

УДК: 612.325: 616.36 – 008.811.5: 618.3 – 06] – 092.9

СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ХОЛЕСТАЗА ДЛЯ ВЗРОСЛОГО И РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ОРГАНИЗМА

С.М. Зиматкин, Я.Р. Мацюк, Л.С. Кизюкевич, Л.А. Можейко,
Е.Ч. Михальчук, О.В. Барабан, С.В. Емельянчик

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

УО «Гродненский государственный университет им. Я.Купалы»

Обобщены результаты исследований влияния экспериментального подпечёчного холестаза на структурно-метаболическое состояние органов и систем взрослого и развивающегося организма.

Ключевые слова: экспериментальный холестаз, органы, структурные и гистохимические изменения.

The results of investigations on the influence of experimental subhepatic cholestasis on the structural and metabolic state of the organs and systems of adult and developing organism have been summarized.

Key words: experimental cholestasis, organs, structural and histochemical changes.

Более 30 лет назад под руководством профессора А.А. Туревского на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского института были начаты экспериментальные исследования роли желчи в обеспечении структурно-метаболического гомеостаза различных органов и систем организма. При этом в опытах на крысах моделировали два противоположных состояния: подпеченочный холестаз (нарушение оттока желчи) и полное наружное отведение желчи (потерю желчи). Наряду с этим, в последнее десятилетие под руководством профессора Я.Р. Мацюка на кафедре изучается влияние холестаза у беременных крыс на развитие потомства. В настоящей работе мы попытались обобщить огромный фактический материал, накопленный коллективом кафедры за эти годы по последствиям холестаза для взрослого и развивающегося организма.

Желчь – секрет, выделяемый печеночными клетками, содержащий конъюгированный билирубин, соли желчных кислот, холестерин, фосфолипиды, белки, электролиты, микроэлементы и воду [1]. Она обладает важными пищеварительными и не пищеварительными функциями в организме. Нарушение оттока желчи приводит к ее застою в желчевыводящих путях (холестаз), прекращению ее поступления в 12-перстную кишку и накоплению компонентов желчи в крови. При этом в сыворотке крови повышается уровень билирубина, а также уровень холестерина и желчных кислот. При холестазах уменьшается масса тела и всасывание в кишечнике жиров, жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К, а также кальция; в органах нарушаются процессы перекисного окисления липидов, изменяется текучесть клеточных мембран и активность Na^+/K^+ -АТФ-азы. Стойкая желчная гипертензия приводит к функциональным и патоморфологическим изменениям в поджелудочной железе, почках, не-

рвной системе и в системе гуморальной регуляции организма [2]. Билирубин и желчные кислоты нарушают метаболизм и функции клеток. При холестазах, вследствие повреждения гепатоцитов, в крови возрастает активность печеночных форм ферментов – аспартат-, аланинаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, ЛДГ и др. Заболевания печени и желчевыводящих путей, сопровождаемые холестазами, в современном обществе становятся все более распространенным явлением [3, 1].

Моделирование холестаза у крыс осуществляли путем перевязки общего желчного протока. Животным контрольной группы проводили ложную операцию. Крыс забивали декапитацией на 1, 2, 5, 10, 20, 30, 45 и 90 сутки эксперимента. Изучали биохимические изменения в крови, а также гистологические, гистохимические и ультраструктурные изменения в головном мозге и внутренних органах.

Установлено, что подпеченочный холестаз приводит к нарушениям биохимических показателей сыворотки крови (билирубин, холестерин, печеночные ферменты). Они появляются уже на 1-2 сутки холестаза и достигают максимума по разным параметрам на 5-20 сутки. При этом крысы значительно отстают в весе от контрольных животных, а к 40-му дню погибает до 67% опытных животных. У выживших животных холестаз вызывает значительные структурно-метаболические нарушения в нейронах коры больших полушарий головного мозга, коры мозжечка и, в меньшей степени, в гистаминергических нейронах гипоталамуса крыс. Эти изменения появляются на 5-е сутки, когда в нейронах мозга снижается активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), а активность дегидрогеназы лактата, НАДФН, а также кислой фосфатазы возрастают. Через 10-20 суток структурно-метаболические изменения в нейронах головного мозга

достигают максимума. При этом нарушаются размеры и форма перикарионов нейронов и их ядер, а в их цитоплазме снижается активность моноаминоксидазы Б и СДГ, а активность дегидрогеназ глюкозо-6-фосфата-, НАД-, НАДФН- и лактата, а также кислой фосфатазы напротив, возрастает [4]. При электронно-микроскопическом исследовании в нейронах обнаружены значительные ультраструктурные изменения, как в ядре, так и в цитоплазме. Наблюдаются значительные повреждения эндоплазматической сети, комплекса Гольджи, митохондрий, увеличение количества лизосом и фаголизосом. При этом в период выраженного холестаза часть нервных клеток погибает.

Интересно, что выжившие животные постепенно восстанавливают свой вес, а явления холестаза (по показателям крови) на 45 сутки у них уменьшаются, а к 90 дню полностью исчезают. При этом сохранившиеся нейроны постепенно полностью восстанавливают свою структуру и метаболизм [5, 4].

Изменения процесса мочеобразования, гистологические и гистохимические изменения в почках появляются уже через сутки после моделирования холестаза, а затем постепенно нарастают. Наиболее серьезные структурно-метаболические и функциональные нарушения со стороны канальцевого аппарата нефрона развиваются спустя 30 суток экспериментального холестаза. Они сопровождаются развитием ренальной формы острой почечной недостаточности и гибелью 41% животных. Наблюдается вакуолизация, набухание и увеличение высоты эпителиальных клеток извитых канальцев всех нефронов. В цитоплазме эпителиоцитов проксимальных канальцев увеличиваются количество и размеры лизосом, уменьшается число и размеры митохондрий, снижается активность сукцинат- и лактат дегидрогеназ, а активность маркерного фермента лизосом (кислой фосфатазы) – возрастает. Однако морфо-функциональное состояние почек через 90 суток от начала эксперимента у выживших животных (50%) почти полностью нормализуется [6, 7]. При подпеченочном холестазах обнаружены значительные нарушения и в других органах.

Таким образом, при экспериментальном подпеченочном холестазах, вызванном у взрослых животных, постепенно развивается полиорганная патология, ведущая к гибели животных. Причиной самопроизвольного устранения холестаза и восстановления желчевыведения у части животных может быть прорастание обходных желчевыводящих протоков, что показано нами методом их наливки тушью. Полученные данные указывают на высокие компенсаторные возможности организма лабораторных крыс при моделировании подпеченочного холестаза.

По данным литературы, число беременных женщин с заболеваниями печени, зачастую сопровож-

даемых холестазами, постоянно растет [8, 9]. Доказано, что последний носит временный характер, серьезной угрозы для матери не представляет и не является показанием для прерывания беременности в виду благополучного ее исхода [8]. Эти авторы считают лечение холестаза беременных ненужным. Другие авторы, наоборот, утверждают, что хронические заболевания печени, в том числе, сопровождаемые холестазами, являются одной из причин осложнения родов [9] и оказывают резко отрицательное влияние на плод. У таких больных могут быть преждевременные роды и смерть плода, достигающая 4-40 % [10].

Вопрос о воздействии нарушенной энтерогепатической циркуляции желчи у беременных на развитие родившегося потомства, его органогенез, изучен крайне недостаточно, несмотря на важность затронутой проблемы [8, 3, 11, 12].

В наших исследованиях установлено, что при моделировании подпеченочного холестаза на 10-11 сутки беременности все потомство погибает внутриутробно или сразу после рождения. Самки, у которых обтурационный холестаз вызывали на 12 сутки беременности, родили все. При этом у крысят изменялись их структурные параметры и количественные показатели внутренних органов [11].

У опытных самок с экспериментально вызванным в более поздние сроки (на 17 сутки) беременности подпеченочным холестазами имеет место удлинение сроков беременности. Однако при этом рождалось потомство с признаками физической незрелости [13]. У крысят были снижены прирост массы тела, жизнеспособность, а также абсолютная масса их внутренних органов [14].

В желудке 15- и 45-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза беременных, уменьшена толщина слизистой оболочки, длина собственных желез и плотность их расположения. В собственных железах не только уменьшен численный состав образующих их экзокриноцитов, но и изменен их качественный состав – число главных и париетальных экзокриноцитов, мукоцитов уменьшено, а щечных, наоборот, увеличено. Существенно изменены их структурные и тинкториальные свойства [11, 15].

У этих крысят снижена масса поджелудочной железы. Дольки железы и диаметр ацинусов, по данным морфометрии, уменьшены, в панкреатоцитах не всегда отчетливо выделяются зимогенная и гомогенная зоны, а плотность расположения в зимогенной зоне секреторной зернистости значительно уменьшена [16]. Активность СДГ, НАДН-ДГ, содержание РНП и фосфолипидов в гомогенной и зимогенной зонах панкреатоцитов ниже, а активность в них ЛДГ, наоборот, выше, чем у контрольных животных. Уменьшено также число межклеточных кровеносных капилляров и диаметр их просвета. Активность в их эндотелиоцитах ще-

лочной фосфатазы заметно снижена. Плотность расположения и размеры эндокринных островков в опыте отличались от таковых в контроле. При этом В-клетки отличались высокой активностью кислой фосфатазы и сниженной активностью оксидоредуктаз.

У крысят, родившихся в условиях холестаза, экспериментально вызванного в период эмбриогенеза, наблюдаются структурные изменения и в почках, которые наиболее выражены в проксимальных извитых канальцах нефронов [11, 12, 16].

Масса яичников у этих же крысят проявляла тенденцию к уменьшению. В них установлено снижение в корковом веществе общего числа фолликулов, преимущественно за счет растущих и вторичных. Притом, последние отличались меньшими размерами, содержали более мелкие ооциты. Задерживалось образование блестящих оболочек в растущих фолликулах, во внутреннем слое реже встречались кровеносные капилляры, а число атретических фолликулов в яичниках опытных крысят значительно возрастало. В органе изменена и активность ферментов, притом, последнее наиболее выражено в цитоплазме фолликулярных и интерстициальных клеток развивающихся структур яичников [11, 17, 16, 18]. Наряду с этим, у опытных крысят существенно задерживается развитие структур яйцеводов и матки. В эпителиоцитах этих органов значительно изменены цитохимические свойства [16].

Таким образом, холестаз, экспериментально смоделированный в первой половине беременности, вызывает внутриутробную гибель плодов и нежизнеспособность родившихся крысят, холестаз в поздние сроки беременности в значительной мере тормозит становление структурных и цитохимических свойств органов потомства.

Закключение

Полученные нами данные указывают на важную роль желчи в обеспечении структурно-метаболического гомеостаза органов взрослого и, особенно, развивающегося организма. Установлено, что даже кратковременное прекращение печеночно-кишечной циркуляции желчи во время беременности вызывает нарушения антенатального (вплоть до гибели плодов и новорожденных) и постнатального развития потомства. Причем эти изменения носят долговременный характер и выражаются в нарушении морфогенеза внутренних органов потомства. Это следует учитывать при оценке возможных последствий холестаза у взрослых людей и, особенно, беременных женщин.

Литература

1. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 858 с.
2. Емельянчик, С.В. Изменения нервной системы при холестазах / С.В. Емельянчик, С.М. Зиматкин // Журнал ГрГМУ. – 2005. – № 4. – С. 40-42.
3. Козырев, М.А. Заболевания печени и желчных путей: уч. пособие для студентов мед. вузов / М.А. Козырев. – Минск: Бел. наука, 2002. – 248 с.
4. Зиматкин, С.М. Метаболические изменения в гистаминергических нейронах мозга крысы в динамике подпеченочного холестаза / С.М. Зиматкин, О.В. Барабан, С.В. Емельянчик // Морфология. – 2007. – Т. 132. – С. 27-30.
5. Барабан, О.В. Состояние гистаминергических нейронов мозга крысы на поздних сроках холестаза / О.В. Барабан // Вес. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2006. – № 5. – С. 17-19.
6. Кизюкевич, Л.С. Современные представления о патогенезе почечных нарушений в условиях холестаза / Л.С. Кизюкевич // Медицинские новости. – 2004. – № 10. – С. 3-9.
7. Кизюкевич, Л.С. Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазах: монография / Л.С. Кизюкевич. – Гродно: ГрГМУ, 2005. – 239 с.
8. Петухов, В.А. Желчекаменная болезнь и беременность, причинно-следственные взаимосвязи / В.А. Петухов, М.Р. Кузнецов, З.Р. Кантемирова // Анализ хирургии. – 1998. – № 2. – С. 14-20.
9. Брюхин, Г.В. Показатели физиологической зрелости потомства в условиях хронических холестатических поражений печени матери / Г.В. Брюхин // Морфология. – 1995. – Т. 108. – № 1. – С. 35-38.
10. Colestasis intrahepatica del embarazo. Una enfermedad benigna / F.S. Plaza [et al.] // Rev. Esp. Enter. Digest. – 1990. – Vol. 88, № 11. – P. 809-811.
11. Структурные особенности органов пищеварительной и мочеполовой систем 15-суточного потомства, родившегося в условиях холестаза / Я.Р. Мацюк [и др.] // Журнал ГрГМУ. – 2004. – № 3. – С. 22-25.
12. Влияние холестаза матери на течение беременности, развитие потомства и становление морфофункциональных свойств его органов / Я.Р. Мацюк [и др.] // Достижение мед. науки Беларуси. – Минск, 2002. – Вып. 7. – С. 133-134.
13. Михальчук, Е.Ч. Влияние обтурационного холестаза матери, вызванного в период фетогенеза, на течение беременности, плодотворность, физическое развитие потомства и его жизнеспособность / Е.Ч. Михальчук, Я.Р. Мацюк // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 2. – С. 43-45.
14. Михальчук, Е.Ч. Структурные особенности почек потомства белых крыс при воздействии обтурационного холестаза во время беременности / Е.Ч. Михальчук, Я.Р. Мацюк // Морфология. – 2007. – Т. 131. – № 3. – С. 82-83.
15. Мацюк, Я.Р. Структурные и цитохимические свойства эритроцитов собственных желез желудка 15-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза беременных, экспериментально вызванного в период эмбриогенеза / Я.Р. Мацюк, А.А. Карчевский // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 3. – С. 37-41.
16. Морфологические свойства органов пищеварительной и мочеполовой систем 45-суточных крысят, родившихся от самок с экспериментальным холестазом / Я.Р. Мацюк [и др.] // Журнал ГрГМУ. – 2005. – № 2. – С. 31-35.
17. Мацюк, Я.Р. Морфофункциональные свойства яичников, яйцеводов, матки 15-суточных крысят, родившихся в условиях холестаза / Я.Р. Мацюк, С.Я. Гудинович // Журнал ГрГМУ. – 2005. – № 4. – С. 46-49.
18. Мацюк, Я.Р. Неблагоприятные для матери и потомства последствия обтурационного холестаза / Я.Р. Мацюк, С.Я. Гудинович // Акт. вопр. перинатологии: Матер. научно-практ. конф., посв. 60-летию Гродн. обл. клин. род. дома. – Гродно, 2005. – С. 93-97.

Поступила 10.06.08