



## РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОГО МЕЗОТЕЛИЯ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

Сафронова Г.М., Иванов В.В.

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург,  
Россия, e-mail: safronova\_73@bk.ru

### Для цитирования:

Сафронова Г.М., Иванов В.В. Реактивные изменения висцерального мезотелия в условиях экспериментального перитонита. Морфологические ведомости. 2023;31(1):741. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(1\).741](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(1).741)

**Резюме.** Смертность от перитонита все еще остается высокой, поэтому вопрос о патогенезе этого заболевания остается актуальным. Значительный интерес представляют реактивные и компенсаторно-приспособительные изменения тканей печени в процессе развития перитонита, поскольку от состояния печени зависит как общее состояние организма, так и течение послеоперационного периода. Цель исследования - изучить реактивные и компенсаторно-приспособительные изменения мезотелиоцитов серозной оболочки печени в условиях острого экспериментального перитонита у лабораторных мышей. Использовались белые мыши в количестве 35 особей обоего пола в возрасте 3 месяца весом 25–30 грамм. Животным под эфирным наркозом производили лапаротомию и контаминировали брюшную полость смесью, содержащей аутопунктат терминального отдела тонкой кишки и крови из расчета 10 мл на 1 кг массы тела. Перитонит воспроизводили путем создания очага некротического повреждения в вентральной стенке брюшной полости. Контрольной группе животных вводили физиологический раствор. Материалом исследования служила печень. Применялись морфометрические и электронно-микроскопические методы исследования, метод пленочных препаратов мезотелия с последующей импрегнацией серебром. В результате исследования установлено, что экспериментальный перитонит сопровождается развитием структурных изменений тканей печени, выраженных неодинаково на разных сроках воспаления. Отмеченные изменения являются системными и захватывают гепатоциты, печеночные балки и холангиоциты междольковых выводных желчных протоков, мезотелиоциты серозной оболочки, клетки соединительной ткани междольковых прослоек и портальных трактов, а также клеточные элементы выстилки печеночных синусоидов и перисинусоидного пространства. По мере развития перитонита экссудация мезотелия печеночной капсулы нарастает и становится максимальной на 7-е сутки опыта, мезотелиоциты претерпевают дистрофические изменения. При затухании перитонита на 2–4 неделе опыта дистрофические процессы мезотелия печеночной капсулы ослабевают и состояние мезотелиоцитов нормализуется. Таким образом, проведенные электронно-микроскопические и морфометрические исследования доказывают, что экспериментальный перитонит сопровождается развитием закономерных реактивных изменений тканей печени, выраженных неодинаково на разных сроках воспаления.

**Ключевые слова:** перитонит; печень, висцеральная брюшина, мезотелиальные клетки, клеточная реактивность

Статья поступила в редакцию 6 сентября 2022

Статья принята к публикации 3 февраля 2023

## REACTIVE CHANGES OF THE VISCERAL MESOTHELIUM IN THE EXPERIMENTAL PERITONITIS

Safronova GM, Ivanov VV

Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: safronova\_73@bk.ru

### For the citation:

Safronova GM, Ivanov VV. Reactive changes of the visceral mesothelium in the experimental peritonitis. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter*. 2023;31(1):741. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(1\).741](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(1).741)

**Summary.** The mortality from peritonitis is still high, so the question of the pathogenesis of this disease remains relevant. Of considerable interest are reactive and compensatory-adaptive changes in liver tissues during the development of peritonitis, since both the general state of the body and the during of the postoperative period depend on the state of the liver. The purpose of the study was reactive and compensatory-adaptive changes in mesothelial cells of the serous membrane of the liver in conditions of acute experimental peritonitis in laboratory mice. White mice were used in the amount of 35 individuals of both sexes at the age of 3 months weighing 25–30 grams. Animals under ether anesthesia were made laparotomy and the abdominal cavity was contaminated with a mixture containing autopsuncate of the terminal part of the small intestine and blood at the rate of 10 ml per 1 kg of body weight. Peritonitis was reproduced by creating a focus of necrotic damage in the ventral wall of the abdominal cavity. The control group of animals was injected with saline. The study material was the liver. Morphometric and electronic microscopy research methods, the method of film preparations of mesothelium with subsequent impregnation with silver were used. As a result of the study, it was found that experimental peritonitis is accompanied by the development of structural changes in liver tissues, expressed differently at different periods of inflammation. The noted changes are systemic and involve hepatocytes, hepatic beams and cholangiocytes of the interlobular excretory bile ducts, mesothelial cells of the serous sheath, cells of the connective tissue of the interlobular layers and portal tracts, as well as cellular elements of the hepatic sinusoids and the perisinusoidal space. With the development of peritonitis, the exudation of the mesothelium of the hepatic capsule increases and becomes maximum on the 7th day of the experiment, mesothelial cells undergo dystrophic changes. With the attenuation of peritonitis at 2–4 weeks of the experiment, the dystrophic processes of the mesothelium of the hepatic capsule weaken and the state of its cells normalizes. Thus, the conducted electronic microscopic and morphometric studies prove that experimental peritonitis is accompanied by the development of regular reactive changes in liver tissues, expressed differently at different periods of inflammation.

**Key words:** peritonitis; liver, visceral peritoneum, mesothelial sell, cell reactivity

Article received 6 September

Article accepted 3 February

**Введение.** Несмотря на совершенствование методов лечения перитонита, послеоперационная смертность от этого заболевания все еще остается высокой, поэтому вопрос о его патогенезе остается достаточно актуальным. Существенный интерес представляют реактивные и компенсаторно-приспособительные изменения тканей печени в процессе развития перитонита, поскольку от состояния печени зависит как общее состояние организма, так и течение послеоперационного периода, что во многом определяет тактику послеоперационного ведения пациента.

**Целью исследования** явилось изучение реактивных и компенсаторно-приспособительных изменений мезотелиоцитов висцерального листка серозной оболочки печени в условиях острого экспериментального перитонита.

**Материалы и методы исследования.** Использовались белые лабораторные мыши в количестве 35 особей обоего пола в возрасте 3 месяца весом 25–30 грамм, полученные из вивария Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. В эксперименте создавали модель острого серозно-гнойного перитонита. Животным под эфирным наркозом производили лапаротомию и контаминировали брюшную полость смесью, содержащей аутопунктат терминального отдела тонкой кишки и крови из расчета 10 мл на 1 кг массы тела. Перитонит воспроизводили путем создания очага некротического повреждения в вентральной стенке брюшной полости. Эта модель перитонита чаще всего используется в экспериментальной гастроэнтерологии [1]. Опытные животные были разделены на 8 групп (по 4 мыши в группах с 1-й по 7-ю, и 3 мыши в 8-й). Контрольной группой служили 15 мышей, которым под эфирным наркозом с соблюдением правил асептики и антисептики инсулиновым шприцем в брюшную полость вводили физиологический раствор. Животных группами с течением времени эксперимента выводили из него в соответствии с «Методическими рекомендациями по эвтаназии экспериментальных животных» через 3, 6, 12, 24 часа, 3 суток, 1, 2 недели и 1 месяц после введения смеси или

физиологического раствора [2]. Материалом исследования служили препараты печени мышей опытных и контрольной групп. Применялись морфометрические, и электронно-микроскопические методы исследования, изготовление пленочных препаратов мезотелия с последующей его импрегнацией серебром. Ядерно-цитоплазматическое отношение мезотелиоцитов определяли по соотношению величины объемов и площадей их поперечного сечения. Для этого измеряли линейные размеры клеток и их ядер, в каждом случае было измерено не менее 100 мезотелиоцитов. Использовали также метод изготовления пленочных препаратов капсулы печени с импрегнацией азотнокислым серебром и докраской ядер по Гейденгайну. Электронно-микроскопические исследования проведены в лаборатории электронной микроскопии Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова на электронном микроскопе УЕМ-100 после контрастирования ультратонких срезов цитратом свинца. Для оценки межгрупповых различий данных применялись при сравнении двух групп – t-критерий Стьюдента, в случаях сопоставлений множественных групп – критерии Стьюдента-Ньюмена-Коулза.

**Результаты исследования и обсуждение.** Нами установлено, что выраженность изменений разных тканей и клеток печени при перитоните различна. На ранних стадиях развития перитонита преобладают адаптационные и компенсаторно-приспособительные реакции мезотелия печеночной капсулы. Одной из инициальных реакций является набухание мезотелиоцитов. Когда интоксикация наиболее выражена отмечают дистрофические и некробиотические изменения мезотелиоцитов. В ранние сроки эксперимента происходит набухание мезотелиоцитов глиссоновой капсулы как проявление системной реакции висцеральной брюшины, связанной с перераспределением структурно-связанной и свободной воды, морфометрически подтверждающееся увеличением их линейных и объемных размеров. В эти ранние сроки эксперимента на пленочных препаратах отмечается выраженный поли-

морфизм мезотелиоцитов. В мезотелиальном пласте преобладает популяция клеток крупных размеров. Набухшие мезотелиоциты глиссоновой капсулы содержат включения гликогена, ШИК-положительный материал, рибонуклеопротеиды и дают положительную реакцию на щелочную фосфатазу [3].

Электронно-микроскопически через 1 сутки после введения контаминированной взвеси определяются изменения ядра, цитоплазмы и клеточной поверхности мезотелиоцитов печеночной капсулы (рис. 1). Ядра клеток приобретают неровный контур. Осмиофильные глыбки ядерного хроматина располагаются преимущественно на периферии ядра под внутренней ядерной мембраной. Гипертрофированная цитоплазма в области перикариона мезотелиоцитов набухает и изменяет рельеф поверхности мезотелиальной выстилки капсулы. В ней определяются каналцы эндоплазматической сети, немногочисленные митохондрии, а также везикулы разных размеров. На клеточной поверхности мезотелиоцитов обнаруживаются многочисленные короткие и длинные микроворсинки (рис. 1).

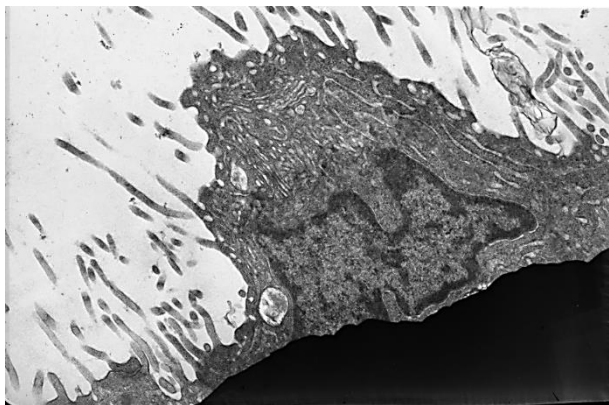
На третьи сутки эксперимента в набухших мезотелиоцитах печеночной капсулы увеличивается количество везикул. Цитоплазма клеток просветляется, вакуолизируется, что свидетельствует о состоянии внутриклеточного отека. При электронно-микроскопическом исследовании обнаруживается лизис гиалоплазмы мезотелиоцитов, фрагментация каналцев эндоплазматической сети, набухание митохондрий, растворение их матрикса и разрушение митохондриальных крист.

На 5-сутки опыта интенсивность отека мезотелиального пласта серозной оболочки печени снижается, что можно расценить как своего рода адаптацию мезотелиоцитов, сменяющуюся затем на 7-е сутки наблюдения, когда интоксикация организма животных становится наиболее выраженной, развитием дистрофических изменений эпителиальных клеток этого пласта. На пленочных препаратах границы мезотелиоцитов слабо импрегнированы серебром, местами не контрастируют

ся, сглажены и размыты. Дистрофические изменения мезотелиоцитов различны и проявляются либо лизисом, либо пикнозом ядер, а также мутным набуханием или вакуолизацией их цитоплазмы. Последняя характеризуется низким содержанием рибонуклеопротеидов включений гликогена, а также низкой активностью щелочной фосфатазы. Ядра этих клеток бедны дезоксирибонуклеопротеидами. Выявляются также мезотелиоциты, образующие мелкие локальные очаги деструкции и десквамации [4-5]. Электронно-микроскопически ядерный хроматин дистрофически измененных мезотелиоцитов выглядит уплотненным. Их цитоплазма подвергается деструкции. В ней выявляется бесструктурный субстрат, состоящий из фрагментов эндоплазматической сети, митохондрий, лизосом, других органелл и везикул. Клеточная поверхность таких мезотелиоцитов, как правило, лишена микроворсинок. Межклеточные контакты нарушены (рис. 2).

На 14-е сутки эксперимента, когда воспалительная реакция брюшины загустеет, дистрофические процессы мезотелия печеночной капсулы становятся слабо выраженными. Эпителиальный пласт представляется состоящим из уплотненных мезотелиоцитов, фестончатые границы которых четко прослеживаются при импрегнации серебром. Клеточный полиморфизм мезотелия серозной оболочки печени снижается, лейкоцитарная инфильтрация ослабевает. В мезотелиальной выстилке встречаются двоядерные мезотелиоциты, а также мелкоочаговые лимфоцитарные инфильтраты. При электронно-микроскопическом исследовании мезотелия определяются клетки с уплотненным ядром, с осмиофильной цитоплазмой и глыбками хроматина. Цитоплазма мезотелиоцитов становится структурированной. На клеточной поверхности появляются микроворсинки и плотные межклеточные контакты (рис. 3).

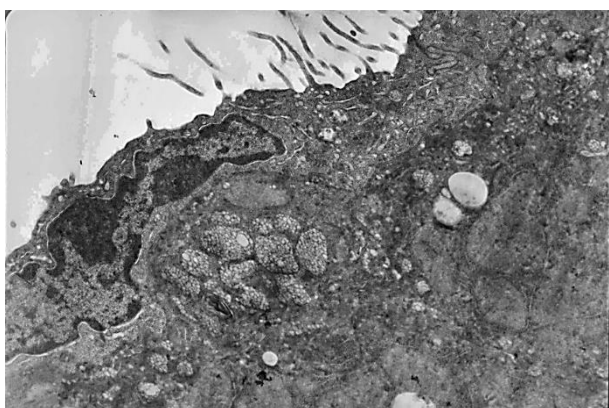
Через 3-4 недели электронно-микроскопическая структура мезотелиоцитов печеночной оболочки мышей опытной группы представляется интактной. Ядра и клетки приобретают типично



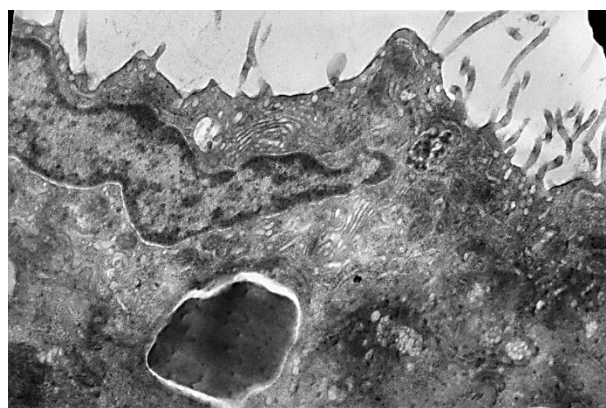
**Рис. 1.** Ультрамикрото. Мезотелиоцит печеночной капсулы мыши через 1 сутки эксперимента. Ув.: x15000



**Рис. 2.** Ультрамикрото. Мезотелиоцит печеночной капсулы мыши через 7 суток эксперимента. Ув.: x15000



**Рис. 3.** Ультрамикрото. Мезотелиоцит печеночной капсулы мыши через 2 недели эксперимента. Ув.: x15000



**Рис. 4.** Ультрамикрото. Мезотелиоцит печеночной капсулы мыши через 3 недели эксперимента. Ув.: x1500

уплощенную форму, как было отмечено нами ранее [6-7]. Ядерный хроматин и гетерогенная цитоплазма мезотелиоцитов становятся структурированными (рис. 4). Мелкие глыбки хроматина равномерно распределяются в кариоплазме, а крупные конденсируются по периферии ядра на внутреннем листке кариолеммы. Цитоплазма мезотелиоцитов содержит органеллы, включения липидов и вакуоли. Свободная клеточная поверхность образует микроворсинки, контактная – плотные межклеточные контакты.

Известно, что гнойный перитонит вызывает реактивные и компенсаторно-приспособительные изменения всех систем и органов, включая ткани печени. Однако систематического изучения тканевых реакций печени при перитоните, как важнейшего органа химического гомеостаза, до сих пор не проводилось, поэтому морфофунк-

циональные изменения ее клеток в условиях развития перитонита фрагментарны и недостаточно ясны. Это же касается и компенсаторно-приспособительных реакций ее тканей на разных стадиях перитонита, а также дистрофических, некробиотических и пролиферативных процессов паренхимы и стромы железы. Исследованиями последних лет установлено, что уже через 6 часов после начала перитонита наблюдаются системные нарушения структуры и гемодинамики брюшины, тонкой и толстой кишки, а также печени, характеризующиеся выраженными дистрофическими и некробиотическими изменениями, гиперемией сосудов, интерстициальным отеком, воспалительной лейкоцитарной инфильтрацией, агрегацией эритроцитов, феноменом сладжа форменных элементов крови и гемостазом в сосудах микроциркуляторного русла,

а также геморрагическим пропитыванием параваскулярной соединительной ткани.

Проведенное нами исследование показало, что экспериментальный перитонит сопровождается развитием морфофункциональных изменений тканей печени неодинаково выраженных на разных сроках воспаления. Отмеченные изменения являются системными и захватывают структуры не только энтеродермальные (гепатоциты печеночных балок и холангиоциты междольковых выводных желчных протоков), но мезодермальные и мезенхимные, такие как мезотелиоциты серозной оболочки железы, клетки соединительной ткани междольковых прослоек и порталных трактов, а также клеточные элементы выстилки печеночных синусоидов и перисинусоидного пространства.

Как уже отмечалось, использованная нами модель экспериментального перитонита воспроизводит серозно-гнойное воспаление брюшины, вызванное микробной взвесью аэробных и анаэробных бактерий из расчета 0,6 млрд микроорганизмов на 100 грамм массы тела мыши с характерной фазностью процесса и различной интенсивностью его течения на ранних и последующих сроках эксперимента. Установлено, что инициальным изменением печени при перитоните является набухание мезотелия ее серозной оболочки, как проявление ранней системной реакции ткани брюшины, связанной с перераспределением воды в ядре, гиалоплазме и органеллах мезотелиоцитов. По мере развития перитонита и нарастания интоксикации цитоплазма мезотелиоцитов просветляется, и они подвергаются внутриклеточному отеку. Одновременно отмечается отек соединительной ткани печеночной капсулы и отходящих от нее трабекул междольковых соединительнотканых прослоек.

При затухании процесса на 2–4 неделях опыта характер морфофункциональных и реактивных изменений мезотелиоцитов существенно отличается от та-

ковых на ранних, отмеченных выше, сроках эксперимента в направлении возвращения к физиологической норме.

Для мезотелиоцитов серозной оболочки в ранние сроки эксперимента (1–3 сутки) характерен выраженный морфологический и функциональный полиморфизм. По мере развития перитонита экссудация соединительной ткани и мезотелия печеночной капсулы нарастает и становится максимальной на 5–7-е сутки опыта, когда мезотелиоциты, подвергнувшиеся внутриклеточному отеку, претерпевают дистрофические изменения, заканчивающиеся деструкцией отдельных клеток. При затухании перитонита (2–4 недели опыта) дистрофические процессы мезотелия печеночной капсулы становятся слабовыраженными, и морфофункциональное состояние мезотелиоцитов нормализуется, о чем свидетельствуют проведенные нами исследования. Можно предположить, что исследование реактивных изменений тканей печени в условиях развития перитонита будет способствовать более глубокому пониманию регуляторных механизмов и функционирования этой железы.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что для мезотелиоцитов серозной оболочки в разные сроки эксперимента характерен выраженный морфологический и функциональный полиморфизм. По мере развития перитонита экссудация мезотелия печеночной капсулы нарастает и становится максимальной на 7-е сутки опыта, когда мезотелиоциты, подвергнувшиеся внутриклеточному отеку претерпевают дистрофические изменения, заканчивающиеся деструкцией отдельных клеток. При затухании перитонита (2–4 недели опыта) дистрофические процессы мезотелия печеночной капсулы становятся слабовыраженными, и морфофункциональное состояние мезотелиоцитов нормализуется, о чем свидетельствуют проведенные электронно-микроскопические и морфометрические исследования.

## Литература References

1. Glumov VYa, Kir'yanov NA, Bazhenov EL. Ostry peritonit: organopatologiya, pato- i tanatogenez. Izhevsk: Izd-vo Udm. un-ta, 1993.- 184s. In Russian



2. Kuflinoy SA. Evtanaziya eksperimental'nykh zhivotnykh: metodicheskie rekomendatsii po vyvedeniyu zhivotnykh iz eksperimenta. Moskva: M-vo zdavookhraneniya SSSR, 1985.- 13s. In Russian
3. Verin VK, Safronova GM. Reaktivnye izmeneniya vistseral'noy bryushiny pecheni v dinamike razvitiya eksperimental'nogo peritonita. V kn.: Mediko-sotsial'nye problemy profilaktiki, diagnostiki i lecheniya zabolevaniy. Sb. nauchn. tr. Sankt-Peterburg: SPbGMA im. I.I. Mechnikova, 2001.- S. 208. In Russian
4. Safronova GM. Reaktivnye izmeneniya seroznoy obolochki pecheni pri eksperimental'nom peritonite. V kn.: Mediko-sotsial'nye problemy profilaktiki, diagnostiki i lecheniya zabolevaniy. Sb. nauchn. tr. Sankt-Peterburg: SPbGMA im. I.I. Mechnikova, 2000.- S. 209. In Russian
5. Safronova GM. Reaktivnye izmeneniya tkaney pecheni pri eksperimental'nom peritonite. V kn.: Sb. nauch. tr. Aktual'nye voprosy vnutrennikh bolezney. Sankt-Peterburg, SPbGMA im. I.I. Mechnikova, 2002.- S. 54. In Russian
6. Verin VK, Safronova GM. Reaktivnye izmeneniya vistseral'noy bryushiny, stromy i parenkhimy pecheni v dinamike razvitiya eksperimental'nogo peritonita. V kn.: Sb. nauch. tr. Aktual'nye voprosy vnutrennikh bolezney. Sankt-Peterburg: SPbGMA im. I.I. Mechnikova, 2002.- S. 55. In Russian
7. Safronova GM. Reaktivnye izmeneniya tkani pecheni pri eksperimental'no vyzvannom peritonite. V kn.: Sb. nauch. tr. Aktual'nye voprosy vnutrennikh bolezney. Sankt-Peterburg: SPbGMA im. I.I. Mechnikova, 2003.- S. 56. In Russian

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сафронова Галина Михайловна**, ассистент кафедры морфологии человека, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; **e-mail: safronova\_73@bk.ru**

**Иванов Владимир Витальевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии человека, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; **e-mail: kugel-949@yandex.ru**

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Galina M. Safronova**, Assistant of the Department of Human Morphology Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; **e-mail: safronova\_73@bk.ru**

**Vladimir V. Ivanov**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Human Morphology Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia; **e-mail: kugel-949@yandex.ru**