

## Список літератури

- Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: Современный взгляд на проблему. Методы тканевой терапии и генной инженерии /Н.А.Корж, Н.В.Дедух, Н.А.Ашукина //Ортопед., травматол. и протезирование.- 2006.- №3.- С.93-99.
- Поворознюк В.В. Инволюционный остеопороз, механизмы развития, клиника, диагностика, профилактика и лечение /В.В.Поворознюк //Новости науки и техники. Медицина, вып. Геронтология и гериатрия, ВИНТИ.- 1998.- №1.- С.3-24.
- The effect of age on gene expression in adult and juvenile rats following femoral fracture /B.J.Desai, M.H.Meyer, S.Porter [et al.] //J. Orthop. Trauma.- 2003.- №17.- P.689-698.
- Young, adult, and old rats have similar changes in mRNA expression of many skeletal genes after fracture despite delayed healing with age /R.A.Meyer, B.R. Jr Desai, D.E.Heiner [et al.] //J. Orthop. Res.- 2006.- Vol.24.- P.1933-1944.
- Meyer M.H. Altered expression of mitochondrial genes in response to fracture in old rats /M.H.Meyer, R.A.Meyer //Acta Orthop.- 2006.- Vol.77.- P.944-951.

**Макогончук А.В.**

## ВПЛИВ ВІКУ НА ПЕРЕБІГ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

**Резюме.** Робота присвячена вивченню вікових аспектів репаративної регенерації кісткової тканини в експерименті. Представлено результати гістологічного та гістоморфометричного аналізу стегнових кісток самиць щурів різного віку. Встановлено, що незалежно від віку тварин репаративний остеогенез перебігає за загальною схемою (тип зрощення - десмальний: грануляційна тканина - фіброретикулярна тканина - остеоїд - кісткова тканина), однак стадійно-часові параметри регенерації зміщені в бік погіршення по мірі постаріння тварин.

**Ключові слова:** репаративний остеогенез, вік.

**Makogonchuk A. V.**

## THE INFLUENCE OF THE AGE ON THE COURSE OF THE REPARATIVE OSTEOGENESIS IN THE EXPERIMENT

**Summary.** The article is dedicated to the study of the age influence on the reparative regeneration of the bone stock in the experiment. The results of histological analysis and histomorphometrical examination of femurs of female rats of different age are given. It was established that regardless of the age of the animals fracture healing process proceeds from the general scheme (type seam - desmalgia: granulation tissue - fibroreticular tissue - osteoid - bone), but the staging and timing of regeneration biased towards deterioration due to animals aging.

**Key words:** reparative osteogenesis, age.

Стаття надійшла до редакції 14.11.2012р.

© Борисенко В.Б., Горголь Н.И., Мишина М.М.

УДК: 616.361-002.3-06:616.94-001.36]-091.8-092.9

**Борисенко В.Б.<sup>1</sup>, Горголь Н.И.<sup>2</sup>, Мишина М.М.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования (ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, 61176, Украина);

<sup>2</sup> Харьковский национальный медицинский университет (пр. Ленина, 4, г. Харьков, 61022, Украина)

## БИЛИАРНЫЙ СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК: ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**Резюме.** Проведено експериментальне дослідження на 18 крысах, направленное на уточнение особенностей патогенеза и определения характера гистоструктурных изменений внутренних органов при билиарном сепсисе, осложненном развитием септического шока. Установлено, что основными патогенетическими факторами развития билиарного сепсиса, осложненного септическим шоком, является холестаза, бактериохолия, деструкция эпителия слизистой холедоха, ведущие к бактериемии и эндотоксикозу. Основными патоморфологическими признаками септического шока были альтеративные изменения органов-мишеней на фоне выраженных гемодинамических расстройств с развитием ДВС-синдрома, а также декомпенсация иммуногенеза.

**Ключевые слова:** билиарный сепсис, билиарный септический шок, моделирование, морфологические изменения.

## Введение

На протяжении последних десятилетий отмечается повсеместный рост гнойно-септических заболеваний, летальность при которых составляет около 40 %, а при развитии септического шока или полиорганной недостаточности достигает 80-90% [Лазарева и др, 2004; Angus et al., 2001].

Согласно современным представлениям сепсис является системной реакцией организма на инфекцию любого генеза [Гельфанд и др., 2004; Bone et al., 1992].

Особым видом этой системной реакции является холангиогенный или билиарный сепсис (БС), развивающийся в ответ на гнойный очаг, расположенный в желчных протоках. Существенным отличием БС от раневого является то, что он развивается на фоне предсуществующей механической желтухи (МЖ) и острого холангита (ОХ), возникающих вследствие различных доброкачественных и злокачественных заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны [Багненко

и др., 2007; Даценко, 2010]. Известно, что возникающее при МЖ ишемическое поражение печени, воспаление и некроз печеночных долек, а также снижение активности фиксированных в печени макрофагов (клетки Купфера, Ито и др.), отвечающих за местный иммунитет, определяют возможность проникновения через синусоидальное пространство в системный кровоток микроорганизмов и эндотоксинов, с развитием синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) вплоть до септического шока [Гальперин и др., 1999; Борисенко и др., 2012; Annunziata et al., 1997].

Септический шок является сложным патофизиологическим процессом, при котором в ответ на бактериемию и эндотоксемию возникает чрезмерное (неадекватное) напряжение неспецифических механизмов адаптации и факторов специфического иммунитета сопровождающегося глубоким нарушением гиперперфузии тканей, гипоксией и расстройством их обмена [Руднов, 2000; Ахаладзе, 2004; Angus et al., 2001].

В сложной проблеме ОХ и БС до настоящего времени остается ряд спорных и нерешенных вопросов, что определяет необходимость дальнейших исследований. Так неясными остаются механизмы трансформации ОХ в БС и, особенно, тяжелый БС, осложняющийся септическим шоком. В специальной литературе отсутствуют данные по моделированию БС, и тем более - билиарного септического шока, а также описание патоморфологических изменений внутренних органов при этих состояниях.

*Цель исследования:* патоморфологическое изучение факторов патогенеза при БС, осложненном септическим шоком.

### Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено в условиях вивария Харьковской медицинской академии

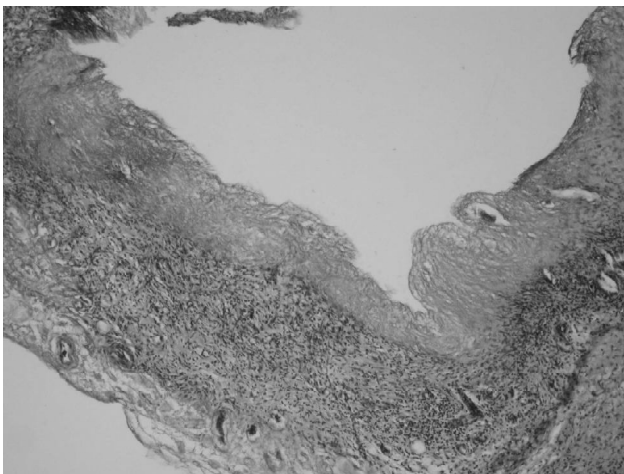
последипломного образования на 18 крысах линии Вистар массой 160-220 г. Животных распределили на две группы с соблюдением полового признака. Группу сравнения составили 6 здоровых животных, основную группу - 12 животных, которым в условиях общей анестезии была произведена лапаротомия, пункция холедоха с введением в просвет суточной культуры референтного штамма *E. Coli* (ГІСК 240533) в концентрации  $1 \times 10^{12}$  КОЕ.

Все животные находились на стандартном лабораторном вскармливании. Во время аутопсии производился забор кусочков печени, холедоха, легких, сердца, селезенки, почек и регионарных лимфоузлов, которые фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина. В последующем проводили спиртовую и парафиновую проводку и готовили серийные срезы толщиной  $4-5 \times 10^{-6}$  м, препараты окрашивали гематоксилином и эозином.

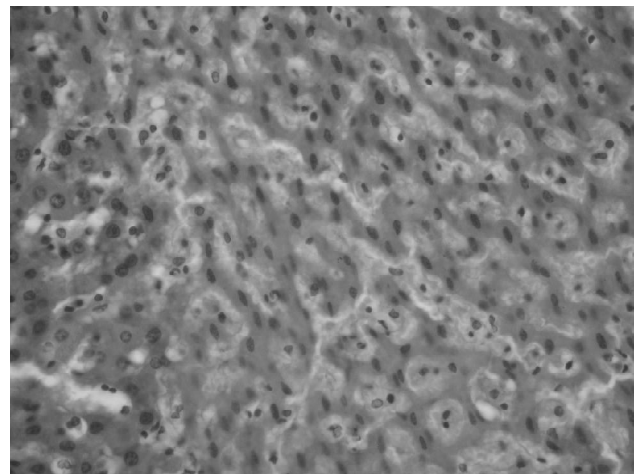
Все манипуляции на животных осуществляли в соответствии с научно-практическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных и работы с ними [Кожем'якін та ін., 2002].

Изучение и микрофотографирование микропрепаратов проводили на микроскопе "Olympus BX-41". Микроскопически оценивали степень выраженности дистрофических, некробиотических, гемодинамических и воспалительных изменений. Состояние ретикулоэндотелиальной системы печени оценивали по общему среднему количеству Купферовых клеток в ограниченном поле зрения (ОПЗ) -  $(3,12 \times 10^{-7} \text{ м}^2)$ . Кроме того, оценивали среднюю толщину стенки холедоха и высоту его эпителиальной выстилки.

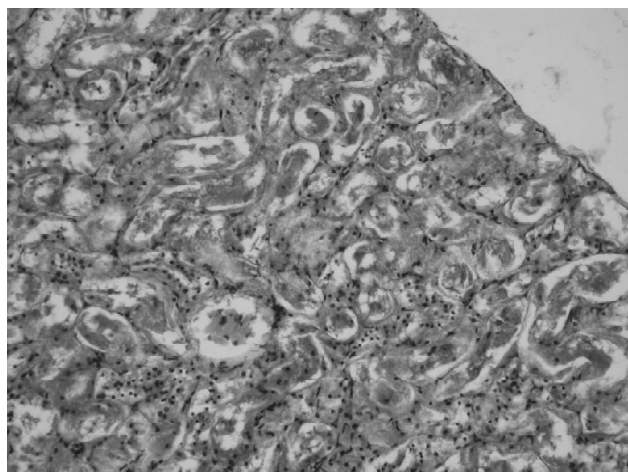
Результаты исследования обработаны статистически с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel. Достоверность показателей оценивали по *t* - критерию Стьюдента, разницу считали достоверной при  $p < 0,05$ .



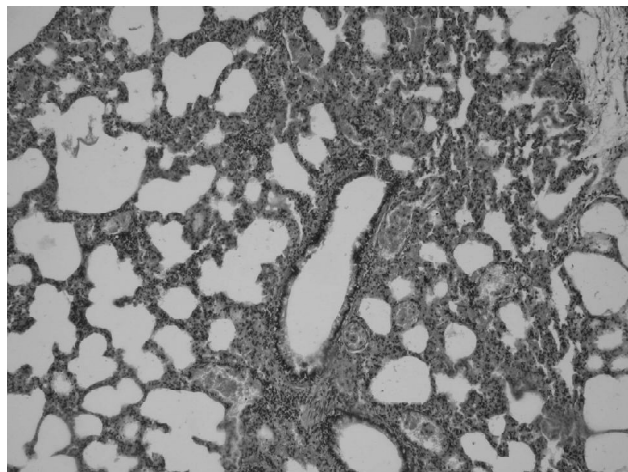
**Рис. 1.** Гистологическая картина стенки холедоха. Определяется тотальный некроз его слизистой оболочки. Опытная группа. Гематоксилин-эозин.  $\times 100$ .



**Рис. 2.** Морфологическая картина печени. Определяется гиперемия синусоидов, вакуольная дистрофия и некроз гепатоцитов. Опытная группа. Гематоксилин-эозин.  $\times 400$ .



**Рис. 3.** Гистоструктура коркового слоя почки. Эпителий извитых канальцев некротизирован; отмечается выраженный отек интерстиция. Опытная группа. Гематоксилин-эозин.  $\times 200$ .

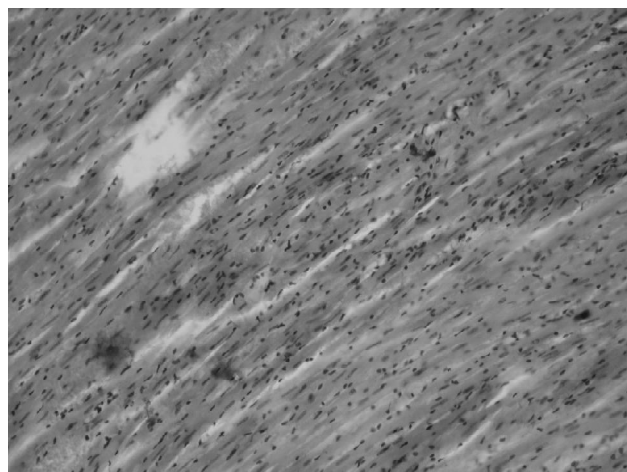


**Рис. 5.** Гистологическая картина легкого. В мелких сосудах и капиллярах определяются агрегаты эритроцитов, свертки фибрина, в более крупных - смешанные тромбы. Опытная группа. Гематоксилин-эозин.  $\times 100$ .

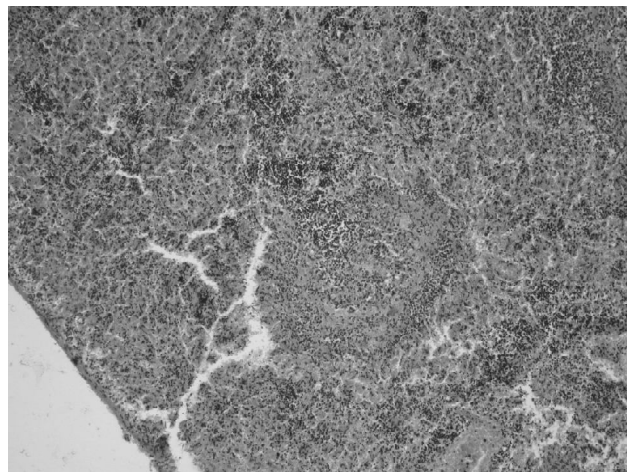
### Результаты. Обсуждение

У всех животных основной группы через 10-12 часов после оперативного вмешательства отмечено прогрессирующее ухудшение их общего состояния вплоть до полной адинамии, с последующим их летальным исходом, наступившим через 16-24 часа после операции.

При микроскопическом исследовании стенки холедоха выявлено ее утолщение за счет отека, обширной деструкции слизистой оболочки с разрушением эпителия и глубокими некрозами. Толщина его стенки составила  $283,39 \pm 1,91$  мкм ( $p_1 < 0,001$ ), что достоверно превышает показатель группы сравнения ( $255,52 \pm 1,42$  мкм). В участках сохраненной эпителиальной выстилки высота эпителия составляет  $14,1 \pm 0,22$  мкм, что достоверно ( $p_1 < 0,001$ ) отличается от показателя группы сравнения ( $15,47 \pm 0,12$  мкм). В просвете холедоха располагаются пласты десквамированного эпителия и



**Рис. 4.** Морфологическая картина миокарда. Отмечается базофилия саркоплазмы и очаги коагуляционного некроза кардиомиоцитов, стазы в микрососудах. Опытная группа. Гематоксилин-эозин.  $\times 200$ .



**Рис. 6.** Гистоструктура селезенки. Опустошение лимфоидных фолликулов вплоть до их полной редукции. Опытная группа. Гематоксилин-эозин.  $\times 100$ .

гнойный экссудат, в участках деструкции определяются наложения тромботических масс, а также воспалительная инфильтрация, представленная нейтрофильными гранулоцитами, проникающая на всю глубину стенки холедоха (рис. 1).

Микроскопически повреждение печени проявлялось преимущественно в центрлобулярных отделах и включало в себя дилатацию центральных вен и гиперемию синусоидов с развитием в последних лейкостаза. Кроме того, выявлена вакуольная дистрофия и очаговые некрозы гепатоцитов, воспалительные инфильтраты были представлены нейтрофильными гранулоцитами с незначительной примесью макрофагов (рис. 2). Купферовы клетки расположены редко, мелкие, с плотным ядром и слабо выраженной цитоплазмой их количество в ограниченном поле зрения по данным морфометрии составляет  $209,13 \pm 1,01$  экземпляров, что

достоверно ( $p_1 < 0,001$ ) больше аналогичного показателя в группе сравнения ( $253,7 \pm 1,51$ ). Ослабление ШИК-позитивного окрашивания цитоплазмы Купферовых клеток свидетельствует о снижении их функциональной активности.

В корковом слое почек отмечается выраженное малокровие сосудов, сладж и микротромбоз капилляров клубочков, дилатация полости почечных клубочков. В эпителиальных клетках извитых канальцев отмечаются признаки белковой вакуольной дистрофии и некроза с образованием некротического детрита в их просвете с выраженным отеком интерстиция (рис. 3). В мозговом слое обнаруживалось выраженное неравномерное полнокровие сосудов со стазами, сладжированием эритроцитов, микротромбами, поражением стенок в виде набухания и десквамации эндотелия, фибриноидного некроза.

Микроскопически в сердце отмечался значительный отек интерстиция, мелкоочаговые, преимущественно периваскулярные, кровоизлияния. В кардиомиоцитах, преимущественно субэндокардиальной зоны левого желудочка, отмечались контрактурные изменения, очаговая базофилия саркоплазмы, выраженные дистрофические изменения, очаги коагуляционного некроза или фокального миоцитолита, пролиферация и десквамация эндотелия капилляров миокарда (рис. 4). В зонах миоцитолита выявлялась выраженная нейтрофильная инфильтрация интерстиция. Строма сердца резко отечная. На фоне резкого полнокровия в сосудах отмечены стазы и красные тромбы, что свидетельствует о развитии ДВС-синдрома.

Поражение легких носило двусторонний, диффузный характер с развитием признаков респираторного дистресс-синдрома. Микроскопически в полостях альвеол содержались эритроциты, депозиты фибрина, отечная жидкость, различное количество нейтрофилов, "гиалиновые мембраны". В мелких сосудах и капиллярах определялись агрегаты клеток эритроцитов, свертки фибрина, в более крупных сосудах - смешанные тромбы (рис. 5). В интерстиции легких - выраженный отек.

В селезенке обнаруживалось полнокровие красной пульпы, мелкие очаговые скопления нейтрофильных гранулоцитов. Со стороны белой пульпы отмечается опустошение лимфоидных фолликулов, преимущественно В-зон, местами редукция лимфоидных фолликулов. В 4 (33,3%) наблюдениях имеет место полное опустошение селезенки - "ареактивная" селезенка (рис. 6).

При морфологическом исследовании регионарных лимфоузлов отмечалась редукция лимфоидных фолликулов с уменьшением содержания макрофагов в синусах и некробиоз ретикулярных элементов. В 4 (33,3%) наблюдениях отмечено полное опустошение лимфоузлов, что характерно для развития декомпенсации лимфоидной системы.

### Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Этиопатогенетическими факторами развития БС являются холестаза, бактериохолия, деструкция эпителиального покрова слизистой оболочки холедоха и его микроциркуляторного русла, ведущие к бактериемии и эндотоксикозу.

2. Основными морфологическими проявлениями БС, осложненного септическим шоком, являются альтеративные (дистрофические и некротические) изменения различных органов-мишеней с выраженными расстройствами гемодинамики и развитием ДВС-синдрома.

3. Воспалительные изменения во внутренних органах при билиарном септическом шоке носят слабо выраженный характер и обнаруживаются преимущественно в миокарде.

4. В иммунных органах выявляются морфологические признаки их декомпенсации с массовой гибелью иммунокомпетентных клеток.

Выявленные морфологические изменения органов-мишеней при БС, осложненном септическим шоком, определяют перспективность направления по разработке патогенетически обоснованных методов коррекции этой патологии.

### Список литературы

- Ахаладзе Г.Г. Морфологические и микроциркуляторные изменения печени при механической желтухе и холангите / Г.Г. Ахаладзе / *Акт. пробл. хирургической гепатол.: XVI междунар. конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ: тез. докл.* - Екатеринбург, 2009. - С. 108.
- Багненко С.Ф. Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса / С.Ф. Багненко, С.А. Шляпников, А.Ю. Корольков // *Бюлл. сибирской медицины.* - 2007. - №3. - С. 27-32.
- Борисенко В.Б. Динамика морфологических изменений холедоха, печени, и других внутренних органов при моделировании механической желтухи в эксперименте / В.Б. Борисенко, С.Г. Белов, Н.И. Горголь // *Харківська хірургічна школа.* - 2012. - №1. - С. 56-61.
- Гальперин Э.И. Билиарный сепсис: некоторые особенности патогенеза / Э.И. Гальперин, Г.Г. Ахаладзе // *Хирургия.* - 1999. - №10. - С. 24-28.
- Даценко Б.М. Обтурационная желтуха: патогенетическая основа развития гнойного холангита и билиарного сепсиса / Б.М. Даценко // *Вісник Вінницького нац. мед. унів.* - 2010. - №14(1). - С. 15-19.
- Лазарева И.Б. Актуальные вопросы фармакотерапии сепсиса и септического шока / И.Б. Лазарева, А.А. Игонин // *Лечащий врач.* - 2004. - №8. - С. 68-70.
- Методичні рекомендації по отриманню лабораторних тварин та роботі з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко [та ін]. - Київ: Авіцена, 2002. - 155с.
- Руднов В.А. Сепсис: современный взгляд на проблему / В.А. Руднов // *Клин. антимикробная терапия.* - 2000. - Т. 1, №2. - С. 4-10.
- Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и интенсив-

- ная терапія /Б.П.Гельфанд, В.А.-Руднов, Д.Н.Проценко [и др.] // Інфекції в хірургії.- 2004.- Т.2, №2.- С.2-17.
- Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D.C.Angus, W.T.Linde-Zwirble, J.Lidicker [et al.] // Crit. Care Med.- 2001.- №29.- P.1303-1310.
- Candida (Torulopsis glabrata) liver abscesses eight years after orthotopic liver transplantation / G.M. Annunziata, M.Blackstone, J.Hart [et al.] // J. Clin. Gastroenterology.- 1997.- №24.- P.176.
- Bone R.C. American College of Chest Physicians / R.C.Bone, R.A.Balk, F.B.Cerra [et al.] // Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.- Crit Care Med.- 1992.- №20.- P.864-874.

**Борисенко В.Б., Горголь Н.І., Мішина М.М.**

#### БІЛІАРНИЙ СЕПТИЧНИЙ ШОК: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

**Резюме.** Проведено експериментальне дослідження на 18 щурах, направлене на уточнення особливостей патогенезу і визначення характеру гістоструктурних змін внутрішніх органів при біліарному сепсисі, ускладненому розвитком септичного шоку. Встановлено, що основними патогенетичними чинниками розвитку біліарного сепсису, ускладненого септичним шоком є холестаза, бактеріохолія, деструкція епітелію слизової холедоха, які призводять до бактеріємії та ендотоксикозу. Основними патоморфологічними ознаками септичного шоку були альтеративні зміни органів-мішеней на тлі виражених гемодинамічних розладів з розвитком ДВС-синдрому, а також декомпенсація імуногенезу.

**Ключові слова:** біліарний сепсис, біліарний септичний шок, моделювання, морфологічні зміни.

**Borisenko V.B., Gorgol N.I., Mishina M.M.**

#### BILIARY SEPTIC SHOCK: PECULIARITIES OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF INTERNAL ORGANS IN EXPERIMENT

**Summary.** The experimental study was conducted on the 18 rats which was directed on the clarification of pathogenesis peculiarities and the determination of the character of the hystostructural changes of internal organs under biliary sepsis complicated by septic shock. It was stated that main pathogenetic factors of the progress of biliary sepsis complicated by septic shock is cholestasis, bacteriocholia, destruction of choledoch mucosa epithelium leading to bacteriemia and endotoxycosis. The main pathomorphological symptoms were the alternative changes of target organs with the distinct hemodynamic disorders and DIC-syndrome development as well as immunogenesis decompensation.

**Key words:** biliary sepsis, biliary septic shock, modelling, morphological changes.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2012 р.

© Гевкалюк Н.О.

УДК: 611.316:612.313.3.

**Гевкалюк Н.О., Гасюк П.А.**

Кафедра ортопедичної стоматології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" (майдан Воли, 1, м.Тернопіль, 46000, Україна)

#### СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ СЕКРЕТОРНО-ВИДІЛЬНОГО ВІДДІЛУ ПРИВУШНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ

**Резюме.** Результати проведених нами комплексних морфологічних досліджень показали, що ацинарні відділи привушних слинних залоз представлені двома диференційованими типами секреторних клітин, специфіка диференціювання яких полягає у виділенні певного секрету. Ацинарні відділи слинних залоз структурно-функціонально забезпечують виділення білкового або муцинозного секрету. Така структурно-функціональна організація секреторно-видільного відділу слинних залоз забезпечує підтримання нормальної функціональної активності органів порожнини рота, створюючи місцеву систему імунітету проти чужорідних агентів, в тому числі, вірусних та мікробних факторів.

**Ключові слова:** привушна слинна залоза, секреторно-видільний відділ, структурно-функціональна організація.

#### Вступ

Відомо, що слинні залози - це особлива група секреторних органів, які здійснюють значну кількість функцій (екскреторну, інкреторну, імунну) і значною мірою впливають на стан всього організму [Пальцев и др., 2001, 2003; Быков, 2005]. Встановлено, що при багатьох інфекційних захворюваннях тимчасово знижується секреторна функція слинних залоз [Шабалин и др., 2002; Мальчиков и др., 2006]. При серозному запаленні спостерігається гіперемія, набряк та помірна лейкоцитарна інфільтрація тканин залози, відмічається набухання епітелію вивідних проток слинних залоз, в результаті чого в них накопичується в'язкий секрет,

злущений епітелій, велика кількість мікроорганізмів, частіше кокової флори [Чижевский, 2002; Петрушанко та ін., 2004; Вавилова, 2008]. Особливого значення ця проблема набуває у зв'язку із з'ясуванням компенсаторних можливостей слинних залоз і тих пристосувальних механізмів, що забезпечують цю можливість [Rabinov, 2000]. Крім того, слинними залозами виробляються важливі ендокринні фактори: ренін, епідермальний фактор росту, фактор росту нервів, калікреїн та паротин, який, окрім іншого, активізує гемопоез, лейкоцитоз, стимулює макрофагальну систему [Самусев и др., 2004; Yousem et al., 2008].