ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТКАНИ У КРОЛИКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЗАРАЖЕНИИ СИФИЛИСОМ

Мангитов Алимбай Камалович – главный врач,
Санатория Зангиота Зам-зам (Ташкент, Узбекистан)
Сидиков Акмал Абдикахарович – ректор
Ферганский медицинский институт общественного здоровья (Фергана, Узбекистан)
Юлдашев Камилджан Абдукаримович – старший научный сотрудник
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматологии и венерологии МЗ РУз. (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье описаны последовательные патоморфологические изменения печени у кроликов после экспериментального заражения сифилитической инфекцией. Забой подопытных кроликов и последующее исследование их печеночной ткани в различные сроки заражения позволил выявить дисциркуляторные и дистрофические изменения на ранних стадиях моделированного сифилиса, проявляющиеся фокальным и массивным некрозом гепатоцитов, развитием воспалительного процесса в виде лимфоидной инфильтрации вокруг некроза и гипертрофии Купферовских клеток. В последующем лимфогистиоцитарная инфильтрация распространяется по портальным трактам, в составе которой появляется плазматические клетки и эозинофилы, которые характерны для сифилитического воспаления.*

Ключевые слова: *сифилис, сифилитическая инфекция, печеночной ткани, воспаления, инфекция.*

TAJRIBADA ZAXM BILAN KASALLANGAN QUYONLAR JIGAR TO‘QIMASIDAGI PATOMORFOLOGIK O‘ZGARISHLAR

Mangitov Alimbay Kamalovich – bosh shifokor
Zangiota Zam -Zam Sanatoriya (Toshkent, O‘zbekiston)
Sidikov Akmal Abdikaxarovich – rektor
Farg’ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti (Farg’ona, O‘zbekiston)
Yuldashev Kamildjan Abdukarimovich – katta ilmiy xodim
Respublika ixtisoslashtirililgan dermatovenerologiya va kosmetologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Maqolada tajribada zaxm infeksiyasini yuqtirgandan so‘ng quyonlarda jigarning ketma-ket patomorfologik o‘zgarishlari tasvirlangan. Tajribadagi quyonlarni so‘yish va keyinchalik zararlanishning turli muddatlarida ularning jigar to‘qimalarini tekshirish simulyatsiya qilingan zaxmning erta bosqichlarida gepatotsitlarning fokal va massiv nekrozi, nekroz va Kupfer hujayralari gipertrofiyasi atrofida limfoid infiltratsiya ko‘rinishidagi yallig‘lanish jarayonining rivojlanishi bilan namoyon bo‘ladigan dissirkulyator va distrofik o‘zgarishlarni aniqlashga imkon berdi. Keyinchalik limfogistiotsitar infiltratsiya portal yo‘llar bo‘ylab tarqalib boradi, shu yo‘llar tarkibida sifilitik yallig‘lanish uchun xarakterli bo‘lgan plazmatik hujayralar va eozinofillar paydo bo‘ladi.*

Kalit so‘zlar: *zaxm, zaxm infeksiyasi, jigar to‘qimasi, yallig‘lanishlar, infeksiya.*

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER TISSUE OF RABBITS DURING EXPERIMENTAL INFECTION WITH SYPHILIS

Mangitov Alimbay Kamalovich – chief physician
Sanatorium Zangiota Zam-zam (Tashkent, Uzbekistan)
Sidikov Akmal Abdikakharovich – rector
Fergana Medical Institute of Public Health (Fergana, Uzbekistan)
Yuldashev Kamildjan Abdukarimovich – senior researcher
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and Venereology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *The article describes the sequential pathomorphological changes in the liver of rabbits after experimental infection with syphilitic infection. Slaughtering of experimental rabbits and subsequent examination of their liver tissue at different stages of infection allowed for the identification of dyscirculatory and dystrophic changes in the early stages of simulated syphilis, manifested by focal and massive necrosis of hepatocytes, the development of an inflammatory process in the form of lymphoid infiltration around necrosis and Kupffer cell hypertrophy. Subsequently, lymphohistiocytic infiltration spreads through the portal tracts, in which plasma cells and eosinophils appear, which are characteristic of syphilitic inflammation.*

Key words: *syphilis, syphilitic infection, liver tissue, inflammations, infection.*

Введение: Эпидемиологическая ситуация по инфекциям, передаваемым половым путем в настоящее время в мире остается напряженной. Одним из самых грозных ИППП является сифилис, который ввиду своего распространения, и угрозы здоровья населения является актуальной медико-социальной проблемой. По данным ВОЗ заболеваемость сифилисом остается стабильно высокой, составляя более 7 млн случаев ежегодно. Следует отметить некоторое перераспределение эпидемиологических показателей в различных странах. Так, если относительно недавно в качестве эпидемиологических резервуаров ИППП рассматривались «ядерные» группы лица занимающиеся коммерческим сексом, наркоманы, то в настоящее время все больше авторов рассматривают в качестве потенциальных опасных сообществ – ЛБГТ, среди которых отмечается увеличение регистрации сифилиса. При этом, следуют учесть изменение структуры заболеваемости, характеризующейся преобладанием скрытых форм сифилиса, что несет высокий риск развития скрытых специфических висцеральных поражений и патологии нервной системы. В данных условиях особое значение приобретает усиление мероприятий по активному выявлению скрытого сифилиса. Особенности современной эпидемиологической обстановки, сопровождающейся увеличением ранних форм нейросифилиса, офтальмосифилиса, других форм специфической висцепатологии диктуют необходимость улучшать серологическую диагностику заболевания, что позволит лучше лечить данные поражения [5].

По данным литературы на втором месте среди висцеропатологии является поражения печени, однако частота возникновения сифилитического гепатита в настоящее время неизвестна [9].

Сифилитическое поражение печени наблюдается в различных вариантах, обусловленных локализацией пролиферативного процесса и его узловатым или диффузным характером. В соответствии с классификацией А.Л.Мясникова (1981) среди хронических сифилитических гепатитов выделяют следующие клинические разновидности: сифилитический хронический эпителиальный гепатит, хронический интерстициальный гепатит, милиарный гуммозный гепатит и ограниченный гуммозный гепатит. Следует отметить, что

поражения печени сифилитической этиологии встречаются как в раннем, так и в позднем периоде заболевания.

Внимание исследователей привлекает проблема дифференциального диагноза сифилиса печени. Различают ранний диффузный гепатит при активном свежем сифилисе как специфическое (изменение преимущественно сосудов и периваскулярных тканей) и неспецифическое (токсико-аллергическое) поражение печени, а также как проявление монорецидива, вследствие недостаточного или чрезмерного лечения [6,9]. Учитывая вышеизложенные данные, нами были изучены морфологические изменения в печени в различные сроки после моделирования экспериментального сифилиса.

Материалы и методы исследования.

Кусочки печени экспериментальных кроликов фиксировались в 10% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов, после промывки в проточной воде длительностью 2-4 часа проводилось обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации и в хлороформе, заливались в парафин с воском. Из парафиновых блоков изготавливались гистологические срезы толщиной 5-8 мкм, которые были окрашены следующими гистологическим и гистохимическими методами: для общей морфологии гематоксилином и эозином; для выявления мукополисахаридов и гликогена методом ШИК реакции; для выявления коллагеновых волокон методом Ван-Гизона.

1. Окраска гематоксилином-эозином

Является самым распространенным методом окраски гистологических срезов. Парафиновые срезы депарафинируют в хлороформе и промывают в дистиллированной воде, затем на срезы наливают раствор гематоксилина на 3 мин. Промывка в водопроводной воде в течение 10 мин и срезы докрашивается эозином от 0,2 до 3 мин в зависимости от толщины срезов. Обезвоживают в спиртах восходящей концентрации, начиная с 70º до 96º, просветляют в карбол-ксилоле, ксилоле и заключают в бальзам.

Результат: ядра клеток окрашиваются в сине-фиолетовый цвет, цитоплазма – в розовый.

2. Окраска пикрофуксином по способу Ван-Гизона.

Парафиновые срезы после депарафинизации и промывки в воде помещаются в свежеприготовленный гематоксилин Вейгерта на 3-5 мин. После тщательной промывки в двух порциях водопроводной воды покрасить в пикрофуксине в течение 2-3 мин, затем быстро сполоснуть в воде 5-15 сек. Провести срезы через 96º спирт, повторно наливая и выдерживая в нем от 1 до 3 мин. Просветлить срезы в карбол-ксилоле, обоаботать ксилолом и заключить в бальзам.

Результат: ядра окрашиваются в черный цвет, соединительнотканные волокна – в ярко-красный, мышечные и эластические волокна – в желтый, нервные волокна – в желтовато-серый цвет.

3. Окраска мукополисахаридов по ШИК реакции.

Срезы после депарафинизации поласкают в воде и окрашивают в течение 5-10 мин. В свежепрофильтрованном 0,1% растворе альцианового спирта в 3% уксусной кислоте. Затем промывают в дистиллированной воде и окисляют в 0,5% водном растворе йодной кислоты в течение 2-5 мин. Обрабатывают реактивом Шиффа в течение 10-15 мин. Промывают в проточной воде и ядра докрашивается гематоксилином и после промывания в воде срезы обезвоживаются в спиртах, просветляют в ксилоле и заливают в бальзам.

Результаты и их обсуждение.

Как известно, печень является органом, в котором происходит основной метаболизм при хронических инфекциях, за счет инфекционной интоксикации в данном органе образуются биотоксические метаболиты. В результате этого печень становится главной мишенью и развиваются различные токсические поражения

как паренхиматозных, так и строма-сосудистых компонентов. При сифилисе основные структурные компоненты печени получают и непосредственные, и опосредованные повреждающие воздействие с ингибированием всех ферментативных систем. Которые проявляются развитием дистрофических, некротических, деструктивных и воспалительных процессов. В ранние сроки экспериментального сифилиса отмечается развитие в цитоплазме гепатоцитов паренхиматозной белковой дистрофии, которая часто охватывала центральную и промежуточную зоны долек печени. Отмечается гипертрофия клеток Купфера с появлением в цитоплазме их коричневого пигмента как липидогенного, так и билирубиногенного происхождения (рис 1). Данный морфологический признак также является характерным признаком для антимикробной активации макрофагов печени. При этом, в очаге поражения ткани печени, вокруг дистрофических и некробиотических измененных гепатоцитов скапливается большое количество лимфогистиоцитарных клеток.

Сифилитическое поражение печени всегда сопровождалось поражением портальных трактов и их структурных компонентов. В наших наблюдениях перипортальная лимфогистиоцитарная инфильтрация встречалась почти всегда, в той или иной степени выраженности (рис. 2). Причем в составе лимфоидной инфильтрации часто встречались макрофаги, эозинофилы и плазматические клетки. Отмечалось тот факт, что лимфоидная инфильтрация часто ориентировалась вокруг некробиотических очагов паренхимы печени, вокруг лимфатических сосудов и в перипортальной зоне.

Таким образом, в ранние сроки после моделирования сифилиса сопровождалось развитие в паренхиме печени дистрофических изменений в виде вакуольной и гиалиново-капельной белковой дистрофии гепатоцитов, которые часто располагаются в 3-й цетролобулярной функциональной зоне и редко во 2-й промежуточной функциональной зоне долек печени. Со стороны сосудисто-стромального компонента ткани печени отмечалось развитие перипортальной лимфоидной инфильтрации с примесью макрофагов, эозинофилов и плазматических клеток, а также иногда формированием неспецифической гранулемы. Макрофаги в цитоплазме содержали крупные фагоцитированные включения. Иногда в составе лимфоидной инфильтрации появились пучки соединительной ткани.

Результаты морфологического исследования печени на 14 день эксперимента показали что, в большинстве случаев в гепатоцитах выявляется сохранение дистрофических изменений смешанного характера. В третьей функциональной зоне долек печени отмечалось развитие белково-вакуольной дистрофии и колликвационного некроза, которые проявились в виде массивного или центролобулярного некроза (рис.3). В окружности некроза отмечается значительное расширение как просвета синусоидов, так и пространства Диссе с нарушением балочного расположения гепатоцитов. В гепатоцитах выявляется наличие очагов вакуолизации как цитоплазмы, так и ядер в виде «пустые ядра».

Иногда, дисциркуляторные явления проявились паралитическим расширением центральной вены и центральных отделов синусоидов. При этом в стенке этих вен выявлялись фибриноидное набухание и фибриноидный некроз с развитием периваскулярного отека. В гепатоцитах отмечалось развитие гиалиново-капельной дистрофии, накопление пигмента липофусцина и атрофия ядерных структур в виде кариопикноза и кариорексиса. В просвете синусоидов и пространстве Диссе обнаруживались единичные нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты.

Во второй функциональной зоне долек печени со стороны синусоидов отмечается паралитическое расширение просвета, разрушение стенки с выраженным отеком перисинусоидального пространства, в некоторых из них выявляется единичные нейтрофильные и эозинофильные

лейкоциты. В данной зоне гепатоциты с одной стороны сдавлены отечными синусоидами, с другой стороны подвергнуты вакуольной и гиалиново-капельной дистрофии. Ядра этих гепатоцитов в состоянии кариолизиса и кариопикноза. При гистохимическом исследовании для выявления гликогена по методу ШИК реакции, отмечалось значительное уменьшение содержания гепатоцитами ШИК положительного красно-розового цвета вещества. В отдельных портальных трактах определяется наличие клеточной инфильтрации, состоящей из лимфоидных и лейкоцитарных клеток (рис.4). Которые, диффузно инфильтрируют перипортальную соединительную ткань и местами проникают в перисинусоидальное пространство. В пространстве Диссе определяется единичные крупные клетки макрофаги, содержащие в цитоплазме фагоцитированные включения и микроорганизмы.

Таким образом, на 14 день эксперимента сифилитическое поражение печени морфологически проявляется развитием смешанной вакуольной и белковой паренхиматозной дистрофии, с появлением очагов центролобулярного колликвационного некроза. Со стороны сосудисто-стромальной ткани отмечается полнокровие центральных вен и синусоидов, выраженный отек перисинусоидального пространства. В ответ на инфекционно-токсическое воздействие развивается небольшая перипортальная инфильтрация смешанного состава из как лимфоидных, так и лейкоцитарных клеток, в макрофагах и в клетках Купфера отмечается отложение гемосидерина.

Морфологическое исследование печени на более поздние сроки эксперимента показало, что патоморфологические изменения, развившиеся как в паренхиме, так и строме печени, характерные для хронического инфекционно-токсического гепатита. В третьей функциональной зоне долек печени отмечалось значительное уменьшение объема белково-вакуольной дистрофии. В отдельных дольках печени отмечается некоторое расширение как просвета синусоидов, так и пространства Диссе с нарушением балочного расположения гепатоцитов. Нередко дисциркуляторные явления были минимальными в виде незначительным расширением центральной вены и центральных отделов синусоидов. При этом в стенке этих вен выявлялось восстановление базальной мембраны и волокнистых структур соединительнотканной стромы ткани печени. В гепатоцитах отмечалось развитие в незначительной степени гиалиново-капельной дистрофии, накопление пигмента липофусцина и атрофия ядерных структур в виде кариопикноза. Некробиотическая дистрофия отмечалась, лишь в единичных гепатоцитах, располагающихся вблизи портальных трактов. В просвете синусоидов и в пространстве Диссе обнаруживались единичные лимфоидные и плазматические клетки.

Во второй функциональной зоне долек печени со стороны синусоидов отмечается сохранение расширения просвета, с незначительным отеком перисинусоидального пространства, в некоторых из них выявляются единичные лимфоидные клетки и макрофаги. В данной зоне гепатоциты почти полностью восстановлены с сохранением балочного расположения, в них ядерные структуры имеют равномерное строение и расположение, цитоплазма окрашена эозином равномерно, что свидетельствует о восстановлении структурно-функциональных элементов гепатоцитов печени. При гистохимическом исследовании для выявления гликогена по методу ШИК реакции, отмечалось значительное увеличение содержания гепатоцитами ШИК положительного красно-розового цвета вещества. В отдельных портальных трактах определяется наличие клеточной инфильтрации, состоящей из лимфоидных и плазматических клеток, характерных для сифилитической инфекции (рис.5).

Вывод: сифилитическое поражение в более поздние сроки исследования морфологически проявляется восстановлением структурно-функциональных компонентов гепатоцитов почти всех отделов долек

печени. Лишь сохраняется локальная мелкокапельная жировая дистрофия в перипортальной зоне долек. Со стороны сосудисто-стромальной ткани, отмечается исчезновение отека и дезорганизационных явлений с восстановлением базальной мембраны и волокнистых структур стромы печени. В ответ на инфекционное воздействие сохраняется небольшая перипортальная инфильтрация смешанного состава: как из лимфоидных, так и лейкоцитарных клеток, в макрофагах и в клетках Купфера отмечается отложение билирубина.

В нижеуказанных рисунках отражено состояние сифилитической печени кроликов на 7, 21 и 35 дни экспериментального сифилиса до специфического лечения.

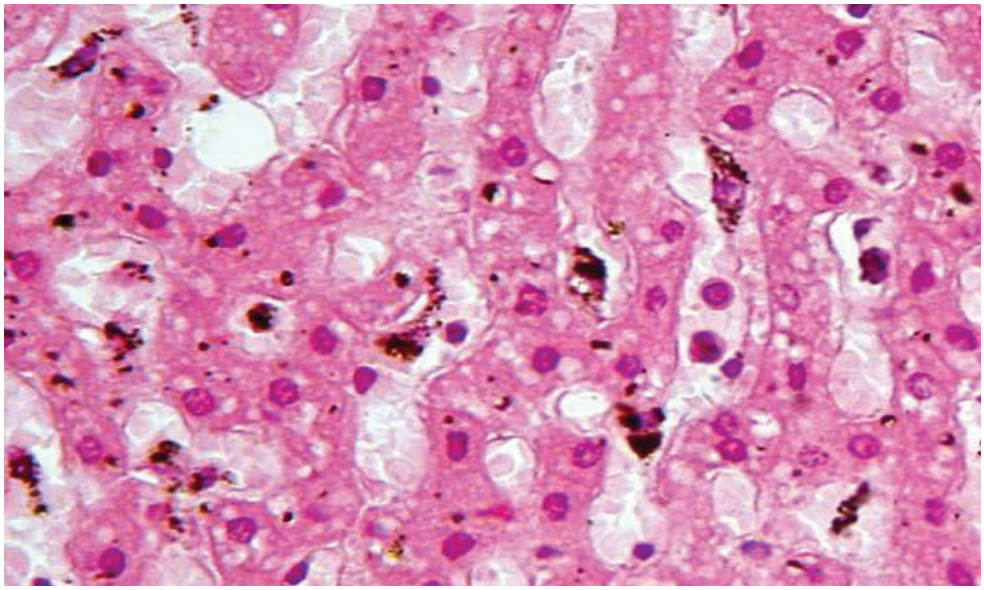


Рис. 1. **7 день эксперимента. Расширение пространства Диссе, появление лимфоидных клеток, гипертрофия Купферовских клеток пеяени. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув: ок.10, об.40**

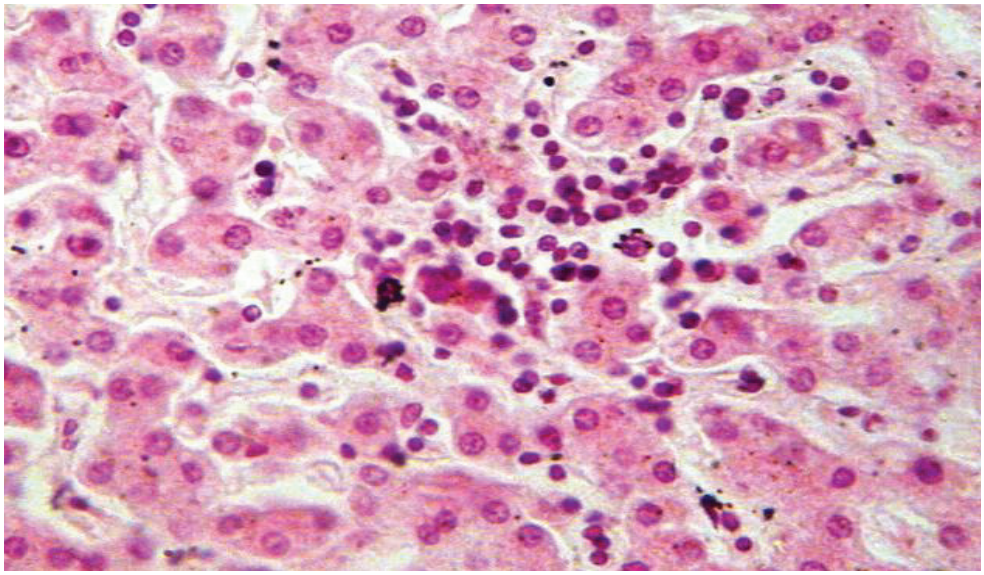


Рис. 2. **7 день эксперимента. Белковая и вакуолярная дистрофия гепатоцитов, скопление вокруг них лимфоидных клеток. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув: ок.10, об.40**

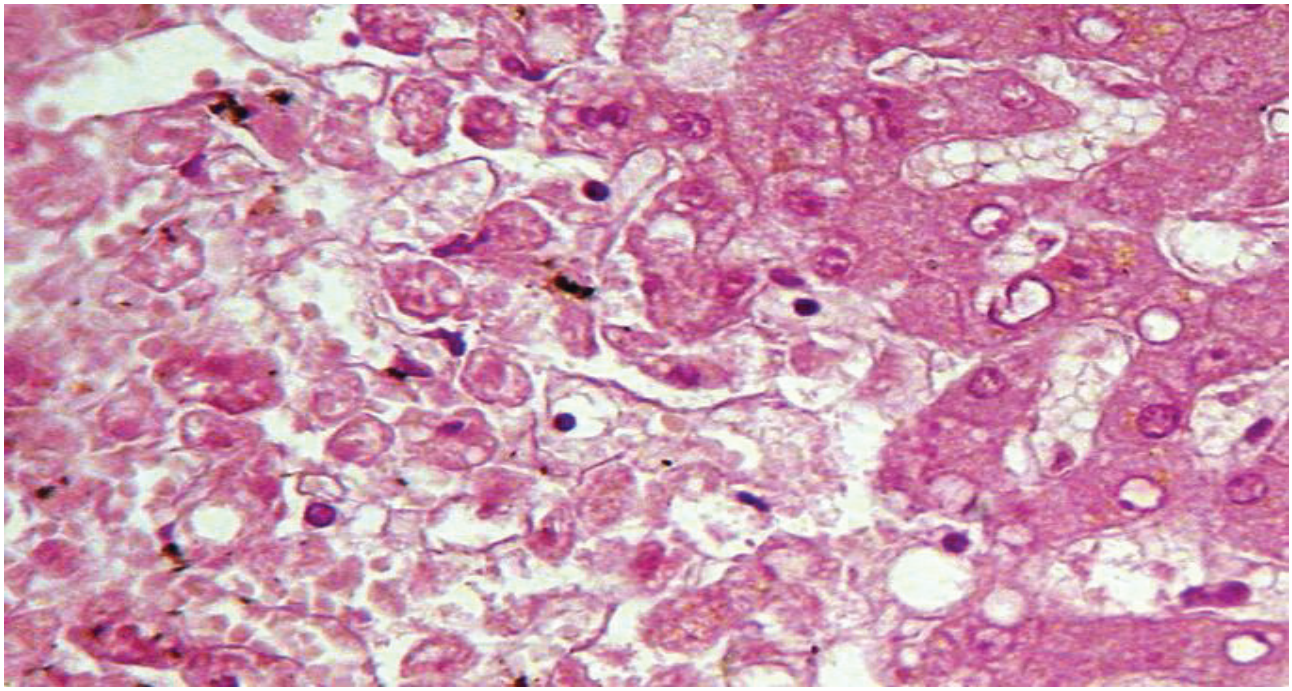


Рис. 3. **21 день эксперимента. Появление очагов массивного некроза гепатоцитов. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув: ок.10, об.40**

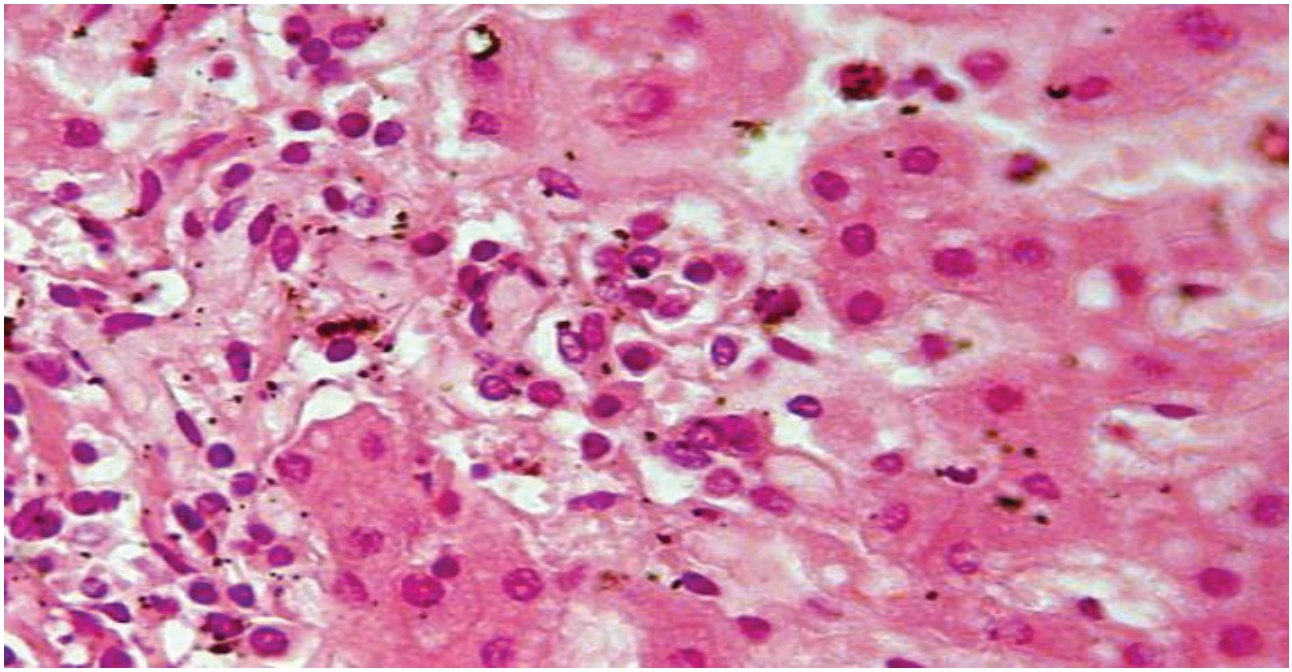


Рис. 4. **21 день эксперимента. Появление лимфоидной инфильтрации вокруг дистрофически пораженных гепатоцитов. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув: ок.10, об.40**

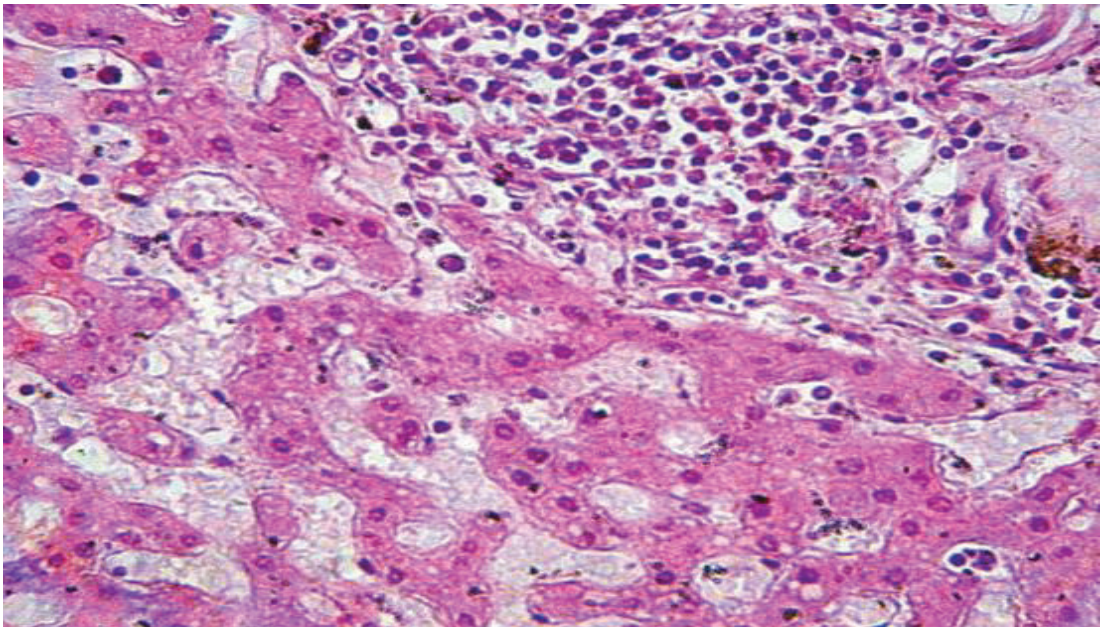


Рис. 5. **35 день эксперимента. Расширение пространства Диссе, белковая дистрофия гепатоцитов, диффузная лимфоидная инфильтрация портальных трактов. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув: ок.10, об.40**

ЛИТЕРАТУРА

1. Сыдиков АА, Пягай ГБ, Мангитов АК. Клинико-эпидемиологические аспекты сифилитической висцеропатологии и актуальность раннего выявления поражений печени. Вестник Авиценны. 2025;27 (2):428-40. https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-2-428-440.

2. Пягай Г.Б. Клиника, диагностика и лечение некоторых инфекций, передаваемых половым путем у лиц, страдающих наркоманией: автореферат дисс. на соискание ученой степени к.м.н. Т. 2007. 21 с.

3. Абидов А.А. Современные аспекты клинических проявлений сифилиса в Узбекистане. Сборник тезисов Международной научно-практической конференции «Современные междисциплинарные подходы в дерматовенерологической и эстетической медицине». Ташкент. 15-16 сентября 2023 г. С. 113.

4. Юлдашев К.А., Сабиров У.Ю., Жуманов Д.Х. Ўзбекистонда COVID-19 пандемияси даврида (2019-2021 йиллар) захм ва сўзак касалликлари бўйича эпидемиологик ҳолат. Дерматовенерология и эстетическая медицина. 2023. №1. - С. 52-56.

5. Dupin N. Syphilis [Syphilis]. Rev Med Interne. 2016 Nov;37(11):735-742. French. doi: 10.1016/j.revmed.2016.05.010.

6. Campion EW. The Problem for Children in America. N Engl J Med. 2018 Dec 20; 379(25):2466-2467. doi: 10.1056/NEJMe1814600.

7. Gratrix J, Plitt S, Lee BE, Ferron L, Anderson B, Verity B, Prasad E, Bunyan R, Zahariadis G, Singh AE. Impact of reverse sequence syphilis screening on new diagnoses of late latent syphilis in Edmonton, Canada. Sex Transm Dis. 2012 Jul;39(7):528-30. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31824e53f7

8. Joshua R. Merson, Mimoza Shehu. Syphilis. Journal of the American Academy of Pas. Volume 32. Number 5. May 2019. P 59-60.

9. Adachi E., Koibuchi T., Okame M., et.al. Liver dysfunction in patients with early syphilis: a retrospective study// J. Infect Chemother. 2013. Vol. 19(1). P.180-182.