

УДК 611.316:612.313.3.

©Н. О. Гевкалюк, К. М. Косенко

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

Інститут стоматології Академії медичних наук України

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ПРИ ГРИПІ

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ВЕЛИКИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ПРИ ГРИПІ – Ми провели морфологічне дослідження структурно-функціональних змін великих слинних залоз людини при грипі. Матеріалом дослідження слугували великі слинні залози, взяті після розтину в людей, які померли від тяжкої форми негоспітальної пневмонії. Зразки матеріалу фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, виготовляли парафінові, епоксидні блоки, отримували тонкі зрізи. Проводили загальні гістологічні забарвлення гематоксином та еозином і гістологічні забарвлення ШИК-альціановим синім і ШИК-альціановим синім+ за Бергманом, імуногістохімічні дослідження з використанням маркера CD-68. У результаті проведених досліджень встановлено структурні зміни у слинних залозах, що характеризуються зменшенням кількості функціонуючих залоз, ураженням секретуючих епітеліальних клітин, дистрофією серозних муцинозних glanduloцитів, проліферацією протокового епітелію, нерівномірним розширенням вивідних проток, заповнених секретом, обтурацією вивідних проток білково-слизистими масами, атрофією кінцевих протокових відділів. Крім того, структурно-функціональні порушення імунологічного лімфоепітеліального бар'єра у міжчасточкових протоках слинних залоз, очевидно, супроводжуються пригніченням механізмів вироблення і транспорту імуноглобулінів різних класів. Вказні структурно-функціональні зміни слинних залоз і зумовлюють зниження продукції слини – саливації та порушення її відтоку, що спостерігається при гострих респіраторних вірусних інфекціях, зокрема при грипі.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БОЛЬШИХ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ ГРИППЕ – Мы провели морфологическое исследование структурно-функциональных изменений больших слюнных желез человека при гриппе. Материалом для исследования служили большие слюнные железы, взятые после вскрытия у людей, умерших от тяжелой формы негоспитальной пневмонии. Образцы материала фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, изготавливали парафиновые, эпоксидные блоки, получали тонкие срезы. Проводили общую гистологическую окраску гематоксилином и еозином и гистологическую окраску ШИК-альциановым синим и ШИК-альциановым синим+ по Бергману, иммуногистохимическое исследование с использованием маркера CD-68. В результате проведенных исследований установлено структурные изменения в слюнных железах, которые характеризуются уменьшением количества функционирующих желез, поражением секретирующих эпителиальных клеток, дистрофией серозных муцинозных glanduloцитов, пролиферацией протокового эпителия, неравномерным расширением выводящих протоков, заполненных секретом, обтурацией выводящих протоков белково-слизистыми массами, атрофией концевых протоковых отделов. Кроме того, структурно-функциональные нарушения иммунологического лимфоэпителиального барьера в междольковых протоках слюнных желез, очевидно, сопровождаются угнетением механизмов выработки и транспорта иммуноглобулинов разных классов. Указанные структурно-функциональные изменения слюнных желез и обуславливают снижение продукции слюны – саливации и нарушение ее оттока, что наблюдается при острых респираторных вирусных инфекциях, в частности при гриппе.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF LARGE SALIVARY GLANDS IN INFLUENZA – Morphological study of structural and functional changes of large salivary glands in human flu was conducted. Research materials were large salivary glands

taken after the autopsy, of people who died of acute form of pneumonia. Samples of the material were fixed in 10 % neutral formalin solution, made paraffin, epoxy blocks, got thin slices. General histological staining with hematoxylin-eosin and histological SHICK altsyan blue and blue- altsyan + per Bergman, immunohistochemical studies using marker CD-68 were conducted. Structural changes in salivary glands, characterized by a decrease in the number of functioning glands secreting lesions of epithelial cells, serous mucinous degeneration granulocytes, proliferation of ductal epithelium, uneven extensioned ducts filled with secret obturation proteins and mucous masses atrophy end ductal branches were found as a result of studies. In addition, structural and functional disturbances of the immune barrier in limfoepithelic interlobular ducts of the salivary glands, apparently accompanied by inhibition of the production and transport mechanisms of different immunoglobulin classes. Structural and functional changes in salivary glands that causes decreased production of saliva - salivation and violation of the outflow observed in acute respiratory viral infections such as the flu were shown.

**Ключові слова:** великі слинні залози, структурно-функціональні зміни, сialаденіт.

**Ключевые слова:** большие слюнные железы, структурно-функциональные изменения, сialаденит.

**Key words:** large salivary glands, structural and functional changes, sialadenit.

**ВСТУП** Відомо, що слинні залози здійснюють велику кількість функцій (екскреторну, інкреторну, імунну). Завдяки вмісту протимікробних сполук, окремих прозапальних та імунорегуляторних цитокінів, секреторного імуноглобуліну А досягається забезпечення місцевого імунітету слизової оболонки порожнини рота [1, 5, 6]. Встановлено, що більшість інфекційних захворювань супроводжується порушенням секреції слинних залоз – зменшенням або тимчасовим припиненням виділення слини залозою, з чим, очевидно, і пов'язане ослаблення системи місцевого імунітету при ГРВІ, грипі [2, 4, 5, 7].

Вивчення структури та функцій слинних залоз, їх регенераторних та адаптивних потенцій, змін у процесі розвитку соматичних захворювань, порушень при інфекційних захворюваннях в останні роки посідає важливе місце у спеціальній літературі [1, 2, 8, 9]. Однак, не дивлячись на численні дослідження слинних залоз, які проводять на сучасному етапі, питання про їх структурні зміни при респіраторних вірусних інфекціях залишаються остаточно не вирішеними.

Метою дослідження стало проведення комплексного морфологічного дослідження структурно-функціональних змін слинних залоз при грипі.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Матеріалом дослідження слугували великі слинні залози – привушні, піднижньощелепні та під'язикові, взяті після розтину у людей, які померли від тяжкої форми негоспітальної пневмонії в період осінньо-зимового епідемічного підйому грипу А (H1N1) в Україні у Полтавській психіатричній лікарні ім. Мальцева І. М., в яких на підставі проведе-

ного патоморфологічного аналізу було встановлено, що смерть стала наслідком розвитку легеневої недостатності та вірусного ураження легень за відсутності ознак бактерійного ураження. Правомірність діагнозу грипу або грипозної пневмонії, спричиненої вірусом грипу А (H1N1), у померлих підтверджено згідно з критеріями Міжнародної статистичної класифікації хвороб десятого перегляду [3].

Забрані зразки матеріалу фіксувалися у 10 % розчині нейтрального формаліну. Виготовляли парафінові чи епоксидні блоки, з яких отримували тонкі зрізи. З епоксидних блоків отримували напівтонкі зрізи, що забарвлювались толуїдиновим синім. На парафінових зрізах проводили загальні гістологічні забарвлення гематоксилином та еозином та гістологічні забарвлення ШИК-альціановим синім і ШИК-альціановим синім+ за Бергманом та імуногістохімічні дослідження з використанням маркера CD-68. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**  
Як показали наші клінічні дослідження, захворювання на грип, ГРВІ супроводжуються гострим сіаладенітом різної форми тяжкості, що клінічно проявлявся погіршенням загального стану хворого, підвищенням температури тіла, порушенням апетиту, сну. Зниження саливації варіює від незначного при легкій формі ГРВІ, грипу на ранніх стадіях захворювання до вираженого чи припинення його при збільшенні тяжкості захворювання.

Місцево відмічали ознаки змін слинних залоз різного ступеня вираження – від серозного запалення навколо вивідних проток слинних залоз при легкій формі сіаладеніту до гнійного розплавлення і некрозу слинної залози при тяжкому перебігу. Як правило, в патологічний процес втягуються всі слинні залози – привушні, під'язикові, підщелепні, малі слинні залози, що характеризується зміною розмірів залоз і зменшенням кількості слини. Причому збільшення слинних залоз може носити як односторонній, так і двосторонній характер; зміни розмірів варіюють від незначного до вираженого, при цьому пальпаторно визначається неоднорідність структури залози, болючість при пальпації.

Проведені нами комплексні морфологічні дослідженнями структурно-функціональної організації слинних залоз при респіраторній вірусній інфекції показали їх структурні зміни. Так, у початковій стадії сіаладеніту морфологічно розвивається ексудативно-некротичне запалення, яке характеризується поряд із дифузними гнійними інфільтратами в стромі дистрофічними змінами glanduloцитів ацинусів.

При гістохімічному забарвленні Бергман-ШИК-альціановим синім ацинуси містять слизові гранули ШИК-позитивного секрету. При цьому їх ядра зміщуються до базальної мембрани, а просвіт ацинусів майже повністю заповнений слизом (рис. 1). Мікроскопічне дослідження ацинусів при цьому запаленні виявило, що частина серозних муцинозних glanduloцитів підлягає слизовій дистрофії, при якій в цитоплазмі клітин відмічається накопичення ШИК-позитивної зернистості із збереженням ядер клітин. Відмічається наявність змішаного слизового білкового секрету.

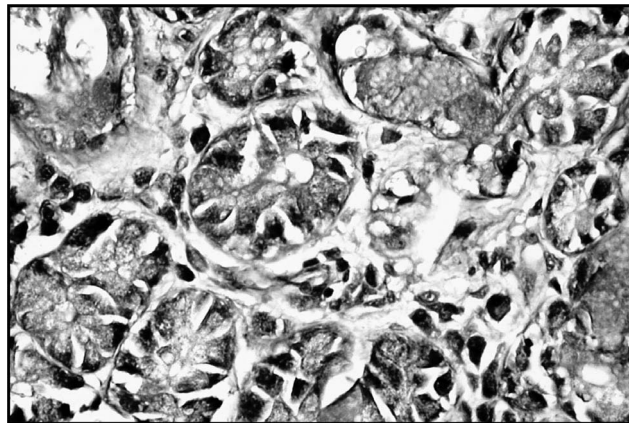


Рис. 1. Лімфо-, гістоцитарна інфільтрація сполучної тканини ацинуса змішаного типу. Забарвлення ШИК-альціановим синім+ за Бергманом. x 1000.

Спостерігається також атрофія ацинусів і вставних проток, на фоні розростання сполучної тканини виявляється заповнення просвіту посмугованої протоки великими епітеліальними призматичними клітинами. Вони мають велике ядро, часто з фігурами мітозів. Крім того, відмічається розростання поліморфних міо-епітеліальних клітин як під базальною мембраною, так і за її межами (рис. 2).

Поряд з цим, слизисті відділи збільшені за рахунок гіпертрофії окремих мукоцитів. При цьому серозні клітини, що виділяють білок, містять блідо-рожеві гранули, разом з тим, як мукоцити заповнені ШИК-позитивним секретом (рис. 3).

На відміну від ацинусів, навколо серозних муцинозних проток відмічається дифузна лімфоцитарна інфільтрація, що, очевидно, зумовлює вихід білкового секрету в просвіт протоки. При некрозі glanduloцитів їх ядра пікнотизуються і повністю зникають. Слизисті відділи збільшені за рахунок гіпертрофії окремих мукоцитів, вивідні протоки нерівномірно розширені, заповнені секретом. Епітелій проток знаходиться в стані проліферації, у результаті чого їх просвіт звужується, що утруднює або унеможлиблює відтік секрету.

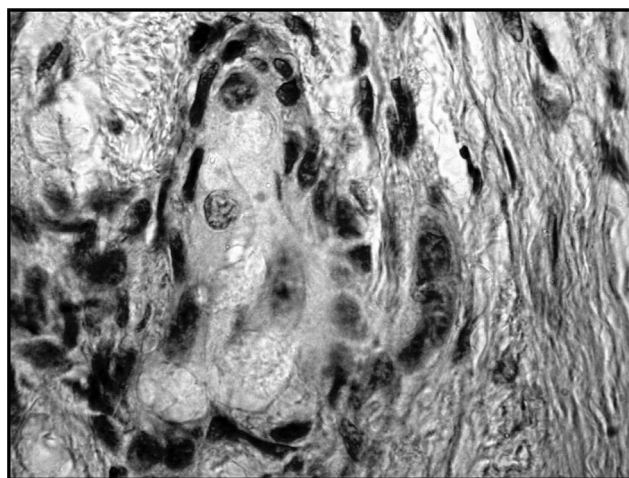


Рис. 2. Розростання поліморфних міоепітеліальних клітин. Забарвлення гематоксилином та еозином. Об. x 40, ок. x 10.



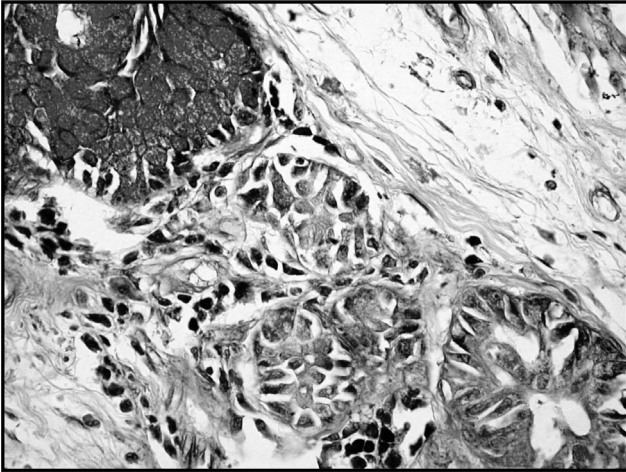


Рис. 3. Стромальна лімфо-, гістоцитарна інфільтрація навколо серозних ацинусів. Забарвлення ШИК-альціановим синім+ за Бергманом. x 200.

Проведені імуногістохімічні дослідження багатоядерного миготливого епітелію міжчасточкової протоки з використанням маркера CD-68 показали, що миготливі клітини на своїй поверхні мають війки, які закріплюються у цитоплазмі базальними ніжками. Ядра цих клітин мають витягнуту форму і розміщуються поблизу апікальної поверхні цитоплазми. Келихоподібні клітини в цитоплазмі містять світлі пінисті вакуолі та їх ядра зміщуються до базальної мембрани. Короткі та довгі вставні клітини розміщуються безпосередньо на базальній мембрані. Слід також зазначити, що між латеральними поверхнями окремих келихоподібних та миготливих клітин виявляються електронно-щільні білкові декомпози, які можна розцінювати як продукт секрету плазмоцитів та підлеглих до епітеліальноклітинних інфільтратів. Слід відзначити, що за рахунок вищевказаних патологічних процесів у просвіті протоки спостерігається накопичення слизових та фібринозних структур. Навколо ацинусів відмічаються поодинокі лімфо-плазмочитарні інфільтрати.

Ураження посмугованих вставних проток слинних залоз постійно спостерігається при гнійно-некротичному сіаладеніті. Структурно-функціональна особливість посмугованої протоки пов'язана з наявністю в ній онкоцитів, які поряд з численними мітохондріями містять нейросекреторні гранули типу В, що виконують ендокринну функцію слинної залози, інкретуючи секрет в мікроциркуляторне русло. При цьому в клітинах проток виявляються багаточисельні фігури мітозів, за рахунок чого здійснюється проліферація епітеліоцитів, що звужує просвіт проток.

Проведеним нами гістохімічним дослідженням вивідних проток слинної залози встановлено, що багаторядний миготливий епітелій складається з війчатих клітин, які забезпечують рух слизового секрету келихоподібних клітин (забарвлюється ШИК+тіаміном в рожевий колір), а також коротких і довгих вставних клітин. Привертає увагу те, що під базальною мембраною протоки відсутні плазмоцити, які синтезують неактивну форму Ig A, активація якого відбувається

при переході через цитоплазму епітеліальних клітин. Слід також зазначити, що навколо міжчасточкових вивідних проток привушної слинної залози не спостерігається характерних скупчень лімфоїдної тканини, що свідчить про порушення синтезу імуноглобулінів А та G.

Отже, порушення відтоку слини розвивається внаслідок структурних змін у вивідних протоках слинних залоз внаслідок проліферації протокового епітелію, нерівномірним розширенням вивідних проток, заповнених секретом, обтурації проток білково-слизистими масами, атрофії кінцевих протокових відділів. Крім того, порушуються механізми вироблення і транспорту імуноглобулінів різних класів.

**ВИСНОВОК** Зменшення кількості слини при грипі, ГРВІ зумовлено кількома факторами – зниженням її продукції (салівації), в основі якого лежить зменшення кількості функціонуючих слинних залоз, ураження секретуючих епітеліальних клітин, дистрофія серозних муцинозних glanduloцитів, та порушенням відтоку, що розвивається внаслідок структурних змін у вивідних протоках слинних залоз, проліферації протокового епітелію, нерівномірним розширенням вивідних проток, заповнених секретом, їх обтурації білково-слизистими масами, атрофії кінцевих протокових відділів. Крім того, структурно-функціональні порушення імунологічного лімфоепітеліального бар'єра у міжчасточкових протоках слинних залоз, очевидно, супроводжуються пригніченням механізмів вироблення і транспорту імуноглобулінів різних класів, що, у свою чергу, приводить до пригнічення місцевого імунітету порожнини рота та проникнення інфекційних агентів.

**Перспективи подальших досліджень** У ході подальших досліджень буде вивчено ембріогенез слинних залоз людини.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Быков В. Л. Функциональная морфология и гистогенез органов полости рта / В. Л. Быков. – СПб., 2005. – 285 с.
2. Вавилова Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта / Т. П. Вавилова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 205 с.
3. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Десятий перегляд. – ВООЗ, Женева, 1998. – 571 с.
4. Пальцев М. А. Патологическая анатомия (в 2-х томах) / Пальцев М. А., Аничков Н. М. – М. : Медицина, 2001. – 347 с.
5. Петрищев Н. Н. Клиническая патофизиология для стоматологов / под ред. проф. Петрищева Н. Н., проф. Ореховой Л. Ю. – М., 2002. – 95 с.
6. Самусев Р. П. Атлас по цитологии, гистологии и эмбриологии : учеб. пособ. для студентов высш. мед. учеб. заведений / Р. П. Самусев, Г. И. Пупышева, А. В. Смирнов; под ред. Р. П. Самусева. – М. : ООО "Издательский дом "О Н И К С 21 век": ООО "Издательство "Мир и образование", 2004. – 400 с.
7. Слюнные железы. Биохимия, физиология, клинические аспекты /Л. М. Тарасенко, Г. А. Суханова, В. П. Мищенко, К. С. Непорада. – Томск : Изд-во "НТЛ", 2002. – 124 с.
8. Rabinov J. R. Imaging of salivary gland pathology / J. R. Rabinov // Radiol. Clin. North 5Am. – 2000. – Vol. 7. – P. 1047–1057.
9. Yousem D. M. Major salivary gland imaging / D. M. Yousem, M. A. Kraut, A. A. Chalian // Radiology. – 2008. – Vol. 216. – P. 19–29.

Отримано 28.01.14