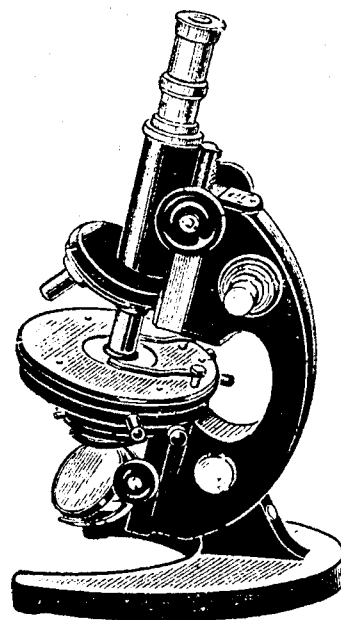


# **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕДОМОСТИ**

## **MORPHOLOGICAL NEWSLETTER**

**№ 3-4  
2008**



шении орган, который ответственен за синтез и секрецию тестостерона и производство достаточного количества полноценных сперматозоидов. Представленные данные свидетельствуют о том, что при хронической эндогенной интоксикации снижение выработки тестостерона и нарушение сперматогенеза происходят как за счет прямого повреждающего действия, оказываемого бактериальным ЛПС, так и за счет клеточного истощения, возникающего вследствие выраженного действия эндогенных токсических соединений на сперматогенный эпителий.

#### Примечания:

1. Бабичев В.Н. Нейроэндокринология репродуктивной системы. // Проблемы эндокринологии – 1998. - №1. - С. 3-12.
2. Репродуктивная эндокринология. / Под ред. С.С.К.Иена, Р.Б.Джаффе: пер. с англ. – М., 1998. – Т.2. – С. 28-53.
3. Епихеев А.А. Патоморфологическая оценка стрессорных и алкоголь-индуцированных повреждений и влияние милдроната на семенники и щитовидную железу (экспериментальное исследование).: Автореф. дисс. ... доктора мед. наук – Москва, 2002. – 46 с.
4. Каримов Х.Я., Дадажанов Ш.Н., Гильдиева М.С. Репродуктивные клетки крыс как биологические индикаторы влияния факторов окружающей среды // Морфология. – 2003. – Т. 123. – №1. – С. 69-73.
5. Галимов Ш.Н., Камиллов Ф.Х., Давлетов Э.Г. Гипофизарно-тестикулярно-тканевые взаимодействия и содержание некоторых ПГ в крови при экспериментальной интоксикации хлорорганическими соединениями // Проблемы эндокринологии. – 1999. - № 3. – С. 32-33.
6. Жаворонков А.А., Малышева Л.Н., Галимов Ш.Н., Камиллов Ф.Х., Давлетов Э.Г. Морфофункциональная характеристика семенников белых крыс при воздействии диоксинсодержащего гербицида 2,4 D // Архив патологии. – 1998. - №2. - С. 51-53.
7. Mason C.M., Dobard E., Kolls J., et al. Effect of alcohol on

bacterial translocation in rats // Alcohol. Clin. Exp. Res. - 1998. - Vol. 22, N8. - P. 1640-1545.

8. Правила лабораторной практики в Российской Федерации // Приказ Минздрава РФ от 19 июня 2003 г. № 267.
9. Новочадов В.В., Писарев В.Б. Эндотоксикоз: моделирование и органопатология. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. – 240 с.
10. Малахова М.Я. Метод оценки эндогенной интоксикации. – СПб, 1995. – 72 с.
- Мишнев О.Д., Щёголев А.И., Лысова Н.Л., Тинькова И.О. Печень и почки при эндотоксинемии. М.: Издательство РГМУ, 2003. – 212 с.
11. Князькин И.В., Кветной И.М., Зезюлин П.Н. и др. Нейроиммуноэндокринология мужской половой системы, плаценты и эндометрия – СПб.: Изд-во "Знание", 2007. – 192 с.
12. Боровская Т.Г., Голдберг В.Е., Щемерова Ю.А. и др. Влияние ингибиторов топоизомеразной активности на морфологические и функциональные показатели сперматогенеза крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005, приложение №1. – С. 26-31.
13. Hu X., Christian P.J., Thompson K.E., et al. Apoptosis induced in rats by 4-vinylcyclohexene diepoxide is associated with activation of the caspase cascades. // Biol. Reprod. – 2006. – Vol.65. – P. 87-93.
14. Papadopoulos A.D., Wardlaw S.L. Testosterone suppresses the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6 // Neuroimmunomodulation. – 2000. – Vol. 8, N1. – P. 39-44.

Structural and functional characteristics of testes were studied on chronic endotoxycosis modeling in rats. The disturbance of horizontal and vertical bonds in hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis were established. The atrophy of Leudig's cells with the moderate decrement of spermatogenesis reveal to be a quite characteristics for testes. This suppression of spermatogenesis was caused both direct LPS action and after cellular exhaustion as a result of secondary endogenous intoxicating.

### ИНДУКЦИЯ ФНО-ЗАВИСИМОГО АПОПТОЗА И ФОРМИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ТИРЕОИДНОЙ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ У КРЫС

С.А. Калашникова\*, В.В. Новочадов, А.Н. Горячев (Волгоград)

### INDUCTION OF TNF-DEPENDING APOPTOSIS AND FORMING A CHRONIC PATHOLOGY OF RAT'S LIVER DURING THE ENDOGENOUS INTOXICATION AND THYROID DYSFUNCTION

Kalashnikova S.A., Novochadov V.V., Goryachev A.N. (Vologograd)

Волгоградский государственный медицинский университет;  
\*Волгоградский научный центр РАМН.

В настоящее время распространенность эндокринных заболеваний достаточно высока и составляет 7,0 на 1000 человек. Особенность этой группы патологий в том, что имеющее место нарушение эндокринного баланса может служить не только самостоятельным заболеванием, но и предрасполагающим и утяжеляющим течение болезни фактором при неэндокринных болезнях. Наиболее яркий пример - это достаточно быстрое развитие синдрома полиорганной недостаточности у больных с различной эндокринной патологией, что в итоге приводит к летальному исходу.

С другой стороны, само развитие полиорганной недостаточности в условиях хронической эндогенной интоксикации может приводить к повреждению эндокринных желез вторичными токсинами, замыкая, таким образом, порочный круг. В обоих случаях - и при эндогенной интоксикации, и при эндокринопатиях неизбежным оказывается вовлечение печени в патогенез данных состояний. При хроническом эндотокси-

козе (ЭТ) это вовлечение проявляется ввиду того, что печень - непосредственная мишень для повреждения эндогенными токсинами (1, 2).

При эндокринопатиях печень играет роль не только органа, метаболизирующего гормоны и гормоноподобные вещества, но и органа-мишени гормонов. Реализуется это за счет большого количества рецепторов к гормонам, находящихся не только в гепатоцитах, но и в клетках Купфера и эндотелиоцитах сосудов и синусоидов.

С этих позиций весьма актуальным представляются исследования, посвященные вкладу эндокринной системы в морфофункциональные изменения в печени, которые формируются при различных патологических состояниях, в том числе и при хроническом ЭТ.

Целесообразность таких исследований заключается не только в выявлении морфофункциональных взаимосвязей между щитовидной железой и печенью в норме, но и в определении места эндокринной системы в повреждении печени при хроническом ЭТ.

Одним из актуальных примеров является изучение вза-

имедействия щитовидной железы и печени, для которых доказана высокая степень взаимосвязи как при заболеваниях щитовидной железы, так и для болезней печени. Однако данная связь определена только по биохимическим показателям, в то время как морфологические изменения остаются неизученными.

На сегодняшний день остаются нераскрытыми механизмы гибели гепатоцитов, среди которых наиболее вероятен путь ФНО-зависимого пути. Исследование данного механизма наиболее целесообразно с помощью иммуногистохимической верификации рецепторов TRAIL и caspase-3 (3). Выбор антигена TRAIL (TNF Receptor Apoptosis Induced Ligand) в качестве иммуногистохимического маркера обусловлен пусковой ролью этого рецептора в индукции апоптоза при взаимодействии с ФНО- $\alpha$ , количество которого повышается при хроническом ЭТ.

Использование caspase-3 (каспазы) в качестве маркера апоптоза обусловлено тем, что данный антиген является ферментом с нуклеазной активностью, степень экспрессии которого коррелирует с явлениями деградации нуклеиновых кислот в ядре и цитоплазме клеток. Следствием такой деградации являются технологические поломы в управленческом аппарате клетки, как отражение апоптической ее гибели.

С этих позиций актуальным представляется экспериментальное исследование морфофункциональных изменений в печени при хроническом ЭТ на фоне измененного эндокринного баланса тироидных гормонов.

Цель настоящего исследования установить закономерности изменений ткани печени во взаимосвязи с изменением уровня тироидных гормонов при хроническом ЭТ.

Материал и методы исследования. Работа была выполнена на 75 нелинейных белых крысах обоего пола массой 180 - 210 г. Выбор, содержание животных, моделирование патологических процессов и выведение крыс из опыта осуществляли на основе базисных нормативных документов МЗ РФ и рекомендациями ВОЗ (4).

При моделировании хронического ЭТ была использована классическая модель с преимущественным поражением печени основанная на комбинированном введении малых доз бактериального липополисахарида и тетрагидрометана (2).

Воспроизведение гипертиреоидного состояния при ХЭТ осуществлялось путем ежедневного перорального введения L-тироксина в дозировке 75 мг/кг. Моделирование гипотиреоидного состояния при хроническом ЭТ проводилось путем введения мерказолила в дозировке 15 мг/кг. Животных выводили на 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента путем передозировки нембутала.

Морфологическому исследованию во всех сериях экспериментов были подвергнуты ткани печени. С образцов тканей были получены гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой методике. Для выявления соединительной ткани использовали окраску по ван Гизон.

Полученные микропрепараты были описаны, с типичных из них - изготовлены микрофотограммы. Фотосъемка части препаратов проведена на микроскопе Micros (Германия) с фотокамерой Рихера (Япония).

Для выявления процессов апоптоза в ткани печени использовали моноклональные антитела (DakoCytomation, Дания) к антигенам caspase-3, и TRAIL, локализация и степень экспрессии которых отражают явления клеточной гибели в ткани печени.

Визуализацию проводили с помощью непрямого иммунопероксидазного метода с высокотемпературной и ферментной демаскировкой антигенов. Для достоверности полученных результатов применяли позитивные и негативные контроли антигенов, а так же негативные контроли антител.

Результаты исследования и их обсуждение. При исследовании тканей печени при хроническом ЭТ на сроке 30 сут. развивались изменения по типу хронического токсического поражения печени, характеризующегося повреждением пе-

ченочных клеток и развитием в конечном итоге гепатофиброза. Характерными были явления резко выраженной баллонной дистрофии. Наблюдались уплотнения перипортальных трактов за счет умеренно выраженного склероза, лимфоцитотическая инфильтрация новообразованной соединительной ткани.

Гепатоциты, расположенные центрлобулярно, были в состоянии вакуольной дистрофии, единичные из них - с явлениями кариопикноза и кариолизиса. Печеночные клетки по периферии дольки повреждались в меньшей степени. Наряду с этим отмечено поражение малых вен и венул в виде разрастания волокнистой соединительной ткани стенок, пролиферации эндотелия с явлениями капилляризации синусоидов. Стенка сосудов и пространства Диссе находились в состоянии умеренного отека.

На сроке 60 сут. также наблюдалось расширение портальных трактов и желчных капилляров, утолщение их стенок, в отдельных случаях - с желчными тромбами в просвете. Находящиеся здесь в виде скоплений макрофагальные клетки находились в состоянии гипертрофии, содержали в своей цитоплазме коричнево-бурые гранулы пигмента.

Вблизи триад часть гепатоцитов имела признаки зернистой и вакуольной дистрофии, такие клетки образовывали фокусы. Ядра гепатоцитов были в состоянии пикноза и частично лизированы.

На 90 сут. эксперимента при исследовании ткани печени было заметно нарушение структуры печеночной дольки с дискомплексацией баллонной структуры в отдельных ее участках. Триады были окружены достаточно развитой соединительной тканью, с нерезко выраженными явлениями лимфоцитотической инфильтрации. Отмечались расширения желчных капилляров с наличием желчных тромбов в их просветах. Междольковые перегородки были заметно расширены.

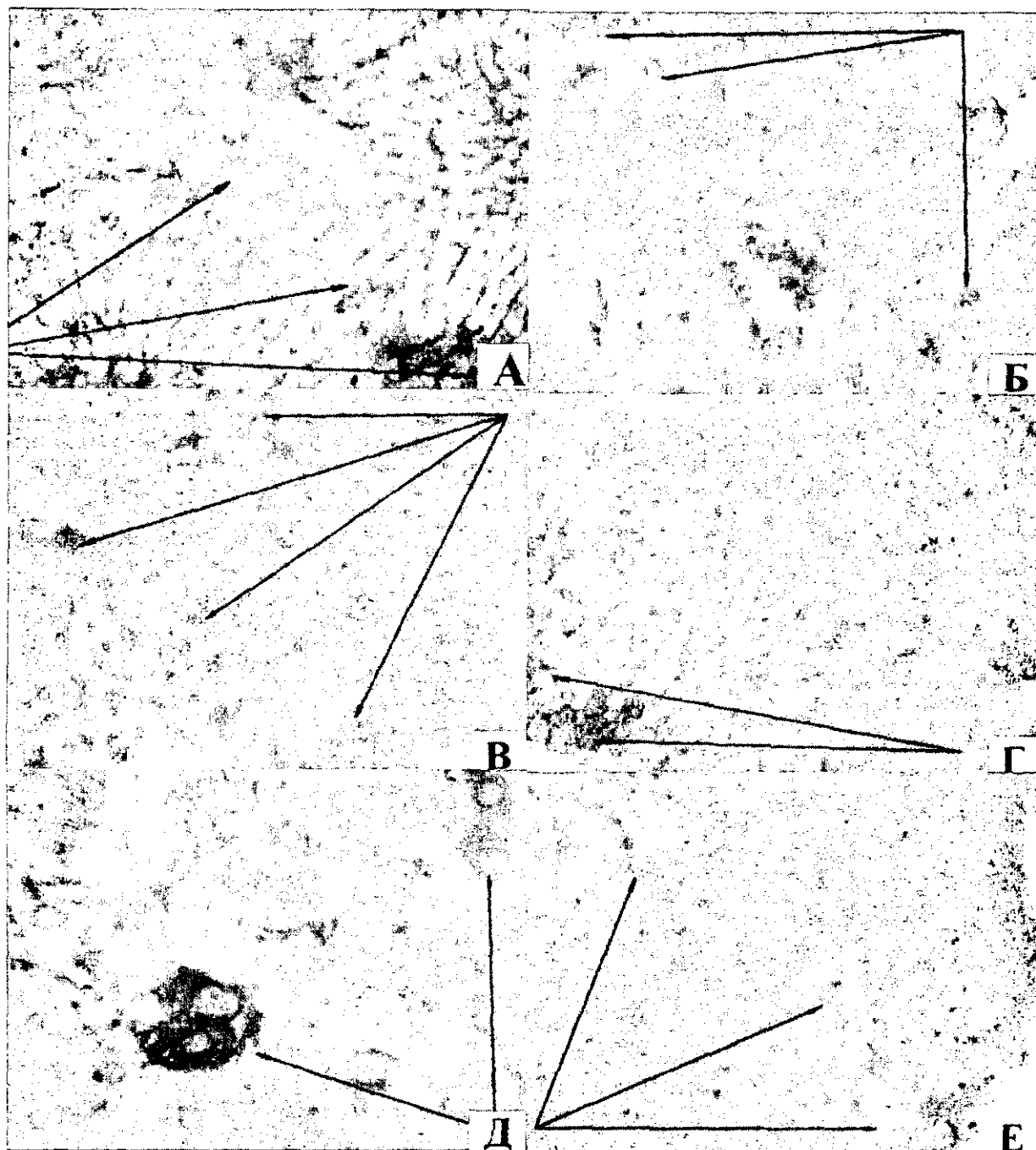
При исследовании ткани печени у животных с хроническим ЭТ на фоне гипертиреоза было выявлено более тяжелое течение по сравнению с хроническим ЭТ без тиреоидной дисрегуляции. Это выражалось в раннем развитии баллонной дистрофии, прогрессировании склеротических повреждений и возникновении дискомплексации баллонной структуры уже к 60-м суткам.

В то же время, при исследовании ткани печени животных с пониженной тиреоидной функцией на фоне хронического ЭТ определялось более легкое течение эндогенной интоксикации. Морфологически это проявлялось в возникновении зернистой дистрофии к 30-м суткам. На данном сроке не обнаруживались ни склеротические процессы в ткани, ни признаки гибели гепатоцитов. К 90-м суткам интоксикации определялись явления фиброза перипортальных областей, вакуолизация клеток, причем также наиболее выраженная в центрлобулярных областях.

При исследовании экспрессии TRAIL на 30-е сут ХЭТ определялось накопление данного антигена в клетках печени, причем по гистопографическому распределению наибольшее количество отмечалось в перипортальных зонах ацинусов. Аналогичная картина прослеживалась и на 60-е сут. с той лишь разницей, что на данном сроке интоксикации презентация TRAIL на мембранах клеток выявлялась не только в первой, но и во второй зонах ацинусов. К 90 сут хронического ЭТ экспрессия TRAIL верифицировалась на всем портальном протяжении (рис. 1а).

При исследовании ткани печени у животных с гипотиреозом на фоне хронического ЭТ на 30-е сут эксперимента в клетках иммуногистохимически не обнаруживалась TRAIL-позитивные клетки. Иммуногистохимические клетки выявлялись только к 60-х сут интоксикации в виде мелких очаговых скоплений рассеянно по всем зонам ацинусов без какой-либо структурной ориентации. К 90-м сут наблюдались скопление клеток с представленным на мембране TRAIL преимущественно в перипортальных зонах (рис. 1б).

При изучении гистопографического распределения рецептора к ФНО- $\alpha$  при хроническом ЭТ на фоне гипертире-



**Рис. 1.** А - Печень при хроническом ЭТ, 90 сут. Иммунопероксидазный метод. Антитела к TRAIL. Ув. 7x10. Б - Гипотиреоз на фоне хронического ЭТ. Иммунопероксидазный метод. Антитела к TRAIL. Ув. 7x10. В - Гипертиреоз на фоне хронического ЭТ, 60 сут. Иммунопероксидазный метод. Антитела к TRAIL. Ув. 7x10. Г - Печень при хроническом ЭТ, 60 сут. Иммунопероксидазный метод. Антитела к caspase-3. Ув. 7x10. Д - Гипотиреоз на фоне хронического ЭТ, 60 сут. Иммунопероксидазный метод. Антитела к caspase-3. Ув. 7x40. Е - Гипертиреоз на фоне хронического ЭТ, 60 сут. Иммунопероксидазный метод. Антитела к caspase-3. Ув. 7x10

оза определялись скопления клеток, экспрессирующих TRAIL по всем зонам ацинусов уже к 30-м сут. На дальнейших сроках происходило увеличение количества клеток, вовлеченных в презентирование антигена на поверхности клеток, вплоть до верификации TRAIL-позитивных клеток во всех зонах ацинусов (рис. 1в).

При изучении экспрессии каспазы у животных с хроническим ЭТ в ткани печени обнаруживалась противоположная тенденция. На 30-е сут. определялись единичные каспаза-позитивные клетки в области центральных вен. К 60-м сут. клетки, экспрессирующие каспазу, обнаруживались не только в третьих, но и во вторых зонах ацинусов, демонстрируя

тенденцию к распространению в центрo-портальном направлении (рис. 1г). Итоговым завершением этого процесса явилось вовлечение подавляющего количества гепатоцитов в экспрессию каспазы к 90-м сут. хронической эндогенной интоксикации.

При исследовании ткани печени у животных с гипертиреозом на фоне ХЭТ указанная тенденция сохранялась, будучи более выраженной. Это касалось накопления каспазы в клетках околоцентральных зон уже на 30-е сут. и прогрессирования данного процесса до перипортальных областей к 90-м сут. (рис. 1е).

В противоположность этому, животные с гипотиреозом



на фоне хронического ЭТ характеризовались низкой экспрессимостью caspase-3 в гепатоцитах на всех сроках эксперимента (рис. 1д).

Таким образом, на основе проведенного исследования можно сделать вывод о том, что при хроническом ЭТ происходит повреждение печени в виде прогрессирующего гепатофиброза. Отличительной особенностью повреждения является тенденция, характеризующаяся постепенным вовлечением в патологический процесс клеток по направлению от портальных триад к центральной вене. Действие тиреоидной дисрегуляции проявляется в менее тяжелой степени течения хронического ЭТ при гипотиреоидном состоянии и более тяжелой - при гипертиреозе.

При анализе ФНО-зависимого апоптоза обнаружено, что действие эндогенной интоксикации проявляется в повышении экспрессии TRAIL в клетках печени также в porto-центральной области. Указанный факт можно интерпретировать, как индукция программируемой гибели клеток в перипортальных областях, как наиболее близко расположенных

к источнику эндогенной интоксикации. В то же время накопление в клетках caspase-3 характеризуется первоначальным поражением околоцентральных областей. Степень экспрессирования указанных антигенов также зависит от тиреоидного состояния организма. Более выраженная экспрессия проявляется при гипертиреозе, в то время как гипотиреоз проявляется более легким течением.

**Примечания:**

1. Мишнев О.Д., Щеголев А.И. Печень и почки при эндотоксикозе. М., 2003.
2. Новочадов В.В., Писарев В.Б. Эндотоксикоз: Моделирование и органопатология. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. - 240 с.
3. Белушкина Н.Н., Северин СЕ. Молекулярные основы патологии апоптоза. Архив патологии, 2001. - т.63. - №1. - С.51 - 60.
4. Zutphen L.F., Baumann V., Beynen A.C. Principles of laboratory animal science. Amsterdam: Elsevier, 1993. 389 p.

## ТИПЫ ВЕТВЛЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНЫХ И ВЕНОЗНЫХ СОСУДОВ ПОЧКИ

Э.С. Кафаров, Ф.Р. Асфандияров, М.Н. Тризно (Астрахань)

## TYPES OF BRANCHES OF ARTERIAL AND VENOUS KIDNEY VESSELS

Kafarov E.S., Asfandiyarov F.R., Trizno M.N. (Astrakhan)

*Кафедра анатомии человека (зав. кафедрой - профессор Р.И. Асфандияров) ГОУ ВПО "Астраханская государственная медицинская академия".*

Сосудистой системе почек давно уделяется большое внимание, что вызвано запросами клинической медицины и морфологических, фундаментальных исследований. Особо пристального изучения заслуживают варианты и типы ветвления сосудов почек, а также характер их гемодинамики (1), что имеет определяющее значение не только в организации питания органа, участия его в обмене веществ и выполнения им специфических функций, но и в развитии различных патологических состояний, к которым, в частности, относятся "застойная почка", вазоренальная гипертензия, а также повреждения органа с возникновением кровотечения (2). При этом большую роль играют сведения о вариантах внутриорганной архитектоники кровеносных сосудов почки (3).

В литературе недостаточно полно описаны типы ветвления и слияния вне- и внутриорганов артерий и вен, а также их взаимоотношений с чашечками и лоханками (4). Практически отсутствуют сведения о гемодинамических процессах, происходящих в почках при различных типах ветвления, что представляет определенный интерес не только для морфологов, но и для клиницистов. Все это определяет необходимость дальнейших анатомических исследований с использованием современных методов, результаты которых могли бы уточнить типы ветвления и слияния внутриорганов кровеносных сосудов почки, топографию сосудистых ветвей.

Целью настоящего исследования явилось изучение типов ветвления магистральных ветвей почечных артерий и вен.

Материал и методы исследования. Нами исследованы 88 препаратов почек людей, погибших от заболеваний, не связанных с патологией почек. Использовались методы анатомического препарирования, изготовления комплексных полихромных коррозионных препаратов сосудов почек, почечных лоханок и чашечек. Данные морфометрии обрабатывались методами вариационной статистики на персональном компьютере по программам "Excel" (Ver.10.2701) и "Statwin" (Ver.5.1).

Результаты исследования и их обсуждение. Как показал анализ собственных данных, выявлена выраженная индивидуальная изменчивость в количестве ветвей почечных артерий и вен, типах ветвления и распределении артерий и вен в паренхиме почки.

По нашим данным, в 15,9% случаев верхнеполюсная и нижнеполюсная артерии имели рассыпный тип ветвления, верхнеполюсная и нижнеполюсная вены имели также рассыпной тип слияния, повторяя ход основных ветвей почечных артерий (рис. 1). В 11,37% случаев вентральная и дорсальная ветви почечной артерии имели рассыпной тип ветвления, в венах верхнеполюсная и нижнеполюсная ветви имели рассыпной тип слияния. В 6,82% случаев вентральная, дорсальная и нижнеполюсная артерии имели рассыпной тип ветвления, вентральная, дорсальная и нижнеполюсная вены повторяли ход артериальных ветвей, имея рассыпной тип слияния. В 6,82% случаев вентральная ветвь почечной артерии имела рассыпной тип ветвления, дорсальная - магистральный тип. При этом верхнеполюсная и нижнеполюсная вены имели рассыпной тип слияния. В 6,82% случаев верхнеполюсная и нижнеполюсная ветви почечной артерии имели рассыпной тип ветвления, вентральная и дорсальная вены имели рассыпной тип слияния. В 6,82% случаев вентральная и дорсальная ветви почечной артерии имели магистральный тип ветвления, верхнеполюсная и нижнеполюсная вены имели рассыпной тип слияния. В 4,55% случаев вентральная и дорсальная ветви почечной артерии имели рассыпной тип ветвления, при этом вены повторяли ход основных артериальных ветвей, имея также рассыпной тип слияния. В 4,55% случаев верхнеполюсная и нижнеполюсная ветви почечной артерии имели магистральный тип ветвления, вентральная и дорсальная вены имели рассыпной тип слияния. В 4,55% случаев вентральная и дорсальная ветви почечной артерии имели магистральный тип ветвления, при этом вентральные (верхне- и нижнеполюсные) вены имели рассыпной тип слияния, а дорсальная центральная магистральный тип. В 4,55% верхнеполюсная ветвь почечной артерии имела магистральный тип ветвления, а центральная и нижнеполюсная ветви - рассыпной тип, при этом верхнеполюсная и нижнеполюсная вены имели рассыпной тип слияния. В 2,28% случаев вентральная ветвь почеч-

# **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕМЕННИКОВ У КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОТОКСИКОЗЕ**

С.А. Калашникова<sup>1</sup>, В.В. Новочадов<sup>2</sup> (Волгоград)

## **MORPHOFUNCTIONAL PECULIARITIES OF RAT'S TESTES IN CHRONIC ENDOTOXICOSIS**

Kalashnikova S.A., Novochadov V.V. (Volgograd)

Волгоградский научный центр РАМН<sup>1</sup>; кафедра патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета<sup>2</sup>.

Современные демографические тенденции в России привели к настолько серьезной обеспокоенности политиков и организаторов здравоохранения, что мероприятия по сохранению и увеличению рождаемости возведены в ранг национальной политики. Ткани половых желез, характеризующиеся высоким уровнем пролиферации, являются одними из основных мишеней действия токсических соединений (1 - 4). Морфологические и цитогенетические изменения, наблюдаемые в мужских половых железах лабораторных животных при введении различных токсикантов, описаны достаточно подробно (5 - 7). В то же время малоизученными являются вопросы о роли эндогенных токсических соединений, циркулирующих в кровеносном русле и оказывающих прямое и опосредованное повреждающее действие на семенники, что и обусловило актуальность нашего исследования.

**Цель данного исследования** – выявление структурно-функциональных нарушений в семенниках крыс при хроническом эндотоксикозе (ЭТ).

**Материал и методы исследования.** При выполнении настоящего исследования безусловным был принцип соблюдения всех пунктов нормативного документа "Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных" (8). Протокол эксперимента этическим комитетом (решение № 37-2006). В опыте использовали 36 нелинейных крыс-самцов массой 300±18 г. Для моделирования хронического ЭТ использовали классическую модель с преимущественным поражением печени: многократное введение (5 раз в неделю) ЛПС S. typhimurium (Sigma, USA) в дозе 0,2 мг/кг в сочетании с тетрахлорметаном (ТХМ) по 0,5 мл/кг массы тела (9). Изменения оценивались в трех временных интервалах (30-е, 60-е и 90-е сут.). Контролем служили интактные крысы. Выведение из организма токсинов проводили с использованием нембутала (100 мг/кг массы тела).

Определение концентрации плазменного фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина и тестостерона проводилось в сыворотке крови методом ИФА с использованием системы Stat Fax 2100/2600 (AWARENESS Technology, USA) наборами тест-систем "Вектор-Бест" (СПб, Россия).

Хроническую эндогенную интоксикацию верифицировали по увеличению содержания в плазме веществ средней молекулярной массы их олигопептидных фракций, концентрации МДА, снижению активности ацилазы печени и почек (10). Развитие хронического ЭТ подтверждено наличием характерных патоморфологических изменений в органах-мишенях: печени (уменьшением объемной доли гепатоцитов, увеличением соединительной ткани, размера ядер звездчатых ретикулоцитов) и почках (уменьшением объемной доли ткани интерстиция, уменьшением мочевого пространства, каналь-

цевого индекса) (11).

Для проведения морфологического исследования семенники фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (рН 7,4). Серийные срезы толщиной 5 - 6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При морфометрии определяли следующие параметры: диаметр семенных канальцев, индекс сперматогенеза, объемную долю сперматогенного эпителия, внутриканальцевых просветов, интерстициальной ткани.

Значимость полученных данных оценивали по t-критерию Стьюдента и считали значимыми при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводился непосредственно из общей матрицы данных EXCEL 7.0 (Microsoft, USA) с привлечением возможности программ STATGRAPH 5.1 (Microsoft, USA).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Изучение мужских половых желез осуществлялось с позиции рассмотрения семенников как эндокринных органов, гормоны и метаболиты которых, наряду с андрогенным, оказывают значительный и разносторонний метаболический эффект.

При гистологическом исследовании ткань семенников животных интактной группы была представлена поперечными и тангенциальными срезами семенных канальцев, разделенных небольшим количеством соединительной ткани. Интерстициальные клетки семенника интактных животных были представлены небольшими скоплениями функционально активных клеток Лейдига, которые вместе с единичными капиллярами микроциркуляторного русла локализовались в соединительной ткани между семенными канатиками. Эпизодично встречались участки с единично расположенными в интерстиции гландулоцитами. Кровенаполнение органа умеренное. Стенки канальцев были образованы многочисленными клетками, находящимися на разных стадиях сперматогенеза. Расположение стадий сперматогенеза по окружности канальца было вариативным. Стенка семенного канальца окружена базальной мембраной и небольшим количеством рыхлой соединительной ткани (рис. 1а, б).

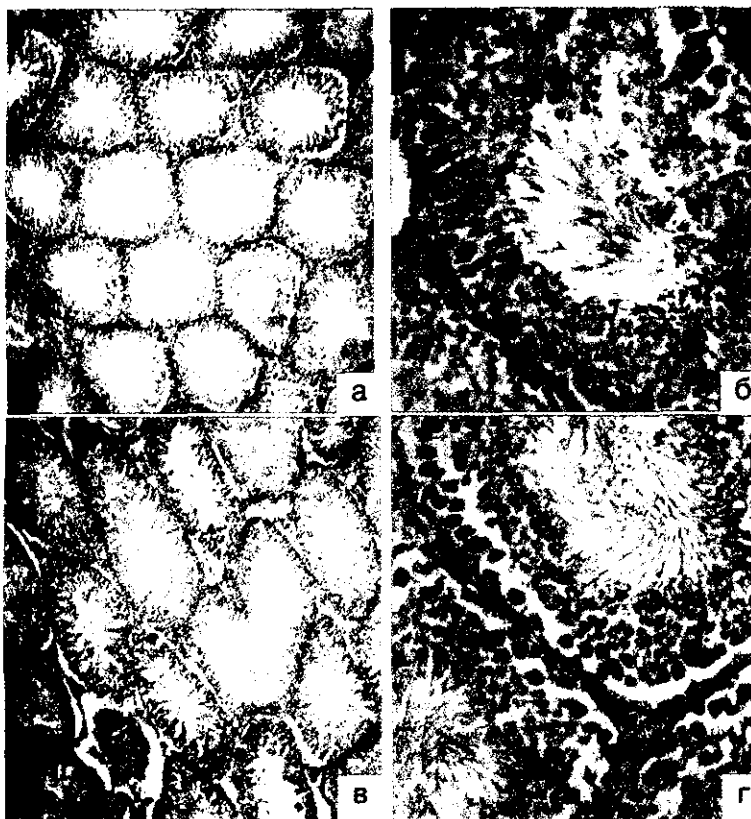
На 30-е сутки хронического ЭТ были выявлены изменения инкреторного аппарата мужских половых желез. Отмечено увеличение объема клеток интерстициальной ткани в межканальцевых пространствах за счет гиперплазии гландулоцитов и относительного количества клеток Лейдига, приходящихся на один семенной каналец. Гландулоциты располагались в междуканальцевых пространствах островками по 20 - 30 клеток. При этом качественно они в большинстве своем соответствовали функционально активным клеткам, аналогичным таковым у интактных самцов. Ядра клеток сферической формы, содержали одно или несколько ядрышек, цитоплазма вакуолизирована (рис. 1в). Сперматогенный эпителий без явных признаков дегенеративных изменений, сперматогенез – сохранен, целостность базальных мембран канальцев была не нарушена, что согласуется с литературными данными, по которым при токсическом воздействии нарушения затрагивают преимущественно монопродукующие клетки, в то время как гермативный эпителий повреждает-

Таблица 1

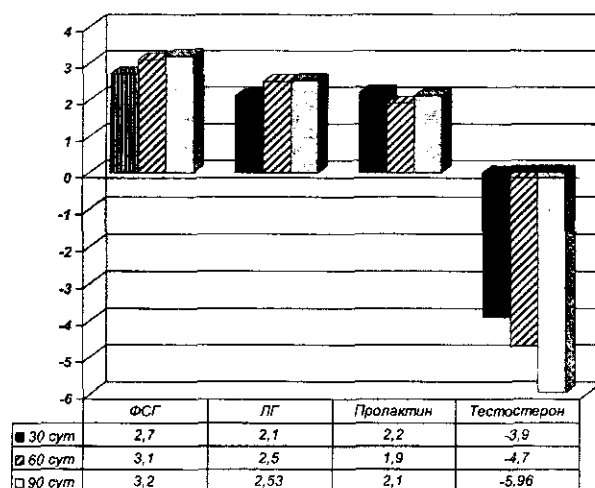
**Морфометрические показатели семенников крыс при хроническом эндотоксикозе (M±m)**

Показатели	Интактные животные	Сроки эксперимента		
		30 сут.	60 сут.	90 сут.
Диаметр семенных канальцев	218,31±3,71	210,13±3,19*	215,67±4,27*	220,73±4,80**
Индекс сперматогенеза	3,35±0,09	3,10±0,02	2,92±0,04**	1,95±0,02**
Объемная доля сперматогенного эпителия, %	1,61±0,91	74,22±1,19*	73,88±1,21	71,69±1,13*
Объемная доля внутриканальцевых просветов, %	8,71±0,34	15,99±0,91*	17,11±0,17*	17,29±0,13
Объемная доля интерстициальной ткани, %	9,68±0,90	9,79±0,93	9,01±0,21*	11,02±0,13**

Примечание: \* $P < 0,05$  по сравнению с интактными крысами; \*\* $P < 0,05$  по сравнению с предыдущим сроком.



**Рис. 1.** Семенники крыс при хроническом эндотоксикозе с преимущественным поражением печени. А - интактные животные: функционально активные клетки Лейдига. Ув.  $\times 100$ . Б - то же, Ув.  $\times 400$ . В - семенники на 60-е сутки хронического ЭТ: появление канальцев со слущенным эпителием. Ув.  $\times 100$ ; Г - 90-е сутки: уменьшение количества сперматоцитов, отсутствие зрелых сперматозоидов. Ув.  $\times 400$ . Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 2.** Гормональный профиль гипофизарно-гонадной оси сыворотки крови крыс-самцов при хроническом ЭТ. Обобщенные уровни гормонов, за единицу принято значение показателя в альтернативной группе животных.

ся в меньшей степени (12).

В динамике эксперимента выявлено большее число канальцев, не содержавших зрелых сперматозоидов, появление канальцев со слущенным эпителием к 90-м суткам эн-

догенной интоксикации. Кроме этого уменьшилось количество светлых (делящихся) сперматогоний, некоторое количество сперматоцитов имели пикнотические ядра (рис. 1г).

При проведении морфометрического исследования наибольшие изменения при хроническом экспериментальном ЭТ касались нарушения сперматогенеза (табл. 1).

Так, к 60-м суткам ЭТ индекс сперматогенеза снизился в 1,15 раза, а к 90-м суткам – в 1,72 раза по сравнению с контрольными показателями ( $p < 0,05$ ). Объемная доля сперматогенного эпителия практически не отличалась от значений интактных крыс в обеих группах с экспериментальным ЭТ. Незначительные изменения зарегистрированы и при измерении объемной доли внутриканальцевых просветов: к 90-м суткам хронического ЭТ данный показатель был меньше, чем в контрольной группе, в 1,08 раза. В то же время объемная доля интерстициального эпителия статистически достоверно увеличивалась в течение всего срока эксперимента, и к 90-м суткам хронической эндогенной интоксикации превысила исходные значения контрольной группы в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ).

Низкие фертильные свойства сперматозоидов, выявляемые на протяжении практически всех сроков интоксикации, по мнению ряда авторов являются следствием повреждающего действия препаратов как на постмейотические, так и на делящиеся клетки сперматогенной ткани (13, 14).

Данные, полученные при изучении гормонов гипофизарно-гонадной системы (ГГС) в сыворотке крови животных, свидетельствовали о вовлеченности данной оси в патологический процесс при хроническом ЭТ (рис. 2). На 30-е сутки эндогенной интоксикации уровень ФСГ увеличился в 2,7 раза, ЛГ – в 2,3 раза, а пролактин – в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ). На 60-е сутки экспериментального ЭТ отмечено дальнейшее повышение уровня гипофизарных гормонов в периферической крови самцов.

К 90-м суткам эксперимента содержание ФСГ в 3,2 раза превышало содержание данного гормона у животных контрольной группы, ЛГ – в 2,5 раза, пролактин – в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ). Несмотря на повышение уровня центральных гормонов, содержание тестостерона в сыворотке крови самцов резко уменьшалось, на 30-е сутки эксперимента уровень тестостерона снизился в 3,9 раза, на 60-е сутки – в 4,7 раза. Максимальное падение уровня тестостерона зарегистрировано на 90-е сутки экспериментального ЭТ, его содержание было в 5,9 раз меньше, чем у самцов контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа установлено, что уровень тестостерона в крови интактных крыс имел сильную отрицательную связь с ФСГ ( $r = -0,91$ ), в то время как с ЛГ и пролактином взаимозависимость была умеренной ( $r = -0,76$  и  $r = -0,69$  соответственно). На 30-е сутки хронического произошло резкое ослабление связей со всеми гипофизарными гормонами, которые были максимально слабыми на 60-е сутки патологического процесса, что свидетельствовало о произошедшем разобщении вертикали межгипофизарных взаимоотношений. К 90-м суткам эндогенной интоксикации были сформированы сильная отрицательная связь ФСГ – тестостерон ( $r = -0,98$ ) и сильная положительная связь ЛГ – тестостерон ( $r = 0,97$ ), являющаяся подтверждением вновь сформировавшейся системы с патологической гормональной регуляцией. Зарегистрированное при хронической эндогенной интоксикации снижение выработки тестостерона не противоречит литературным данным, и является следствием супрессорного действия, оказываемого бактериальным ЛПС на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось (15).

Таким образом, мужские половые железы представляют собой довольно сложный в морфофункциональном отно-