

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ В ОРГАНИЗМ МАЛЫХ ДОЗ ПЕСТИЦИДОВ С УЧЕТОМ АДАПТАЦИИ

Турсунов Э.А., Нигматова Г., Ходжаханова Х.О.,

Ташкентский педиатрический медицинский институт.

✓ Резюме,

В статье рассматриваются механизмы действия малых доз пестицидов в гепатобилиарную систему с применением современных методов исследования. По результатам исследования разработаны морфо-функциональные критерии с учетом адаптации в гепатобилиарной системе организма. Характерным является стадийный характер реакции гепатоцитов и протоков, синхронность поражения паренхимы печени и протоков гепатобилиарной системы. Разработанный критерий изменений гепатобилиарной системы при действии малых доз пестицидов служит для оценки стадий адаптации в этой системе.

Ключевые слова: гепатобилиарная система, пестициды, адаптация, морфо-функциональные критерии, клетки Купфера, синусоиды, гепатоциты

KICHIK DOZADAGI PESTITSIDLARNING ORGANIZMGA TA'SIRI VA GEPOTABILIYAR TIZIM MORFO-FUNKSIONAL O'ZGARISHLAR KRITERIYALARI

Tursunov E.O., Nigmigmatova G., Xodjanova X.O.

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti.

✓ Rezyume,

Maqolada zamonaviy tadqiqot usullaridan foydalangan holda gepatobiliar tizimdagi kichik dozadagi pestitsidlarning ta'sir qilish mexanizmlari yoritilgan. Tadqiqotga ko'ra, organizmning gepatobiliar tizimida moslashishni hisobga olgan holda shakl-funksional mezonlar ishlab chiqilgan. Gepatositlar va kanallar reaksiyasining bosqichma-bosqich tabiati, jigar parenximasi va gepatobiliar tizim kanallarining sinxron ravishda zararlanishi, pestitsidlarning oz dozalari ta'sirida gepatobiliar tizimdagi o'zgarishlarning mezonlari ishlab chiqilgan, bu ushbu tizimdagi moslashish bosqichlarini baholashga xizmat qiladi.

Kalit so'zlar: gepatobiliar tizim, pestitsidlar, moslashish, morfofunksional mezonlar, Kuffer hujayralari, sinusoidlar, gepatositlar

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CRITERIA FOR ASSESSING CHANGES IN THE HEPATOBILIARY SYSTEM WHEN EXPOSED TO LOW DOSES OF PESTICIDES AND ADAPTATION

Tursunov E.A., Nigmigmatova G., Xodjanova X.O.

Tashkent pediatric medical institute.

✓ Resume,

The article covers the mechanisms of action of small doses of pesticides in the hepato-biliary system using modern research methods. According to the study, form-functional criteria were developed taking into account adaptation in the hepatobiliary system of the body. The phased nature of the reaction of hepatocytes and ducts, synchronous lesion of the liver parenchyma and ducts of the hepatobiliary system is appropriate here. The criterion of changes in the hepatobiliary system during the action of small doses of pesticides has been developed, it serves to assess the adaptation stages in this system.

Key words: hepatobiliary system, pesticides, adaptation, morpho-functional criteria, Kuffer cells, sinusoids, hepatocytes

Актуальность

В настоящее время представляет большой интерес изучение влияния малых доз пестицидов в организм человека и животных в связи с накоплением их в воде, почве, в продуктах питания. Пестициды, поступая в организм различными путями, накапливаются в клетках, в биологических жидкостях и оказывают токсическое, разрушающее влияние. Кроме этого, глобальное развитие авто транспорта загрязняет атмосферу различными химическими токсическими веществами. И с другой стороны развитие наркомании, бесконтрольное применение лекарственных веществ вызывает опасность интоксикации организма различными химическими веществами.

Среди органов и систем более чувствительными к пестицидам является гепатобилиарная система, где токсические вещества обезвреживаются и выделяются с желчью. Несмотря на многочисленные исследования посвященные изучению печени, достаточного внимания не уделялось протоковой системе, хотя печень и ее протоки - это единая система. И во вторых, считается что, продукт этой системы - желчь состоит из печеночной и протоковой части. Вместе с тем, частота сочетания клиники гепатитов с патологией желчевыделительной системы свидетельствует о необходимости углубленного изучения этого направления (2,4,5,7,8).

Целью настоящей работы явилось изучение печени и ее протоков при действии малых доз пестицидов разного класса в эксперименте.

Материал и методы

Объектом данного исследования являются белые беспородные крысы с весом 160-180 гр. Для эксперимента использовались разные пестициды- фозалон из группы ФОС, кельтан из группы ХОС и нитро содержащий гербицид трефлан, в дозе 1/ 100 ЛД-50, которые вводились внутривенно ежедневно в течение 6 месяцев. Для изучения печени и ее протоков использованы обще морфологические, электронно- микроскопические, автордиографические, морфометрические, кариологические методы исследования. У подопытных животных для изучения желчевыделительной функции, желчь собирали через общий желчный проток и, в желчи определяли желчные кислоты и интенсивность желчевыделения. Исследования проводились в нескольких сериях и в разные сроки затравки животных.

Результат и обсуждение

При анализе действия пестицидов на гепатобилиарную систему обращает на себя внимание, что пестициды разного класса в зависимости от вида имеют специфический и неспецифический характер действия. Так же имеет значение сроки исследования. Ранние признаки нарушения деятельности структур гепатобилиарной системы проявляются в течение первых 7-15 суток при действии фозалона и кельтана. Ранние реакции в печени можно светооптически наблюдать в центроlobулярных гепатоцитах, которые становятся более светлыми, ультраструктурно они вначале слабо выражены и развиваются на субклеточном уровне. Начинается везикуляция гладкого ретикулума, В начале первого месяца опыта увеличивается число гранулярной сети в виде цистерн с густо усеянными рибосомами, в следующие сроки, начинается диссоциация рибосом с гранулярного ретикулума. Этот процесс более выражен в цитоплазме гепатоцитов со стороны синусоидального полюса клеток и увеличиваются числа свободных рибосом и полисом и митохондрии. Митохондрий участвует в расщеплении холестерина и в образовании желчных кислот. Возможно, это говорит об усилении в гепатоцитах метаболических, синтетических процессов в белковом, углеводном и липидном обмене и с другой стороны для синтеза желчных кислот

Со стороны гепатоцитов первыми органеллами, которые подвергаются изменениям - это эндоплазматическая сеть с цитохромной системой, митохондрии, аппарат Гольджи, а также появление и активация бокаловидных клеток в общем желчном протоке, так же желчеотделительной функции гепатобилиарной системы. Последние хорошо выражены при трефлановой интоксикации.

На 30 сутки начинают выявляться микроциркуляторные нарушения, появляясь расширением синусоидов печени, среди гепатоцитов нарастает число светлых и двуядерных гепатоцитов, ультрамикроскопически среди митохондрий увеличивается число митохондрий с уменьшением крист и некоторым просветлением матрикса. Увеличивается гладкий ретикулум. Отмечается появление пероксисом в отдельных гепатоцитах и небольшое увеличение числа лизосом. Заметно увеличено число одноядерных полиплоидных гепатоцитов, особенно в пери портальных и проме-

жуточных зонах печеночной дольки, что подтверждается автордиографическим исследованием.

В сроки на 30-60 дни исследования четко реализуется адаптационные механизмы, увеличивается масса печени, особенно при кельтаной интоксикации (увеличение массы печени к 60 дню достигает от 7100 мг в 90 дни до 10037 мг) В отдельных клетках становится более выраженной базофилия цитоплазмы, увеличиваются число двуядерных полиплоидных гепатоцитов. Характерным является увеличение лизосом и их количества, в билиарном полюсе гепатоцитов особенно вокруг желчных канальцев, что указывает на роли лизосом в желчеобразовании и желчевыделении в гепатоцитах [8,10].

В общем желчном протоке увеличиваются светлые и бокаловидные клетки, расширены межклеточные щели. Иногда некоторые клетки подвергаются экстрезии. Ультрамикроскопически в эпителиоцитах увеличены митохондрии, больше в апикальной зоне клеток. Много везикул разного размера, содержащие нитевидные структуры. Шифф- реакция в составе эпителия четко выявляется бокаловидные клетки,

Характерным для всех видов пестицидов является расширение просвета желчных канальцев, увеличение в них количества микроворсинок. Однако встречаются клетки, в которых желчные канальцы имеют высокие единичные микроворсинки и широкий просвет. В просвете встречаются деструктурированные микроворсинки. В отдельных дольках увеличиваются клетки с вакуольной, вакуольно-зернистой дистрофией, сжатием хроматина, готовящиеся к апоптозу, таких клеток больше в центроlobулярных зонах дольки.

Следует отметить, строма и функциональная единица печени так же претерпевают определенные изменения. В сроки 3 -4 месяца, особенно к 6 месяцу строма печени содержит клеточные инфильтраты, которые содержат лимфоциты, единичные лейкоциты и макрофаги, увеличивается количество перидуктальных инфильтратов в дольках печени, в некоторых случаях размеры их несколько увеличены. Синусоиды остаются расширенными. Число клеток Купфера в стенках синусоидов увеличено, ультрамикроскопически в цитоплазме клеток Купфера увеличиваются обломки фагоцитированных эритроцитов, цитоплазма некоторых клеток Купфера почти полностью забита обломками эритроцитов. Эндотелиоциты несколько истончены, под ними появляются пучки коллагеновых волокон.

Коллаген вырабатывается липоцитами, трансформированные в липофибробласты. В норме клетки Купфера вырабатывает фермент коллагеназу и она расщепляют коллаген. В наших случаях блокада клеток Купфера фагоцитированными эритроцитами не дает возможность коллагенолитическому действию [1,6]. В результате чего накапливается коллаген под эндотелием. Пространства Диссе расширены, в них четко видны микроворсинки гепатоцитов небольших размеров.

В динамике можно наблюдать изменения со стороны липоцитов (клеток Ито), в них сначала уменьшаются жировые капли и увеличивается гранулярный ретикулум. Происходит образование липофибробластов. К 6 месяцу жировые капли почти не встречаются, что говорит о синтезе и образовании пучков коллагена под эндотелием и образованием внутри долькового фиброза.

Наши исследования показывают, что структурные изменения в паренхиме печени и протоковой системе идут синхронно [7,9]. Однако, некоторые считают что дискинезия желчных путей, холангиты, холангиолиты, холецистопатии возникают вторично, как следствие осложнения токсического гепатита. По нашим данным протоковый эпителий наряду гепатоцитами являются мишенью действия пестицидов. Есть данные о первичном действии 1,2 дихлорэтанана на протоковую систему и поражении билиарной системы. В нашем случае к 4 месяцу в общем желчном протоке наблюдаются ряд структурных изменений, которые усиливаются к 6 месяцу исследований.

Изучая ряд структурно-функциональных параметров гепатобилиарной системы при действии малых доз пестицидов мы пришли к заключению, что изменения происходят с позиции адаптации поэтапно:

- Стадия первичных реакций продолжается до 30 суток и изменения характеризуется больше в ультраструктурном уровне, наблюдается резкая активация внецитохромной детоксикации, небольшой повреждающий эффект гепатоцитов, активация внешне секреторной функции печени

- Стадия адаптации (резистентности) продолжается до 60 суток, характерные изменения; увеличение массы печени, увеличение ДНК -синтезирующей активности различных клеточных популяций, минимальные мелкие перидуктальные инфильтраты, резкая активация цитохромной системы детоксикации, усиление желчеотделительной функции с увеличением секреции желчных

- В стадии компенсации, которая продолжается до 90-120 суток и характеризуется сочетанием механизмов полома и коррекции в различных соотношениях в зависимости от степени токсичности вещества, наступает хронический процесс. Характерные черты: увеличение массы печени, толщины стенки общего желчного протока, количества и глубина его крипт, выраженные перидуктальные инфильтраты, усиление реакции повреждения эпителия желчных протоков, с увеличением количества светлых жпителиоцитов протока, увеличение содержание холестерина в желчи, усиление внешнесекреторной функции. Внешнесекреторная функция печени хотя превышает контрольный уровень, но снижается относительно предыдущих сроков действия. По мнению Г.К Крыжановского причина хронизации процесса кроется в полом регуляторных механизмов резистентности и факторов надежности.

- К стадии срыва адаптации (6-й месяц) на уровне клеточных популяций относятся увеличение интенсивности перидуктальных инфильтратов, реакция повреждения клеточных популяций, увеличение количества моноцитоподобных форм макрофагов, трансформация липоцитов в липофибробласты, блокада клеток Купфера, коллагенез, активация внецитохромной системы детоксикации, снижение интенсивности желчеотделения и синтеза желчных кислот, редукция микроворсинок и ламеллярно-аннулярных структур желчных канальцев, повышение холестерина в желчи и в сыворотке. Одновременно увеличиваются многоядрышковые гепатоциты с выходом ядрышка из ядра, повышение количества синусоидальных клеток, преимущественно за счет молодых форм клеток Купфера, появление двуядерных макрофагов, в протоках изменения формы и кариоскелета ядра

эпителиоцитов [7,10,11]. В общем протоке возрастает количество и глубина крипт появляются железы.

Изучение стадий адаптации дало возможность на основе морфо-функциональных, физиологических и биохимических изменений разработать критерии стадии адаптации и тем самым прогнозировать развитие нарушений в гепатобилиарной системе.

Выводы

- морфо-функциональные изменения при действии пестицидов в гепатобилиарной системе имеют стадийный характер.

- при действии пестицидов в гепатобилиарной системе синхронно повреждаются паренхима печени и протоковая система.

- изучение желчевыделительной функции печени и химизма желчи указывает на цито-функциональное состояние гепатоцитов, особенно желчных канальцев, откуда начинается отток желчи.

- началом фиброзных изменений при пестицидных интоксикациях начинается с трансформации липоцитов - клеток в липофибробласты, которые усиленно вырабатывают коллаген. При этом немаловажная роль принадлежит клеткам Купфера, которые подвергаются блокаде и нарушается их коллагенолитическая функция.

- фиброзные изменения в свою очередь нарушают питание гепатоцитов в которых, усиливаются дистрофические процессы с последующей гибелью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Маянский Д.Н. и др. Функциональные перестройки системы мононуклеарных фагоцитов при экспериментальном циррозе печени. /Маянский Д.Н., Шварц Я., Цырендаринов В.К. Кутина С.Н.. //Бюлл.эксп. биол и мед.1988; 2: 121-122. [Functional rearrangements of the mononuclear phagocyte system in experimental liver cirrhosis/Mayanskiy.D.N., Shvarts.Y., Sirendarniev.V.K., Kutina.S.N. //biology and med.1988; 2: 121-122. (In Russ)]
2. Горизонтов П.Д., Гомеостаз, его механизмы и значение. // Гомеостаз..., Медицина, 1981; 5-27. [Gorizontov.P.D., Homeostasis, its mechanisms and values.// homeostasis medical, 1981; 5-27. (In Russ)]
3. Крыжановский Г.Н. Патология регуляторных механизмов// Патол. физиол. и эксп терапия, 1990; 2: 3-8. [Krijanovskiy G.N Pathology of regulatory mechanisms //pathological physiology and exp. Therapy 1990; 2: 3-8. (In Russ)]
4. Атабаев Ш.Т., Турсунов Э.А. Расулев А. Монография Организм, экология и здоровье, Ташкент, 2012; 396. (на узбекском языке) [Atabaev SH.T., Tursunov E.A., Rasulev A. Body monograph, ecology and health, Tashkent 2012; 396 (In Uz)]
5. Атабаев Ш.Т. Мирвалиев С.М. Турсунов Э.А. Духовность и культура в экологии. Монография, 280 стр, Ташкент, 2009 г. (на узбекском языке) [Atabaev SH.T., Mirvaliev S.M., Tursunov E.A., Spirituality and culture in ecology. Monograph, Tashkent 2009; 280. (In Uz)]
6. Турсунов Э.А. Роль печеночных макрофагов в развитии внутридолькового фиброза печени //Журн. Актуальные проблемы биол. и мед. 2013; 9: 66-67. [Tursunov E.A. The role of hepatic macrophages in the development of intralobular liver fibrosis. // Magazine actual problems biol and med 2013; 9: 66-67. (In Russ)]
7. Турсунов Э.А. Структурно функциональные изменения печени при действии пестицидов. //Терапевтический вестник Узбекистана 2013; 4: 146-147. [Tursunov E.A., The structure of the functional changes in the liver changes under the action of pesticides. //Therapeutic herald of Uzbekistan 2013; 4: 146-147. (In Russ)]
8. Турсунов Э.А. Экология и здоровье в трудах Ибн Сины // Журн. Экология и здоровье, на узбекском языке 2013; 7. [Tursunov E.A., Ecology and health in the writing of Ibn Sina. //Magazine Ecology and health 2013; 7. (In Russ)]

9. Турсунов Э.А., Алиев И.Е., Синхронное поражение гепатоцитов и желчных протоков печени при действии пестицидов. Журн. Морфология (Россия) 2016; 3: 210. [Tursunov E.A., Aliev I.E., Synchronous damage of hepatocytes and bile ducts of the liver under the action of pesticides. //Magazine morphology (Russia) 2016; 3: 210 (In Russ)]
10. Турсунов Э.А., Абдуллаева С.К., Куразова Г. Реакции гепатобилиарной системы на последовательное воздействия пестицидов // журн. Морфология , (Россия) 2016; 3: 209. [Tursunov E.A., Abdullaeva S.K., Kurazova G. Reaction of the hepatobiliary system to the successive effects of pesticides // Morphology (Russia) 2016; 3: 209. (In Russ)]
11. Турсунов Э.А. и др. Изменения формы ядра и кариоскелета эпителиоцитов общего желчного протока при пестицидных интоксикациях //Актуальные проблемы изучения структуры и функций клеточного ядра, Сб тезисов 18 Всерос.сим.с межд участием "Структура и функций ядра" СПб , /Турсунов Э.А. Скляр Д.С. Хасанбаев И.Д. Ибрагимова М.А., 16-18 окт. 2018; 57-58. [Tursunov.E.A. i dr. Changes in the shape of the nucleus and karyoskeleton of the common bile duct epitheliocytes during pesticide intoxications // Actual problems of studying the structure and functions of the cell nucleus, collecting theses 18 Vserosn.sim. with between participation" structure and core functions" Spb. Tursunov E.A., Msklarov D.S., Xasanbaev I.D., Ibragimov M.A., 16-18oct 2018; 57-58. (In Russ)]

Поступила 09.09. 2019