

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ МАРКЕРЫ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Галина Ивановна НЕПОМНЯЩИХ¹, Галина Александровна ДЮБАНОВА², Давид Львович НЕПОМНЯЩИХ¹, Светлана Владимировна АЙДАГУЛОВА¹, Наталья Петровна ДОМНИКОВА¹, Елена Ивановна МИГУСЬКИНА

¹ ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН
630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

² ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, Новосибирск, Красный проспект, 52

Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия — центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз, центрлобулярные некрозы, макровезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов и интрагепатоцеллюлярный холестаз. Внутриклеточная перестройка включает гиперплазию агранулярной цитоплазматической сети, ассоциированную с редукцией белоксинтезирующих органелл, а также деструкцию и компенсаторную гиперплазию митохондриального компартмента. Хроническая описторхозная инвазия характеризуется наиболее выраженным внутри- и внеклеточным холестазом, деструкцией дуктального эпителия и значительной дистрофически-некротической составляющей. При гемобластозах доминируют диффузный макровезикулярный стеатоз, клеточный и внеклеточный холестаз, ассоциированный с деструкцией дуктулоцитов, гемосидероз вследствие многочисленных гемотрансфузий и центрлобулярные некрозы. При хронической патологии почек структурные изменения печени аналогичны предыдущей группе. Выделены новые ультраструктурные феномены гепатотоксичности, которые можно отнести к компенсаторно-приспособительным реакциям гепатоцитов: взаимодействие гладкой и гранулярной цитоплазматической сети, направленное на усиленный метаболизм ксенобиотиков, «автономизация» гепатоцитов с увеличением площади поверхности цитолеммы, обеспечивающая паренхиматозно-синусоидальный обмен в условиях перисинусоидального фиброза.

Ключевые слова: HCV- и HBV-инфекция, описторхоз, гемобластоzy, нефропатии, лекарственные препараты, гепатотоксичность, биопсия печени.

Гепатотоксичность является значимым осложнением лекарственной терапии [1–3] и может имитировать различные формы поражения печени, вследствие этого диагноз лекарственно-индуцированного заболевания печени нередко является чрезвычайно сложным.

Литература, посвященная гепатотоксичности лекарственных препаратов, подтверждает сложность этой проблемы. Значительную роль в этой ситуации играет большое разнообразие клинического материала, в том числе сочетанность и взаимосвязанность различных патологических процессов у одного и того же пациента, нередко наличие полипрагмазии, а также особенности генетического полиморфизма системы метаболизма ксенобиотиков, которая определяет существование быстрых, средних и медленных ацетиляторов — «метаболизеров» и связанного с этим варианта фармакологического ответа.

В статье анализируется биопсийный и аутопсийный материал различных групп пациентов,

сочетающих хроническую инфекцию вирусами гепатита С и В (HCV- и HBV-инфекцию) с патологией печени невирусного генеза (опухолевая, паразитарная) или патологией почек (хронические гломерулонефриты и нефропатии) в условиях длительного воздействия цитотоксических лекарственных препаратов. Цель исследования — определение структурных маркеров гепатотоксичности по данным световой и электронной микроскопии.

Материал и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 3-х групп пациентов с маркерами HCV- и HBV-инфекций, ассоциированных с различными гепатотоксическими воздействиями. Первая группа — 60 наблюдений (45 мужчин, 15 женщин) с хроническими вирусными гепатитами С и В, ассоциированными с хронической описторхозной инвазией. Диагностика паразитоза включала клинические, биохимические и иммунологические методы и, в первую очередь, копроовоскопию и микроскопию желчи.

Непомнящих Г.И. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, e-mail: pathol@soramn.ru

Дюбанова Г.А. — канд.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

Непомнящих Д.Л. — д.м.н., профессор, зав. лаб. клинической морфологии, гастроэнтерологии и гепатологии

Айдагулова С.В. — д.б.н., профессор, зав. лаб. функциональной морфологии

Домникова Н.П. — д.м.н., профессор, зав. лаб. молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии

Мигуськина Е.И. — канд.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии

Всем пациентам проведена антигельминтная терапия бильтрицидом, количество курсов колебалось от одного до трех. Дегельминтизации предшествовала желчегонная, десенсибилизирующая и дезинтоксикационная терапия. При снижении уровня аланинаминотрансферазы до нормальных значений проводился второй этап лечения — курс антигельминтных препаратов с последующей желчегонной и дезинтоксикационной терапией. Биопсия печени предшествовала антивирусной терапии.

Во вторую группу вошли 39 пациентов с гемобластомами (29 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 18 до 77 лет, из них 15 с острыми лейкозами и 24 — с лимфопролиферативными заболеваниями. Терапия пациентов с острыми лейкозами включала антрациклиновые антибиотики, цитарабин, а также циклофосфамид, винкристин и преднизолон; при неагрессивных вариантах лимфопролиферативных заболеваний (неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом) в курс терапии входили преднизолон, алкилирующие препараты (циклофосфамид, лейкеран), растительные алкалоиды (винкристин или винбластин); при более интенсивных режимах использовали схемы с включением цисплатины, этопозиды и митоксантрона.

Третья группа — 42 человека (31 мужчина и 11 женщин) в возрасте от 17 до 67 лет с серологическими маркерами HCV- и HBV-инфекций и наличием «хронической болезни почек» I–V стадий, из них 1 пациент с хронической нефропатией почечного аллотрансплантата. При активном течении нефропатии проводилась интенсивная терапия глюкокортикоидами и цитостатическими препаратами. Циклофосфан назначали в виде ежемесячных пульсовых внутривенных введений в течение 3–6 мес. в суммарной дозе от 2 до 6 г. Симптоматическая терапия включала в себя по показаниям гипотензивные, диуретические и противоанемические (препараты железа) препараты. Всем пациентам проведена пункционная биопсия почки, в 16 случаях (в том числе 6 опийных наркоманов) — пункционная биопсия печени в целях определения показаний к антивирусной терапии, возможности включения в лист ожидания почечного аллотрансплантата (у 4-х диализных пациентов).

Диагностический комплекс включал клинические, биохимические, иммуносерологические методы. Тестировали HBsAg, HBeAg, HBcAb, HBsAb, HBeAb, суммарные HCVAb, антитела к Core- и NS-антигенам вируса гепатита C; про-

водили ПЦР-диагностику на РНК HCV и ДНК HBV в сыворотке крови.

Во всех наблюдениях проведено патоморфологическое исследование печени, преимущественно по данным пункционной биопсии, лишь у больных с гемобластомами в большинстве случаев (в 35 из 39 наблюдений) исследовали аутопсийный и в 4 случаях — биопсийный материал печени. Исследование парафиновых и полутонких срезов проводили в универсальном микроскопе Leica DM 4000B (Германия). Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры Leica DFC 320 (Германия) и компьютерной программы Leica QWin. Ультратонкие срезы, контрастированные уранилацетатом и цитратом свинца, исследовали в электронном микроскопе «JEM 1010» при ускоряющем напряжении 80 кВт.

Результаты исследования

Гельминтоцидные препараты при хроническом описторхозе. Сравнительный клинико-морфологический анализ включал три группы пациентов — с хроническим вирусным гепатитом без описторхозной инвазии, с хроническим описторхозом и с сочетанной патологией после антигельминтной терапии бильтрицидом.

У пациентов с хроническими вирусными гепатитами и описторхозом ведущими клиническими синдромами являлись астено-вегетативный, абдоминальный болевой, холестатический и аллергический; отмечена высокая частота поражения других органов пищеварительной системы — желчевыводящих путей, желчного пузыря, поджелудочной железы, желудка и двенадцатиперстной кишки. Обращал на себя внимание часто выявляемый синдром холестаза (39% случаев, что в 2 раза превышало показатели группы с вирусными гепатитами без описторхоза), который проявлялся выраженным кожным зудом и желтухой, а также высокой активностью щелочной фосфатазы и гипербилирубинемией. После приема бильтрицида развивался выраженный астено-вегетативный синдром, усиливался абдоминальный болевой синдром, появлялись биохимические маркеры цитолиза (повышение уровня аланинаминотрансфераз). В дальнейшем в динамике ультразвукового исследования обнаруживали признаки диффузного фиброза печени и поджелудочной железы, что отражало фиброгенный эффект препарата, ассоциированный с его гепатотоксическими свойствами.

В результате сравнительного патоморфологического исследования выделены ведущие

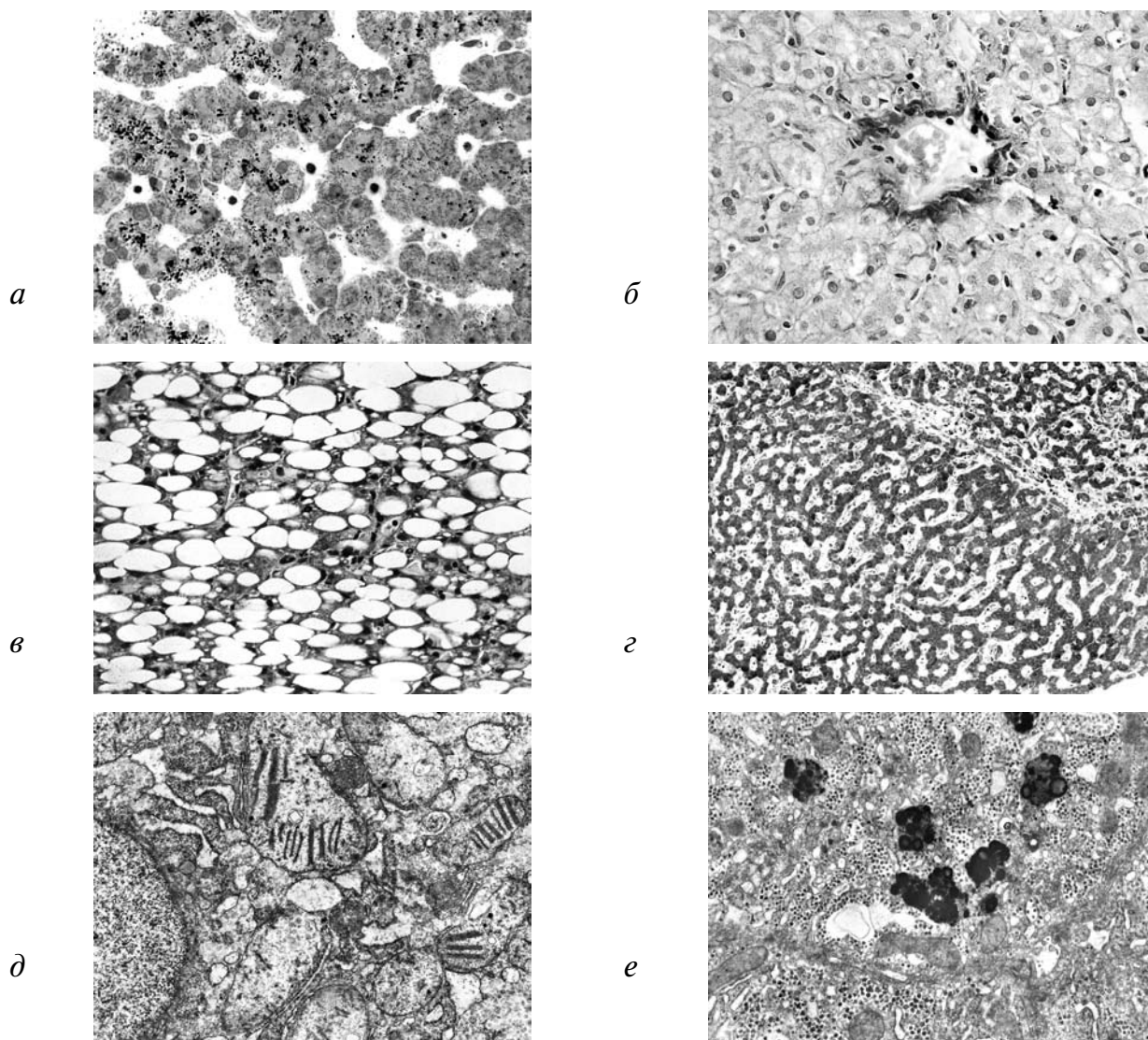


Рис. Структурные маркеры гепатотоксического воздействия лекарственных препаратов в биоптатах печени (а, б, д – хронический описторхоз, лечение бильтрицидом; в – гемобластоз, полихимиотерапия; г, е – хронический гломерулонефрит, иммуносупрессивная терапия). а – внутриклеточный холестаз. Полутонкий срез, окраска азуром II, увел. 950; б – склероз центральной вены. Окраска по ван Гизону, увел. 600; в – макровезикулярный стеатоз. Окраска гематоксилином и эозином, увел. 200; г – расширение синусоидов (пелиоз). ШИК-реакция, увел. 120; д – деструкция крист митохондрий. Электронограмма, увел. 15 000; е – крупные аутофагосомы, содержащие компоненты желчи. Электронограмма, увел. 10 000.

структурные особенности, характерные для сочетания хронического вирусного гепатита и хронического описторхоза в условиях гельминтоцидной терапии: увеличение степени внутри- и внеклеточного холестаза (**рис. а**), выраженная тенденция к альтеративным реакциям (некробиозы, некрозы, постнекротические гранулемы), а также деструкция дуктального эпителия. Важно отметить, что после курсов антигельминтной терапии бильтрицидом, особенно повторных, имелаась выраженная тенденция к развитию центрального (**рис. б**), перисинусоидального и мультилобулярного фиброза и трансформации в цирроз печени.

Программная полихимиотерапия при гемобластозах. При опухолевой инфильтрации печени (29 случаев из 39) преобладали клинические синдромы, связанные с прогрессированием основного заболевания: опухолевая интоксикация, гиперпластический и геморрагический синдромы, гепатоспленомегалия, повышенный уровень билирубина и аминотрансфераз, а также снижение синтетической функции печени. Цитолитический синдром, отмеченный до начала противоопухолевой терапии, в 20% случаев прогрессировал после введения цитостатических препаратов. Возможно, одним из механизмов прогрессии является реактивация

HBV-инфекции, индуцируемая кортикостероидами [4, 5]. Повышение уровня билирубина и аминотрансфераз в динамике противоопухолевой терапии расценивалось как маркер лекарственно-индуцированного токсического повреждения печени в результате полихимиотерапии.

Из 29 наблюдений с опухолевой инфильтрацией печени в 9 образцах обнаружено тотальное опухолевое поражение с интенсивной инфильтрацией бластными клетками портальных трактов и синусоидов, крупными очагами пролиферации в паренхиме, перивенулярными «муфтами» из опухолевых клеток. На фоне полихимиотерапии опухолевая инфильтрация носила менее выраженный характер — опухолевые клетки инфильтрировали портальную строму и синусоиды, не образуя очагов пролиферации в паренхиме. У пациентов без опухолевого поражения печени выявлялась скудная или умеренная лимфоцитарно-макрофагальная инфильтрация портальных зон.

Во всех случаях в ткани печени развивалась выраженная диффузная дистрофия гепатоцитов, как правило, смешанного генеза, доминировала макровезикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов. Более выраженный стеатоз наблюдался в ткани печени пациентов, получавших цитостатическую терапию (рис. в).

Почти во всех образцах печени имелись признаки холестаза. У пациентов без опухолевого поражения печени холестаз ограничивался внутриклеточной локализацией. На фоне опухолевой инфильтрации печени холестаз был выраженным и сочетанным — внутри- и внеклеточным, с расширением желчных капилляров и наличием в их просветах желчных тромбов. В патогенезе внутриклеточного и каналикулярного холестаза, вероятно, играет роль не только эффект цитостатической терапии, инициирующий прогрессирующую деструкцию эпителия желчных протоков и гибель гепатоцитов, но и опухолевая инфильтрация печени, вызывающая очаговую или диффузную обтурацию желчных капилляров.

Обращало на себя внимание накопление железосодержащего пигмента в цитоплазме гепатоцитов, портальных и интрасинусоидальных макрофагах и эндотелиоцитах, более выраженное у пациентов, которым проводилась интенсивная заместительная терапия — многочисленные гемотрансфузии.

В большинстве образцов выявлены различные по размерам очаги некробиоза, как правило, без перифокальной воспалительно-

клеточной реакции, а также обширные колликвационные центрлобулярные некрозы, развивающиеся в условиях интенсивной полихимиотерапии. Особенностью ткани печени пациентов при длительной полихимиотерапии являлся склероз центральных вен с формированием перивенулярного и диффузного перисинусоидального фиброза, характерного для токсического повреждения печени.

В целом при гемобластозах цитостатическая терапия, опухолевая интоксикация и, в большинстве случаев, опухолевая инфильтрация печени определяют развитие стеатоза, сочетанного внутри- и внеклеточного холестаза, гемоцидероза, центрлобулярного некроза гепатоцитов и метаболического фиброза.

Иммуносупрессивная терапия хронического гломерулонефрита. В большинстве случаев выраженные клинические проявления хронического гепатита отсутствовали, повышение уровня аминотрансфераз, как правило, в пределах 2–3 норм, тестировано у 25% пациентов. Поражение почек чаще проявлялось нефротическим синдромом в сочетании с артериальной гипертензией (20 человек), у остальных имел место мочевого синдром, также преимущественно (15 случаев) в сочетании с гипертоническим синдромом.

Патология почек у HCV- и HBV-инфицированных пациентов может рассматриваться с позиций системного инфекционного процесса (что подтверждается в том числе данными исследования биоптатов печени и почек у одного и того же пациента) как составляющая его пато- и морфогенеза. Особенностью последнего являются более значительные деструктивные тенденции HBV-инфекции, касающиеся преимущественно тубулярного компартмента. При проведении в этих случаях иммуногистохимического исследования с моноклональными антителами к NS3-антигену вируса гепатита С в тубулярных эпителиоцитах обнаружена отчетливая положительная реакция. Вероятно, токсический эффект иммуносупрессивной терапии ассоциирован преимущественно с дегенеративно-дистрофическими изменениями гломерулярного компартмента, а вирус-опосредованный эффект — с тубулярной системой.

При общем сохранении структуры в большинстве биоптатов печени обращала на себя внимание монотонность популяции гепатоцитов, что позволяет говорить о снижении реактивности органа как результата не только хронической болезни почек, но и лекарствен-

но-индуцированного патоморфоза. К ведущим патоморфологическим изменениям, обнаруженным в биоптатах печени, относятся дистрофические изменения гепатоцитов, характер и выраженность клеточной инфильтрации и интенсивность развития фиброзных изменений.

Среди дистрофических изменений доминировали липидная инфильтрация гепатоцитов, преимущественно макровезикулярная, в условиях НСВ-инфекции — и микровезикулярная. Обращал на себя внимание внутриклеточный холестаза с преимущественной локализацией в перипортальных гепатоцитах. У пациентов, находящихся на программном гемодиализе, в биоптатах отмечен выраженный гемосидероз — гранулы гемосидерина обнаруживались в большом числе гепатоцитов, особенно в перипортальной зоне, и в сидерофагах. На месте дегенерирующих гемосидерин-содержащих гепатоцитов формировались гранулемоподобные скопления мононуклеарных клеток.

Во всех исследованных биоптатах имели место слабо выраженная мононуклеарная инфильтрация портальных трактов, в некоторых случаях — с распространением в паренхиму и формированием в связи с этим ступенчатых некрозов. Фиброз в большинстве случаев носил умеренный характер, при этом всегда доминировал центральный фиброз, затем перисинусоидальный, и в меньшей степени был выражен портальный и перипортальный фиброз. Цирроз печени обнаружен в одном случае (опий-зависимый пациент), признаки трансформации в цирроз печени — также у одного пациента. У опий-зависимых пациентов отмечено развитие пелиоза (рис. г).

В целом значительная часть структурно-функциональных изменений печени обусловлена, вероятно, комплексом проводимых лечебных мероприятий, в том числе иммуносупрессивной терапией и программным гемодиализом. С этим связаны, в первую очередь, фиброз центральных вен и перисинусоидальный фиброз, являющиеся основными маркерами токсического воздействия; макровезикулярная липидная инфильтрация, внутриклеточный холестаза, который вызывает непосредственное повреждение гепатоцитов, создавая порочный круг в синтезе и экскреции желчи; гемосидероз печени с последующей деструкцией гепатоцитов как результат гемотрансфузий и применения железосодержащих препаратов.

Ультраструктурный анализ гепатоцитов. К особенностям ультраструктурной реорганизации гепатоцитов относились редукция белок-

синтезирующего компартмента и увеличение структурной плотности гладкой цитоплазматической сети, представленной полиморфными везикулами или узкими извилистыми канальцами, отражающее напряжение метаболических процессов по биотрансформации ксенобиотиков. Среди стереотипных изменений ультраструктуры гепатоцитов выявлены редукция числа митохондрий, значительное уменьшение плотности крист и их деформация, снижение электронной плотности матрикса с его очаговым или тотальным лизисом (рис. д), а также вакуолизация с последующим формированием осмиофильных резидуальных структур. Выявление полиморфных мегамитохондрий, иногда с участками параллельных плотно упакованных крист, свидетельствует об индукции компенсаторных реакций.

При развитии холестатического синдрома в цитоплазме гепатоцитов обнаруживались компоненты желчи — крупные гранулы с гетерогенным хлопьевидным содержимым, расположенные не только вблизи билиарных полюсов, но и диффузно в цитоплазме клеток. При нарушении эвакуации желчесодержащих гранул с участием лизосом формировались вторичные фагосомы в виде крупных осмиофильных конгломератов (рис. е), которые затем трансформировались в гетерогенные резидуальные тельца.

Коллагенизация пространств Диссе (перисинусоидальный фиброз) сочеталась с фиброгенной трансформацией звездчатых клеток. При выраженном перигепатоцеллюлярном фиброзе обращали на себя внимание гепатоциты с особым фенотипом — округлой формы, с многочисленными микроворсинками латеральных плазмолемм, увеличивающими площадь поверхности гепатоцита, с большим количеством α -гликогена в перинуклеарной и центральной части цитоплазмы, гиперплазией митохондрий. Эти ультраструктурные признаки соответствуют особенностям фетального фенотипа гепатоцитов и отражают, по-видимому, компенсаторную перестройку клетки с определенной структурно-функциональной «автономизацией» в условиях модификации межклеточного матрикса.

Заключение

Печень является мультифункциональным органом, весьма чувствительным к аноксии и восприимчивым к ишемии [6, 7]. В большинстве случаев нарушений печеночной гемодинамики ишемия развивается в центроробулярных зонах, что сопровождается повреждением центроробулярных гепатоцитов и формирова-

нием центрального (метаболического) фиброза, включающего фиброз стенок центральной вены, перичентральный и перисинусоидальный фиброз.

Липидная инфильтрация, особенно макро-везикулярная, — один из универсальных маркеров токсического воздействия (алкоголь, лекарственные препараты, токсические вещества), метаболических нарушений (сахарный диабет, болезнь Вильсона). С одной стороны, липидная инфильтрация цитоплазмы сопровождается минимизацией функции гепатоцита и при длительном воздействии повреждающего фактора приводит к гибели гепатоцитов, с другой стороны, это может быть аварийной репаративной реакцией клетки, обеспечивающей сохранение клеточной популяции и геометрии органа. Показано, что даже при выраженной жировой дистрофии гепатоцита сохраняется достаточно высокий уровень биосинтетических реакций в ядерном и цитоплазматическом компартментах [8].

Различные ксенобиотики, в том числе лекарственные препараты, метаболизируются в печени, при этом ведущую роль играет гладкая цитоплазматическая сеть, содержащая систему микросомальных ферментов, поэтому гиперплазия этой цитоплазматической органеллы является маркером усиленного метаболизма чужеродных веществ. Нередко гиперплазия гладкой цитоплазматической сети ассоциирована с редукцией белоксинтезирующего компартмента, отражающей адаптивную перестройку биосинтетической функции для обеспечения активности метаболической [9].

Исследования механизмов гепатотоксичности различных лекарственных препаратов и этанола [10, 11] свидетельствуют о свободнорадикальном поражении внутренней мембраны митохондрий, разобщении окисления и фосфорилирования и нарушении I комплекса дыхательной цепи, что приводит к уменьшению синтеза АТФ. Важная роль окислительного стресса продемонстрирована также на модели ацетаминофеновой гепатотоксичности [12] — реактивные метаболиты ацетаминофена сначала снижают содержание восстановленного глутатиона и затем связываются с клеточными протеинами, в том числе митохондриальными, что приводит к подавлению митохондриального дыхания и истощению АТФ. В результате может развиваться онкотический некроз гепатоцитов и эндотелия синусоидов. Таким образом, предполагается, что формирование реактивных метаболитов ацетаминофена и связывание

протеинов инициирует процесс повреждения, который затем может нарастать в результате митохондриальной дисфункции.

В связи с этим наиболее патогномичным морфологическим маркером токсического поражения гепатоцитов являются ультраструктурные модификации митохондриального компартмента — нами выявлены деформация и деструкция крист, набухание матрикса и, как компенсаторная реакция, — образование мегамитохондрий. Появление гигантских митохондрий ранее описано при алкогольном поражении печени [13] и может также рассматриваться как маркер окислительного стресса в результате токсического воздействия этанола и опиатов.

Таким образом, универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия — центральный (метаболический) и перисинусоидальный фиброз, центролобулярные некрозы, макро-везикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов и интрагепатоцеллюлярный холестаз. Внутриклеточная перестройка включает гиперплазию агранулярной цитоплазматической сети, ассоциированную с редукцией белоксинтезирующих органелл, а также деструкцию и компенсаторную гиперплазию митохондриального компартмента.

Литература

1. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Фисенко В.П.* Основные принципы метаболизма лекарств и безопасное применение парацетамола // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 1999. 9. 83-88.
2. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Fisenko V.P.* Main principles of drug metabolism and safety use of paracetamol // Ros.zhurn.gastroenterol.gepatol.koloproktol. 1999. 9. 83-88.
3. *Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Буеверов А.О.* Лекарственные поражения печени // Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ООО «Издат. дом «М. Вести», 2005. 217-223.
4. *Nikitin I.G., Storozhakov G.I., Bueverov A.O.* Medicinal affection of liver // Diseases of liver and biliary: Handbook for physicians / Edited by V.T. Ivashkin. M.: ООО «Izdat. Dom»M.Vesti», 2005. 217-223.
5. *Kasper H.-U., Drebber U., Hirsch I., Dienes H.* Morphologische Veränderungen der medikamenteninduzierten Leberschädigung // Pathologie. 2006. 27. 175-181.
6. *Barth C., Bosse A., Andus T.* Severe acute cholestatic hepatitis by infiltration of monoclonal plasma cells in multiple myeloma // Gastroenterology. 2005. 43. 1129-1132.
7. *Lasare T., Miceli-Richard C., Sellam J. et al.* Small hepatic vein involvement in IgG multiple myeloma: a very unusual pattern of liver infiltration // Virchows Arch. 2007. 450. 127-129.
8. *Malhi H., Gores G.J., Lemasters J.J.* Apoptosis and necrosis in the liver: A tale of two deaths? // Hepatology. 2006. 43. S31-S44.

7. Holt M.P., Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury // AAPS J. 2006. 8. E48-E54.
8. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1993. 512.
- Sarkisov D.S. Essay on history of general pathology. M.: Meditsina, 1993. 512.
9. Непомнящих Д.Л., Айдагулова С.В., Непомнящих Г.И. Биопсия печени: Патоморфогенез хронического гепатита и цирроза. М.: Изд-во РАМН, 2006. 368.
- Nepomnyaschikh D.L., Aidagulova S.V., Nepomnyaschikh G.I. Liver biopsy: Pathomorphogenesis of chronic hepatitis and cirrhosis. M. Izd-vo RAMN, 2006. 368.
10. Ширяева А.П., Байдюк Е.В., Аркадьева А.В. и др. Состояние дыхательной цепи митохондрий печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом // Цитология. 2007. 49. 125-132.
- Shiryayeva A.P., Baidyuk E.V., Arkad'eva A.V. etc. Condition of respiratory chain of mitochondrions of rat's liver with experimental toxic hepatitis // Tsitologiya. 2007. 49. 125-132.
11. Lee W.M. Drug-induced hepatotoxicity // NEJM. 2003. 349. 474-485.
12. Jaeschke H., Knight T.R., Bajt M.L. The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity // Toxicol. Lett. 2003. 144. 279-288.
13. Серов В.В., Лануш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. М.: Медицина, 1989. 336.
- Serov V.V., Lapish K. Morphologic diagnostics of liver diseases. M.: Meditsina, 1989. 336.

UNIVERSAL STRUCTURAL MARKERS OF HEPATOTOXIC EFFECT OF MEDICINAL PREPARATIONS

Galina Ivanovna NEPOMNYASCHIKH¹, Galina Aleksandrovna DYUBANOVA², David L'vovich NEPOMNYASCHIKH¹, Svetlana Vladimirovna AIDAGULOVA¹, Natal'ya Petrovna DOMNIKOVA¹, Elena Ivanovna MIGUS'KINA

¹ SI RI for regional pathology and pathomorphology of SB RAMS

2, Ac. Timakov str., Novosibirsk, 630117

² Novosibirsk State Medical University of Roszdrav

52, Krasnyi avn., Novosibirsk, 630091

Universal structural markers of hepatotoxic effect – central (metabolic) and perisinusoid fibrosis, centrolobular necrosis, macrovesicular lipid infiltration of hepatocytes, and intrahepatocellular cholestasis. Intracellular reorganization includes hyperplasia of agranular cytoplasmic reticulum associated with protein synthesizing organelles reduction as well as destruction and compensatory hyperplasia of mitochondrial compartment. Chronic opisthorchiasis invasion is characterized by more expressed intra- and extracellular cholestasis, destruction of ductal epithelium, and significant dystrophic-necrotic component. Diffusive macrovesicular steatosis, cellular and extracellular cholestasis associated with ductulocytes destruction, hemosiderosis as a result of numerous hemotransfusions, and centrolobular necrosis are dominated under hemoblastosis. Under chronic pathology of kidney the structural changes of liver are similar to previous group. New ultrastructural phenomenon of hepatotoxicity which could be referred to compensatory adaptive reaction of hepatocytes has been emphasized: interaction between smooth and granular cytoplasmic reticulum directed to intensive metabolism of xenobiotics, «autonomism» of hepatocytes with increase in cytomembrane's surface area providing parenchymatous-sinusoidal exchange under the condition of perisinusoid fibrosis.

Key words: HCV- and HBV-infections, opisthorchiasis, hemoblastosis, nephropathies, drugs, hepatotoxicity, liver biopsy.

Nepomnyaschikh G.I. – doctor of Medical Sciences, professor, deputy director, e-mail: patol@soramn.ru

Dyubanova G.A. – candidate of Medical Sciences, docent of chair of internal diseases

Nepomnyaschikh D.L. – doctor of Medical Sciences, professor, Head of laboratory of clinical morphology, gastroenterology and hepatology

Aidagulova S.V. – doctor of Biological Sciences, professor, Head of laboratory of functional morphology

Domnikova N.P. – doctor of Medical Sciences, professor, Head of laboratory of molecular-cellular and immunomorphological basis of oncohematology

Migus'kina E.I. – candidate of Medical Sciences, Head of department of gastroenterology of State Novosibirsk district clinical hospital