



КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ

Э.А.Турсунов, Нигматова Г.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

✓ *Резюме*

Настоящая работа посвящена изучению морфо-функциональных изменений гепатобилиарной системы, включая паренхиму печени, её протоки, секрецию и химизма желчи в эксперименте. Применены современные методы морфологических наук. В результате исследований автором разработаны морфофункциональные критерия для оценки изменений гепатобилиарной системы при хроническом воздействии пестицидов с учетом стадии адаптации. Каждая стадия адаптации обоснована морфофункциональными критериями.

Ключевые слова: гепатобилиарная система, адаптация, полиплоидия, гипертрофия, гиперплазия, пестициды, гепатоциты, эпителиоциты, желчные протоки, клеточный инфильтрат, обломки эритроцитов.

CRITERIA FOR EVALUATION OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE HEPATOBIILIARY SYSTEM UNDER CHRONIC PESTICIDE EXPOSURE

E.A. Tursunov, Nigmatova G.

Tashkent Pediatric Medical Institute

✓ *Resume*

This work is devoted to the study of morpho-functional changes in the hepatobiliary system, including the liver parenchyma, its ducts, secretion and bile chemistry in the experiment. Modern methods of morphological sciences are applied. As a result of research, the author developed morphological and functional criteria for assessing changes in the hepatobiliary system during chronic exposure to pesticides, taking into account the stage of adaptation. Each stage of adaptation is substantiated by morpho-functional criteria.

Key words: hepatobiliary system, adaptation, polyploidy, hypertrophy, hyperplasia, pesticides, hepatocytes, epitheliocytes, bile ducts, cell infiltrate, erythrocyte fragments.

SURUNKALI PESTITSIDLAR TA'SIRIDA GEPATOBILIYAR TIZIMDAGI MORFOFUNKTSION O'ZGARISHLARNI BAHOLASH MEZONLARI

E.A.Tursunov, Nigmatova G.

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti

✓ *Resume*

Bu ish eksperimentda gepatobiliar sistemadagi morfo-funksional o'zgarishlarni, jumladan, jigar parenximasi, uning yo'llari, o't ajralishi va kimyosini o'rganishga bag'ishlangan. Morfologiya fanlarining zamonaviy usullari qo'llaniladi. Tadqiqotlar natijasida muallif pestitsidlarning surunkali ta'sirida gepatobiliar tizimdagi o'zgarishlarni moslashish bosqichini hisobga olgan holda baholashning morfologik va funksional mezonlarini ishlab chiqdi. Moslashuvning har bir bosqichi morfofunktional mezonlar bilan asoslanadi.

Kalit so'zlar: gepatobiliar tizim, moslashish, poliploidiya, gipertrofiya, giperplaziya, pestitsidlar, gepatotsitlar, epiteliotsitlar, o't yo'llari, hujayra infiltrati, eritrotsitlar bo'laklari.

Актуальность

Из года в год увеличивается область применения пестицидов, различных интоксикантов в сельском хозяйстве и промышленности. В связи с увеличением предпринимательских хозяйств, пестициды стали часто употребляться без государственного контроля. По данным ВОЗ, остаточное количество в сельхоз продуктах некоторых пестицидов во много раз превышает установленные нормы. В связи с этим представляет большой интерес изучение влияния пестицидов на гепатобилиарную систему, так как данная система ответственна за метаболизм и дезинтоксикацию ядов, элиминацию конъюгированных метаболитов с желчью в кишечнике(2,3 4).

Цель исследования. Целью настоящего исследования является изучение влияния хронической интоксикации организма пестицидами на гепатобилиарную систему и разработка критериев изменения гепатобилиарной системы с учетом её адаптации.

Материал и методы

Модельные эксперименты выполнены на половозрелых самцах беспородных белых крыс весом 120-160 граммов. В хронических опытах пестициды фозалон (представитель ФОС), кельтан (представитель ХОС), трефлан (представитель ХОС) вводили перорально с питьевой водой в дозе 1/100 ЛД₅₀ (в течение 6 месяцев). Материалы для исследований забирали через 3, 7, 15, 30, 60, 90, 120, 180 суток.

В каждой экспериментальной группе использовали от 6 до 12 крыс, за которыми проводили клинические наблюдения и контролировали вес в процессе интоксикации. У первых 6 крыс проводили морфологические исследования, а у остальных 6 крыс изучали химизм, скорость синтеза и выделение желчь.

Для проведения морфологических исследований, крыс забивали методом мгновенной декапитации, при вскрытии животных проводили визуальную оценку состояния печени, определяли её вес. Материал для гистологического анализа всегда брали из правой доли печени. В качестве фиксаторов использовали ФСУ, Карнуа, 12% раствор формалина, 80° спирт. После стандартной проводки материал заливали в парафин. При анализе светомикроскопического материала использовали срезы печени и общего желчного протока толщиной 6-7 мкм. Кроме гистологического исследования применяли морфометрические исследования: число двуядерных гепатоцитов, процентное распределение клеток по числу ядрышек, ДНК, плоидность изучали на изолированных гепатоцитах печени /Кудрявцев Б.Н. и др., 1982/.

Содержание полисахаридов и гликопротеидов изучали по методу Мак-Мануса-Хочкина, активность щелочной фосфатазы- по Гомори. Состояние ретикулиновых волокон определяли при окраске препаратов Футу, а коллагеновых по Ван-Гизону. (Пирс,1962). Авторадиографические исследования печени и протоков проводились путем введения ЗН-тимидина с последующим подсчетом ИМЯ в промилле (О.И. Епифанова и др. 1966).

Электронно-микроскопические исследования выполняли по общепринятой методике Кольфильда (Пиз,Д, 1963, заливка в эпон-аралдит и аралдит), ультратонкие срезы просматривали на электронном микроскопе «ДЖЕМ-100С».

Кроме качественного анализа электронограмм проводили количественную оценку ядра и его компонентов: зу-, гетеро- и околядрышкового хроматина и ядрышка, а также ядерных пор с помощью стереологической сеточки (по Автандилову Г.Г. 1984) путем увеличения электронно-микроскопических пластинок (x 5000) в фотоувеличителе «НЕВА-2».

Для изучения интенсивности желчеотделения и химизма желчи вскрывали брюшную полость и в общий желчный проток вставляли полиэтиленовую трубочку, с помощью которой собирали желчь в течение 4 часов. Во время сбора желчи животные находились под общим наркозом (2% раствор барбитала вводили внутривенно из расчета 0,5 мл раствора на 100 гр веса крысы), в желчи определяли общее количество желчных кислот и холестерина. Холестерин исследовали также в сыворотке крови животных по Ильку. Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики по Фишеру-Стьюденту (В.Ю.Урбах, 1963).

Результат и обсуждение

Динамические морфологические исследования показали, что начальные периоды - (7-30) дни характеризуются некоторыми дистрофическими изменениями в гепатоцитах, развиваются единичные мелкие перидуктальные инфильтраты, увеличивается желчеобразование и

желчевыделение, увеличивается концентрация холевой кислоты, эти изменения более характерны для фозалановой интоксикации. Надо отметить, что изучение связывания ксенобиотиков желчными кислотами, образование с ними конъюгатов и последующих элиминаций их с желчью-это новая область исследования. Проведенные исследования показали, что определенная часть ксенобиотиков, которые поступили в организм людей в виде токсикантов, лекарственных веществ элиминируется с желчью.

В последующие сроки (30-60-90дни) отмечается увеличение массы печени, увеличиваются повреждённые участки гепатоцитов, с перидукталь-ным инфильтратом, так же увеличиваются светлые гепатоциты, особенно вокруг центральной вены. В некоторых из них число крипт уменьшено просветлением матрикса митохондрий, гиперплазирован гладкий ретикулум, так же комплекс Гольджи. Много гипертрофированных гепатоцитов с. полплоидным ядром (Рис 1.).

С увеличением сроков исследования увеличиваются светлые зоны, особенно при фозалановой хельтановой интоксикации, появляется комплекс жировых капель, больше всего при кельтановой интоксикации. Со стороны желчных канальцев отмечается ряд изменений: микроворсинки становятся высокими, густо расположенными. В некоторых случаях в желчных

канальцах отмечаются деструктивные изменения. рыхлость микроворсинок, уменьшение высоты микроворсинок. Так же отмечается увеличение толщины слизистой оболочки с появлением в них криптоподобных образований в общем желчном протоке. С уменьшением холестерина в составе желчи усиливается желчеобразовательная функция. Возможно, увеличивается протоковая порция желчи. Одновременно с этим, в некоторых случаях особенно в сроке 90 дней, отмечаются деструктивные явления в слизистой оболочке.

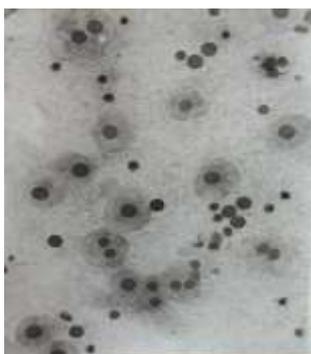


Рис 1. Полиплоидия гепатоцитов (изолированные гепатоциты)



Рис 2. Перемещение лизосом биларную зону гепатоцита.



Рис 3. Деструкция общего желчного протока

В сроке 180 дн. исследования отмечаются элементы срыва адаптации, развита вакуольно-жировая дистрофия, на уровне внутриклеточных структур фрагментация ретикулума и аппарата Гольджи, гиперплазия лизосом с перемещением в биларную зону гепатоцитов Рис (2).

В пространстве Диссе клетки липоциты превращены в липофибробласты, имеются пучки коллагена, которые синтезированы ими. Гетерогенность их наблюдается, увеличены число перидуктальных инфильтратов, клеток Купфера с блокадой эритрофагоцитоза, наблюдается деструкция желчных канальцев, видимо все это вместе связано с деструктивными изменениями в желчных протоках (Рис.3) и приводит к уменьшению секреции желчи(8,9), а истощение ресурсов клетки приводит к стадии срыва адаптации. Проблемой чрезвычайной важности являются изучение таких грозных осложнений токсических гепатитов, как фиброз и цирроз печени. В клинических наблюдениях, а часто при вскрытиях у лиц, контактирующих с пестицидами, выявляются фиброзно-цирротические изменения. В многочисленных работах указывается образование коллагена, но о причинах и механизмах образования коллагена имеются противоречивые данные, мало сведений. В трудах Рижской школы гепатологов

(А.Ф.Блюгера) при вирусных гепатитах, гепатологов Душанбе (школа А.А.Мансурова) при алкогольных гепатитах, так же и у других при различных гепатитах подробно написано об образовании коллагена печени и многие считают, что коллаген образуется фибробластами, который находится в междольковых соединительных тканях и проникает в места некроза гепатоцитов (или там же образуется). Следует отметить, что в работе С.Ахмедовой (2020) указано образование кардиосклероза при действии новых пестицидов. Некоторые указывают на роль клеток Ито-липоцитов, которые превращаются в липо- фибробласты под действием чужеродных агентов и вырабатывают коллаген [1,7].

**КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ
ПЕСТИЦИДОВ С УЧЁТОМ ИХ СТАДИИ АДАПТАЦИИ**

Стадии адаптации	КРИТЕРИИ
1	2
Первичной реакции	-резкая активация внецитохромной системы детоксикации; -небольшой мембраноповреждающий эффект гепатоцитов; -активация внешне секреторной функции печени
Адаптации (резистентности)	-увеличение массы печени; -резкое увеличение ДНК-синтезирующей активности различных клеточных популяций; -резкая активация цитохромной системы детоксикации; -минимальные мелкие перидуктальные инфильтраты; -реакции повреждения на субклеточном уровне; -усиление желчеотделительной функции с увеличением секреции желчных кислот
Компенсации	- увеличение массы печени; -утолщение стенки, глубины и количества крипт общего печеночного протока; -выраженные перидуктальные инфильтраты; -цито-ультраструктурные повреждения в различных клеточных популяциях, более выраженные в эпителии жечных протоков; -увеличение доли светлых эпителиоцитов общего печеночного протока; -резкое повышение ДНК- синтезирующей активности различных клеточных популяций; -появление макрофагов моноцитоидного типа; -блокада макрофагов; -активация КИ; -коллагенообразование; -усиление интенсивности желчеотделения с нарастанием холестерина в желчи
Срыва адаптации	-гиперплазия макрофагов с увеличением моноцитоидных форм; -резкое усиление внецитохромной системы детоксикации; -редукция МВ желчных канальцев, наличие в них системы мембранных и ламеллярно-аннулярных структур; -выраженная блокада ЗР; -выраженные перидуктальные инфильтраты; - усиление коллагенообразования; -деструктивно-дистрофические очаги в печени; -усиление микроциркуляторных нарушений; - активация КИ; -снижение синтеза желчных кислотс уменьшением желчевыделения; -повышения холестерина в желчи сыворотке крови.

Заклучение

Нами разработана новая схема образования внутридолькового фиброза при действии пестицидов, даже мало токсичного. Дело в том, что исследуя действия пестицида трефлан, П.И.Ташходжаев и его ученик обнаружили развитие анемии под влиянием данного пестицида. В наших исследованиях по изучению действия трефлана на гепатобилиарную систему электронно-микроскопически обнаружены явления гемолиза эритроцитов. И самое главное, в синусоидах печени увеличивается количество клеток, захватывающих обломки эритроцитов. В некоторых случаях вся цитоплазма клеток Купфера была заполнена обломками эритроцитов. Это приводит к блокаде КК, которая вырабатывает коллагеназу. Одновременно клетки Ито превращаются в липофибробласты и усиливаются коллагеновые образования. Следовательно, это приводит к увеличению коллагена в дольках(1,5,6).

Внизу, на основе выше изложенных данных приводятся разработанные нами критерии оценки морфо-функциональных изменений гепатобилиарной системы при хроническом действии пестицидов. Эти критерии оценки разработаны нами впервые на основе изучения паренхимы печени, её протоков, секреции и химизма желчи, применяя самые адекватные методы морфологических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Печеночный фиброз. К те Хун Ли, мд, Медицинский центр Джеймса Дж.Питерса, штат Вирджиния. Последний полный обзор /Редакция; январь 2022г
2. <https://www.sbras.info/> Насколько вредны для человека и окружающей среды пестициды 04.09.2020
3. Патоморфология фиброза печени в трепанобиоптатах больных стеатогепатитом: основные типы, источники развития, особенности прогрессирования .В.А.Туманский, С.В.Фень Патология.-2017-Т.14,№ 3(41).-С.244-258
4. www.natur-boutique.ua Пестициды-насколько вредны и как защититься
5. Влияние пестицидов на здоровье детей. XVIII конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (“Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей”) Москва, 22-24 март 2011 г З.М.Омарова, И.М.Османов
6. <https://sportivnoepitanie.ru/> Коллаген и эластин, Факторы, влияющие на разрушение коллагена и эластина
7. <https://sportivnoepitanie.ru/> Основные компоненты соединительной ткани и внеклеточного матрикса: фибронектин, фибриноген, ламинин, эластин, фибриллин, фибулин, трилины, тенасцины, и тромбоспондины Ярослава Халпер, Принадлежности расширять PMID: 34807416 DOI: 10.1007/978-3-030-80614-9_4
8. <https://studme.org/html> Желчеотделение и желчевыделение. Элементы морфологии печени и желчевыделительного аппарата
9. https://studme.org/397716/meditsina/zhelcheotdelenie_zhelchevydelenie372753
10. https://studme.org/397716/meditsina/zhelcheotdelenie_zhelchevydelenie-372825

Поступила 09.03.2022