

УДК 616.34:615.211.099

ХАРАКТЕРИСТИКА УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОЩЕЙ КИШКИ ПОСЛЕ ИНДУЦИРОВАННОГО АЦЕТАМИНОФЕНОМ ДИСБАКТЕРИОЗА У КРЫС

Р.И. Кравчук¹, В.М. Шейбак¹, А.И. Жмакин¹, М.В. Горецкая¹,
А.С. Егоров²

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет»

² Институт физиологии НАН РБ, г. Минск

Ацетаминофен, вводимый животным внутрижелудочно в дозе 750 мг/кг массы тела в течение 5 дней, вызывает существенные ультраструктурные изменения в тонкой кишке, отражающие нарушения всасывательной, секреторной и защитно-барьерной функций, что, вероятно, является причиной развивающихся дисбиотических изменений.

Ключевые слова: ацетаминофен, тонкий кишечник, ультраструктура, дисбиоз, крысы.

Intragastric administration of the acetaminophen in rats (the dose is 750 mg/kg of body weight for 5 days) induces essential ultrastructural changes in their jejunum which reflect impaired sucking, secretion, protective-barrier functions and probably dysbacteriosis.

Key words: acetaminophen, jejunum, ultrastructure, dysbiosis, rats.

Введение

Ацетаминофен вместе с такими препаратами, как кодеин, антигистаминные, симпатомиметики, ненаркотические противовоспалительные средства входит в состав многих (более 850) комбинированных лекарственных препаратов. Считается, что он проявляет слабое действие по отношению к желудочно-кишечному тракту [1]. Ацетаминофен всасывается путем пассивной диффузии независимо от pH среды. Токсическая доза 500 мг/кг массы всасывается у мышей за 30 мин на 70%. При этом концентрация ацетаминофена в стенке желудка и двенадцатиперстной кишки гораздо более высокая, чем в плазме крови, приводит к торможению синтеза ДНК на 70-90%, но не синтеза белка, что может являться одной из причин его цитотоксичности [1, 2, 3].

Ранее нами были представлены изменения ультраструктуры печени, основного органа-мишени токсического действия ацетаминофена [4]. Между тем, нарушение синтетических процессов в энтероцитах может быть одной из причин развития дисбактериоза. Дисбактериоз представляет собой сложный симптомокомплекс, который отягощает и усугубляет течение основного патологического процесса, а при ряде заболеваний становится основным звеном патогенеза. Его проявления могут быть связаны с нарушением электролитного обмена, мембранного транспорта, процессов окислительного фосфорилирования в эпителиоцитах, т.е. изменением физиологических, биохимических и иммунологических процессов, протекающих в условиях дисбиоза. Между тем, в основе всех этих нарушений лежат изменения структурных компонентов слизистой кишечника, вызванные каче-

ственными и количественными изменениями нормофлоры [5, 6]. Микрофлора кишечника человека подобна таковой у других млекопитающих. Это облегчает методы ее изучения и оценку активности, а также изучение ее взаимодействия со слизистой тонкого кишечника [7].

Целью данного исследования явился анализ дисбиотических изменений и морфофункциональных особенностей в слизистой тощей кишки после перорального поступления ацетаминофена.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 20 белых крысах-самках породы Вистар массой 170-200 г. Ацетаминофен вводили в желудок в виде взвеси в слизи крахмала 1 раз в день ежедневно в течение 5 дней в дозе 750 мг/кг массы. Через 24 ч после последнего введения животных декапитировали. Дисбиотическое состояние кишечника оценивалось стандартными методами по соотношению основных групп микроорганизмов, характерных для этого биотопа; причем оценивалось содержание микроорганизмов как в просвете кишечника, так и в слое его пристеночной слизи [8].

Электронно-микроскопическое изучение проводили в образцах тощей кишки, фиксированных 1% раствором четырехоксида осмия на 0.1 М буфере Миллонига, pH 7.4 при +4°C в течение 2 часов. После дегидратации в спиртах восходящей концентрации и ацетоне образцы заливали в смесь эпон – аралдит. Из полученных блоков на ультрамикротоме MT-7000 ULTRA (USA) готовили полутонкие срезы, которые окрашивали метиленовым синим. Препараты просматривали в световом микроскопе и выбирали участок для дальнейшего изучения ультраструктурных изменений. Затем изго-

тавливали ультратонкие срезы, которые контрастировали 2%-ым раствором уранилацетата на 50% метаноле и цитратом свинца. Препараты изучали в электронном JEM-100 CX (Япония).

Результаты и обсуждение

В результате перорального введения ацетаминофена регистрируются дисбиотические изменения, а именно, наблюдаются качественные и количественные нарушения состава микрофлоры – увеличение содержания тех видов, которые представлены в кишечнике в небольшом количестве и, соответственно, уменьшение на этом фоне содержания кишечной палочки. Одновременно повышается количество кишечной палочки с измененными биохимическими свойствами. Основные нарушения отмечаются в составе пристеночной микрофлоры.

Внутрижелудочное введение ацетаминофена вызывает ряд ультраструктурных нарушений в кишечнике, в частности, в слизистой оболочке тощей кишки, отражающих изменения ее основных функций. Вероятно, происходит снижение всасывательной функции тощей кишки, морфологическим основанием, которому являются деструктивные изменения в каемчатых эпителиоцитах ворсинок. Поверхностная площадь последних существенно увеличивается за счет щеточной каемки, образованной микроворсинками. Введение ацетаминофена ведет к укорочению длины микроворсинок, сопровождаемой их локальной редукцией, по сравнению с контрольными образцами (рис. 1, 2).

Нами также замечено, что ацетаминофен, вводимый в токсической дозе, тормозит секреторную функцию кишечника. Доказательством этого является то, в эпителии тощей кишки обнаруживаются в основном малодифференцированные бокаловидные клетки, тогда как зрелых практически не регистрируется (рис. 3), в то время как в контрольной группе наблюдаются многочисленные зрелые бокаловидные клетки, особенно на стадии выделения секрета (рис. 4).

Кроме того, в просвете тощей кишки практически не обнаруживались профили микроорганизмов и элементы слизи. Эти наблюдения согласуются с уменьшением количества пристеночной микрофлоры установленными микробиологическими методами, а также количества слизи в просвете тощей кишки.

После курсового воздействия ацетаминофена в цилиндрических клетках регистрировались различного рода ультраструктурные изменения, в том числе гипертрофия митохондрий, сопровождаемая просветлением матрикса и редукцией крист (рис. 5).

Наблюдаются также изменения, свидетельствующие о некротических процессах в клетках, а именно: отек цитоплазмы, лизис ультраструктур, глубокие инвагинации ядерной оболочки, как на апикальном, так и базальном полюсах клеток (рис. 6).

Часто обнаруживались фрагментированные или рудиментарные ядра энтероцитов, что, вероятно,

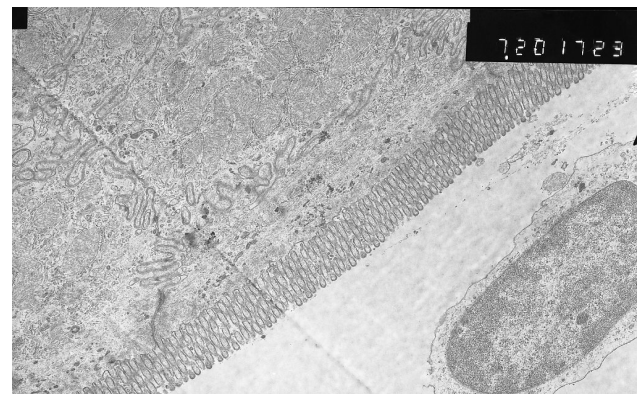


Рис. 1. Контроль. Щеточная каемка цилиндрических клеток (энтероцитов) ворсинки

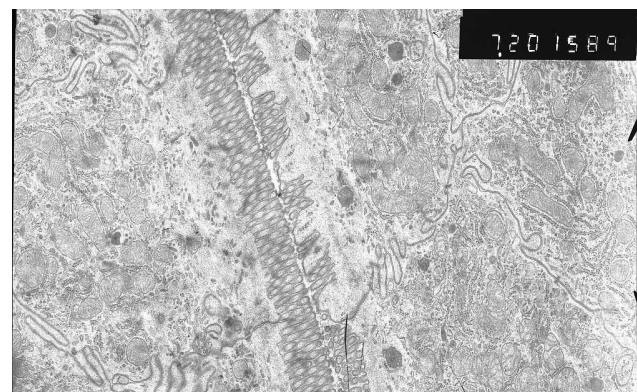


Рис. 2. Ацетаминофен. Укорочение щеточной каемки энтероцитов ворсинки, сопровождаемое локальной редукцией микроворсинок

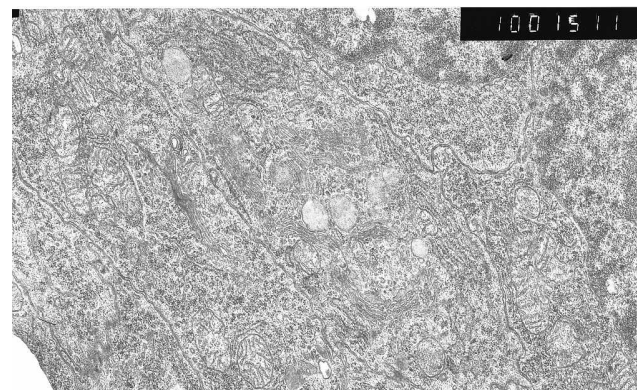


Рис. 3. Ацетаминофен. Малодифференцированная бокаловидная клетка в эпителии тощей кишки

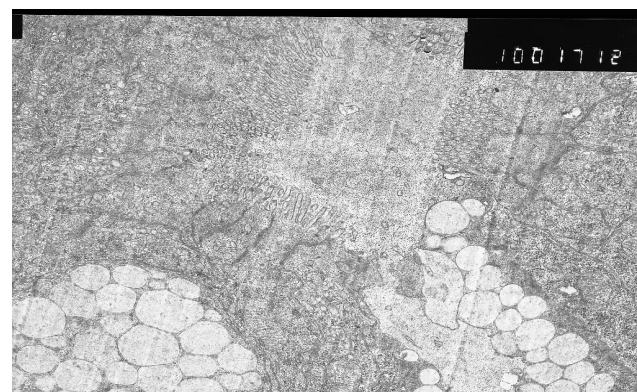


Рис. 4. Контроль. Зрелые бокаловидные клетки в эпителии тощей кишки

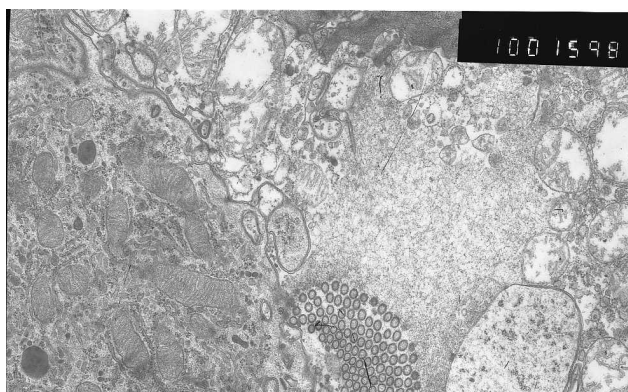


Рис. 5. Ацетаминофен. Деструктивные изменения в митохондриях энтероцитов тощей кишки

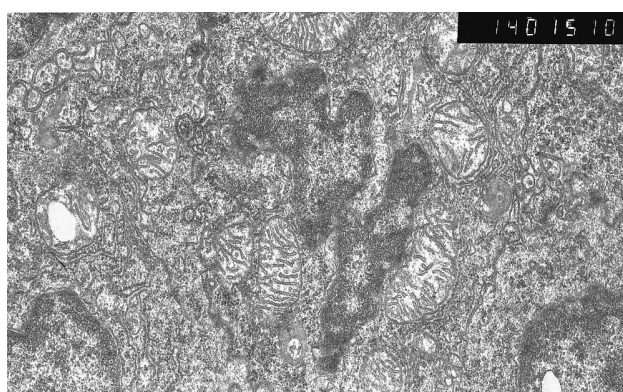


Рис. 7. Ацетаминофен. Фрагментация ядра энтероцита (апоптоз)

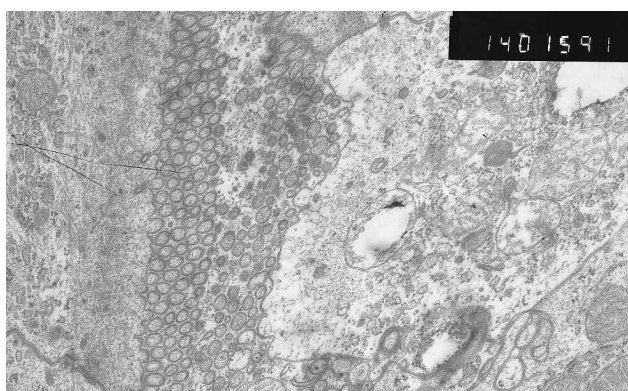


Рис. 6. Ацетаминофен. Некротические изменения в клетках тощей кишки

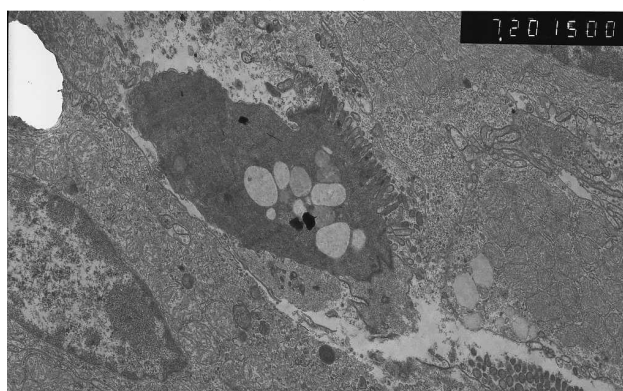


Рис. 8. Ацетаминофен. Апоптоз бокаловидной клетки

отражает активацию процессов апоптоза (рис. 7). Их количество увеличивалось так же, как и количество гибнущих бокаловидных клеток (рис. 8). В собственной пластинке слизистой выявлялось умеренное число лимфоцитов и эозинофилов и тучных клеток.

Таким образом, проведенный анализ морфофункциональных изменений показал, что ацетаминофен, вводимый в токсической дозе, вызывает выраженные деструктивные нарушения в эпителии слизистой тощей кишки, следствием которых являлось изменение ее основных функций. Регистрировали уменьшение всасывательной функции, торможение секреторной и снижение защитной и барьерной функций тощей кишки. Развитие этих негативных процессов может быть как причиной, так и следствием развивающихся под влиянием ацетаминофена дисбиотических нарушений. Возможность их развития следует учитывать при лечении лекарственными средствами, содержащими ацетаминофен.

Литература

1. Зупанец И.А., Туляков В.А. Парацетамол – преимущества и недостатки при терапии дистрофически-деструктивных заболеваний соединительной ткани // Эксп. клин. фармакол. – 2005. – Т.68, №1. – С.74-78.
2. Lister C.F. Inhibition of DNA synthesis by paracetamol in different tissues of the rat in vivo // Toxicology – 1997. – V.116, N1-3. – P.49-57.
3. Wong W.S., McLean A.E. Effect of phenolic antioxidants and flavonoids on DNA synthesis in rat // Toxicology – 1999. – V.139, N3. – P.243-253.
4. Кравчук Р.И., Шейбак В.М., Горецкая М.В., Бушма М.И. Изменения ультраструктуры печени при интоксикации парацетамолом // Журнал ГГМУ – 2005. – №1. – С.48-52.
5. Johnson C.D., Kudsk K.A. Nutritional and intestinal mucosal immunity // Clin. Nutr. – 1999. – V.18, N6. – P.337-344.
6. Соловьева Т.Л., Дергунова Т.Г. Стимулятор роста бифидумбактерий из пептидов кишечника // Забайк. Мед. Вестн. – 1999. – №1-4. – С.57.
7. Casa I.A. Prebiotics, probiotics, antibiotics and antibiotics // Microb. Ecol. Health and Disease – 1999. – V.11, N2. – P.108-109.
8. Buko V., Zhmakin A., Naruta E., Nikolaeva I. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on endogenous ethanol and intestinal bacterial flora in rats fed methionine-choline deficient diet / J. Hepatol. – 2005. – V. 42 (Supplement 2). – P.244.

Поступила 31.01.07