

УДК 616.37-008.9:618.7-06:616.36-008.811.5]092.9

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АЦИНУСОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОТОМСТВА, РОДИВШЕГОСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ

Л.А. Можейко, Е.Л. Анисько, Н.В. Гончар

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В настоящем исследовании гистохимическими и цитофотометрическими методами изучались метаболические изменения в ацинусах экзокринной части поджелудочной железы потомства белых крыс, родившихся от матерей с обтурационным холестазом, вызванным на 12-й день беременности. Анализ полученных данных показал уменьшение активности сукцинатдегидрогеназы, дегидрогеназы восстановленного никотинамиддинуклеотида, фосфолипидов и рибонуклеопротеидов в ранний (15 дней) и пубертатный (45 дней) периоды постнатального развития. Это может привести к падению функциональной способности ацинусов.

Ключевые слова: метаболические изменения, поджелудочная железа, ацинусы, обтурационный холестаз, постнатальное развитие.

In the present investigation the metabolic changes of the exocrine pancreas acini have been studied by histochemical and cytophotometrical methods on albino rat pups which were born under conditions of obturational cholestasis induced in their mothers on the 12th day of pregnancy. The analysis of the obtained data has shown the decrease of the succinate dehydrogenase, NADH-dehydrogenase, phospholipids and ribonucleoproteids activity during the early stages of postnatal development (aged 15 days) and on the 45th day after birth. Perhaps, it is associated with the decrease of acini functional activity.

Key words: metabolic changes, pancreas, acini, obturational cholestasis, postnatal development.

Аналитический обзор

Состоянию материнского организма принадлежит важная роль в воспроизводстве здорового полноценного потомства, снижении перинатальной и ранней заболеваемости и смертности, которые до настоящего времени остаются достаточно высокими. Во время беременности наблюдаемые сдвиги обмена веществ, нейроэндокринной и иммунной систем способствуют существенным изменениям функций многих органов [10, 12]. Однако своеобразие клинического течения и само состояние беременности несколько затрудняют их своевременную диагностику. Согласно литературным сведениям, заболевания пищеварительной системы, особенно печени, являются самыми распространенными хроническими болезнями беременных женщин [3, 7, 9]. В связи с необходимостью инактивации продуктов жизнедеятельности плода и женских половых гормонов, концентрация которых постоянно нарастает, нагрузка на печень значительно увеличивается. Если беременность осложняется застоем желчи, синтез желчных кислот обычно снижается и наблюдается задержка желчных кислот, билирубина и холестерина в сыворотке крови женщин [14]. При этом установлено достоверное снижение трансплацентарного транспорта желчных кислот за счёт снижения сроста переносчиков к желчным кислотам в клетках трофобласта плаценты [13, 15]. Авторы отмечают неоднозначные последствия такого состояния для матери и, особенно, для плода. Возможно, это зависит от тяжести

холестатического поражения печени. В тех случаях, когда холестаз носит временный характер, течение беременности обычно не нарушается, и роды заканчиваются благоприятным исходом [11]. В других же случаях, в основном, у беременных с хроническими заболеваниями печени, холестаз является одной из причин преждевременных родов и смерти плода, достигающей 4-13% [12]. По данным А.А. Закревского [5], беременность и роды у женщин с холестазом повышают перинатальную смертность до 40%. Сведения о влиянии этой патологии на развитие потомства и становление его органов и систем очень скудны [6]. Отмечается, что дети от матерей, в течение длительного времени страдавших заболеваниями гепатобилиарной системы, были ослаблены, плохо сосали и прибавляли в весе. У них наблюдается «желтуха новорожденных», задержка в развитии умственных и моторных функций, предрасположенность к инфекционным заболеваниям, нарушение становления лимфоидной, макрофагальной и эндокринной систем [1, 4]. В экспериментальных условиях морфологическое изучение органов плодов от самок с обтурационным холестазом позволило установить незрелость и недоразвитие некоторых отделов мозга, печени, надпочечников, селезёнки [2]. Однако ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нам не удалось найти данных о влиянии холестаза на становление поджелудочной железы потомства, что и явилось основанием для проведения данного исследования.

Материалы и методы

Половозрелые белые крысы, находившиеся на пике репродуктивной активности, помещались в клетку из расчёта 1 самец – 3 самки и содержались при оптимальных условиях (избыток пищи, освещение, температура) для спаривания. Первым днем беременности считали день обнаружения во влагалищных мазках спермиев. Из покрытых самок сформировали 2 группы – контрольную (8 крыс) и опытную (15 крыс). Опытным крысам через 12 дней после определения у них беременности, т.е. в ранние сроки органогенеза, производили перевязку общего желчного протока. Контрольным крысам производили все те же манипуляции, но без наложения лигатуры на общий желчный проток. За самками и родившимися от них крысами велось тщательное наблюдение. На 15-е (ранний постнатальный период) и 45-е (пубертатный период) сутки развития родившихся животных подвергали эктаназии парами эфира. Материал, взятый из поджелудочной железы, замораживали в жидком азоте, монтировали на объектодержателе параллельно «контроль-опыт» и помещали в криостат, где при $t -15^{\circ}\text{C}$ приготавливали срезы толщиной 10 мкм. Затем общепринятыми гистохимическими методами определяли активность ключевых ферментов – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), дегидрогеназы восстановленного никотинамиддинуклеотида (НАДН-ДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), кислой и щелочной фосфатаз (КФ и ЩФ), рибонуклеопротеидов (РНП), фосфолипидов [8]. Количественную оценку активности продуктов реакции проводили с помощью компьютерной программы «Bioscan», статистическую обработку количественных показателей с помощью программы «Statistica».

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что максимальную ферментную активность в экзокринных панкреатоцитах поджелудочной железы обнаруживает НАДН-ДГ, обычно связанная с транспортом электронов, несколько ниже СДГ и ЛДГ – показатели энергетического баланса клетки и слабую – КФ, которая необходима для процессов внутриклеточного пищеварения, перестройки и регенерации. Щелочная фосфатаза – фермент трансмембранного переноса фосфорорганических соединений – выявилась только в стенке межацинарных капилляров. Большинство фосфолипидов и рибонуклеопротеидов сосредоточено в гомогенной зоне панкреатоцитов, участвуя в синтезе секрета. Причём, в ранний постнатальный период онтогенеза (15 суток) активность указанных химических соединений ниже, чем в пубертатный (45 суток) период (рис. 1, 2).

Выявлено, что у 15-суточных опытных крысят, родившихся от крыс с обтурационным холестазом, активность оксидоредуктаз, обеспечивающих энергетические процессы, несколько снижена (рис. 1). Так, изучение препаратов на светооптическом уровне показало, что активность митохондриальных ферментов – СДГ и восстановленного НАД,

максимальная вокруг ядра панкреатоцитов, выявляется у контрольных животных в виде гранул формазана, обычно средних и крупных размеров, иногда в виде конгломератов, а у опытных – гранул мелких и средних размеров.

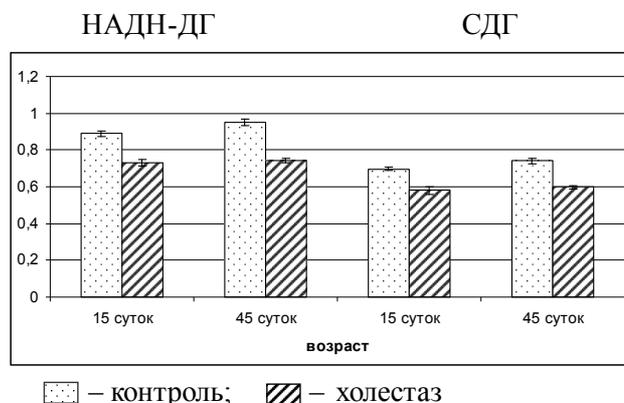


Рис. 1. Изменения активности НАДН-ДГ и СДГ (в ед. оптической плотности) в ацинусах поджелудочной железы контрольных (9) и опытных (17) животных

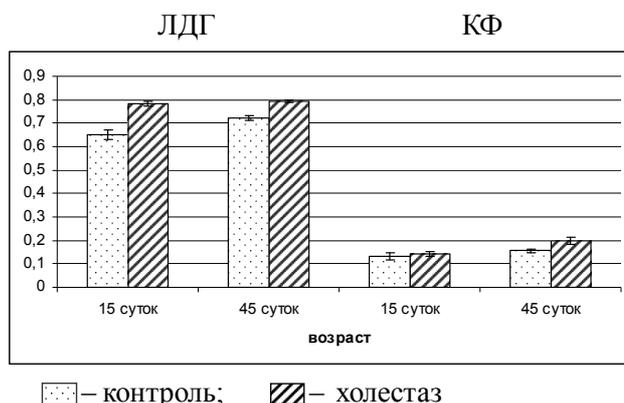


Рис. 2. Изменения активности ЛДГ и КФ (в ед. оптической плотности) в ацинусах поджелудочной железы контрольных (9) и опытных (17) животных

Параллельно уменьшается количество рибонуклеопротеидов и фосфолипидов, связанных со структурными компонентами клеток и сосредоточенных в их гомогенной зоне. Активность гликолитического фермента – ЛДГ – определяется преимущественно в надъядерной зоне эндокринных панкреатоцитов и изменение её имеет противоположную направленность: у опытных животных отмечается усиление (рис. 2). Причём, гранулы гистохимической реакции довольно крупные и настолько многочисленны, что нередко сливаются вместе и полностью заполняют цитоплазму апикальной части клетки, очевидно, компенсируя, по мере возможности, необходимые энергетические затраты. Ферментная активность кислой фосфатазы остается такой же слабой, как у контрольных крысят (рис. 2). Активность транспортного фермента – щелочной фосфатазы – в эндотелиоцитах кровеносных капилляров снижается.

В пубертатный период развития крыс при исследовании гистохимических свойств цитоплазмы

экзокринных панкреатоцитов установлено, что снижение активности дегидрогеназ сукцината и восстановленного НАД становится ещё более заметным и отмечается не только в базальной, но и надъядерной зоне панкреатоцитов (рис. 1). Цитометрический анализ показал падение активности НАДН-ДГ на 22%, а СДГ – на 19% ($p < 0,05$). Активность же ЛДГ возрастает в меньшей степени – на 10% ($p < 0,05$). Несколько нарастает и активность лизосомального фермента – кислой фосфатазы (рис. 2). Активность щелочной фосфатазы, а также содержание рибонуклеопротеидов и фосфолипидов остается ниже контрольных значений, так же, как и в раннем постнатальном периоде онтогенеза.

Таким образом, установлено, что в раннем постнатальном и пубертатном периодах онтогенеза потомства, родившегося от крыс-самок с внепеченочным экспериментальным холестазом во время беременности, отмечаются изменения цитофункционального статуса панкреатоцитов поджелудочной железы, выражающиеся в снижении активности ферментов окислительно-восстановительного метаболизма и синтеза веществ, необходимых для формирования секреторных гранул. Это может вызвать сдвиги секреторного цикла и падение функциональной способности основных структурно – функциональных единиц органа – ацинусов.

Литература

- Андрущук А.А., Казмирчук В.Е., Леонтович Н.А., Запорожец О.Ф. Роль антенатальной патологии в становлении иммунитета детей раннего возраста // Антенатальная охрана плода и профилактика перинатальной патологии: тез. докл. – Киев, 1979. – С. 14-15.
- Брюхин Г.В., Михайлова Г.И. // Антителообразующая способность клеток селезенки потомства крыс с хроническим поражением печени // Физиологический журнал. – 1989. – Т. 35, №2. – С. 97-100.
- Буков С.Г. Заболевания органов пищеварения у беременных // М.: Крон-Пресс. - 1996. – 119 с.
- Грицюк Р.И. Особенности развития детей при хронических заболеваниях печени у матери // Педиатрия. – 1970. – №6. – С. 59-61.
- Закревский А.А. Беременность и роды при хронических заболеваниях печени и желчных путей // Антенатальная охрана плода и профилактика перинатальной патологии: тез. докл. – Киев, 1979. – С. 98-99.
- Кизиюкевич Л.С., Мацюк Я.Р. Экстрапеченочный обтурационный холестаз матери и развитие организма потомства // Педиатрия. – 2002. – №3. – С. 75-78.
- Кулавский Б.А., Нартайлаков М.А. Беременность и заболевания гепатобилиарной системы // Актуальные проблемы гепатологии: Материалы Межрегиональной конференции, посвященной 70-летию проф. И.А.Сафина. – Уфа, 2002. – С. 142-146.
- Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная) // М.: Изд-во иностранная литература. – 1962. – 962 с.
- Петухов В.А., Кузнецов М.Д., Лисин С.В., Кантемирова З.Р. Желчнокаменная болезнь и беременность: причинно-следственные взаимосвязи // Анналы хирургии. – 1998. – №2. – С. 14-20.
- Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность // Л.: Медицина. – 1987. – 296 с.
- Шехтман М.М., Коротко Г.Ф., Бурков С.Г. Физиология и патология органов пищеварения у беременных // Ташкент, 1989. – 160 с.
- Шляхова Г.Н. Экстрагенитальная патология и беременность // Под ред. Г.Г. Орловой. – Саратов, 1992. – С. 64-71.
- Plaza F.Y., Diaz R.Y., Pardo O., Perez C. Cholestasis intrahepatica del embarazo. Una enfermedad benigna // Rev. Esp. Enferm. Digest. – 1996. – V.88, №11. – P. 809-811.
- Reyes H., Sjoall Y. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy // Ann. Med. – 2000. – V. 32, №2. – P. 94-106.
- Serrano M.A., Monte M.J., Martinez D.M. Efecto de anions organicos colesticos sobre el trans porte atpdependiente de acidos biliares en la membrana apical el trofoblasto de placenta humana a termino // J. Exp. Pathol. – 1997. – V. 78, №6. – P. 383-390.

Resume

METABOLIC CHANGES OF THE PANCREAS ACINI OF RAT PUPS BORN UNDER EXPERIMENTAL CHOLESTASIS

L.A. Mozheyko, E.L. Anisko, N.V. Gonchar
Grodno State Medical University

The experiments were carried out on albino rat pups born under conditions of obturational cholestasis of their mothers during different ontogenesis periods. The changes of cytofunctional status of the exocrine pancreas acini have been established.

Поступила 02.02.07