

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОСИСТЕМЫ «КЛЕТКА КУПФЕРА—ГЕПАТОЦИТ», ВЫЗВАННЫЕ ЭНДОТОКСИНОМ

Э. А. БАРДАХЧЬЯН, Е. А. ПОДОПРИГОРА

Ростовский медицинский институт, Центральная научно-исследовательская лаборатория

В опытах на белых беспородных крысах, получавших эндотоксин, электронномикроскопически показана инициальная адаптивная перестройка в микросистеме «клетка Купфера—гепатоцит». Представлены доказательства, свидетельствующие об усилении клиринговой функции печени. Обсуждается возможность влияния блокады микросистемы на формирование острой недостаточности печени.

Էկզոտոքսին ստացած ոչ աղնվազիչ առնետների վրա կատարված փորձերում էլեկտրոնամիկրոսկոպիկորեն ցույց է տրված նախնական ադապտիվ վերակառուցումը «Կուպֆերի բջիջ-հեպատոցիտ» միկրոհամակարգում: Քերված են ապացույցներ, որոնք վկայում են լյարդի կլիրինգային ֆունկցիայի ուժեղացման մասին: Քննարկված է լյարդի սեր անբավարարության կազմավորման վրա միկրոհամակարգի րոկադայի ազդեցության ներազդարությունը:

In the experiments carried out in rats, received endotoxin, the electron-microscopic picture of initial adaptive reorganization of the microsystem „Kupffer's cells-hepatocyte“ was given. The provevents of the enhancing of the clearing function of the liver were represented. The possibility of the influence of blockade of microsystem on the development of acute liver insufficiency was discussed.

Микросистема «клетка Купфера—гепатоцит»—эндотоксин.

Как известно, при септических заболеваниях происходят значительные сдвиги в метаболической, секреторной, энергетической и других функциях печени, однако механизм дезинтоксикационных процессов изучен недостаточно [8, 14, 15]. В этом плане особый интерес представляет наиболее реактивный компонент стромы—клетки Купфера, которые относятся к органотипическим макрофагам печени и входят в общую систему мононуклеарных фагоцитов [7]. Характерной особенностью купферовских клеток является то, что, выполняя функцию клиренса, они образуют единую микросистему с гепатоцитами, в рамках которой функционируют не только содружественно, но и в известной мере дублируя друг друга [5]. Сведения об ультраструктурных изменениях в них при эндотоксемии немногочисленны и ограничиваются констатацией самого факта вовлечения их в процесс без указания конкретных проявлений клиринговой функции печени [1, 11, 13]. Поскольку внутривенное введение эндотоксина сопровождается диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией с выпадением фибрина в микрососудах различных органов [2—4], в настоящей работе ставилась задача идентификации материального субстрата, участвующего в его элиминации.

Материал и методика. Эксперименты проводили на белых беспородных крысах массой 250—300 г. Подопытным животным (10 крыс) вводили внутривенно эндотоксин брюшнотифозной или кишечной палочки в дозе 2 мг/100 г, что соответствует ЛД₅₀ [10]. Контрольным животным вводили эквивалентное количество физиологического раствора. Материал для электрономикроскопического исследования взят через 30 мин и 5 ч после инъекции, что по времени соответствует инициальной и промежуточной стадиям эндотоксемии. Кусочки печени фиксировали в 3%-ном растворе глutarового альдегида на 0.1 М фосфатном буфере. Дофиксировали в 1%-ном растворе осмиевой кислоты на буфере Миллонига при 4°, обезжизняли в спиртах и заливали в эпон 812. Срезы, полученные на ультратоме LKB 8800, просматривали в электронном микроскопе JEM-100 S.

Результаты и обсуждение. Электрономикроскопическое исследование печени крыс уже спустя 30 мин после введения эндотоксина выявило мозаичность изменений: наряду с интактными гепатоцитами, синусоидными капиллярами и стромальными элементами отмечались обширные очаги поражения, прогрессирующие через 5 часов. Немаловажным фактом является наличие реологических сдвигов в микроциркуляторном русле в виде смешанных тромбов и сладж-синдрома, представляющего крайнюю степень агрегации форменных элементов крови. В первые полчаса тончайшие нити фибрина или скопления его в виде микроагрегатов выявляются преимущественно в купферовских клетках. К пятому часу эндотоксемии фибрин регистрируется и в просветах синусоидных капилляров. Высокая активность клеток Купфера выражается в увеличении числа первичных и особенно вторичных лизосом, а также формировании многочисленных псевдоподий.

Изменения паренхиматозных клеток печени носят деструктивный характер. Некоторые гепатоциты выглядят практически разрушенными. В цитоплазме других отмечены признаки вакуольной и жировой дистрофии. Обращает внимание резкое расширение эндоплазматического ретикулума с частичной утратой рибосом. В отдельных случаях мембраны резко перерастянуты и формируют гигантские вакуоли неправильной формы. Однако наиболее интересным является то, что иногда удается проследить связь их с внеклеточным пространством и обнаружить в просвете дилатированных цистерн нити фибрина. Фибрин выявляется также в составе особых образований сферической или овальной формы, названных нами лизосомоподобными структурными. Судя по нашим электронограммам, трубочки ретикулума представляют собой своеобразный тракт, по которому фибрин транспортируется в эти структуры, где завершается его деградация. Действительно, в цитоплазме гепатоцитов обнаруживаются многочисленные образования, матрикс которых имеет сходство с типичными первичными лизосомами, однако размеры их многократно превышают таковые истинных лизосом. Они обычно локализируются в околоядерной зоне, хотя могут находиться в любой части цитоплазмы. По-видимому, эти структуры обладают достаточной регидностью, во всяком случае при контакте их с ядром, оболочка последних деформируется, повторяя контуры прилежащей лизосомоподобной структуры.

Не вызывает сомнений, что они, как и первичные лизосомы, обладают ферментативной активностью. В самом деле, при активации их происходит аутофагоцитирование участка цитоплазмы с находящимися там органеллами и последующая деградация содержимого. В результате лизиса на месте фагоцитированного материала остаются электроннопрозрачные области, в других случаях регистрируются медкие миелиноподобные фигуры.

Мы считаем, что в гепатоцитах при эндотоксемии в дополнение к обычным лизосомам, традиционно адаптированным к выполнению протеолиза, присоединяются другие структуры, несущие такую же функцию. Иными словами, помимо первичных лизосом, при активации трансформирующихся во вторичные, в паренхиматозных клетках печени образуются специализированные популяции лизосомоподобных структур двух типов. Один из них направленно фагоцитирует относительно крупные очаги повреждения в цитоплазме гепатоцитов, другой — поглощает исключительно фибрин. Действительно, мы ни разу не наблюдали отклонений от этой специализации.

Следовательно, результаты проведенных исследований позволили выявить в печени еще одно звено клиренса, помимо купферовских клеток, защищающее организм от инфекционно-токсических начал.

По данным литературы, внутривенное введение эндотоксина собакам сопровождается образованием вакуолеподобных структур, или цитосом, содержащих фибрин [9]. Последний, как считают авторы, образуется в них из фибриногена под действием эндотоксина и в дальнейшем при деструкции гепатоцитов выделяется в просвет синусоидных капилляров, благодаря чему в плазме содержание фибрина и фибриногена повышается.

По нашему мнению, вакуолеподобные цитосомы и лизосомоподобные структуры с фибрином — это одни и те же образования. Однако мы не разделяем точку зрения о том, что они являются источниками фибриногенеза. Скорее все происходит наоборот. Как известно, при взаимодействии эндотоксина с кровью резко активизируются системы коагуляции и фибринолиза [6, 12]. Образующийся в просвете капилляров фибрин нейтрализуется органами ретикулоэндотелия. Эту функцию обычно выполняют купферовские клетки и, как мы видели, паренхиматозные клетки печени, которые, по-видимому, в процессе эволюции выработали специальный защитный механизм. Следовательно, на серийных срезах удалось проследить путь фибрина, проникающего в гепатоциты из синусоидных капилляров (но не наоборот!).

Спустя 5 ч после введения эндотоксина описанные лизосомоподобные структуры отсутствуют. Вероятно, это объясняется истощением компенсаторных возможностей паренхиматозных клеток, способствующих повышению их чувствительности к длительной циркуляции эндотоксина и активируемых им различных биологически активных веществ.

Таким образом, электронномикроскопическое изучение печени крыс при введении эндотоксина позволило выявить в первые полчаса инициальную адаптивную перестройку в микросистеме «клетки Купфера —

гепатоцит», свидетельствующую об усилении ее клиринговой функции. Блокада элементов этой микросистемы преципитатами фибрина приводит к дизадаптации защитных механизмов и может способствовать формированию острой недостаточности печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабин А. А., Кочеровец В. И. В сб.: Тр. Ленингр. научн. об-ва патологоанатомов, 21, 172—176, 1980.
2. Бардахчан Э. А., Черепанов Ю. П. Журн. экп. и клин. мед., 18, 6, 26—33, 1978.
3. Бардахчан Э. А., Бочков Н. И., Никулин О. В., Кириченко Ю. Г. Кровообращение, 15, 3, 3—9, 1982.
4. Бардахчан Э. А., Кириченко Ю. Г. Цитология и генетика, 18, 1, 3—5, 1985.
5. Бекетова Т. П., Секамова С. М. Архив патологии, 45, 10, 83—88, 1983.
6. Гуртовой Б. Л., Серов В. Н., Макацария А. Д. В кн.: Гнойно-септические заболевания в акушерстве. 161—174, М., 1981.
7. Маянский Д. Н. В кн.: Клетка Купфера и система мононуклеарных фагоцитов. 36—72, Новосибирск, 1981.
8. Попкова Н. И., Керницкий Б. С., Сорочинская Е. П., Юрков В. А., Кучеренко Н. Е., Герасимов А. М. Бюлл. экп. биол. и мед., 11, 525—527, 1984.
9. Boler R. K., Bibighaus A. J. Lab. Invest., 17, 5, 537—561, 1967.
10. Ishiyama S., Nakayama I., Iwai S., Suzuki K., Kawabe T. Asian Med. J., 19, 4, 42—49, 1976.
11. Lipinska-Piotrowska J. Arch. immunol. ther. exp., 27, 1—2, 105—111, 1979.
12. Neame P. B., Keltin J. G., Walker J. R., Stewart I. O., Nossel H. L., Hirsh J. Blood, 56, 1, 88—92, 1980.
13. Nordstoga K., Aasen A. O. Acta path. microbiol. scand. Sect. 87, 335—346, 1979.
14. Tanaka J., Sato T., Kamiyama Y., Jones R. T., Cowley R. A., Trump B. F. J. Surg. Res., 33, 1, 49—57, 1982.
15. Vainio H. Ann. Med. Exptl. Biol. Fenniae, 51, 65—68, 1972.

Поступило 1.IV 1987 г.