



Особенности формирования неспецифических патоморфологических изменений в ткани печени при опухолевых процессах (экспериментальное исследование)

Татьяна Игоревна СУББОТИНА ✉ , Павел Александрович ПИТИН 

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет»,
Медицинский институт
300012, Российская Федерация, г. Тула, ул. Болдина, 128
✉ mbd2@rambler.ru

Аннотация. Проведение исследования обусловлено увеличением неспецифических осложнений при онкологических заболеваниях. *Целью работы* явилось изучение в эксперименте особенностей формирования неспецифических патоморфологических изменений в ткани печени при опухолевых процессах. *Задачи исследования:* на опухолевой линии мышей моделировать токсический гепатит; изучить влияние опухолевого процесса на патоморфологические изменения, в печени при ее токсическом поражении; изучить влияние опухоли на патоморфологические изменения в печени при применении метотрексата; провести сравнительный анализ результатов и выявить особенности формирования неспецифических изменений в ткани печени. *Материалы и методы исследования.* Исследование проводилось на мышах линии Balb/c. Работа осуществлялась по рекомендациям, изложенным МЗ СССР за № 755 от 12 августа 1977 г., и Хельсинской декларации. Сформированы контрольная группа, группа сравнения и экспериментальная группа. В группах сравнения животным внутрибрюшинно вводились четыреххлористый углерод 0,1 мл 40 % раствора и метотрексат в дозировке 0,2 мг. В экспериментальную группу включены животные со сформировавшимися злокачественными опухолями. *Основные результаты.* Патоморфологические изменения свидетельствуют о прогрессировании неспецифических некробиотических, холестатических, воспалительных и микроциркуляторных процессов под влиянием гепатотропного агента. При применении цитостатиков прогрессировали некробиотические, холестатические и микроциркуляторные изменения без клеточной реакции. *Заключение.* Выявленные патоморфологические особенности в ткани печени свидетельствуют о патогенетическом значении токсического поражения печени, ведущему к прогрессированию печеночной недостаточности при опухолевых процессах.

Ключевые слова: токсический гепатит; патоморфологические изменения печени; метотрексат; опухоли; четыреххлористый углерод

Для цитирования: Субботина Т.И., Питин П.А. Особенности формирования неспецифических патоморфологических изменений в ткани печени при опухолевых процессах (экспериментальное исследование). Тамбовский медицинский журнал. 2022;4(3):33-40. DOI [10.20310/2782-5019-2022-4-3-33-40](https://doi.org/10.20310/2782-5019-2022-4-3-33-40)

Formation features of nonspecific pathomorphological changes in liver tissue during tumor processes (experimental study)

Tatiana I. SUBBOTINA , Pavel A. PITIN 

Tula State University, Medical Institute
128 Boldina St., Tula 300012, Russian Federation
✉ mbd2@rambler.ru

Abstract. The study is due to an increase in nonspecific complications in oncological diseases. *The research purpose* is to study in experiment the features of the formation of nonspecific pathomorphological changes in liver tissue during tumor processes. *Research objectives:* to simulate toxic hepatitis on the tumor line of mice, to study the effect of the tumor process on pathomorphological changes in the liver with its toxic lesion, to study the effect of a tumor on pathomorphological changes in the liver when using methotrexate, to conduct a comparative analysis of the results and identify the features of the formation of nonspecific changes in liver tissue. *Materials and methods.* We conduct the study on mice of the Balb/c line. The work was carried out according to the recommendations set out by the Ministry of Health of the USSR no. 755 of August 12, 1977 and the Helsinki Declaration. We form a control group, a comparison group and an experimental group. In the comparison groups, carbon tetrachloride 0.1 ml of 40 % solution and methotrexate at a dosage of 0.2 mg were administered intraperitoneally to animals. The experimental group included animals with formed malignant tumors. *Main results.* Pathomorphological changes indicate the progression of nonspecific necrobiotic, cholestatic, inflammatory and microcirculatory processes under the influence of a hepatotropic agent. When using cytostatics, necrobiotic, cholestatic and microcirculatory changes progressed without a cellular reaction. *Conclusion.* The revealed pathomorphological features in the liver tissue indicate the pathogenetic significance of toxic liver damage leading to the progression of liver failure in tumor processes.

Keywords: toxic hepatitis; pathomorphological changes of the liver; methotrexate; tumors; carbon tetrachloride

For citation: Subbotina T.I., Pitin P.A. Formation features of nonspecific pathomorphological changes in liver tissue during tumor processes (experimental study). *Tambovskiy meditsinskiy zhurnal = Tambov Medical Journal*. 2022;4(3):33-40. (In Russian). DOI [10.20310/2782-5019-2022-4-3-33-40](https://doi.org/10.20310/2782-5019-2022-4-3-33-40)

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, во всем мире наблюдается устойчивая тенденция роста новых случаев злокачественных новообразований, а смертность от злокачественных новообразований на сегодня находится на втором месте после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ежегодно в России диагностируются более 500 тыс. новых случаев онкологических заболеваний¹ [1].

Возрастает количество осложнений, связанных с развитием опухолевого процесса, которые ведут к летальному исходу. Осложнения при опухолевых процессах зависят как от гистопатологической принадлежности опухоли, так и от проводимой цитотоксической и лучевой терапии [2; 3].

В связи с широким применением в составе комплексного лечения опухолевого процесса химиотерапии возрастает риск формирования осложнений, обусловленных гепатотоксичным и нефротоксичным действием. Механизм повреждения печени при применении химиотерапевтических препаратов требует детального изучения [4].

¹ GLOBCAN 2012. URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (accessed 14.08.2022).

Среди механизмов патогенного действия химиопрепаратов на печень особое значение имеют нарушения цитостатического характера, связанных с формированием процессов перекисного окисления липидов. Установлено, что поражение печени на фоне оксидативного стресса активизирует процессы апоптоза и некроза [5].

Одной из причин развития токсических поражений печени считается использование кроме противоопухолевой терапии ряда лекарственных препаратов, направленных на коррекцию осложнений и сопутствующих заболеваний, таких как нестероидные противовоспалительные, противосудорожные и другие препараты, что повышает риск лекарственных взаимодействий.

Существует более 290 лекарственных препаратов и 40 групп химических соединений, приводящих к токсическим поражениям печени. Основным звеном патогенеза являются либо цитотоксические реакции или холестатические явления, из чего вытекают принципы патогенетической терапии [6–8]. В ходе клинических исследований было доказано, что на функционирование печени влияют: режим химиотерапии, локализация опухолевого процесса и наличие факторов риска. Наличие двух и более факторов риска является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении развития токсического поражения печени [9]. Перспективными являются разработка профилактики, диагностики, мониторинга побочных эффектов при терапии метотрексатом, а также уменьшения токсического действия на организм цитостатиков [9; 10]. В связи с чем является актуальным экспериментальное исследование особенностей формирования неспецифических патоморфологических изменений в ткани печени при опухолевых процессах.

Цель исследования: в эксперименте на животных изучить особенности формирования патоморфологических изменений в ткани печени при опухолевых процессах в сочетании с токсическим гепатитом.

Задачи исследования:

– на опухолевой линии мышей моделировать токсический гепатит;

– изучить влияние опухолевого процесса на патоморфологические изменения в печени при ее токсическом поражении;

– изучить влияние опухоли на патоморфологические изменения в печени при применении метотрексата;

– провести сравнительный анализ полученных результатов и выявить особенности формирования неспецифических патоморфологических изменений в ткани печени.

Научная новизна заключается в том, что впервые в эксперименте на животных изучены закономерности формирования патоморфологических изменений в ткани печени при опухолевых процессах в сочетании с токсическим поражением печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на половозрелых мышцах линии Balb/c. Работа с лабораторными животными осуществлялась в соответствии с рекомендациями, изложенными МЗ СССР за № 755 от 12 августа 1977 г., а также Хельсинской декларации. Животные выводились из эксперимента путем внутрибрюшинного введения тиопентала натрия в дозировке 20 мг. Контрольная группа мышей содержалась в стандартных условиях вивария и не подвергалась патологическим воздействиям. Группа сравнения была сформирована из животных с экспериментальным токсическим гепатитом, который моделировался путем внутрибрюшинного введения четыреххлористого углерода 0,1 мл 40 % раствора. Группа сравнения была представлена животными, которым вводился метотрексат в дозировке 0,2 мг внутрибрюшинно. В основной группе были задействованы животные, у которых сформировались злокачественные опухоли и которым также вводился четыреххлористый углерод и метотрексат. Патоморфологические исследования ткани печени и опухолей осуществлялись по стандартной методике на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Микроскопические исследования выполнены на микроскопе Levenhuk 400T при увеличении x100 совместно с камерой Levenhuk M500 BASE.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании проведенных исследований установлено, что в контрольной группе животных патологические изменения в ткани печени отсутствовали. Дольковая структура печени сохранена, некротические и некробиотические изменения отсутствуют. Морфологическое строение печени в контрольной группе животных показано на рис. 1.

В группе сравнения у животных с токсическим поражением печени в ткани печени было выявлено формирование необратимых дистрофических и некробиотических изменений, которые характеризовались нарушением дольковой структуры, формированием очагов централобулярных некрозов с полиморфно клеточной инфильтрацией. Гистологическое строение печени представлено на рис. 2.

В группе сравнения у животных после введения четыреххлористого углерода с метотрексатом, установлено, что дольковая структура печени не нарушена, наблюдается дисконфлексация гепатоцитов. Наблюдается формирование белковой дистрофии. Синусоиды неравномерно расширены, полнокровны, имеют место формирование централобулярно-

го холестаза. Патоморфологические изменения в печени представлены на рис. 3.

В основной экспериментальной группе были задействованы мыши, у которых сформировались злокачественные опухоли. Гистологическая структура опухолевых узлов была представлена атипичными полиморфными клетками, образующими железистые структуры с образованием фолликулов с коллоидным содержимым без признаков распада и по гистопренатности железистой карциноме. Гистологическая структура опухолевого узла представлена на рис. 4.

У животных со сформировавшейся опухолью, но без введения четыреххлористого углерода и метотрексата изменения в ткани печени характеризовались формированием очагового внутрипеченочного холестаза, нарушением микроциркуляции, о чем свидетельствуют неравномерно расширенные синусоиды и дисконфлексация гепатоцитов. Типичным было формирование очаговых лимфоцитарно-макрофагальных инфильтратов, свидетельствующих об аутоиммунных механизмах повреждения паренхимы печени. Гистологическая структура ткани печени представлена на рис. 5.

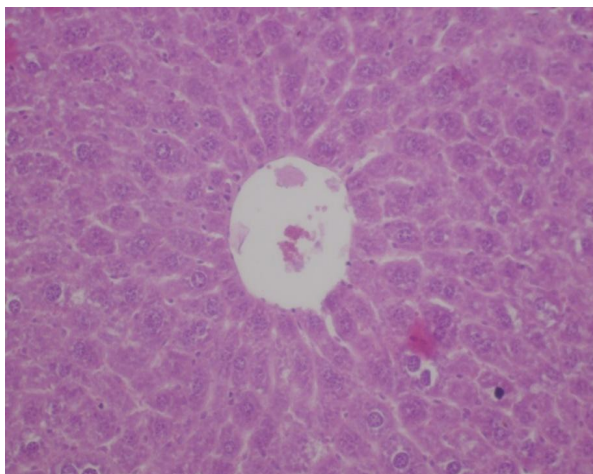


Рис. 1. Контрольная группа. Ткань печени без патологических изменений.
Гематоксилин и эозин, x100
Fig. 1. Control group. Liver tissue without pathological changes.
Hematoxylin and eosin, x100

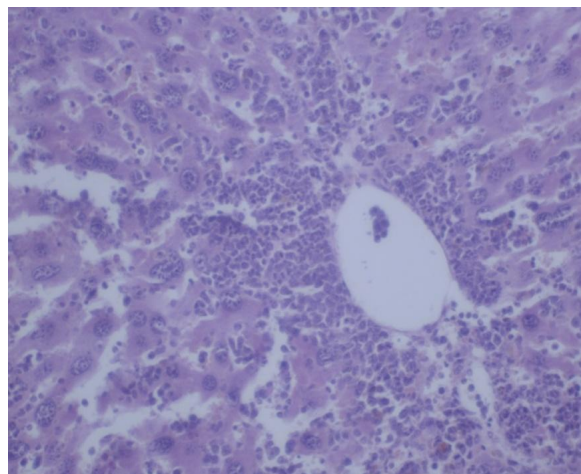


Рис. 2. Группа сравнения. Патоморфологические изменения в ткани печени после введения четыреххлористого углерода.
Гематоксилин и эозин, x100
Fig. 2. Comparison group. Pathomorphological changes in liver tissue after administration of carbon tetrachloride.
Hematoxylin and eosin, x100

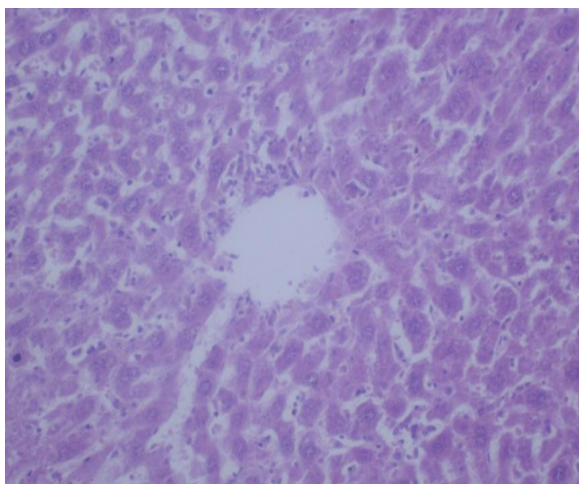


Рис. 3. Группа сравнения. Гистологическая структура ткани печени при токсическом поражении совместно с метотрексатом.

Гематоксилин и эозин, x100

Fig. 3. Comparison group. Histological structure of liver tissue in toxic lesions with methotrexate.

Hematoxylin and eosin, x100

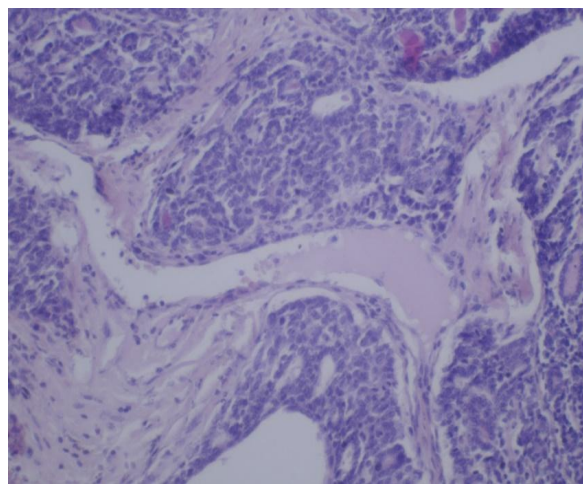


Рис. 4. Экспериментальная группа. Железистая аденокарцинома. Гематоксилин и эозин, x100

Fig. 4. Experimental group. Glandular adenocarcinoma. Hematoxylin and eosin, x100

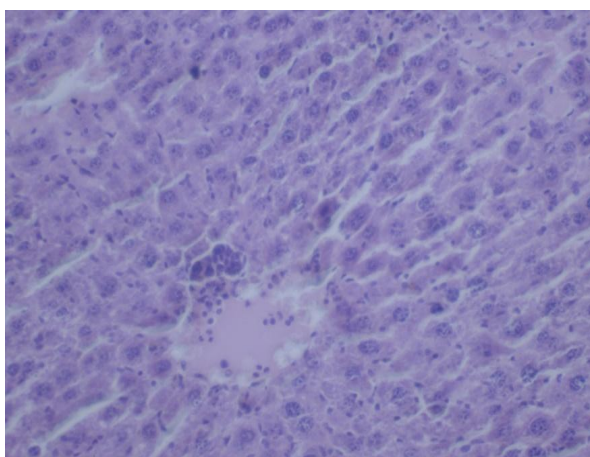


Рис. 5. Гистологическая структура ткани печени.

Холестаз, дискомплексация гепатоцитов, центробулярные лимфоцитарно-макрофагальные инфильтраты. Гематоксилин и эозин, x100

Fig. 5. Histological structure of liver tissue.

Cholestasis, hepatocyte discomplexation, centrolobular lymphocyte-macrophage infiltrates. Hematoxylin and eosin, x100

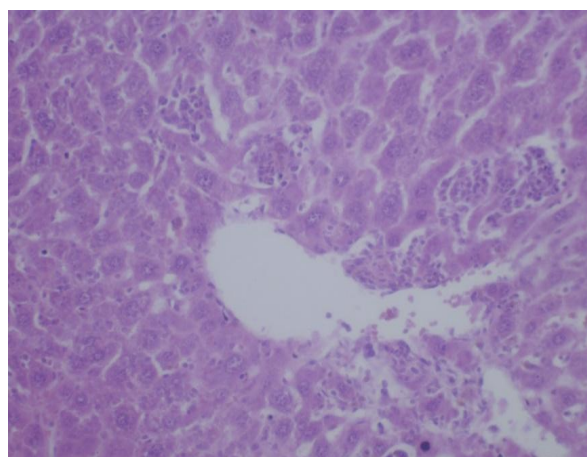


Рис. 6. Экспериментальная группа.

Гистологическая структура ткани печени, центробулярные и перипортальные некрозы. Гематоксилин и эозин, x100

Fig. 6. Experimental group.

Histological structure of liver tissue, centrolobular and periportal necrosis. Hematoxylin and eosin, x100

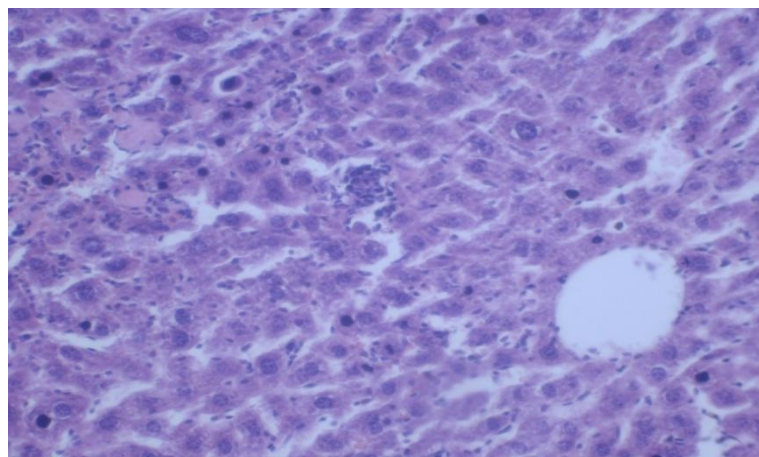


Рис. 7. Экспериментальная группа. Гистологическая структура ткани печени. Диффузные холестатические микроциркуляторные нарушения. Гематоксилин и эозин, x100

Fig. 7. Experimental group. Histological structure of liver tissue. Diffuse cholestatic microcirculatory disorders. Hematoxylin and eosin, x100

В опухолевой группе мышей после введения четыреххлористого углерода в ткани печени было выявлено прогрессирующее развитие микроциркуляторных некротических, холестатических и воспалительных изменений. Патоморфологические изменения характеризовались формированием крупноочагового внутрипеченочного холестаза, формированием очаговых центрлобулярных и перипортальных некрозов с диффузной макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией. Патоморфологические изменения в печени у животных этой группы представлены на рис. 6.

У мышей со сформировавшимися опухолями, получавших метотрексат и четыреххлористый углерод, изменения в ткани печени были представлены прогрессирующими, диффузными холестатическими, некробиотическими, микроциркуляторными изменениями с минимальной клеточной реакцией, которая была представлена единичными синусоидальными макрофагами центрлобулярных зонах долек. Особенности гистологической структуры ткани печени показано на рис. 7.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные экспериментальные исследования позволили выявить особенности патоморфологических изменений в ткани печени при опухолевых процессах с учетом ток-

сического воздействия гепатотропным фактором четыреххлористым углеродом и цитостатиком-метотрексатом. Сравнительный анализ патоморфологических изменений позволил установить, что во всех случаях при отсутствии метастазов в ткани печени формировались неспецифические патологические изменения. Тяжесть патоморфологических изменений зависела как от формирования опухолевого процесса, так и от гепатотропных агентов, представленных четыреххлористым углеродом и метотрексатом. Если в ткани печени при наличии опухоли преобладали дистрофические и микроциркуляторные изменения, то при введении четыреххлористого углерода неспецифические патологические процессы осложнялись развитием прогрессирующего холестаза и некрозами с лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией. При введении метотрексата патологические изменения в ткани печени вследствие цитостатического эффекта закономерно сопровождалось резким уменьшением клеточной инфильтрации, но выявлено прогрессирование некробиотических и холестатических изменений. Выявленные патоморфологические особенности в ткани печени свидетельствуют о дополнительном патогенетическом значении токсического поражения печени гепатотропными агентами, ведущих к развитию печеночной недостаточности при опухолевых процессах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alfouzan A.F. Head and neck cancer pathology: Old world versus new world disease. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019;22(1):1-8.
2. Джадранов Е.С., Ибадуллаева Ф.С., Бошкаева А.К., Ергазина М.Ж., Красноштанов А.В., Красноштанов В.К., Бекебаев Н.К. Структурные изменения в почках лабораторных крыс при развитии различных экспериментальных и спонтанных опухолей. *Вестник КазНМУ*. 2017;(1):399-401.
3. Джадранов Е.С., Ергазина М.Ж., Красноштанов А.В., Красноштанов В.К. Структурные изменения в печени крыс при развитии различных экспериментальных перерывных опухолей. *Вестник КазНМУ*. 2016;(1):486-8.
4. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Старченко С.В., Макарова М.В. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы. *Российский онкологический журнал*. 2016;21(6):325-33. DOI [10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333](https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333)
5. Ниёзова Ш.Х. Гепатотоксический синдром на фоне полихимиотерапии солидных опухолей и современные возможности его коррекции (обзор литературы). *Вестник науки и образования*. 2019;(71):73-5. DOI [10.24411/2312-8089-2019-11704](https://doi.org/10.24411/2312-8089-2019-11704)
6. Буверов А.О., Богомолов П.О., Буверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015;17(3):207-16.
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бондаренко О.А., Варганова А.Н., Волкова Т.В., Вологжанина Л.Г., Волчегорский И.А., Демичева Т.П., Долгушина А.И., Маев И.В., Минушкин О.Н., Райхельсон К.Л., Смирнова Е.Н., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Журнал экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29-54. DOI [10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54)
8. Мышкин В.А., Бакиров А.Б., Репина Э.Ф. Гепатотоксические вещества и современные направления коррекции гепатотоксического действия. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;(6):131-6.
9. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Гепатотоксичность у пациентов ревматологического профиля: особенности течения, возможности коррекции. *Крымский терапевтический журнал*. 2015;(1):58-64.
10. Шомуратова Ш.Ш., Алимов А.В. Лекарственное поражение печени при ювенильном ревматоидном артрите. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(7):38-42.

REFERENCES

1. Alfouzan A.F. Head and neck cancer pathology: Old world versus new world disease. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019;22(1):1-8.
2. Dzhadranov E.S., Ibadullaeva G.S., Boshkaeva A.K., Ergazina M.Zh., Krasnoshtanov A.V., Krasnoshtanov V.K., Bekebaev N.K. Structural features of spontaneous mammary tumors of laboratory mice and rats. *Vestnik KazNMU*. 2017;(1):399-401. (In Russian).
3. Dzhadranov E.S., Ergazina M.Zh., Krasnoshtanov A.V., Krasnoshtanov V.K. Structural changes in the thymus of laboratory rats in case of development of experimental and spontaneous tumors. *Vestnik KazNMU*. 2016;(1):486-8. (In Russian).
4. Vatutin M.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A., Starchenko S.V., Makarova M.V. Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents: current state of the problem. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2016;21(6):325-33. (In Russian). DOI [10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333](https://doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333)
5. Niezova Sh.Kh. Hepatotoxic syndrome in the background of polychemotherapy of solid tumors and modern opportunities of its correction (literature review). *Vestnik nauki i obrazovaniya = Herald of Science and Education*. 2019;(71):73-5. (In Russian). DOI [10.24411/2312-8089-2019-11704](https://doi.org/10.24411/2312-8089-2019-11704)
6. Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Bueverova E.L. Hepatotoxicity of antibacterial agents in clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;17(3):207-16. (In Russian).
7. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Khlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Baranovskiy A.Yu., Bondarenko O.A., Varganova A.N., Volkova T.V., Vologzhanina L.G., Volchegorskiy I.A., Demicheva T.P., Dolgushina A.I., Maev I.V., Minushkin O.N., Raykhelson K.L.,

- Smirnova E.N., Tarasova L.V., Tsyganova Yu.V. Medicinal liver damage in adults. *Zhurnal eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2020;174(2):29-54. (In Russian). DOI [10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54](https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54)
8. Myshkin V.A., Bakirov A.B., Repina E.F. Hepatotoxic substances and contemporary trends of hepatotoxic effects correction. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal*. 2011;(6):131-6. (In Russian).
 9. Maksimova E.V., Klyaritskaya I.L. Hepatotoxicity in patients of rheumatological profile: characteristics of the course, the possibility of correction. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal = Crimean Journal of Internal Diseases*. 2015;(1):58-64. (In Russian).
 10. Shomuradova Sh.Sh., Alimov A.V. Condition of hepatobiliary system in juvenile rheumatoid arthritis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(7):38-42. (In Russian).

Информация об авторах

Субботина Татьяна Игоревна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой «Общая патология» Медицинского института. Тульский государственный университет, г. Тула, Российская Федерация. E-mail: mbd2@rambler.ru

Вклад в статью: идея и концепция исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, редактирование, окончательное утверждение рукописи.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7718-099X>

Питин Павел Александрович, аспирант, преподаватель кафедры «Общая патология» Медицинского института. Тульский государственный университет, г. Тула, Российская Федерация. E-mail: pavlovpavel.90@mail.ru

Вклад в статью: анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6503-8734>

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила в редакцию 29.09.2022 г.
Поступила после рецензирования 31.10.2022 г.
Принята к публикации 24.11.2022 г.

Information about the authors

Tatiana I. Subbotina, Doctor of Medicine, Head of "General Pathology" Department of Medical Institute. Tula State University, Tula, Russian Federation. E-mail: mbd2@rambler.ru

Contribution: main study conception, material acquisition and evaluation, text writing, editing, manuscript final approval.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7718-099X>

Pavel A. Pitin, Post-Graduate Student, Lecturer of "General Pathology" Department of Medical Institute. Tula State University, Tula, Russian Federation. E-mail: pavlovpavel.90@mail.ru

Contribution: literature analysis, material acquisition and evaluation, text writing, editing.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6503-8734>

There is no conflict of interests.

Received 29 September 2022
Revised 31 October 2022
Accepted 24 November 2022