

На правах рукописи

ПИМЕНОВА ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕЛЕЗЕНКИ,
МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И ПЕЧЕНИ ПРИ
ВНУТРИБРЮШИННОМ СТАФИЛОКОККОВОМ ИНФИЦИРОВАНИИ**

14.03.02 – патологическая анатомия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Агеева Татьяна Августовна

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Евстропов Александр Николаевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Зайдман Алла Михайловна

(Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, г. Новосибирск, заведующий лабораторией патоморфологии)

кандидат медицинских наук

Потапова Оксана Валентиновна

(Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН, г. Новосибирск, руководитель лаборатории структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2012 г. в _____ часов г. на заседании диссертационного совета Д 208.062.05, созданного на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

Автореферат разослан «___» _____ 2012 г

Ученый секретарь диссертационного совета

А. В. Волков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Степень реализации патологического влияния на организм любого из повреждающих факторов лимитируется интегральными взаимодействиями между паренхиматозными органами, лимфатической и иммунной системами, в итоге обеспечивающими резистентность организма [Маянский Д. Н. и др., 1992; Бородин Ю.И. и др., 2012].

Известно, что вероятность возникновения и течения инфекции во многом зависит от того, как функционирует иммунная система организма. В ответ на инфицирование тканей разворачивается сложная многокомпонентная последовательность реакций, направленных на изоляцию и уничтожение патогена, активацию репаративных процессов и восстановление гомеостаза [Маянский Д. Н., 2007; Останин А. А. и др., 2002; Bone, R.C., 1991; Whittaker P., 1998].

Лимфатическая система является естественным барьером и компонентом иммунной системы, участвует в поддержании постоянства внутренней среды организма, выполняя лимфодетоксикацию и презентацию антигена через процессы адсорбции, фильтрации, эндо- и экзоцитоза, биотрансформацию веществ и иммунную обработку антигенного материала, в результате которых формируются сложные структурные реакции преобразования лимфоидных органов [Бородин Ю.И., Григорьев В.Н., 1986; Бородин Ю.И., 1993, 1994, 2000; Белянин ВЛ., Цыплаков Д.Э., 1999].

Из паренхиматозных органов печень содержит наиболее крупный компартмент моноклеарных фагоцитов и выступает в роли своеобразного фильтра, задерживающего до 95 % всех микроорганизмов, попавших в кровь [Маянский А. Н., Маянский Д. Н., 1983, 1991., Макаров В. А 1997., Бородин Ю.И., 1999, 2002, 2012; van Furth R., 1985]. Поэтому, как и лимфатическая система, печень имеет большое значение в презентации и элиминации инфекционного агента, а также является основным органом детоксикации, что важно в условиях инфекционного процесса.

Характер и степень выраженности структурно-клеточных преобразований в лимфоидных органах и печени во многом определяются интенсивностью антигенного воздействия и индивидуальными особенностями организма

отвечать на антигенное раздражение [Бородин Ю.М., Мичурина С.В., 1998; Белянин В.Л., Цыплаков Д.Э., 1999]. Имеется целый ряд морфологических исследований, посвященных изучению влияния на органы лимфоидной системы различных факторов: вод различного состава, сорбентов (цеолита и СУМС-1), круглосуточного освещения, информационной нагрузки, алкогольной интоксикации, воздействия 3,4-бензпирена, инфекционных агентов) [Голубева И. А., 2004; Мичурина С. В., 2005, 2008; Макарова О.В., Михайлова Л.П., 2008; Майбородин И. В., Бородин Ю.И., 2012]. В то же время отсутствуют сведения о структурных изменениях в лимфоидных органах и печени в ассоциации с оценкой процессов накопления и элиминации инфекционного агента.

Посвящая работу изучению морфофункциональных изменений в органах лимфоидной системы и печени экспериментальных животных при внутрибрюшинном инфицировании, в качестве инфекционного агента был выбран *S. aureus*, так как он является одним из ведущих этиологических факторов значительной части внебольничных и нозокомиальных инфекций различной локализации, в том числе значительной доли инфекций брюшной полости и органов малого таза [Бухарин О. В., 2002; Дерябин Д.Г., 2000; Гостищев В.К., 2002; Белобородов В.Б 2003]. Выше изложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить морфологические изменения мезентериальных лимфатических узлов, селезенки и печени в динамике элиминации микробного агента при внутрибрюшинном стафилококковом инфицировании.

Задачи исследования

1. Изучить динамику распространения *S. aureus* в организме животных, сроки его элиминации из перитонеальной жидкости, крови, печени и лимфоидных органов после однократного внутрибрюшинного введения.
2. Исследовать структурные изменения мезентериальных лимфатических узлов при инфицировании стафилококком.
3. Исследовать структурные изменения селезенки при внутрибрюшинном инфицировании стафилококком.

4. Провести оценку структурных изменений в печени при внутрибрюшинном стафилококковом инфицировании.

Научная новизна исследования. Установлено, что в условиях стафилококкового инфицирования брюшной полости часть животных характеризовалась длительным нахождением тест-микроба в организме и высоким его содержанием, другая часть животные отличалась быстрой элиминацией стафилококка и меньшим его содержанием в органах.

Впервые показано, что в обеих подгруппах животных при стафилококковом инфицировании брюшной полости в лимфоидных органах развиваются одностипные, но разные по интенсивности и скорости развития морфологические преобразования, характеризующиеся формированием лимфатического узла по компактному типу, с преобладанием корковой зоны за счет увеличения численной и объемной плотности фолликулов с реактивными центрами и без них, увеличением площади среза селезенки, в которой большую долю составляла белая пульпа.

Впервые установлено, что в условиях стафилококкового инфицирования брюшной полости при одностипных структурно-функциональных преобразованиях в лимфатических узлах и селезенке, отражающих преимущественное развитие иммунных реакций по гуморальному типу. Меньшие по степени выраженности и интенсивности морфологические преобразования способствуют длительной элиминации микробного агента и напротив – более ранние и значительные реакции бласттрансформации лимфоидных фолликулов ассоциированы с быстрой элиминацией микроба.

Определено, что на фоне минимального содержания стафилококка в печени и быстрой его элиминации из органа наблюдают длительно сохраняющиеся альтеративные изменения гепатоцитов, связанные с продолжающимся токсическим воздействием инфекционного агента.

Теоретическое и практическое значение. Выявленный комплекс морфологических изменений в органах лимфоидной системы и печени при стафилококковом инфицировании брюшной полости расширяет и уточняет сведения об адаптивно-компенсаторных реакциях, направленных на освобождение организма от микробного агента и поддержание гомеостаза.

Полученные результаты могут стать основой для дополнения и модификации способов коррекции инфекций брюшной полости различной этиологии.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены и используются в учебном процессе при проведении практических занятий и чтении лекций на кафедре патологической анатомии и кафедре микробиологии, иммунологии и вирусологии Новосибирского государственного медицинского университета. Разработанная экспериментальная модель стафилококковой инфекции у крыс Вистар используется в научных исследованиях Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета.

Положения, выносимые на защиту

1. При инфицировании стафилококком брюшной полости у животных наблюдается разная степень накопления микробного агента и скорость его элиминации из селезенки, мезентериальных лимфатических узлов, печени, перитонеальной жидкости и крови.

2. В мезентериальных лимфатических узлах и селезенке в условиях внутрибрюшинного введения *S.aureus* формируются структурные преобразования, отражающие иммунные реакции гуморального типа, различающиеся по темпам и интенсивности, что обеспечивает разную концентрацию тест-микроба в мезентериальных лимфатических узлах и селезенке и разную скорость его элиминации из органов.

3. Альтеративные и клеточно-воспалительные проявления в печени длительно сохраняются после быстрой элиминации инфекционного агента из органа, что обусловлено продолжающейся токсической нагрузкой на печень в условиях стафилококкового инфицирования.

Апробация работы. Основные положения и выводы диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов» (Новосибирск, 2012), на конкурс-конференции студентов и молодых ученых «Авиценна» (Новосибирск, 2011, 2012), на X съезде Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов,

микробиологов и паразитологов (Москва, 2012). Апробация работы проведена 26 июня 2012 г. на объединенном заседании проблемной комиссии «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» и сотрудников кафедры анатомии человека, кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, кафедры патологической анатомии и кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. Всего по теме диссертации опубликованы 8 работ, из них 3 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 16 таблицами. Список литературы включает 175 источников, в том числе 65 зарубежных.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, получен и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на кафедре патологической анатомии (заведующий – д.м.н., академик РАМН В.А. Шкурूपий) и на кафедре микробиологии, иммунологии и вирусологии (заведующий – д.м.н., профессор А.Н. Евстропов).

Исследования проводились с соблюдением требований Приказа МЗ СССР № 775 от 12 августа 1977г. и правил Европейской конвенции по защите животных (Страсбург, 1986) и были одобрены локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 43 от 19 апреля 2012 года).

Экспериментальное исследование выполнено на 160 половозрелых самцах крыс породы Вистар массой 180-200 г. Животные получены из Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета. Культура *S.aureus* (штамм 209)

получена из музея кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Животным внутрибрюшинно под эфирным наркозом вводили в объеме 1 мл $1 \cdot 10^9$ микробных клеток суточной культуры *S.aureus*, выращенного на желточно-солевом агаре.

В качестве контрольной группы использованы крысы ($n = 10$), которым внутрибрюшинно вводили 1 мл стерильного физиологического раствора.

Через 3, 6, 12 часов и 1, 2, 3, 7, 9, 14 суток животных выводили из эксперимента путем передозировки эфира и декапитации. Проводили макроскопическую оценку изменений брюшины и органов брюшной полости.

Объектом исследования служили кровь, перитонеальная жидкость, мезентериальные лимфатические узлы, печень и селезенка.

Бактериологическое исследование выполнено для выяснения присутствия стафилококка и его концентрации. Из исследуемых органов, перитонеальной жидкости, сгустка крови готовили суспензию в стерильном физиологическом растворе из расчета 1 : 10. Полученный материал наносили на желточно-солевой агар в чашках Петри с последующим втиранием шпателем для получения сосчитываемых колоний. Посевы инкубировали при температуре $+37^\circ\text{C}$ в течение 24 часов. После учета выросших колоний производили пересчет их количества на 1 г исследуемого материала, для чего учитывали степень разведения и величину посевной дозы. Количество выделенных микробов выражали в колониеобразующих единицах в 1 г материала (КОЕ/г).

Для гистологического исследования использовали мезентеральные лимфатические узлы, печень и селезенку. Гистологический материал фиксировали в 10 % растворе формалина, проводили в серии спиртов и изготавливали парафиновые блоки в соответствии со стандартными методиками [Автандилов Г.Г., 1994]. На микротоме изготавливали парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином [Меркулов Г.А., 1969], покрывали синтетической покровной средой «BIO Mount» (Bio Vitrum) и заключали под покровное стекло.

На гистологических срезах *морфометрическое исследование* тканевых

структур проводили согласно рекомендациям, изложенным в работах, посвященных теоретическому обоснованию и конкретным примерам применения этих методов [Weibel E.R., 1979; Автандилов Г.Г., 1979]. Морфометрическое исследование структурной организации органов проводили с помощью окулярной сетки с 25 и 100 точками [Автандилов Г.Г., 1979].

В мезентериальных лимфатических узлах определяли объемную плотность (V_v) капсулы, коркового плато, лимфоидных фолликулов, паракортикальной зоны, мякотных тяжей и синусов. Рассчитывали соотношение удельной плотности коркового вещества и мозгового вещества (корково-мозговой индекс – k/m) по которому ориентировались для определения типа лимфатического узла [Бородин Ю.И., 1969]. Проводили подсчет численной плотности (N_v) и соотношения лимфоидных узелков с герминативным центром и лимфоидных узелков без герминативного центра (фолликулярный индекс).

В селезенке проводили подсчет численной плотности (N_v) фолликулов со светлыми центрами и без них, определяли площадь селезенки (S_v), площадь фолликулов (S_v), площадь светлых центров (S_v).

В печени подсчитывали объемную плотность (V_v) зон дистрофических изменений гепатоцитов и некрозов гепатоцитов, неповрежденных гепатоцитов. Вычисляли процентную среднюю величину количества плазматических клеток, лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, эозинофильных лейкоцитов, макрофагов (подсчитывалась как суммарная группа) в 5 произвольных полях зрения каждого среза.

Просмотр и морфометрию микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axiostar-plus (Zeiss) при увеличении до $\times 900$, фотографирование препаратов проводили с использованием камеры AxioCam ICc 3 (Zeiss).

Статистическая обработка. Совокупность параметров разделялась на группы по принадлежности к исследуемому признаку. Все полученные данные анализировали методами вариационной статистики. Нормально распределяемые показатели приводили в их среднем значении со средней квадратической ошибкой $M \pm m$. Достоверность различий средних величин определяли на основании t-критерия Стьюдента. Графические иллюстрации построены с помощью компьютерных программ Microsoft Office 2007, SPSS 17.

Все иллюстрации созданы самостоятельно.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное бактериологическое исследование крови и перитонеальной жидкости, а также гомогенатов лимфатических узлов, печени и селезенки показало, что реакция животных на введенный микроб существенно различалась, что для дальнейшего анализа результатов обусловило разделение всех животных, взятых в эксперимент, на две подгруппы.

Характерным для животных 1-й подгруппы ($n = 50$) было длительное нахождение тест-микроба в организме и высокое его содержание в исследованных органах; 2-я подгруппа ($n = 100$) отличалась быстрой элиминацией микроба и меньшим его содержанием в органах (табл. 1).

У животных 1-й подгруппы высокое содержание стафилококка было уже через 3 часа эксперимента в перитонеальной жидкости (сплошной рост), в селезенке – 7500 ± 632 КОЕ/г, в лимфатических узлах – 740 ± 222 КОЕ/г, в печени – 940 ± 70 КОЕ/г, в крови – 900 ± 67 КОЕ/г (табл. 1).

Во 2-й подгруппе животных концентрация *S. aureus* была высокой только в перитонеальной жидкости (сплошной рост) и в селезенке (12930 ± 103 КОЕ/г). В крови концентрация микроба составила 290 ± 41 КОЕ/г, в мезентериальных узлах – 115 ± 11 КОЕ/г, печени – 150 ± 18 КОЕ/г, что было значительно ниже показателей 1-й подгруппы (табл. 1).

Элиминация стафилококка из органов животных происходила с разной скоростью и последовательностью: так у животных 1-й подгруппы стафилококк высевался из перитонеальной жидкости, крови и мезентериальных лимфатических узлов до 9 суток, из селезенки до 3 суток включительно, в печени микроб присутствовал всего 12 часов. У животных 2-й подгруппы элиминация стафилококка происходила быстрее: из перитонеальной жидкости микроб высевался в течение 7 суток, из крови – 3 суток, мезентеральные лимфатические узлы и селезенка освободились от микроба уже к исходу 1 суток эксперимента, печень стала стерильной через 6 часов (табл. 1).

Морфологическое исследование лимфатических узлов у контрольной группы животных определило, что по своей структурно-функциональной специализации мезентеральные лимфатические узлы относились по

классификации Ю.И. Бородина (1969) к промежуточному типу (к/м индекс – $1,3 \pm 0,13$). Площадь коркового и мозгового вещества составляла соответственно 53,3 % и 43,4 %.

Таблица 1

**Содержание тест-микроба в организме животных
при стафилококковом инфицировании брюшной полости**

Срок забора материала	Содержание стафилококка в органах, КОЕ/г					
		Лимфатические узлы	Селезенка	Печень	Кровь	Перитонеальная жидкость
3 часа	1	1740 ± 222	7500 ± 632	940 ± 70	900 ± 67	сплошной рост
	2	$115 \pm 11^*$	$12930 \pm 103^*$	$150 \pm 18^*$	$290 \pm 41^*$	сплошной рост
6 часов	1	410 ± 58	1840 ± 341	80 ± 20	1960 ± 354	сплошной рост
	2	$90 \pm 12^*$	$175 \pm 23^*$	–	$140 \pm 22^*$	сплошной рост
12 часов	1	980 ± 112	880 ± 54	80 ± 12	230 ± 37	сплошной рост
	2	$120 \pm 24^*$	$120 \pm 21^*$	–	140 ± 28	8125 ± 608
1 сутки	1	70 ± 12	190 ± 37	–	150 ± 22	2770 ± 102
	2	–	–	–	$40 \pm 10^*$	$1000 \pm 88^*$
2 сутки	1	70 ± 12	70 ± 12	–	650 ± 79	1340 ± 188
	2	–	–	–	$75 \pm 11^*$	$125 \pm 26^*$
3 сутки	1	50 ± 0	60 ± 10	–	620 ± 54	120 ± 30
	2	–	–	–	$70 \pm 11^*$	100 ± 15
7 сутки	1	40 ± 10	–	–	510 ± 76	70 ± 25
	2	–	–	–	–	50 ± 11
9 сутки	1	40 ± 10	–	–	370 ± 90	70 ± 25
	2	–	–	–	–	–
14 сутки	Рост отсутствует					

Примечание: 1, 2 – подгруппы животных

Вне зависимости от подгруппы животных в мезентериальных лимфатических узлах происходило расширение корковой зоны за счет увеличения численной и объемной плотности фолликулов с герминативными центрами и без них. Однако выраженность этих изменений и их динамика по срокам наблюдения различалась. Так, у животных 2-й подгруппы уже через 6 часов эксперимента структурно-функциональная организация лимфатического узла приобретала компактный тип (к/м индекс – $3,5 \pm 0,08$), площадь коркового вещества увеличивалась относительно контроля на 17 %, площадь мозгового уменьшалась на 23 %. (рис. 1). Корковое вещество увеличивалось в основном за счет увеличения показателя численной плотности фолликулов с реактивными центрами ($51,5 \pm 4,25$) (рис. 2). Соотношение

лимфоидных узелков с герминативным центром и лимфоидных узелков без герминативного центра составляло в среднем $12,8 \pm 1,37$ и свидетельствовало о преобладании лимфоидных узелков с герминативными центрами (рис. 2). Увеличение численной плотности фолликулов в лимфатических узлах животных 2-й подгруппы свидетельствовало о более активных иммунных реакциях в основном за счет фолликулов с герминативными центрами, что способствовало быстрой санации органа, и микроб уже через 1 сутки не высевался.

У животных 1-й подгруппы только через 24 часа структурно-функциональная специализация мезентериальных лимфатических узлов соответствовала компактному типу лимфатического узла (к/м индекс – 1,8), тогда как у животных 2-й подгруппы к/м индекс достиг аналогичного значения уже через 3 часа. При этом максимальное значение корково-мозгового индекса лимфатических узлов у животных 1-й подгруппы было в 2 раза ниже показателя животных 2 подгруппы, и его увеличение до максимальных значений происходило на 18 часов позднее (рис. 1).

Численная плотность фолликулов с герминативными центрами у животных 1-й подгруппы нарастала постепенно и достигала максимальных показателей только через 1 сутки эксперимента, при этом на фоне более медленной активации гуморального звена иммунитета микроб из мезентериальных лимфатических узлов высевался дольше.

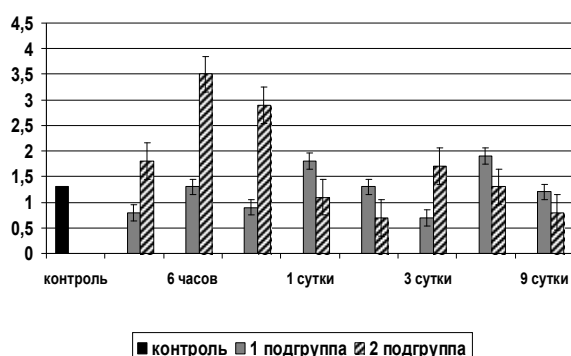


Рис. 1. Корково-мозговой индекс в мезентериальных лимфатических узлах при внутрибрюшинном введении стафилококка

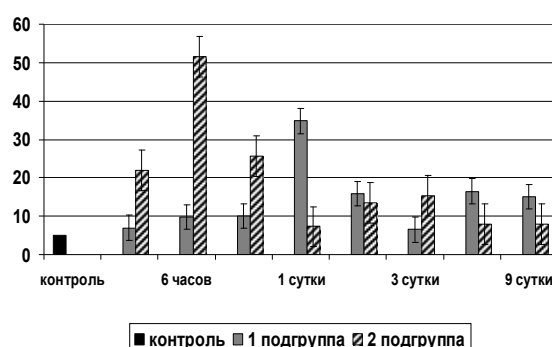


Рис. 2. Численная плотность (Nv) фолликулов с герминативными центрами в мезентериальных лимфатических узлах при внутрибрюшинном введении стафилококка

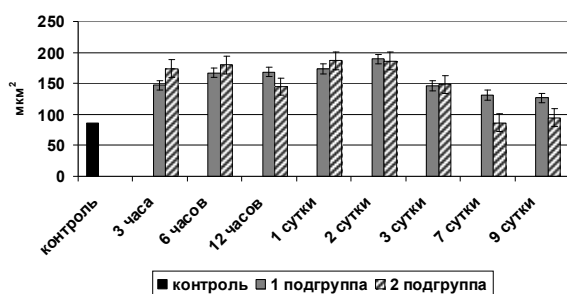


Рис. 3. Площадь селезенки (Sv) животных при внутрибрюшинном введении стафилококка

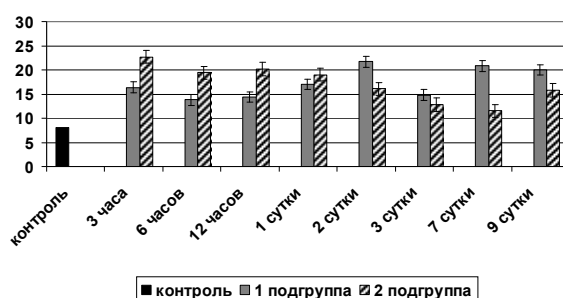


Рис. 4. Численная плотность (Nv) общего числа фолликулов селезенки при внутрибрюшинном введении стафилококка

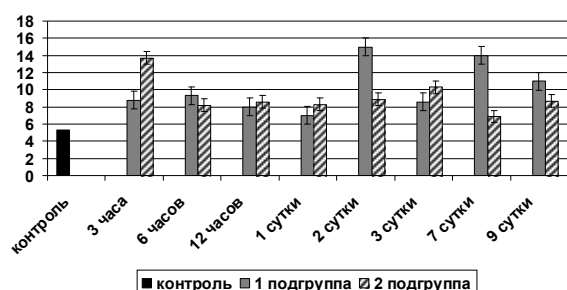


Рис. 5. Численная плотность (Nv) фолликулов селезенки без реактивных центров при внутрибрюшинном введении стафилококка

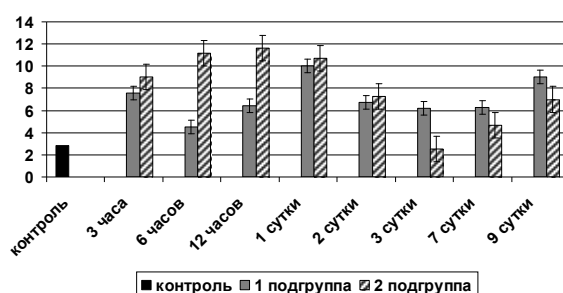


Рис. 6. Численная плотность (Nv) фолликулов селезенки с реактивными центрами при внутрибрюшинном введении стафилококка

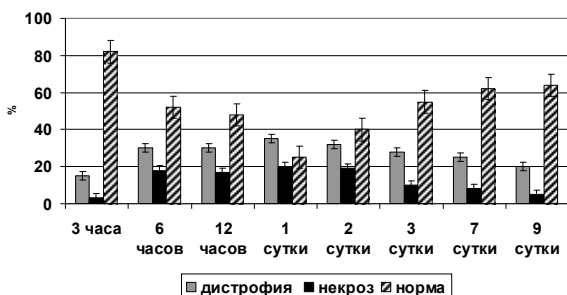


Рис.7. Объемная плотность (Vv) дистрофии гепатоцитов при внутрибрюшинном введении стафилококка

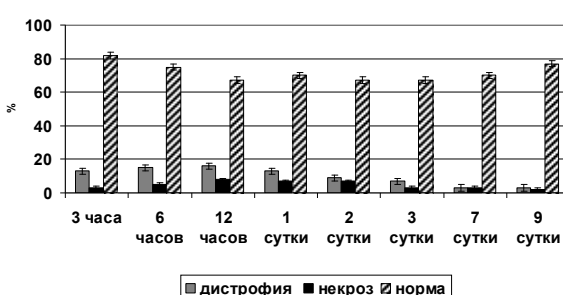


Рис. 8. Объемная плотность (Vv) некрозов гепатоцитов при внутрибрюшинном введении стафилококка

Следовательно, отсроченное наступление структурно-функциональных реакций по гуморальному типу в мезентериальных лимфатических узлах животных 1-й подгруппы способствовало накоплению тест-микроба и замедленной его элиминации, в противоположность динамике структурных преобразований в лимфатических узлах и темпам элиминации *S.aureus* у

животных 2-й подгруппы.

Морфологическое исследование селезенки выявило, что площадь органа увеличивалась в обеих подгруппах животных в сравнении с контрольной группой (рис. 3). Увеличение площади селезенки происходило за счет увеличения численной плотности фолликулов без реактивных центров и фолликулов с реактивными центрами (рис. 4, 5, 6).

Структурные преобразования селезенки характеризовались значительным увеличением объемной доли белой пульпы за счет лимфоидных фолликулов с реактивными центрами и без них (рис. 5 и 6), с активным формированием фолликулов с реактивными центрами: у животных обеих подгрупп численная плотность фолликулов с реактивными центрами уже через 3 часа достигала высоких значений.

Соответственно, элиминация тест-микроба из селезенки животных 2-й подгруппы произошла через 1 сутки эксперимента, у животных 1-й подгруппы микроб элиминировал из органа только к 7 суткам опыта. В селезенке животных 1-й подгруппы менее интенсивная структурно-функциональная реакция по гуморальному типу обусловила более длительное нахождение тест-микроба в органе, несмотря на то, что через 3 часа после инфицирования брюшной полости содержание стафилококка в селезенке было в 1,7 раза меньше, чем у животных 2 подгруппы, но элиминация инфекционного агента во 2-й подгруппе произошла быстрее.

Необходимо отметить, что *S.aureus* в сравнении с лимфоидными органами кратковременно и в более низких концентрациях выявлялся в печени крыс обеих подгрупп, однако на протяжении всех 9 суток эксперимента в печени обеих подгрупп животных отмечали некротические и дистрофические изменения гепатоцитов и воспалительную реакцию в разном соотношении по срокам наблюдения.

Несмотря на то, что у животных 2-й подгруппы с низким содержанием тест-микроба в печени элиминация *S.aureus* происходила через 6 часов эксперимента, а у животных 1-й подгруппы – через 1 сутки, показатель объемной плотности альтеративных изменений гепатоцитов (суммарно дистрофии и некрозы) продолжал нарастать в течение 2 суток наблюдения у

всех животных, но более значительно и с большей долей некротических изменений – в 1-й подгруппе с высоким содержанием стафилококка в органе. Обращало внимание, что далее показатели объемной плотности альтеративных изменений гепатоцитов хотя и начали снижаться разными темпами у животных обеих подгрупп, однако сохранялись на протяжении всех 9 суток наблюдения, что связано с более длительным нахождением тест-микроба в средах и других органах животных и соответственно сохраняющейся токсической нагрузкой на гепатоциты (рис. 7 и 8).

Внутридольковые воспалительно-клеточные инфильтраты в печени животных обеих подгрупп, формировавшиеся уже к 3 часам эксперимента, в основном были представлены макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами и плазматическими клетками. У животных обеих подгрупп в сравнении с показателями контроля доля макрофагов через 3 часа после введения *S.aureus* уменьшилась: у животных 1-подгруппы с $57,9 \% \pm 1,55 \%$ до $36,4 \% \pm 3,49 \%$, у животных 2-й подгруппы до $31,3 \% \pm 2,51 \%$ за счет перераспределения клеточного состава инфильтратов, поскольку параллельно в инфильтратах печени обеих групп нарастало содержание нейтрофилов, лимфоцитов и плазматических клеток (максимальные показатели были на 12 и 6 часов соответственно). Наиболее динамично на введение инфекта реагировали нейтрофилы, доля которых в печени у животных 1-й подгруппы уже через 6 часов ($5,6 \% \pm 1,51 \%$) превышала контрольное значение ($0,4 \% \pm 1,14 \%$) в 32 раза. У животных 2 подгруппы при меньшем в 6 раз количестве микробного агента в печени число нейтрофилов в инфильтратах оказалось значительно ниже ($2,9 \% \pm 0,82 \%$), что вероятно определилось именно меньшей дозой тест-микроба. Численная плотность плазматических клеток нарастала в печени животных обеих подгрупп и их максимальное содержание совпадало со сроками элиминации тест-микроба из органа.

ВЫВОДЫ

1. *S.aureus* накапливается в большей концентрации в лимфоидных органах (максимально в селезенке, в меньшей степени – в мезентериальных лимфатических узлах), содержание тест-микроба в печени минимально. Установленные различия в характере накопления и динамике элиминации

инфекционного агента из сред организма животных и органов позволили распределить их на 2 подгруппы: для животных 1-й подгруппы характерно длительное нахождение тест-микроба в органах, у животных 2-й подгруппы отмечена быстрая элиминация микроба.

2. В условиях внутрибрюшинного инфицирования *S.aureus* в мезентериальных лимфатических узлах и селезенке обеих подгрупп животных формируются структурные изменения, характерные для иммунных реакций гуморального типа, интенсивность которых определяет накопление и скорость элиминации тест-микроба из органов.

3. В мезентериальных лимфатических узлах животных 1-й и 2-й подгруппы выявлено изменение структурно-функционального типа лимфатического узла с промежуточного на компактный, увеличение площади корковой зоны за счет роста численной и объемной плотности фолликулов с герминативными центрами и без них. Структурно-функциональные преобразования в лимфатических узлах у животных 1-й подгруппы характеризовались меньшей выраженностью и отсроченностью реакций в сравнении с животными 2 подгруппы, у которых максимальных значений показатель численной плотности лимфоидных фолликулов со светлыми центрами достигал к сроку 6 часов (в 1 подгруппе – через 1 сутки) и был в 1,5 раза выше.

4. У животных 2 подгруппы с высокой скоростью элиминации инфекционного агента в селезенке происходило интенсивное увеличение численной плотности фолликулов как за счет фолликулов с реактивными центрами, так и без них, достигшие максимальных показателей через 3 часа эксперимента. У животных с длительным нахождением тест-микроба численная плотность фолликулов нарастала медленнее, достигая максимальных показателей только ко 2 суткам эксперимента.

5. В печени животных обеих подгрупп развивались дистрофические и некротические изменения гепатоцитов, а также воспалительная инфильтрация портальных трактов и долек, сохраняющиеся до 9 суток включительно, несмотря на наименьшую концентрацию тест-микроба и его быструю элиминацию в сравнении с лимфатическими узлами и селезенкой (через 1 сутки

и 6 часов соответственно), что связано с детоксикационной функцией печени в условиях стафилококкового инфицирования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Захарова Л.Н., Балтабаева А.К., **Пименова Ю.А.**, Агеева Т.А., Евстропов А.Н. Экспериментальная стафилококковая инфекция: микробиологические и иммунологические аспекты // **Сибирское медицинское обозрение**. 2010. № 4. С. 46-49, автора – 0,13 п.л.
2. **Пименова Ю.А.**, Агеева Т.А., Захарова Л.Н., Евстропов А.Н. Структурные проявления реакций гуморального иммунитета в селезенке при экспериментальном стафилококковом перитоните // **Сибирское медицинское обозрение**. 2011. № 5. С. 23-27, автора – 0,16 п.л.
3. **Пименова Ю.А.**, Агеева Т.А., Захарова Л.Н., Евстропов А.Н. Морфофункциональная характеристика мезентеральных лимфатических узлов при экспериментальном стафилококковом перитоните // **Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина**. 2012. Т. 10, вып. 3. С. 24-29, автора – 0,19 п.л.
4. **Пименова Ю.А.**, Балтабаева А.К., Захарова Л.Н., Агеева Т.А., Евстропов А.Н. Изучение клеточного состава инфильтратов печени крыс и содержание цитокинов при экспериментальной стафилококковой инфекции // Актуальные проблемы инфекционной патологии : материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета. Томск , 2009. С. 128-130, автора – 0,08 п.л.
5. **Пименова Ю.А.** Морфологическое исследование селезенки при экспериментальном стафилококковом перитоните // Авиценна-2011 : материалы II Российской (итоговой) конкурс-конференции студентов и молодых ученых. Новосибирск, 2011. С. 194-195, автора – 0,25 п.л.
6. **Пименова Ю.А.** Морфофункциональные изменения в печени и органах лимфоидной системы при экспериментальном стафилококковом перитоните // Авиценна-2012 : материалы Российской (итоговой) конкурс-конференции студентов и молодых ученых. Новосибирск, 2012. С.281-282, автора – 0,25 п.л.

7. Евстропов А.Н., **Пименова Ю.А.**, Захарова Л.Н., Агеева Т.А. Морфофункциональная характеристика лимфоидных органов при стафилококковой инфекции // Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации»: материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов // Инфекция и иммунитет. 2012, Т.2. № 1-2. С.260-261, автора – 0,06 п.л.

8. **Пименова Ю.А.**, Агеева Т.А., Захарова Л.Н., Евстропов А.Н. Морфологические проявления реакций иммунитета в печени и органах лимфоидной системы при экспериментальном стафилококковом перитоните // Вопросы патогенеза типовых патологических процессов : Труды IV Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием. Новосибирск, 2012. С. 216-219, автора – 0,13 п.л.