняется, по всей вероятности, временной адренокортикальной недостаточностью, имеющей место во II и отсутствующей в I серии опытов. В то же время значительные различия реактивных изменений, выявленные в трансплантатах у одного и того же животного при двусторонней операции, обусловлены, по-видимому, местными особенностями приживления трансплантата к брюшной стенке.

Из приведенных данных явствует, что предложенная нами модель для изучения организации инородного материала в энуклеированном надпочечнике позволяет выяснить динамику всех клеточных реакций в ходе этого процесса, а также особенности организации в зависимости от общего состояния организма подопытного животного. Существенно, что при этой модели отсутствует конкурирующее действие дополнительного инородного вещества на организацию исследуемого материала. Учитывая то, что при билатеральной энуклеации

надпочечников возникает временная адренокортикальная недостаточность, следует рекомендовать одностороннюю операцию. Надо отметить, что шаровидная форма инородного материала является удобной для приготовления срединных гистологических срезов в любых направлениях.

Литература

1. Автандилов Г.Г., Яблучанский Н.И., Губенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. - М.: Медицина, 1981.
2. Елисеев В.Г. Соединительная ткань. - М.: Медгиз, 1961.
3. Киселева А.Ф., Шатрова К.М., Кейсевич Л.В. Сравнительная оценка морфологических проявлений реакции на инородное тело, аллотрансплантацию тканей и асептическое воспаление // Врачеб. дело. - 1980. - № 1. - С. 85-88.
4. Лазаренко Ф.М. Закономерности роста и превращения тканей и органов в условиях культивирования их в организме. - М.: Медгиз, 1959.
5. Труупыльд А.Ю. Физиологическая и репаративная регенерация коры надпочечников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - Тарту, 1969.
6. Труупыльд А.Ю. О регенераторных процессах в аутооттрансплантированных надпочечниках у крысы // Арх.анат. - 1973. - Т. 65, № II. - С. 59-66.
7. Andreassen T.T., Jorgenson P.H. Biochemical properties and collagen formation in subcu-

taneously implantated cellulose sponges treated with fibrin sealant // Eur. Surg. Res. - 1985. - Vol. 17, N. 4. - P. 264-268.

8. Senay L.C., Michell G., McClain E., Mitchell D., Connors N. A subcutaneous capsule for long-term studies // Am. J. Physiol., - 1981. - Vol. 241, N. 6. - P. 687-691.

THE METHOD STUDYING THE ORGANIZATION PROCESS
OF THE FOREIGN MATERIAL IN ENUCLEATED
AUTOTRANSPLANTATED ADRENALS OF RAT

O. Schevtschuk

S u m m a r y

The aim of the study is to present an original experimental model of studying the organization process in the enucleated autotransplanted adrenals of a rat. The article presents the description of the model and data concerning its appropriation.

Eighty mature rats were subjected to unilateral (the 1st series) and bilateral (the 2nd series) adrenalectomy, to autotransplantation of the enucleated adrenals with the foreign material in the rat's abdominal cavity. One granular albuminous roe was placed into the rat's enucleated adrenal cavity through the incision of the capsule.

The results of the experiment indicate that the specific features of the phases of the foreign material organization process depend on the performed operation. The experimental model enables to explain the specific features of all cellular reactions in the organization process of the foreign material in the enucleated adrenal.

МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ИНОРОДНОГО МАТЕРИАЛА В ЦЕЛЛОИДИНОВОЙ КАМЕРЕ

О. Н. Шевчук

Кафедра патологической анатомии
и судебной медицины ТГУ

Широко известна экспериментальная модель организующейся раны печени, предложенная Б. Малышевым в 1927 году и подробно изученная G.M. Higgins, G.T. Murphy (1930). Эта модель удобна для изучения процесса организации некротической ткани собственного организма, но она позволяет изучить организацию биологического материала инородной природы. Поэтому нами разработана и апробирована оригинальная модель для изучения организации инородного материала в целлоидиновой камере, имплантированной в брюшную полость подопытного животного.

Ниже приводятся описание приготовления целлоидиновой камеры стандартных размеров, ее заполнения инородным материалом и имплантации в брюшную полость крысы, приготовления гистологических срезов и их анализа.

Приготовление целлоидиновой камеры. Сначала готовится целлоидиновая пленка в стеклянной плоскодонной посуде (например, в чашке Петри).

Для этого дно посуды покрывается 4%-ным целлоидином с таким расчетом, чтобы после его уплотнения образовалась пленка толщиной 2 мм. Для получения доброкачественной целлоидиновой пленки большое значение имеет достаточная длительность процесса уплотнения, так как в противном случае придонный слой пленки остается мягким. Во избежание слишком быстрого уплотнения целлоидина сосуд покрывают крышкой (но не герметично), что в значительной степени замедляет процесс испарения спирта и эфира. Наиболее оптимальный срок для уплотнения целлоидиновой пленки - трое суток. Из приготовленной пленки вырезают блоки длиной 6 мм и шириной 4 мм. Такая форма целлоидинового блока необходима для его правильной ориентировки на столике микротомы при приготовлении гистологических срезов.

В центре целлоидинового блока с помощью перфоратора выдавливают отверстие округлой формы диаметром 2 мм. Этот перфоратор был специально изготовлен в мастерской ТГУ из трубки инъекционной иглы диаметром 2 мм, края поперечного среза которой заточены (рис. 1а). Перфоратор имеет рукоятку и мандрен для удаления целлоидина из канала иглы. Образовавшаяся в целлоидиновом блоке полость имеет цилиндрическую форму с одинаковой высотой и диаметром основания (2 мм), объем которой составляет $6,28 \text{ мм}^3$ (рис. 1б). До использования готовые камеры хранятся в 70° -ном спирте.

Заполнение полости камеры инородным материалом и имплантация ее в брюшную полость крысы. Непосредственно перед имплантацией камеры в брюшную полость крысы ее полость заполняется исследуемым

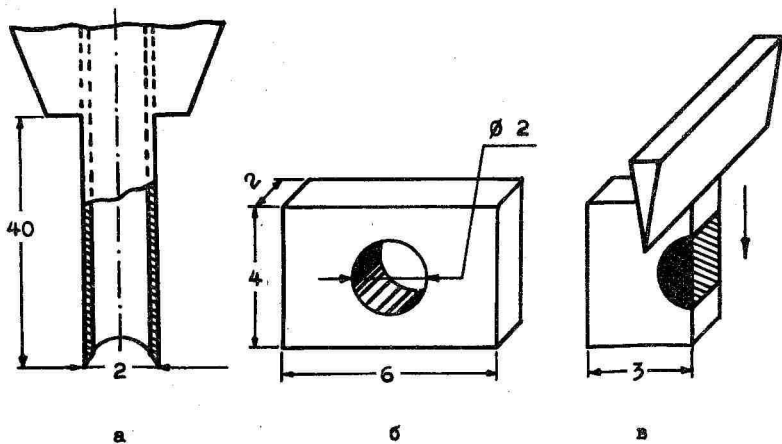


Рис. I. Схемы к методу приготовления и гистологической обработки целлоидиновой камеры. а - перфоратор для приготовления полости цилиндрической формы в целлоидиновом блоке; б - готовая целлоидиновая камера; в - плоскость среза на микротоме для приготовления срединных гистологических препаратов из инородного материала, помещенного в целлоидиновую камеру

материалом. Для этого инородный материал (кусочки ткани и т.п.) предварительно размельчают в ступке с образованием относительно однородной вязкой массы, подходящей для полного заполнения полости целлоидиновой камеры. Заполненную инородным материалом целлоидиновую камеру вводят под эфирным наркозом в брюшную полость. Для этого делается поперечный разрез длиной 1,5–2 см под левой реберной дугой и под край селезенки помещается предварительно обработанная в 70⁰-ном спирте целлоидиновая камера с исследуемым материалом. Необходимо подчеркнуть, что при расположении камеры в брюшной полости подопытного животного материал имеет непосредственный контакт с окружающими тканями у основания цилиндрического отверстия с обеих сторон целлоидинового блока. Между этими тканями и камерой постепенно устанавливаются соединительно-тканые контакты. Фиксация материала (целлоидиновой камеры с окружающими тканями) производится в разные сроки опыта для изучения динамики процесса организации.

Приготовление гистологических срезов и анализ материала. Гистологические срезы изготавливают из центральной части залитого в парафин материала в плоскости, проходящей по оси цилиндрической полости целлоидиновой камеры (рис. 1а). На таких срезах полость камеры видна в виде прямоугольника, противоположные стороны которого образованы стенками камеры, с одной стороны, и окружающей камеру тканью, – с другой.

При изучении препаратов могут быть выделены участки неизмененного инородного материала, а также участки его организации с разграничением

зон преимущественного содержания сегментоядерных нейтрофильных гранулоцитов, макрофагов, фибробластов с волокнистыми элементами и др. Эти зоны могут быть изображены на гистотопографических рисунках, приготовляемых по методу, предложенному А.Ю. Труупыльдом (1973). Удельный вес отдельных зон организуемого материала в целлоидиновой камере можно определить в процентах на гистотопограммах при помощи планиметрической линейки Г.Г. Автандилова (1981), точки решетки которой расположены в углах равностороннего треугольника.

Апробация метода. В качестве исследуемого материала нами использованы: 1) в I серии опытов – растертая масса белковой икры, выпускаемой пищевой промышленностью ЭССР, и 2) во II серии опытов размельченная печеночная ткань нормальной крысы, забитой до операции. Материал имплантировали в брюшную полость 90 половозрелых крыс (самцы, 140–240 г), которых умерщвляли соответственно через 3, 9, 24 часа и 3, 6, 12, 20, 30 и 60 суток после операции. Из фиксированного в 10%-ном растворе нейтрального формалина и залитого в парафин материала приготовляли гистологические срезы толщиной 7–9 мкм, которые окрашивали гематоксилином Майера и эозином, азур II–эозином, гематоксилином и пикрофуксином по ван Гизону.

При гистологическом анализе материала были отмечены последовательные клеточные реакции: гранулоцитарная, макрофагическая и фибробластическая. Такие же клеточные реакции описаны и при организации эндогенного материала (2, 3, 4, 7). В наших опытах при организации белковой массы в целлоидиновой камере гранулоцитарная и макрофаги-

ческая реакции протекают бурно. Так, через 3 суток после операции площадь белковой массы редуцирована до $11 \pm 4\%$, остальную же площадь в камере занимает зона гранулоцитов ($89 \pm 4\%$). Во II серии в это же время сохранено еще $76 \pm 5\%$ ($p < 0,05$) из печеночной ткани, а периферическая часть препарата занята зоной гранулоцитов ($24 \pm 3\%$, $p < 0,05$). Если при организации белковой массы имплантированный инородный материал уже в шестисуточный срок в основном замещен зонами гранулоцитов и макрофагов, то при организации печеночной ткани даже через 20 суток после операции в центральной части полости целлоидиновой камеры сохранено еще около $1/5$ ($23 \pm 7\%$) из имплантата. Особенностью I серии опытов является появление и сохранение в ходе процесса организации большого количества макрофагов, содержащих бурый пигмент. Накопление этого пигмента в части макрофагов обусловлено фагоцитозом ими частиц пигментированной пектиновой оболочки, покрывающей белковые икринки. Это обстоятельство обуславливает замедление развития волокнистой соединительной ткани в очаге организации белковой массы. Так, в I серии опытов волокнистая соединительная ткань занимает через 30-60 суток после операции соответственно $68 \pm 4\%$ и $67 \pm 1\%$ из общей площади полости камеры, так как остальную ее часть образуют зоны макрофагов без пигмента ($12 \pm 3\%$ и $6 \pm 4\%$) и макрофаги с пигментом ($20 \pm 5\%$ и $27 \pm 7\%$). Однако в это же время опыта очаг организации печеночной ткани состоит из полностью дифференцированной волокнистой соединительной ткани.

Такая разница в течении процесса органи-

зации, отмеченная нами в двух сериях опытов, обусловлена, несомненно, разным характером (природой) примененного инородного материала.

Таким образом, экспериментальная модель имплантации инородного материала в целлоидиновой камере позволяет выяснить особенности отдельных фаз процесса организации. Кроме того, положительными сторонами этой модели являются: 1) возможность сравнительного изучения организации природы в условиях одновременной имплантации у одних и тех же животных; 2) возможность применения точных количественных критериев для динамической характеристики процесса организации, поскольку объем полости целлоидиновой камеры стандартный, и 3) материал камеры - целлоидин - легко доступен и удобен при гистологической обработке материала.

Л и т е р а т у р а

1. Автандилов Г.Г., Яблучанский Н.И., Губенко В.Г. Системная стереометрия в изучении патологического процесса. - М., 1981.
2. Арэнд Ю.Э., Торпатс Т.Ю. О репаративной регенерации соединительной ткани в ране печени в условиях одновременной регенерации коры надпочечников у белых крыс // Тканевая биология: Материалы 3-го республиканского научного совещания 3-4 июня 1980 г. - Тарту, 1980. - С. 51-53.
3. Елисеев В.Г. Соединительная ткань. - М.: Медгиз, 1961. - 415 с.
4. Майборода А.А. Органная и филогенетическая

- характеристика морфологических событий в очаге воспаления // Цитологические механизмы гистогенезов. - М.: Наука, 1979. - С. 65-69.
5. Малышев Б. Malyschew В. Uber die Rolle Kuppfer'schen Zellen bei Aseptischer Entzundung der Leber // Ziegler's Beitrage. - 1927, В. 78. - S. 1-15.
 6. Труупыльд А.Ю. О регенераторных процессах в аутотрансплантированных надпочечниках у крыс // Арх. анат. - 1973. - Т. 65, N. II. - С. 59-66.
 7. Хрущов Н.Г. Гистогенез соединительной ткани (экспериментальные исследования происхождения фибробластов). - М.: Наука, 1976.
 8. Higgins G.M., Murphy G.T. Experimentally induced localized inflammatory reaction in the liver // Arch. Pathol. - 1930. - Vl. 9, N. 4. - P. 659-675.

THE METHOD OF STUDYING THE ORGANIZATION PROCESS OF THE FOREIGN MATERIAL IN CELLOIDIN CHAMBERS

O. Schevtschuk

S u m m a r y

The article presents an original experimental model of studying the organization process in specially made celloidin chambers. The author describes the production of a standard celloidin chamber (6x4x2 mm), the filling of the chamber with foreign material and its implantation into the rat's abdominal cavity, the preparation of histologic slices and their analysis.

The appropriation of the method was performed on 90 sexually matured rats. Chopped granular albuminous roe (produced by the Ministry of Food Production of the Estonian S.S.R.) was used in the first experimental series and the rat's hepatic tissue in the second series.

The author concludes that the experimental model allows to explain the special characteristics of the three different stages of the organization process in biological material of different origin. It also enables to use exact quantitative criteria in estimating the dynamics of the organization process, as the cavity of the celloidin chamber is standard in size.

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ПО СЕКЦИОННЫМ ДАННЫМ ПРОЗЕКТУРЫ
ТАРТУСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

А.Т. Планкен, А.Ю. Труупыльд
Кафедра патологической анатомии
и судебной медицины ТГУ

По данным крупных прозектур мира из всех смертельных исходов на опухоли ЦНС падает 1-2%, причем эти опухоли составляют 6-8% из всех новообразований человека /2; 3; 4/. Известно также, что в Эстонской ССР заболеваемость первичными опухолями головного мозга в 1961-1970 гг. по сравнению с 1951-1960 гг. увеличилась почти в 1,5 раза /1/. Целью настоящей работы является анализ секционного материала прозектуры Тартуской клинической больницы за последние десять лет с учетом влияния половых, возрастных, гистогенетических и других факторов на возникновение и течение опухолей ЦНС, в особенности мультиформной глиобластомы.

Всего рассмотрено 7965 протоколов вскрытия за 1976-1985 гг. Опухоли ЦНС имели место в 158 секционных случаях (1,98%), в том числе в 12 случаях они имели место у детей (1,02%) и в 146 - у взрослых (2,15%).

У взрослых 146 опухолей ЦНС по отдельным годам (соответственно с 1976 г. по 1985 г.) распределялись следующим образом: 12 (1,7% из всех вскрытий за год), 11 (1,8%), 14 (2,4%), 12 (1,8%), 16 (2,4%), 13 (1,9%), 13 (2,0%), 15 (2,1%), 23 (3,0%) и 17 (2,4%). Статистический анализ показал, что разница между наиболее высокими и наиболее низкими показателями частоты опухолей ЦНС по годам не существенна. Поэтому, по нашим данным, говорить об учащении этой патологии в течение последнего десятилетия нет оснований.

Опухоли ЦНС встречались чаще у женщин, чем у мужчин. Так, опухоли ЦНС были выявлены в 74 из 3721 случаев (имеются в виду трупы мужчин), что составляет 2,0%, и в 84 случаях из 3065 трупов женщин (2,8%). Сравнение этих данных при помощи альтернативного варьирования показало, что разница между ними значима ($t = 2,105$; $p < 0,05$). Наибольшее количество опухолей ЦНС у мужчин приходилось на возрастную группу 46-55 лет, у женщин - на 56-65 лет.

Наиболее частыми гистологическими формами опухолей ЦНС у взрослых являлись мультиформная глиобластома (48 из 146 опухолей ЦНС, т.е. 30,4%), менингиома (33, т.е. 20,9%), астроцитомы (22, т.е. 13,9%). Реже встречались невринома (9), олигодендроглиома (5), эпендимома (5) и другие формы. У детей наиболее частыми гистологическими формами были астроцитомы и медуллобластома.

По нашим данным, мультиформная глиобластома как самая частая форма опухолей ЦНС у взрослых встречалась в основном в возрасте от 46 до 65 лет. Она поражала чаще левое полушарие, чем пра-

вое. Наиболее часто опухоль локализовалась в лобно-височном (в 20,8% случаев), височно-затылочном (14,6%) и теменно-височном (10,5%) отделах или не выходила за пределы височной доли (14,6%) головного мозга. Макроскопически размеры опухоли колебались от 3 до 8 см, а в одном случае до 10 см в переднезаднем направлении. В 12 случаях из 48 опухоль инфильтрировала структуры противоположного полушария. В большинстве случаев поверхность ее разреза была пестрой из-за наличия очагов размягчения и кровоизлияния. О метастазировании мультиформной глиобластомы сведений в протоколах вскрытия не имелось.

Правильный диагноз мультиформной глиобластомы был поставлен в 44 случаях из 48 при жизни больного, в остальных четырех случаях только после вскрытия трупа. Хирургическое лечение было предпринято у 43 больных, причем производили либо полное, либо частичное (по 20 случаев каждое) удаление опухоли. В трех случаях была осуществлена паллиативная операция с целью уменьшения внутричерепного давления.

Средняя продолжительность болезни при мультиформной глиобластоме составляла около четырех месяцев (от появления первых симптомов до наступления летального исхода). Интересно отметить, что по анамнестическим данным в пяти случаях возникновению опухоли предшествовала травма черепа. Наиболее частыми внутричерепными осложнениями мультиформной глиобластомы были дислокация желудочков и отек головного мозга, кровотечения с прорывом в желудочки, воспалительные процессы (вентрикулит, плексит, менингит, абсцесс мозга).

Нередко непосредственными причинами смерти являлись бронхопневмония (в 14 случаях из 48), тромбэмболия легочных артерий (9), почечная недостаточность (3).

Таким образом, как соответствующие литературные данные /1-4/, так и результаты приведенного анализа показывают, что в возникновении и течении опухолей ЦНС определенное значение имеют различные экзогенные факторы. По нашим данным, опухоли ЦНС у женщин встречаются заведомо чаще, чем у мужчин. В то же время у мужчин они возникают в более молодом возрасте (наибольшее число в 46-55 лет), чем у женщин (56-65 лет). Наиболее частой гистологической формой опухолей ЦНС является мультиформная глиобластома, диагностика и лечение которой представляет для клиницистов серьезную проблему.

Литература

1. Лукас В.Э. Заболеваемость первичными опухолями головного мозга среди населения Эстонской ССР за 1951-1970 гг.: Дис. ... канд. мед. наук. - Тарту, 1979.
2. Самойлов В.И. Диагностика опухолей головного мозга. - М., 1985.
3. Goldhahn W.-E., Goldhahn G. - Hirntumoren - Diagnose, Klinik, Therapie, Rehabilitation. - Leipzig, 1978.
4. Janisch W., Guthert H., Schreiber D. - Pathologie der Tumoren des Zentralnervensystems. - Jena, 1976.

TUMOURS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM
IN THE AUTOPSY MATERIAL IN TARTU

A. Planken, A. Truupõld

S u m m a r y

The records of the necropsies performed in Tartu in the last 10 years (1976-1985, incl.) have been analysed. CNS tumours occurred in 158 cases (in 1.98 per cent of the total number of autopsies). Females suffered significantly more frequently from CNS tumours. In males the incidence of CNS tumours was highest between 46 and 55 years of age, in females in the age after 56 years. The most frequent histological forms of CNS tumours were glioblastoma multiforme (in 30.4 per cent of the total number of CNS tumours), meningioma, astrocytoma, neurinoma and oligodendroglioma.

К МОРФОЛОГИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ

Л.Р. Пожк

Кафедра патологической анатомии
и судебной медицины ТГУ

Настоящее исследование касается 105 случаев первичного рака печени, наблюдаемых на секционном материале прозектуры г. Тарту с 1946 по 1987 г. В таблице 1 приведены изменения числа секционных случаев рака печени по годам начиная с 1946 по 1987 г. Из таблицы 1 видно, что в период с 1966 по 1970 г. отмечалось заметное увеличение числа секционных случаев рака печени по сравнению с предыдущими годами. В дальнейшем (с 1971 по 1985 г.) число секционных случаев рака печени практически не изменилось (см. табл. 1).

Более частое развитие рака печени у мужчин — общеизвестный факт [1; 9]. На нашем материале 71 из 105 случаев рака печени наблюдался у мужчин и 34 у женщин. В группе мужчин рак печени занимал восьмое место по частоте среди всех злокачественных опухолей внутренних органов. У женщин рак печени занимал на секционном материале по частоте десятое место среди всех злокачественных опухолей внутренних органов. Рак печени обнаруживался наиболее часто (40 случаев, или 38,0%) в возрасте от

61 года до 70 лет. Остальные больные, умершие от рака печени, распределились по следующим возрастным группам: 41-50 лет - 13, 51-60 лет - 20, свыше 70 лет - 24. Следует отметить, что в трех случаях рак печени наблюдался в относительно молодом

Таблица 1

Рак печени на секционном материале прозектуры г. Тарту с 1964 по 1987 г.

Годы	Число случаев			% от всех злокачественных опухолей
	Мужчины	Женщины	Всего	
1946-1950	3	4	7	2,1
1951-1955	3	-	3	0,7
1956-1960	4	2	6	1,7
1961-1965	3	1	4	1,1
1966-1970	8	8	16	3,0
1971-1975	16	5	21	3,3
1976-1980	12	6	18	3,2
1981-1985	17	5	22	3,1
1986-1987	5	3	8	3,4

возрасте. У одной женщины летальный исход от рака печени возник в возрасте 25 лет, у другой - в

возрасте 36 лет и у одного мужчины - в возрасте 33 лет.

На нашем материале в пяти случаях первичные раки печени наблюдались у детей. Эти наблюдения представляют особый интерес, так как первичный рак печени у детей встречается весьма редко. По литературным данным, первичный рак печени встречается у детей во всех возрастных группах, но наиболее часто в первые годы жизни ребенка. Изредка он был выявлен в первые месяцы или недели жизни ребенка /7; 11; 16/. В таких случаях опухоль следует считать врожденной. В наших наблюдениях первичные раки печени обнаруживались у 8-месячного мальчика, у 8-месячной девочки, у 11-месячной девочки, у полуторагодовалой девочки и у 7-летнего мальчика. Два из указанных случаев нами описаны ранее /4; 19/.

По макроскопическому строению на нашем материале в 74 случаях обнаруживалась узловатая форма рака, которая имеет вид множественных белесовато-желтого или серо-красного цвета опухолевых узлов и узелков по всей паренхиме печени. Узловатая форма рака в 20 случаях наблюдалась в цирротической печени.

В 25 случаях была отмечена массивная форма рака печени, которая имела вид одного большого узла размерами до 17x17x13 см. Часто вокруг основного крупного узла наблюдались вторичные более мелкие опухолевые узлы. При узловатой форме рака невозможно определить локализацию первичного узла. Массивный рак печени чаще (в 18 случаях из 25) находился в правой доле печени.

В шести случаях обнаруживался диффузный рак

печени. При диффузной форме рака точный диагноз удалось поставить только после микроскопического исследования.

По гистологическому строению в 58 случаях был обнаружен гепатоцеллюлярный рак, в 41 случае - холангиоцеллюлярный рак и в 6 случаях - эмбриональный рак печени.

Мы не можем привести точных данных о частоте метастазирования рака печени. Весьма часто первичный узел рака дает метастазы в саму печень. Такие множественные метастазы невозможно отличить от мультицентрического рака печени. На нашем материале внепеченочные метастазы наблюдались в 55 случаях, что составляет 52,3%. Наиболее часто (в 30 случаях) были обнаружены лимфогенные метастазы, в частности, в лимфатических узлах ворот печени. Отдаленные метастазы наиболее часто обнаруживались в легких (в 12 случаях).

Следует отметить, что внепеченочные метастазы обнаруживались при гепатоцеллюлярном раке заметно чаще (60,3%), чем при холангиоцеллюлярном раке (48,5%).

По данным разных авторов, частота связи первичного рака печени с циррозом варьирует в весьма значительных пределах - от 3% до 100% /8; 10; 13; 17; 18; 20/. В литературе указывается, что частота возникновения рака печени на фоне цирроза зависит от формы цирроза печени. По мнению некоторых авторов, первичный рак печени наиболее часто появляется на основе постнекротического цирроза печени, возникшего вследствие гепатита /5; 6/. Другие авторы указывают на частое развитие первичного рака печени на фоне порталь-

ного цирроза при хроническом алкоголизме /14; 15/.

На нашем секционном материале возникновение рака печени в цирротической печени отмечалось относительно нечасто - в 28 случаях из 105, что составляет 26,6%. При этом следует отметить, что на нашем секционном материале нередко (особенно в период с 1946 по 1970 г.) проводилось гистологическое исследование только опухолевого узла печени и поэтому нельзя делать обоснованных выводов о частоте сочетаний рака с циррозом печени. На основании данных протоколов вскрытий мы можем заключить, что в период с 1946 по 1970 г. рак печени на фоне цирроза возникал в 16,6% случаев. В период с 1971 по 1985 г. возникновение рака печени в цирротической печени было обнаружено в 35,3% случаев. Особенно часто (в 50% случаев) рак печени возникал на фоне цирроза в течение последних двух лет (с 1986 по 1987 г.).

На нашем материале возникновение первичного рака печени обнаруживалось чаще на фоне портального цирроза печени. Так, в течение последних 13 лет (с 1975 по 1987 г.) рак печени в цирротической печени возникал всего в 18 случаях. При этом в 16 случаях наблюдался портальный цирроз печени, причиной возникновения которого в 12 случаях был алкоголизм.

В цирротической печени гепатоцеллюлярный рак возникал чаще (21 случай), чем холангиоцеллюлярный рак (7 случаев).

Возникновение рака печени на фоне цирроза отмечалось у мужчин заметно чаще (в 23 случаях из 71, или 32,2%), чем у женщин (в 5 случаях из 34, или 14,4%).

Рак печени – клинически трудно диагностируемое заболевание /2; 3; 12; 21/. На нашем материале в 42 случаях, что составляет 40,0%, рак печени был обнаружен только на вскрытии. При этом следует отметить, что в течение исследуемого нами периода (с 1946 по 1987 г.) клиническая диагностика рака печени не улучшилась. Так, в течение последних пяти лет (с 1983 по 1987г.) ошибочный клинический диагноз наблюдался в 50,0% случаев.

Чаще всего среди ошибочных клинических диагнозов фигурировали злокачественные опухоли других органов – рак поджелудочной железы (12 случаев), рак желудка (4 случая) и разных других органов (5 случаев). Среди других ошибочных клинических диагнозов преобладал цирроз печени (10 случаев).

Выводы

1. В течение последних 17 лет (с 1971 по 1987 г.) число секционных случаев рака печени на материале прозектуры г. Тарту практически не изменилось.

2. Из 105 случаев рака печени 71 наблюдались у мужчин и 34 у женщин. Рак печени обнаруживался наиболее часто (38,0%) в возрасте от 61 года до 70 лет.

3. В пяти случаях первичные раки печени были обнаружены у детей.

4. В последние годы рак печени стал чаще возникать на фоне портального цирроза при хроническом алкоголизме.

5. В 42 случаях (40,0%) рак печени был обнаружен только на вскрытии.

Литература

1. **Абрикосов А.И.** Рак печени: Руководство по патологической анатомии, II. - М., 1957. - Т. IV, кн. 2. - С. 365-380.
2. **Иванов В.М.** Ошибки в диагностике первичного рака печени // Клин.мед. - 1973. - № 10. - С. 107-110.
3. **Лавина Э.И.** Резекция левой доли печени при первичном раке // Вопр. онкол. - 1967. - № 9. - С. 106-107.
4. **Покк Л.Р.** Первичный рак печени у 8-месячного ребенка // Арх. патол. - 1965. - № 3. - С. 85-87.
5. **Тареев Е.М.** Эпидемический гепатит. - М., 1970.
6. **Тер-Григорова Е.Н.** Патологическая анатомия болезни Боткина у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1962.
7. **Шабанов М.А.** Первичные злокачественные опухоли печени у детей // Арх.патол. - 1981. - № 7. - С. 84-90.
8. **Шайн А.А.** Первичный рак печени (метод. письмо). - Тюмень, 1971.
9. **Шанкин В.С.** О хирургическом и лекарственном лечении рака печени // Вопр. онкол. - 1967. - № 10. - С. 66-71.
10. **Elsner В., Jauregni Е.М.** Autopsy study of primary liver Carcinoma in Buenos Aires // Acta hepato (Stuttg.). - 1974. - N. 26. - P. 21-27.
11. **Fernando S.E.** Tumors in children // Pathology. - 1979. - Vol.11, N 1. - P. 11-118.

12. Frey P., Schmidt M., Knoblauch M. Die Klinik des Leberkarzinoms // Dtsch. med. Wschr. - 1975. - N. 32. - P. 1625-1629.
13. Heger N., Taubert M., Bayindir S., Benecke S. Primare Leberkarzinom // Med. Welt. - 1972. - N. 23. - P. 773-778.
14. Kay Ch.J. Primary hepatic cancer // Arch. int. med.- 1964. - Vol. 113, N. 2. - P. 46-50.
15. Lee F.J. Cirrhosis and hepatoma in alcoholics // Gut. - 1966. - N. 7. - P. 77-82.
16. Lorimier A.A. Hepatic tumors in infancy and childhood // Surg. Clin. North. Amer. - 1977. - Vol. 57, N. 2. - P.443-448.
17. Okuda K. The liver cancer study group of Japan: Primary liver cancer in Japan // Cancer. - 1980. - Vol. 45, N. 2. - P. 2663-2668.
18. Oomen H.A., Kluck H. Primary carcinoma of the liver complicating cirrhosis // Arch. Chir. Nierl. - 1970. - Vol. 22, N. 1. - P. 173-182.
19. Pokk, L., Vaopere, A. Esmane maksavähk lapsel // Nõukogude Eesti Tervishoid. - 1982. - Nr. 2. Lk.205-206.
20. Sievers B. Leberzirrhose und Leberkarzinom in 10 Jahren einer Prosektur // Acta hepatog. - 1973. - N. 20. - P. 249-255.
21. Wolff H., Sperling P. Die chirurgische Therapie des Leberkarzinoms // Zent. bl. chir. - 1986. - N. 111. -P. 3-15.

MORPHOLOGY OF THE PRIMARY CANCER OF THE LIVER

L. Pokk

S u m m a r y

The records of necropsies performed in Tartu within the last 31 years (1946-1987) have been analyzed. During the above mentioned period 105 persons died from primary hepatic cancer. Attention is called to fact that we found coexisting cirrhosis and carcinome in 26.6%. In most cases the etiology of cirrhosis was attributed to be abuse of alcohol. Clinical and pathologico-anatomical diagnoses are compared. Among the 105 cases correct clinical diagnosis were made in 60,0%.

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ АУТОПСИИ

Л. Р. Пожк

Кафедра патологической анатомии
и судебной медицины ТГУ

Рак поджелудочной железы является наиболее тяжелой формой злокачественных поражений внутренних органов. Диагностика ранних стадий его трудна. Радикальные операции применяются крайне редко. Паллиативные операции до настоящего времени остаются ведущими в лечении этого заболевания. Как радикальные, так и паллиативные операции дают высокую постоперационную летальность /1/. В связи с этим изучение осложнений, возникающих в ходе развития опухолевого процесса, а также приводящих к смерти в послеоперационном периоде, необходимо для их профилактики и лечения.

В работе представлен анализ 130 случаев смерти больных, страдавших раком поджелудочной железы. Материалом для исследования послужили протоколы вскрытий умерших от рака поджелудочной железы в г. Тарту с 1976 по 1985 г.

Из таблицы 1 видно, что рак поджелудочной железы в секционном материале г. Тарту с 1976 по 1985 г. занимает третье место по частоте встре-

Таблица 1

Распределение опухолей по органам
 (по данным секционного материала прозекутуры
 г. Тарту за 1976-1985 гг.)

Локализация опухоли	Мужчины		Женщины		Всего	
	Число слу- чаев	%	Число слу- чаев	%	Число слу- чаев	%
Легкие	298	34,0	51	8,5	349	23,0
Желудок	170	19,4	117	19,7	287	19,4
Поджелудочная железа	70	8,1	60	10,0	130	8,8
Толстая кишка	51	5,8	48	8,0	99	6,7
Почки	34	3,8	35	5,8	69	4,7
Грудная железа	-	-	63	10,5	63	4,2
Прямая кишка	27	3,0	34	5,7	61	4,1
Простата	58	6,6	-	-	58	3,9
Яичники	-	-	52	8,6	52	3,5
Матка	-	-	50	8,3	50	3,4
Мочевой пузырь	43	4,9	6	1,0	49	3,3
Печень	30	3,4	11	1,8	41	2,1

Примечание: На остальные локализации злокачественных опухолей приходится менее 40 случаев.

чаемости после злокачественных опухолей легких и желудка. Всего было 70 умерших от рака поджелудочной железы мужчин и 60 женщин. В группе мужчин рак поджелудочной железы занимал третье место по частоте после рака легких и желудка (см. таблицу 1). У женщин рак поджелудочной железы также занимал третье место по частоте после рака желудка и грудной железы.

Рак поджелудочной железы обнаруживался наиболее часто (49 случаев, или 37,6%) в возрасте от 71 до 80 лет. Остальные больные, умершие от рака поджелудочной железы, распределились по возрастным группам следующим образом: до 40 лет - 2, 41-50 лет - 10, 51-60 лет - 20, 61-70 лет - 36, свыше 80 лет - 13.

По локализации рака в железе наш материал распределяется следующим образом. Наиболее часто (в 60 случаях, или 46,2%) первичная опухоль локализовалась в головке поджелудочной железы. Поражение головки и тела имело место в 22 случаях (16,3%). Поражение тела обнаруживалось в 16 (12,4%) случаях, тела и хвоста - в 15 (11,8%) случаях, хвоста - в 9 (6,9%) случаях и диффузное поражение поджелудочной железы имело место в 8 (6,4%) случаях.

Наиболее часто рак поджелудочной железы имел гистологическое строение аденокарциномы - в 118 случаях (90,8%). Солидный рак встретился в пяти случаях, недифференцированный - в четырех случаях и скирр - в трех случаях.

На 130 вскрытий метастазы рака поджелудочной железы были выявлены в 80 случаях, что составляет 61,5%. Чаще мы находили метастазы в печени

(50,4%), в региональных лимфатических узлах (40,1%) и в легких (10,1%).

В литературе указывается на определенную связь между локализацией первичной опухоли поджелудочной железы и частотой метастазирования. При опухолях тела и хвостовой части железы метастазы выявлены чаще, чем при опухолях головки железы /2-5/. Это наблюдалось и на нашем материале. Так, при раке головки железы метастазы были обнаружены только в 50% случаев, а при опухоли тела и хвоста - в 73,2% случаев.

Проращение рака поджелудочной железы в окружающие органы обнаруживалось в 20 случаях (15,3%). Наиболее часто опухоль прорастала в 12-перстную кишку (II случаев) и значительно реже в другие органы - печень (3 случая), желчные пути (3 случая), желудок (2 случая) и надпочечник (1 случай).

На нашем материале в трех случаях наблюдалось сочетание рака поджелудочной железы со злокачественной опухолью другого органа. При этом в двух наблюдениях имели место метакронные опухоли. В одном случае у женщины в 1972 г. была удалена пораженная раком матка. В 1981 г. она умерла в возрасте 69 лет от рака поджелудочной железы. В другом наблюдении у женщины в 1962 г. была сделана резекция пораженного раком желудка. Она умерла через 22 года /в 1984 г./ в возрасте 77 лет от рака поджелудочной железы.

В одном наблюдении имели место синхронные опухоли. В этом случае мужчина умер от рака поджелудочной железы с метастазами. Гистологический диагноз: аденокарцинома. При вскрытии был обнару-

жен еще почечноклеточный рак правой почки.

В нашем материале расхождение между окончательным клиническим и патологоанатомическим диагнозом наблюдалось в 30 случаях из 130, что составляет 23,0%. Следует подчеркнуть, что в течение исследуемых нами 10 лет (с 1976 по 1985 г.) клиническая диагностика рака поджелудочной железы не улучшилась, а наоборот, ухудшилась. Так, в период с 1976 по 1980 г. ошибочный клинический диагноз наблюдался в 20% случаев, а в течение последних пяти лет (с 1981 по 1985 г.) – в 25,0% случаев. Наибольшее число ошибок (20 случаев из 30) относилось к тем случаям, когда вместо рака поджелудочной железы предполагался рак соседних органов: желудка, печени, кишечника. При этом самым частым ошибочным клиническим диагнозом явился рак желудка – 10 случаев. В трех наблюдениях органы, пораженные метастазами рака поджелудочной железы, рассматривались как место первичной локализации опухоли.

На нашем материале только двум больным были сделаны радикальные операции. 26 больных умерли после паллиативных операций и 102 – после симптоматического лечения. Следует отметить, что в 10 случаях этим больным делали лапаротомию.

20 больных из 26 умерли в течение первого месяца после паллиативных операций, из них 10 в течение первой недели. Непосредственные причины смерти больных, перенесших паллиативные операции, были разные. Пневмония явилась непосредственной причиной смерти шести больных. У пяти больных основной причиной смерти была гнойная интоксикация, связанная с гнойной инфекцией желчных путей.

У четырех больных непосредственными причинами смерти были генерализация процесса, раковая интоксикация и кахексия. Трое больных погибли от разлитого фибринозно-гнойного перитонита и трое — от тромбэмболии легочных артерий.

Больные, лечившиеся симптоматически, умерли главным образом от генерализации процесса, раковой интоксикации и кахексии. Пневмония явилась непосредственной причиной смерти 22 больных. Четверо больных погибли от кровотечения вследствие распада первичной опухоли, проросшей стенку двенадцатиперстной кишки.

Выводы

1. В течение последних 10 лет (с 1976 по 1985 г.) на секционном материале прозектуры г. Тарту наблюдалось 130 случаев рака поджелудочной железы.

2. Рак поджелудочной железы занимает третье место по частоте встречаемости после рака легких и желудка и составляет 8,8% всех злокачественных опухолей внутренних органов.

3. От рака поджелудочной железы умерли 70 мужчин и 60 женщин. Наиболее часто (37,6%) больные умерли от рака поджелудочной железы в возрасте от 71 года до 80 лет.

4. Метастазирование рака поджелудочной железы обнаруживалось в 61,5 случаях.

5. В 30 случаях, что составляет 23,0%, рак поджелудочной железы был обнаружен только при вскрытии.

Литература

1. Другова Т.А. Вопросы течения процесса и непосредственные причины смерти при раке поджелудочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1972.
2. Орлов В.А., Савченко А.П., Соколов В.И., Калиничева М.В., Верховская П.Б., Луковникова Л.П. Рак поджелудочной железы // Сов. мед. - 1973. - № 6. - С. 106-111.
3. Шелагуров А.А. Болезни поджелудочной железы. - М., 1970.
4. Becker V. Pankreas-Carcinom. Pathologisch-anatomische Grundlagen // Langenbecks Arch. Chir. - 1975. - N. 339. - P. 219-227.
5. Bedacht R., Bary S.V. Das Karzinom des Pankreas und Duodenums // Internist Prax. - 1977. - N. 17. - P. 33-46.

MORPHOLOGY OF PANCREATIC CANCER IN AUTOPSY FINDINGS

L. Pokk

S u m m a r y

The records of necropsies performed in Tartu within the last 10 years (1976-1985) have been analyzed. During the above mentioned period 130 persons died from pancreatic cancer. This article contains an analysis of the metastatic spreading of the pancreatic cancer. Attention is called to the fact that errors in diagnosis of pancreatic cancer have been continuing to last for the past 10 years. 102 patients received symptomatic treatment, 26 patients subjected to palliative surgery and only 2 to radical interventions. The most frequently direct reasons of death of pancreatic cancer were intoxication, metastasing, cachexia and pneumonia.

О МЕРТВОРОЖДЕННОСТИ ПО СЕКЦИОННЫМ ДАННЫМ В г. ТАРТУ

У.Я. Подар, А.К. Рааве, Э.И. Хонга
Кафедра патологической анатомии
и судебной медицины ТГУ

Подвидом перинатальной смертности является мертворожденность. Плод, достигая в течение 28 недель беременности роста 35 см и веса 1000 г, погибает ante- или интранатально и рождается мертвым. Для снижения перинатальной смертности необходимо уменьшить частоту и устранить возможные причины мертворожденности.

Материалом нашего исследования являются данные прозекутуры Тартуской клинической больницы за 10 лет (1978–1987 гг.). Это прозекура общего профиля, куда направляются умершие из всех лечебных учреждений г. Тарту, Тартуского, Йыгеваского и Пылваского районов, в том числе и из Тартуского клинического родильного дома и родильных отделений районных больниц. Мы просмотрели протоколы вскрытий мертворожденных, а также приведенные в протоколах выписки из клинических документов. Из Тартуского клинического родильного дома мы получили некоторые дополнительные данные (относительно числа родившихся в срок и числа преждевре-

менно родившихся). По районным больницам у нас таких данных нет. Поэтому некоторые показатели в дальнейшем вычислены только на материале Тартуского клинического родильного дома.

Частота мертворождения. В прозектуре Тартуской клинической больницы за 10 лет вскрытий было 7996, из них перинатально умерших - 696 (8,7%). Перинатально умерших мертворожденных насчитывалось 369, рожденных живыми - 327 (соответственно 53,0 и 47,0% от умерших в перинатальный период).

При определении частоты мертворождения мы основывались на данных Тартуского клинического родильного дома. Здесь в течение 10 лет родилось 29 360 детей. Из них 27 812 родились в срок и 1548 были недоношены. Мертвыми родилось 297 детей (1,0%, колебания по годам в пределах от 0,6 до 1,3%). Среди родившихся в срок мертвые составили 163 (т.е. 0,6%, колебания - 0,3-0,9%). Недоношенными мертворожденными оказались 134 (8,7% от недоношенных, колебания - 6,3-12,2%). Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте мертворожденности в группе недоношенных. Хотя недоношенные среди родившихся составляют небольшую часть, она все же играет значительную роль в повышении суммарного процента мертворожденности.

Относительно приведенных данных мы в течение 10 лет никаких направленных изменений не наблюдали. Однако небезынтересно отметить особенно низкий процент мертворожденности в 1987 г.: мертвых родилось лишь 0,6% от всех новорожденных (0,3% от родившихся в срок и 6,6% от недоношенных).

Возможные причины мертворожденности. Мы рассматривали внутриутробную смертность, не разделяя

ее на анте- и интранатальную. Материалом служили все вскрытые в прозектуре Тартуской городской клинической больницы мертворожденные (как из Тартуского клинического родильного дома, так и из районов). Подобных случаев насчитывалось 369. Частым диагнозом была асфиксия, за исключением случаев пороков развития плода, серологического конфликта и родовой травмы. Таким образом, выяснение причин мертворожденности требует прежде всего выяснение причин асфиксии. Общепринятой классификации причин мертворожденности до сих пор не существует.

Наиболее часто встречающиеся причины мертворожденности приведены в таблице 1.

При классификации случаев учитывались имеющиеся клинические данные. Случаи классифицированы по ведущей патологии (одновременно могло быть 2, реже - 3 повреждающих фактора). Хотелось бы обратить внимание на самые частые причинные факторы мертворождаемости, но мы далеки от того, чтобы считать причину выявленной в каждом конкретном случае.

Дополнительно к таблице 1 следует отметить, что в подгруппе соматических заболеваний матери наблюдалось 18 инфекционных (главным образом вирусные респираторные, а в некоторых случаях и вирусный гепатит или бактериальные инфекции). В пяти случаях отмечены болезни сердечно-сосудистой системы. Реже регистрировались болезни почек, ожирение, сахарный диабет и др.

В подгруппе патологии плаценты и пуповины самыми частыми процессами оказались преждевременная отслойка плаценты и ее предлежание. В эту же

Таблица 1

Возможные причины мертворожденности

Причины мертворожденности	Абс. число случаев	Относит. число случаев, %
Соматические заболевания матери	62	16,8
Поздний токсикоз беременности	53	14,4
Патологические изменения плаценты и пуповины	126	34,2
Родовая травма	4	1,1
Аспирация	8	2,2
Пороки развития плода	62	16,8
Серологический конфликт	13	3,5
Данных нет	41	11,1
В с е г о :	369	

группу включены некоторые случаи полигидрамниона, гипоплазии плаценты и установленные при гистологическом исследовании случаи воспаления последа.

Хотя мы не стремились к разделению на антенатальную и интранатальную смертность, из таблицы 1 вытекает, что некоторые из приведенных причин без сомнения играют ведущую роль главным образом при интранатальной смерти плода (патологические изменения плаценты и пуповины, родовая травма, аспирация), другие же — при антенатальной (соматические заболевания матери, поздний токсикоз беременности).

Обсуждение. В литературе довольно много данных о перинатальной смертности и относительно ма-

ло - о мертворожденности. К сравнению наших данных с зарубежными следует относиться осторожно, так как критерии определения перинатального периода до настоящего времени являлись неодинаковыми (в частности, данные относительно начала перинатального периода, т.е. относительно жизнеспособности плода) /2; 6/.

В секционном материале Т.Е. Ивановской соавт. /4/ было 2202 случая перинатальной смерти, из них мертворожденные составляли 986 (44,8%). В материале М.А. Петрова-Маслакова и И.И. Климеца /7/ 1951-1960 гг. перинатально умерших было 2410, из них мертворожденных - 1292 (53,6%). Мертворожденность в среднем составляла 2,2%. Эти же авторы приводят данные других работ, в общем свидетельствующие о снижении мертворожденности. В общем в начале шестидесятых годов мертворожденность, по данным различных авторов, составила 1,4-1,6%. В.И. Грищенко и А.Ф. Яковцова /2/ представляют литературные данные о структуре перинатальной смертности. Из них вытекает, что мертворожденность составляет 48-53% перинатальной смертности. Они отмечают, что в Ташкенте мертворожденность относительно низкая - 1,8%.

Сравнивая наши данные с вышеприведенными, следует констатировать, что соотношение мертворожденных в Тартуской прозектуре соответствует литературным данным. Мертворожденность в Тартуском клиническом родильном доме низкая (1,0%).

Высокая частота мертворожденности среди недоношенных общеизвестна. Это отражается и в нашем материале, где средняя мертворожденность сре-

ди недоношенных плодов составила 8,7%, с колебаниями по годам от 6,3 до 12,2%. В эти же рамки входят данные В.Э. Лийвранд /5/, изучавшей вопросы недоношенности в Тартуском клиническом родильном доме в 1970-1974 гг. В это время мертворожденность среди недоношенных составила 8,1%. Можно сказать, что мертворожденность среди недоношенных в 10-15 раз выше, чем среди доношенных, зрелых плодов.

Как указано выше, общепринятой классификации причин мертворожденности до сих пор не существует, хотя попытки ее создания делались неоднократно /1; 7 и др./. Значение того или иного причинного фактора у разных авторов колеблется в больших пределах, особенно относительно антенатальной смерти плода. Это отчетливо видно при сопоставлении данных в виде таблицы, как в монографии В.И. Грищенко и А.Ф. Яковцова /2/. Если большинство авторов в качестве причины смерти плода называет соматические заболевания матери, то другими /2; 8/ эти заболевания вовсе не учитываются. Следует поддержать стремление многих авторов /2, 7 и др./ выяснить значение частого диагноза "асфиксия". В частности, является ли асфиксия самостоятельной болезнью (что принципиально возможно) или смертельным осложнением какой-то болезни матери либо плода (что имеет место чаще)? Отсюда и стремление выяснить причины асфиксии. Мы серьезно сомневаемся в том, что в этом вопросе поможет введение таких новых и неопределенных терминов, как "хроническая гипоксическая фетопатия" /3/ или "хроническая плацентарная недостаточность" /4/.

По нашему мнению, в настоящее время мы должны согласиться с фактом; что довольно часто причина мертворожденности остается невыясненной или спорной. В материале В.И. Грищенко и А.Ф. Яковцова /2/ такие случаи составили 38,3%, по другим данным - 30-40% /6/. С другой стороны, необходимо критически отнестись к работам, в которых неясные случаи практически отсутствуют (например, /4/).

Возможные причины мертворожденности на нашем материале приведены в таблице 1. Частота некоторых из них убедительна. В то же время нам кажется, что нам в ряде случаев не удалось выяснить истинную причину мертворожденности (например, в подгруппе соматических заболеваний матери) и что, таким образом, данные этой работы имеют только ориентировочное значение.

Заключение

Среди умерших в перинатальный период в прозектуре Тартуской клинической больницы с 1978 по 1987 г. мертворожденные составили 53,0%. Мертворожденность в контингенте Тартуского клинического родильного дома относительно низкая и составляет 1,0% (среди родившихся в срок - 0,6%, среди недоношенных - 8,7%). Из возможных причин мертворожденности значение имеют прежде всего патология плаценты и пуповины, затем пороки развития плода, соматические заболевания матери и поздний токсикоз беременности.

Литература

1. БМЭ. - 2-е изд. - М.: Медицина, 1960. - Т. 18. - С. 11-24.
2. Грищенко В.И., Яковцова А.Ф. Антенатальная смерть плода. - М.: Медицина, 1978.
3. Ивановская Т.Э. Асфиксия плода и новорожденного // Арх. пат. - 1976. - Т. 38, вып. 6. - С. 3-10.
4. Ивановская Т.Э., Покровская Л.Я. и др. Характер основной патологии перинатального периода на современном этапе // Арх. пат. - 1986. - Т. 48, вып. 9. - С. 3-7.
5. Лийвранд В.Э. Преждевременные роды по данным Тартуского клинического родильного дома // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1980. - Вып. 548. - С. 32-34.
6. Мирончик И.Н. Перинатальные вскрытия. - Минск: Беларусь, 1981.
7. Петров-Маслаков М.А., Климец И.И. Перинатальная смертность. - Л.: Медицина, 1965.
8. Поттер Э. Патологическая анатомия плодов, новорожденных и детей раннего возраста / Пер. с англ. - М.: Медицина, 1971.

ABOUT STILLBIRTH ON THE GROUND OF THE RECORDS
OF THE NECROPSIES PERFORMED IN TARTU

U .Podar, A. Raave, E. Honga

S u m m a r y

Among the dead in the perinatal period stillborn form 53,0 per cent in the Tartu Clinic Hospital Autopsy Department within the years 1978-1987, incl. Stillbirth in the Tartu Clinic Maternity Hospital is relatively low - 1,0 per cent (temporal embryos 0,6 per cent, premature births 8,7 per cent among them). The probable reasons of stillbirth are the following: the pathology of the placenta and the umbilical cord, embryo's developmental disorders, cases of somatic illnesses of the mother and late pregnancy toxicosis.

Содержание

- Ю.Э. Аренд, А.Ю. Аренд. О влиянии введения некоторых экзогенных простагландинов и ингибирования синтеза эндогенных простагландинов на репаративную регенерацию соединительной ткани..... 3
- Ü. Arend, A. Arend. On the influence of exogenous prostaglandins and exhibition of symposion of endogenous prostaglandins on the reparative regeneration of the connective tissue. S u m m a r y..... 33
- Ю.П. Хуссар, А.Ю. Аренд. Влияние простагландинов ПГЕ₁, тПГЕ₂ и ПГФ_{2α} и их ингибиторов индометацина и ибупрофена на пролиферативную активность корковых тимолимфоцитов у крыс..... 35
- Ü. Hussar, A. Arend. Effects of prostaglandis (PGE₁, тPGE₁, PGF_{2α}) and their inhibitors (indomethacin, ibuprofen) on the proliferative activity of cortical thymolymphocytes in rats. S u m m a r y..... 45
- П.Х. През, Э.И. Сепп, П.О. Роосаар, А.Ю. Аренд, М.М. Лейбур, А.А. Мыттус, А.К. Пылд, М.Е. Рааг. О влия-

	нии некоторых экзогенных и эндогенных простагландинов на слизистую оболочку желудка.....	46
P. Pree, E. Sepp, P. Roosaar, A. Arend, M. Leibur, A. Mõttus, A. Põld, M. Raag.	Effect of some exogenous and endogenous prostaglandins on gastric mucosa. S u m m a r y	65
А.Ю. Арэнд, Э.Ф. Раявез, О.Л. Раявез.	Изучение токсичности вазоциклина на внутренние органы подопытных животных.....	66
A. Arend, E. Rajavee, O. Rajavee.	A study of toxicity of Vasocyclin on the internal organs of experimental animals. S u m m a r y	71
Ю.П. Хуссар, Э.П. Лепп, Е.П. Луциков, П.П. Сээне.	Адаптация органов иммунной системы крыс к физическим нагрузкам.....	72
Ü. Hussar, E. Lepp, I. Luschikov, T. Seene.	Adaptation of the immune organs in rats to physical loadings. S u m m a r y	83
Ж.Х. Тапфер, Э.П. Лепп, А.Г. Лийгант.	Морфологические изменения почек при заправке формалином с комбинированным воздействием алкоголя (этанол).....	85
H. Tapfer, E. Lepp, A. Liigant.	Morphological changes of kidney by chronic formalin intoxication combined with administration of ethylalcohol. S u m m a r y	91

- А.Г. Лийгант, Х.Х. Тапфер, А.И. Лепп.
Потенцирующее действие алкоголя на
морфологические изменения легких
крыс при хронической интоксикации
формалином..... 92
- A. Liigant, H. Tapfer, A. Lepp. The
effect of alcohol on morphological
changes of lungs by the chronical
intoxication of formalin.
S u m m a r y..... 97
- А.Ю. Труупылд. Гистологические изменения
в коре надпочечников крысы после
многократного введения формалина..... 98
- A. Truupõld. Histological changes in
rat's adrenal cortex after repeated
injection of formalin. S u m m a r y.... 106
- Э.П. Когерман-Лепп, В.А. Силласту,
А.И. Лепп. О морфологических изме-
нениях в печени крыс при одновремен-
ном действиях алкоголя и формалина.....107
- E. Kogerman-Lepp, V. Sillastu, A. Lepp.
On the morphological changes in the
rat's liver by simultaneous effect
of alcohol and formaldehyde.
S u m m a r y..... 113
- С.А. Вероман. О гистологии катаракталь-
ных хрусталиков человека..... 114
- S. Veroman. On the histology of the
human cataractous lenses.
S u m m a r y..... 122
- С.А. Вероман, Э.И. Юронен, С.О. Ингер-
пуу. МР 26: получение антисыворотки
и локализация в некоторых аномаль-

ных клеточных типах хрусталика.....	123
S. Veroman, E. Juronen, S. Ingerpuu. Antiserum obtained against MP26 and its localisation in certain abnormal cell types of the eye lens. S u m m a r y.....	128
О.Н. Шевчук. Метод изучения организа- ции инородного материала в энукле- ированном аутотрансплантирован- ном надпочечнике крысы.....	129
O. Schevtschuk. The method of studing the organization process of the foreign material in enucleated autotransplantated adrenals of rat. S u m m a r y.....	136
О.Н. Шевчук. Метод изучения организа- ции инородного материала в целлоиди- новой камере.....	137
O. Schevtschuk. The metod of studing the organization process of the foreign material in celloidin chambers. S u m m a r y.....	145
А.Т. Планкен, А.Ю. Труупыльд. Опухоли центральной нервной системы по секционным данным прозектуры Тартуской клинической больницы.....	146
A. Planken, A. Truupõ. Tumors of the central nervous system in the autopsy material in Tartu. S u m m a r y.....	150
Л.Р. Покк. К морфологии первичного рака печени.....	151
L. Pokk. Morphology of the primary	

	cancer of the liver. S u m m a r y.....	159
Л.Р. Покк.	Морфологическое исследование рака поджелудочной железы по дан- ным аутопсии.....	160
L. Pokk.	Morphology of pancreatic cancer in autopsy findings. S u m m a r y.....	167
У.Я. Подар, А.К. Рааве, Э.И. Хонга.	О мертворождаемости по секционным данным в г. Тарту.....	168
U. Podar, A. Raave, E. Honga.	About stillbirth on the ground of the records of the necropsies perf- ormed in Tartu. S u m m a r y.....	176

**О ВЛИЯНИИ ВВЕДЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ
ПРОСТАГЛАНДИНОВ И ИНГИБИРОВАНИЯ СИНТЕЗА
ЭНДОГЕННЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА РЕПАРАТИВНУЮ
РЕГЕНЕРАЦИЮ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.**

Ю. Э. Аренд, А. Ю. Аренд // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 862. - С. 3-33.

На 517 белых крысах обоего пола и на 39 морских свинках-самках в опытах продолжительностью от 12 часов до 30 дней было исследовано влияние простагландинов (ПГ) и ингибирование их синтеза на репаративную регенерацию соединительной ткани в ране печени от прижигания (наш модельный опыт).

Результаты работы показали, что экзогенные ПГЕ₂ и F_{2α} не имеют существенного влияния на пролиферацию соединительной ткани у белых крыс. Морские свинки являются несколько более чувствительными, у них ПГF_{2α} и его синтетический аналог подавляют разрастание соединительной ткани. Следовательно, имеются некоторые видовые различия при воздействии ПГ. ПГЕ₁ и его синтетический аналог тормозят разрастание соединительной ткани как у белых крыс обоего пола, так и у морских свинок.

Следует отметить, что синтетические аналоги ПГЕ₁ и F_{2α} сохраняют воздействие природных ПГЕ₁ и F_{2α} на разрастание соединительной ткани.

Ингибиторы синтеза эндогенных ПГ (в частности, ибупрофен и индометацин) так же тормозят пролиферацию соединительной ткани, как и введение экзогенного ПГЕ₁. Электронно-микроскопические исследования позволяют заключить, что механизмы возникновения торможения регенерации соединительной ткани являются иными.

Библ. - 47 назв. Табл. - 8. Рез англ.

УДК 611-018 + 616.003.93

**ВЛИЯНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ ПГЕ₁, тПГЕ₁ И ПГФ_{2α}
И ИХ ИНГИБИТОРОВ ИНДОМЕТАЦИНА И ИБУПРОФЕНА
НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ КОРКОВЫХ
ТИМОЛИМФОЦИТОВ У КРЫСЮ.**

Ю.П. Хуссар, А.Ю. Аренд // Уч. зап. Тарт. ун-та.
- 1989. - Вып. 862. - С. 34-43.

На 47 белых крысах-самцах гистологически и гистоавторадиографически ³H-тимидином (специфическим предшественником синтеза ДНК) исследовали гистостроение и пролиферативную активность клеток тимуса в норме и при ежедневном внутрив брюшинном введении ПГЕ₁, тПГЕ₁ и ПГФ_{2α} по 500 мкг/кг или подкожном введении индометацина по 7 мг/кг и ибупрофена по 60 мг/кг. Животные забивались через 6 суток после начала опытов (первого введения препаратов).

ПГЕ₁ и тПГЕ₁ стимулируют интенсивность синтеза ДНК в корковых тимолимфоцитах и их пролиферативную активность; ПГФ_{2α} таким действием не обладает. Индометацин и ибупрофен вызывают инволюцию тимуса, деструкцию корковых тимолимфоцитов и подавление их пролиферативной активности.

УДК 616-003.93:616.33:616-003. 725: 615.276

**О ВЛИЯНИИ НЕКОТОРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ И ЭНДОГЕННЫХ
ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ
ЖЕЛУДКА.**

П.През, Э.Сепп, П.Роосаар, А.Аренд, М.Лейбур,
А.Мыттус, А.Пылд, М.Рааг // Уч. зап. Тарт. ун-та.
- 1989. - Вып. 862. - С. 43-53.

В эксперименте изучено влияние простагландинов E₁, E₂, Ф_{2α} и их аналогов, а также ингибиторов простагландинов (индометацин, аспирин, ибупрофен) на слизистую оболочку желудка при различных путях их введения. Выяснено, что ингибирующее действие индометацина и аспирина на эндогенные простагландины наиболее выражено при пероральном их применении, что выражается деструкцией эпителия и воспалительным состоянием всей слизистой оболочки, но компенсаторно повышается МК эпителиальных клеток.

Однако повышение МК недостаточно для предотвращения повреждения слизистой оболочки. Одновременно с ингибиторами введение через рот простагландинов группы E предотвращает деструкцию слизистой оболочки, хотя значительного повышения МК в камбиальных клетках не наблюдается. Подкожное и внутрив брюшинное введение простагландинов мало влияет на слизистую оболочку желудка.

УДК 616 - 003.715

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ВАЗОЦИКЛИНА НА ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ.

А.Ю.Аренд, Э.Ф. Раявез, О.Л. Раявез // Уч. зап.
Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 862. - С. 64-69.

На белых мышах, крысах и кроликах изучалось действие вазоциклина - отечественного препарата простадицилина (ПГИ₂) - на внутренние органы и на реакцию тканей на месте инъекции препарата как при остром, так и при длительном применении для выяснения возможной токсичности. Вазоциклин вводили внутривенно или подкожно однократно или повторно (1 раз в день в течение 10-14 дней).

Результаты исследований показывают, что вазоциклин малотоксичен и не причиняет морфологических изменений ни во внутренних органах (сердце, мозг, легкие, печень, почки), ни на месте введения препарата (в подкожной клетчатке). Одна мышь при однократном внутривенном введении вазоциклина в дозе 10 мг/кг погибла, но у нее были обнаружены признаки предшествующего острого мискардита.

Библ. - 7 назв. Рез. англ.

УДК 611 - 018 + 616.003.93

АДАПТАЦИЯ ОРГАНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КРЫС К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ.

Ю.П. Хуссар, Э.П. Лепп, Е.П. Лушиков, Т.П. Сээне // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 862. - С. 70-81.

На 68 взрослых белых крысах Вистар (200-220 г) изучались гистологические изменения лимфоидной ткани иммунных органов тимуса, селезенки и подмышечных (регионарных) лимфатических узлов, их цитоконструкция и митотическая активность клеток при одно- и многократной физиологической нагрузке различными способами (бег, плавание) и дозами (средние, сильные, истощающие).

Установлена гетерогенная картина альтеративных (инволюция тимуса, микро- и макрофолликулез селезенки, расширение паракортекса лимфатических узлов, падение митотической активности при сильных нагрузках) и защитно-компенсаторных изменений (активация фагоцитоза и тучноклеточной реакции, повышение митотической активности при средних нагрузках). Через двое суток после нагрузки во всех сериях опытов картина в целом приближается к норме. Лимфоидная ткань сохраняет присущую ей высокую регенераторную способность и адаптивность к воздействию сверхфоновых внешних факторов.

УДК 611-018:615.91:616-092.9

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЗАТРАВКЕ
ФОРМАЛИНОМ С КОМБИНИРОВАННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ
АЛКОГОЛЯ (ЭТАНОЛ).**

Х.Х. Тапфер, Э.П. Лепп, А.Г. Лийгант // Уч. зап.
Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 862. - С. 82-88.

В экспериментальной работе изучаются патоморфологические изменения почечной паренхимы 30 белых крыс при ингаляционном и внутрижелудочном поступлении формалина, а также комбинированное воздействие алкоголя при хронической затравке формалином. При ингаляционном и внутрижелудочном поступлении формалина преобладают расстройства кровообращения, т. е. сосудорасширяющий эффект (гиперемия, повышенная проницаемость сосудистых стенок, тромбы). Под воздействием алкоголя при затравке формалином наблюдается большая выраженность глубины и распространенности альтеративно-деструктивных изменений. В связи с нарастающими расстройствами кровообращения возникают очаги ишемии, развиваются глубокие дистрофические изменения до появления некроза.

УДК 611-018+616.003.93

**ПОТЕНЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ НА
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ
ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ФОРМАЛИНОМ.**

А.Г. Лийгант, Х.Х. Тапфер, А.И. Лепп // Уч. зап.
Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 862. - С. 89-94.

В данной работе на 50 белых крысах исследовали патоморфологические изменения легких при хронической интоксикации формалином и действие этилового спирта при хронической затравке формалином. Выяснилось, что под воздействием формалина в легких были обнаружены альтеративные и дегенеративные гистоморфологические изменения: микроциркуляторная гиперемия, капиллярный застой, повышенная проницаемость сосудистых стенок, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация.

Под действием этилового спирта все эти изменения были выражены сильнее: появились тромбы в сосудах малого и среднего калибра, деструкция бронхиального эпителия и разрыв стенки альвеол.

Библ. - 10 назв. Рез. англ.

**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КОРЕ
НАДПОЧЕЧНИКОВ КРЫСЫ ПОСЛЕ МНОГОКРАТНОГО
ВВЕДЕНИЯ ФОРМАЛИНА.**

А.Ю. Труупыльд // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989.
Вып. 862. - С. 95-103.

Опыты поставлены на молодых крысах-самцах (100-120 г), которым вводили внутривенно от 1 до 7 раз по 0,25 мл 10%-ного раствора формалина с 7-суточными интервалами. Надпочечники фиксировали через 48 часов после последнего введения токсиканта. Установлено, что после 1-3-кратных инъекций формалина показатели толщины и объема коркового вещества и его отдельных зон не отличаются от соответствующих контрольных величин. После 4-5-кратных введений формалина, однако, эти показатели уже значительно увеличены по сравнению с контролем, но максимума достигают после 7-кратного введения токсиканта. Гистологически имеет место перестройка органа по типу прогрессивной трансформации. Результаты опытов показывают, что при пролонгированном стрессе, вызванном повторными введениями формалина, в коре надпочечников происходит "кумуляция" реактивных морфологических изменений.

Библ. - 8 назв. Табл. - 3. Рез. англ.

**О МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ В ПЕЧЕНИ КРЫС
ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ ДЕЙСТВИИ АЛКОГОЛЯ И ФОРМАЛИНА**

Э.П. Когерман-Лепп, В.А. Силласту, А.И. Лепп // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 862. - С. 104-110.

Одновременное введение этилового спирта и формалина подопытным крысам вызывает глубокие альтеративно-дистрофические изменения в печени (гепатоциты с неравномерно окрашенной цитоплазмой, пикноз, зернистая дистрофия, некробиотические клетки и т. д.) крыс, а также поражение кровеносных сосудов.

Изменения аналогичного характера, но более легкой степени мы видели при введении этилового спирта в желудок. У тренированных крыс при одновременном введении двух поражающих агентов (формалина и этилового спирта) альтеративно-дистрофические явления заменяются регенеративными.

Библ. - 6 назв. Рез. англ.

УДК 617.745-004-1-091.8

**О ГИСТОЛОГИИ КАТАРАКТАЛЬНЫХ ХРУСТАЛИКОВ
ЧЕЛОВЕКА.**

**С.А. Вероман // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989. -
Вып. 862. - С. 111-119.**

В 58 из 63 гистологически изученных катарактальных хрусталиков человека отмечалось присутствие эпителиоидных, фибробластоподобных, инфилтрирующих и пузырьчатых клеток, из которых наиболее часто встречающимися являлись пузырьчатые клетки (100%); остальные клеточные типы встречались редко.

Библ. - 5 назв. Рез. англ.

УДК 611.844.018.824+617.745-004.1-091.8

**MP26: ПОЛУЧЕНИЕ АНТИСЫВОРОТКИ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ
В НЕКОТОРЫХ АНОМАЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ТИПАХ
ХРУСТАЛИКА.**

**С.А. Вероман, Э.И. Юронен, С.О. Ингерпуу // Уч.
зап. Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 862. - С.
120-125.**

Выработана поликлональная антисыворотка против мембранного белка хрусталика (MP26) крупного рогатого скота на мышах. MP26 локализовался в пузырьчатых клетках катарактального хрусталика человека и пузырьчатых клетках органно-культивированных хрусталиков плодов свиньи. MP26 не выявлялся в фибробластоподобных клетках и в клетках переднего эпителия хрусталиков.

Библ. - 5 назв. Рез. англ.

УДК 59.089.843:591.82

**МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ИНОРОДНОГО
МАТЕРИАЛА В ЭНУКЛЕИРОВАННОМ
АУТОТРАНСПЛАНТИРОВАННОМ НАДПОЧЕЧНИКЕ КРЫСЫ.**

О.Н. Шевчук // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989. -
Вып. 862. - С. 126-133.

В статье приведены данные о разработанной оригинальной экспериментальной модели для изучения процесса организации инородного материала в энуклеированном и аутоотрансплантированном надпочечнике. В работе приводятся описание метода и данные об его апробации. Метод апробирован на 80 белых крысах в двух сериях опытов с использованием в качестве исследуемого материала белковой икринки. Предложенная экспериментальная модель позволяет выяснить динамику всех клеточных реакций в ходе организационного процесса, а также особенности организации в зависимости от общего состояния организма подопытного животного. Существенно, что при этой модели отсутствует конкурирующее действие дополнительного инородного вещества на организацию исследуемого материала.

УДК 59.089.843:591.82

**МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ИНОРОДНОГО
МАТЕРИАЛА В ЦЕЛЛОИДИНОВОЙ КАМЕРЕ.**

О.Н. Шевчук // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989. -
Вып. 862. - С. 134-142.

В статье приведены данные о разработанной оригинальной экспериментальной модели для изучения процесса организации инородного материала в специально приготовленных целлоидиновых камерах. В работе описаны приготовление целлоидиновой камеры стандартных размеров с цилиндрическим отверстием в центре (объем $6,28 \text{ мм}^3$), заполнение камеры инородным материалом и имплантация ее в брюшную полость крысы, а также приготовление гистологических срезов и их анализ. Апробация метода проведена на 90 белых крысах в двух сериях опытов с использованием в качестве исследуемого материала белковой массы и печеночной ткани крысы. Предложенная экспериментальная модель позволяет изучить организацию биологического материала самой различной природы и применить точные количественные критерии для характеристики динамики этого процесса.

УДК 616-006.48-091

**ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПО
СЕКЦИОННЫМ ДАННЫМ ПРОЗЕКТУРЫ ТАРТУСКОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ.**

А.Т. Планкен, А.Ю. Труупыльд // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 862. - С. 143-147.

Опухоли ЦНС выявлены в 158 из 7965 рассмотренных секционных случаев в г. Тарту за 1976-1985 гг. Из этих 158 опухолей ЦНС 12 встречались у детей и 146 - у взрослых. По нашим данным, опухоли ЦНС встречаются у женщин (2,8% из всех вскрытий) чаще, чем у мужчин (2,0%). Наибольшее число опухолей ЦНС падает у мужчин на возрастную группу 46-55, у женщин - 56-65 лет. Наиболее частыми гистологическими формами опухолей ЦНС у взрослых являются мультиформная глиобластома (48 из 146 опухолей ЦНС, или 30,4%), менингиома (33, или 20,9%), астроцитомы (22, или 13,9%). В статье приводится клинко-морфологический анализ случаев мультиформной глиобластомы.

Библ. - 4 назв. Рез. англ.

УДК - 616.36.-006.6-0213

К МОРФОЛОГИИ ПЕРВИЧНОГО РАКА ПЕЧЕНИ.

Л.Р. Поок // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 862. - С. 148-156.

Приводится анализ секционного материала прозектуры г. Тарту за последние 31 год (с 1946 по 1987 г.). За данный период первичный рак печени наблюдался у 105 умерших. Возникновение рака печени в цирротической печени отмечалось в 26,6% случаев. Причиной возникновения цирроза печени в большинстве случаев был алкоголизм. В 42 случаях (40,0%) рак печени был обнаружен только при вскрытии.

Библ. - 21 назв. Рез. англ.

УДК - 616.37 - 006.6

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАКА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ АУТОПСИИ.**

Л.Р.Покк // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 862. - С. 157-164.

Приводится анализ секционного материала прозекутуры г. Тарту за последние 10 лет (с 1976 по 1985 г.). За данный период рак поджелудочной железы наблюдался у 130 умерших, что составляет 8,8 % от всех злокачественных опухолей. В статье приводятся данные о метастазировании рака поджелудочной железы. Следует указать, что в течение последних 10 лет клиническая диагностика рака поджелудочной железы не улучшилась. 102 больных умерли после симптоматического лечения, 26 - после паллиативных операций и двое - после радикальных операций. Наиболее часто непосредственными причинами смерти были генерализация процесса, интоксикация, кахексия и пневмония.

Библ. - 5 назв. Рез. англ.

УДК /618.333+618.439/ - 091(472.2)

**О МЕРТВОРОЖДЕННОСТИ ПО СЕКЦИОННЫМ ДАННЫМ В
г. ТАРТУ.**

У.Я. Подар, А.К. Рааве, Э.М. Хонга // Уч. зап. Тарт. ун-та. - 1989. - Вып. 862. - С. 165-173.

Среди умерших в перинатальный период в прозекутуре Тартуской городской клинической больницы с 1978 по 1987 г. мертворожденные составили 53,0%. Мертворожденность в контингенте Тартуского клинического родильного дома относительно низкая - 1,0% (среди родившихся в срок - 0,6%, среди недоношенных - 8,7%). Из возможных причин мертворожденности значение имеют прежде всего патология плаценты и пуповины, затем пороки развития плода, соматические заболевания матери и поздний токсикоз беременности.

Библ. - 8 назв. Табл. - 1. Рез. англ.