УДК: 611.36: 611.136.41:611.013]-092.9

# Г.В. Довгаль
# МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В РОЗВИТКУ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ВПЛИВІ АЦЕТАТУ СВИНЦЮ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ В ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія»*

**Довгаль Г.В.** Морфологічні зміни в розвитку печінки щурів при впливі ацетату свинцю та за умов корекції в пренатальному періоді // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 1. – С. 42-44.

Для встановлення морфологічних змін в печінці зародків щурів під впливом ацетату свинцю та в умовах корекції самиці білих безпорідних щурів протягом 3 тижнів до вагітності отримували 40 мл 0,01% ацетату свинцю замість води. Після настання вагітності тварини продовжували вживати воду з ацетатом свинцю або разом з 1 % ферветалом або 1 % коферментом Q10. Основні механізми порушення розвитку печінки протягом 10-20 доби пренатального онтогенезу – пригнічення гемопоезу та розвитку паренхіми й судин, формування градієнту дистрофічних, апоптотичних та некротичних явищ, що посилюється в напрямку периферичних частин органу. Корекція фервіталом має більш виразний ефект щодо збереження структури печінки.

**Ключові слова:** печінка, пренатальний розвиток, ацетат свинцю.

**Довгаль Г.В.** Морфологические изменения в развитии печени крыс под влиянием ацетата свинца и при коррекции в пренатальный период // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 1. – С. 42-44.

Для определения морфологических изменений в печени зародышей крыс под влиянием ацетата свинца и при коррекции самки белых беспородных крыс в течение 3 недель до беременности получали 40 мл 0,01 % ацетата свинца вместо воды. После наступления беременности животные продолжали употреблять воду с ацетатом свинца или вместе с 1% ферветалом или 1 % коферментом Q10. Основные механизмы нарушений развития печени в течение 10-20 суток пренатального онтогенеза – угнетение гемопоэза и развития паренхимы и сосудов, формирование градиента дистрофических, апоптотических и некротических явлений, которые усиливаются в направлении периферических частей органа. Коррекция фервиталом демонстрировала более выраженный эффект в отношении сохранения структуры печени.

**Ключевые слова:** печень, пренатальное развитие, ацетат свинца.

**Dovgal G.V.** Morphological changes in the development of rat liver after the lead acetate treatment and under the correction in the prenatal period // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 1. – С. 42-44.

The aim of our researches was to determine the morphological changes in liver of rat fetuses after lead acetate treatment and in combination with fervital and coenzyme Q10. The female white rats received the 40 ml 0,01% lead acetate daily instead of water during 21 day before pregnancy. After fertilization one group had the same dose of lead, other – lead and 1% fervital, or lead and 1% coenzyme Q10. The basic mechanisms of developmental disorders of the liver within 10-20 days of prenatal ontogenesis are the inhibition of hematopoiesis and the development of parenchyma and vessels, forming a gradient of degenerative, necrotic and apoptotic phenomena that is amplified to the peripheral parts of the organ. Fervital correction showed a more pronounced effect for saving of the liver structure.

**Key words:** liver, prenatal development, lead acetate.

Виконане дослідження є частиною планової наукової теми кафедри анатомії людини «Розвиток та морфо-функціональний стан органів та тканин експериментальних тварин та людини в нормі, в онтогенезі, під впливом зовнішніх чинників» (номер держреєстрації 0111U009598).

**Вступ**. Свинець є одним з найбільш розповсюджених токсикантів, що накопичується в природному середовищі. Сполуки цього металу без змін мігрують між організмами та крізь плаценту, що встановлено в ранніх дослідженнях [1], ніколи не метаболізуються та не втрачають свого токсичного ефекту, мають різні шляхи потрапляння в організм [8]. Вивчення експериментального впливу сполук свинцю на формування печінки дозволяє розширити уявлення про нормальний та аномальний розвиток цього органу [7, 8]. Встановлені постнатальні зміни в потомстві щурів, матері яких отримували розчин ацетату свинцю, в вигляді тяжких відхилень в розвитку нирок, печінки, кровотворної системи [2]. В зрілій печінці ацетат свинцю викликає порушення в системі перикисного окислення ліпідів [4]. В печінці також виникають судинні та стромальні порушення [3, 5]. Перспективним, але недостатньо дослідженим напрямком, є розробка способів корекції впливу свинцю на розвиток печінки протягом ембріонального періоду [ 5, 6, 7, 9].

**Метою** дослідження було встановлення відхилень в морфогенезі печінки щурів протягом пренатального розвитку під впливом ацетату свинцю та при корекції фервіталом та коферментом Q10.

**Об'єкт та методи дослідження.** Самиці білих безпорідних щурів протягом 3 тижнів до вагітності отримували 40 мл 0,01% розчину ацетату свинцю замість води. Після настання вагітності тварин експериментальної групи розділили на такі підгрупи: підгрупа «свинець» продовжувала вживати воду з ацетатом свинцю без домішок, підгрупа «свинець+фервітал» вживала воду з ацетатом свинцю та 1% розчином ферветалу, підгрупа «свинець+кофермент Q10» вживали воду з розчином ацетатом свинцю та 1% розчином коферменту Q10. Вибір фервіталу (інактивовані ферментовані дріжджі Saccharomyces vini, виробник «Пик III», Росія) був обумовлений його детоксікаційною та антиоксидантною дією. Вибір коферменту Q10 (виробник «Vitaline», США) – обумовлений його

здатністю посилювати енергетичні ресурси організму, підвищувати активність інших ферментів та антиоксидантним впливом. Контролем були плоди інтактних тварин. Вилучені ембріони (на 10, 11, 12, 14 та 16 добу) фіксували рідиною Буена та заливали у парапласт за загальноприйнятими методиками. На 18 та 20 добу пренатального розвитку з ембріонів вилучалася печінка та піддавалася тим же процедурам. Зрізи фарбували за стандартними методиками: гематоксиліном-еозином, залізним гематоксиліном за Гейденгайном. Визначали стереологічні та морфо метричні показники: питомий об'єм гепатоцитів (мкм$^3$/мкм$^3$), питомий об'єм судин печінки (мкм$^3$/мкм$^3$) та кількість гемопоетичних клітин (в одному полі зору при тисячекратному збільшенні).

**Результати досліджень та їх обговорення.** В нормі на 10 добу ембріогенезу було виявлено невелику бруньку зачатку печінки на вентральній стінці передньої кишки. На 11 добу зачаток печінки частково відділявся від первинної кишки. При подальшому диференціюванні внутрішні зони заповнювалися балками, що мали вигляд крупних арок. Синусоподібні порожнини навколо печінкових балок були вузькими. На 14 добу починала формуватися часткова будова печінки. На поверхні органу з'являлися борозни, що відокремлювали частки. На світлооптичному рівні був помітний процес утворення елементів крові, який охоплював всі ділянки печінки. Накопичення кровотворних клітин відбувалося в просторах Діссе. На 16 добу пренатального розвитку печінкова тканина загалом ставала більш щільною (табл.1), з рівномірно розташованими елементами кровотворного ряду. Печінкові часточки, які розвивалися навколо центральної вени, набували вигляду, що наближався до будови зрілої печінкової часточки. Гемопоетичні клітини були розташовані скупчено, уздовж балок. Кількість цих клітин зростала майже втричі, порівняно до попереднього строку спостереження (табл.2). На 18-20 добу ембріогенезу формувалася типова структура печінкових часточок. Клітини крові формували скупчення в периферичних та проміжних ділянках часточок. Їх кількість починала зменшуватися на 20 добу, що відповідало регресії гемопоетичної функції печінки.

**Таблиця 1.** Питомий об'єм гепатоцитів протягом пренатального розвитку, мкм$^3$/мкм$^3$ ×10-2

| Строк, діб пренатального розвитку | Група | | | |
|---|---|---|---|---|
| | свинець | свинець+фервітал | свинець+ кофермент Q10 | контроль |
| 12 | 18,8±1,9* | 26,6±3,6● | 19,5±1,2* | 31,9±2,8 |
| 14 | 21,6±1,6* | 30,3±3,5*● | 24,4±1,9* | 42,3±2,6 |
| 16 | 35,5±2,4* | 42,6±4,1* | 39,2±2,3* | 53,7±3,4 |
| 18 | 41,0±4,7* | 50,2±5,5*● | 42,5±3,8* | 61,5±4,1 |
| 20 | 45,0±5,6* | 54,6±5,0*● | 46,5±4,7* | 67,4±5,8 |

* різниця з контролем достовірна ($p<0,05$); ● різниця з групою без корекції достовірна ($p<0,05$).

**Таблиця 2.** Кількість клітин гемопоетичного ряду (в одному полу зору при збільшенні в 1000 разів)

| Строк, діб пренатального розвитку | Група | | | |
|---|---|---|---|---|
| | свинець | свинець+фервітал | свинець+ кофермент Q10 | контроль |
| 14 | 2,16±0,31* | 10,0±0,76*● | 7,37±1,91*● | 21,3±2,8 |
| 16 | 8,15±0,63* | 25,6±3,5*● | 16,2±1,5*● | 57,6±7,4 |
| 18 | 12,0±1,7* | 40,4±4,9*● | 22,4±3,1*● | 74,5±8,9 |
| 20 | 14,0±2,6* | 47,6±6,2*● | 35,5±5,8*● | 86,4±10,4 |

* різниця з контролем достовірна ($p<0,05$); ● різниця з групою без корекції достовірна ($p<0,05$)

Після впливу ацетату свинцю на 10-12 добу ембріогенезу при світлооптичній мікроскопії в більшості випадках були виявлені ознаки затримки формування печінкового виросту. На 14 добу ембріогенезу після впливу ацетату свинцю порушувалася архітектура печінкових балок як у периферичних, так і в центральних ділянках печінки. Процеси гемопоезу були пригнічені до повної відсутності гемопоетичних клітин в окремих зразках. На 16 добу пренатального розвитку в цій групі ми спостерігали градієнт виразності дистрофічних змін, який посилювався від центральних ділянок печінки до крайових зон. При цьому можна було виділити центральну зону з відносно збереженим епітелієм та початковими дистрофічними змінами, перехідну зону, де ще наявними були гепатоцити з мінімальними змінами, а більшість вже піддалась патологічному перетворенню, та периферичну зону. На 18 добу ембріогенезу апоптотичні зміни мали тотальний характер в периферичних ділянках печінки, а на 20 добу шар клітин фібробластичного ряду заміщував ті зони, що на попередніх стадіях розвитку демонстрували апоптотичні та некротичні перетворення. При цьому, центральні ділянки органу були з ознаками дистрофії, але без явної загибелі гепатоцитів. Прогресування фіброзу підтримувалося формуванням розвиненої судинної сітки в шарі сполучної тканини. Порушення в розвитку паренхими залежало від ступені ураження судинної стінки, яка є найбільш чутливою до впливу сполук свинцю [3].

Після впливу ацетату свинцю при корекції фервіталом на ранніх стадіях розвитку печінки частково порушувалось формування зачатку печінки. На 14 добу ембріогенезу в цій групі частково був збережений печінковий гемопоез. Спостерігалось зменшення розмірів печінки, порушення формування часткової її будови, також відбулося суттєве порушення архітектури печінкової тканини та розвиток судин, які виглядали недорозвиненими (табл. 3). На 16-18 добу пренатального розвитку виявлялися ознаки порушення синтетичних процесів в епітеліальних клітинах печінки. Наявними були порушення з боку архітектури печінкових балок, спостерігались ознаки набряку.

**Таблиця 3.** Питомий об'єм судин печінки щурів протягом пізнього пренатального розвитку, мкм$^3$/мкм$^3$ ×10-2

| Строк, діб пренатального розвитку | Група | | | |
|---|---|---|---|---|
| | свинець | свинець+фервітал | свинець+ кофермент Q10 | контроль |
| 16 | 20,1±3,9* | 27,6±3,0* | 24,6±2,8* | 38,0±2,8 |
| 18 | 14,6±2,3* | 24,5±2,4*● | 17,8±1,7* | 31,5±2,2 |
| 20 | 7,20±1,02* | 18,1±1,5*● | 10,4±1,4* | 28,1±3,1 |

* різниця з контролем достовірна (p<0,05); ● різниця з групою без корекції достовірна (p<0,05).

На 20 добу ми спостерігали порушення будови печінкових часточок, часткові дистрофічні зміни, пригнічення гемопоезу та розвитку судин. Найбільш збереженими були центральні частини органу.

Після впливу ацетату свинцю при корекції коферментом Q10 картина порушень розвитку зародка та печінки протягом 10-12 доби ембріогенезу наближалася до тієї, що ми спостерігали в групі з використанням свинцю без корекції. На 14 добу печінкові частки були слабко розвинені. Судинний малюнок був нетиповим, топографія та розміри крупних внутрішньоорганних судин змінювались внаслідок неправильного розвитку печінкових часточок. Клітини гемопоетичного ряду були поодинокими при гістологічному дослідженні, розподілялися нерівномірно. Характерним було незаселення кровотворними клітинами периферичних частин органу. На 16 добу ембріогенезу в печінці зародків цієї групи формувався градієнт дистрофічних явищ. Синусоїди виглядали здавленими, центральні вени не виявлялися, затримувався розвиток інших судин. Гемопоетичні клітини були поодинокими та мали атрофований вигляд, їх кількість була зменшеною більш, ніж втричі, відносно контролю (табл. 2). На 18-20 добу розвиток судин істотно відставав від норми. Змінювалась архітектоніка печінкових балок, звертала на себе увагу поява гепатоцитів нетипових форм. Фіброзні та некротичні зміни ніколи не досягали такої виразності, як в групі без корекції, але будова печінкових часточок була суттєво порушеною.

**Висновки:** Основні механізми порушення розвитку печінки під впливом ацетату свинцю – це пригнічення гемопоезу та розвитку паренхіми й судин. При розвитку морфологічних змін в печінці протягом 14-20 діб ембріогенезу спостерігається формування градієнту дистрофічних апоптотичних та некротичних явищ, що посилюється в напрямку периферичних частин органу. При корекції фервіталом зменшувались прояви дистрофічних та некротичних явищ в печінці, частково зберігався гемопоез, підвищувався питомий об'єм гепатоцитів. При корекції коферментом Q10 захисний ефект був менш помітним.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження в цьому напрямку повинні висвітлити механізми впливу сполук свинцю на розвиток печінки та більш ефективні шляхи корекції.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Динерман А.А. Накопление свинца в плаценте и эмбрионе при его введении беременным самкам / Динерман А.А., Рождественская Н.А., Храмова С.И. // Свинец в окружающей среде (гигиенические аспекты). – Москва, 1978. – С. 63-65.

2. Грызлова Л.В. Влияние свинца на потомство белых крыс / Грызлова Л.В., Киреева Ю.В., Шубина О.С. // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 5. – С. 68-68.

3. Каширіна Н.К. Морфологічна характеристика мікро-циркуляторних судин печінки при тривалому введенні ацетату свинцю / Каширіна Н.К., Купша О.І. // Галицький лікарський вісник. —2003. — Т.10, № 4. — С. 93-94.

4. Кондро М.М. Исследование роли NO/NOS и системы антиоксидантной защиты, как компоненетов локальной стресс-лимитирующей системы печени в условиях длительного действия стресс-факторов разного генеза / М.М. Кондро // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 145-148.

5. Купша А.И. Морфо-функциональные проявления компенсаторно-приспособительных реакций стромального компонента печени белых мышей при длительном поступлении в организм малых доз свинца и их коррекция / А.И. Купша, О.М. Грабовой // Научный вестник Национального медицинского университета имени О.О. Богомольца. — 2008. — № 4. — С. 57-63.

6. Купша Е.И. Морфо-функциональное состояние печени при свинцовой интоксикации и корригирования процесса токоферолом и эрбисолом / Е.И. Купша, Н.К. Каширина // Таврический медико-биологический вестник. — 2004. — Т. 7, № 4. — С. 64-69.

7. Попп Е.А. Морфологическое исследование плаценты и печени беременных крыс и их плодов при экспериментальном эндотоксикозе и протекции цеолитами / Е.А. Попп, Г.В. Праворов, В.Д. Новиков, Ю.И. Склянов // Морфология. – 2005. – № 4. - С. 47-50.

8. Шубина О.С. Влияние свинцовой интоксикации на морфофункциональное состояние системы плацента-плод / Шубина О.С., Киреева Ю.В. // Вестник ОГУ. – 2008. – Т. 88, № 6. – С. 118-121.

9. Comparative study on the efficacy of Garcinia kola in reducing some heavy metal accumulation in liver of Wistar rats / Nwokocha C.R., Owu D.U., Ufearo C.S., Iwuala M.O. // J. Ethnopharmacol. – 2011. – Vol. 135, № 2. – P. 488-491.

***Надійшла 17.11.2013 р.***

***Рецензент: проф. Л.Д. Савенко***