

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабалян Э. А., Баграмян С. Б., Погосян А. С., Егиазарян А. Р., Сарьян А. В., Маркарян К. Л. Биол. журн. Армении, 1987, 40, 1, с. 62.
2. Гринио Л. П., Консисторум А. В. Вопр. мед. химии, 1964, 10, 1, с. 79.
3. Егиазарян А. Р., Бабалян Э. А. Рукопись депонирована в ВИНТИ 22.06.88, № 4930—В 88.
4. Егиазарян А. Р., Баграмян С. Б. В сб.: Первый съезд республиканского научного общества токсикологов. Ереван, 1986, с. 29.
5. Егиазарян А. Р., Дарбинян Г. В., Мартиросян Н. С. Там же, с. 30.
6. Кондрашов Н. М., Шноль С. А., Лесогорова Н. М. В кн.: Биохимия. М., 1965, с. 159.
7. Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика. Л., 1974.
8. Принципы и методы экспериментальной оценки действия вредных веществ на сердечно-сосудистую систему. Методические указания. М., 1979, с. 12.
9. Шестаков Н. М. В сб.: Вопросы профессиональной патологии, т. 43. Рязань, 1972, с. 60.
10. Lowry O. H., Loper J. A. Biol. Chem., 1946, 114, 421.
11. Natelson S. Microtechniques of Clinical Chemistry, Springfield, 1961.

УДК 616.36:599+616.132

О. Д. МИШНЕВ, А. П. РАКША А. И. ЩЕГОЛЕВ,
Н. П. ИСТОМИН, Н. А. СЕРГЕЕВА

МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ СОБАК ПРИ ОККЛЮЗИИ ТЕРМИНАЛЬНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Проведено комплексное морфофункциональное исследование печени собак при острой окклюзии задних конечностей и после реваскуляризации. Определен морфологический субстрат печеночной недостаточности при временной ишемии конечностей. Полученные данные позволяют рассматривать обнаруженные изменения как циклические стадии шоковой реакции организма на ишемию конечностей и их реваскуляризацию.

В последние годы установлено, что при острых тромбозах и тромбоемболиях магистральных артерий нижних конечностей и в пост-ишемическом периоде после восстановления в них кровотока возникают нарушения печеночной функции [5, 7, 11]. У больных с выраженной степенью ишемии конечностей констатирована печеночная недостаточность [3, 9, 11, 16].

В доступной литературе нами не обнаружено сведений о динамике структурных и метаболических показателей печени от начала воздействия до развития печеночной недостаточности при острых окклюзионных поражениях магистральных артерий конечностей, что и определило цель настоящего исследования.

Материал и методы

Изучена печень 110 беспородных собак с моделью острой эмболизованной окклюзии трифуркации аорты и реваскуляризации [4]. Окклюзию аорты производили под местной анестезией, продолжительность ишемии конечностей—0, 3, 6, 9, 12 часов, реваскуляризация—2 часа после каждого срока ишемии. Эвтаназию осуществляли

внутривенозным введением летальной дозы 5% раствора гексенала. Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином и эозином, на фибрин по Н. З. Слинченко. Ставили ШИК-реакцию с контролем амилазой. На криостатных срезах печени определяли активность ферментов цикла лимонной кислоты (сукцинатдегидрогеназы—СДГ, малатдегидрогеназы—МДГ), анаэробного гликолиза (лактатдегидрогеназы—ЛДГ, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы—ГАФДГ), гексозомонофосфатного шунта (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы—Г-6-ФДГ), энерготранспортных систем (НАД- и НАДФ-диафораз), катаболизма аминокислот и жирных кислот (глутамат ГДГ и β -оксибутиратдегидрогеназы—ОБДГ), фосфорилазы (Ф₀), АТФазы, кислой (КФ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Количественную оценку активности дегидрогеназ проводили на ТАИ Microvideomat и IBAS, управляемых ЭВМ. Цифровой материал обработан с использованием критерия Стьюдента и одного из вариантов факторного анализа—метода главных компонент [2]. Для интегральной (в виде одного числа) оценки структурно-метаболических изменений гепатоцитов при помощи обратной факторной модели рассчитан индекс морфофункционального состояния

$$I = \frac{1}{9,23} \cdot (0,96 \cdot y_{\text{СДГ}} + 0,95 \cdot y_{\text{МДГ}} + 0,86 \cdot y_{\text{ИДГ}} + 0,94 \cdot y_{\text{ГАФДГ}} + 0,92 \cdot y_{\text{ЛДГ}} + 0,98 \cdot y_{\text{НАД}} + 0,95 \cdot y_{\text{НАДФ}} + 0,97 \cdot y_{\text{Г-6-ФДГ}} + 0,98 \cdot y_{\text{ГДГ}} + 0,98 \cdot y_{\text{ОБДГ}}),$$

где y_i —нормированное и центрированное

значение активности фермента в экспериментальной группе. При помощи биохимических методов исследования плазмы крови у контрольных животных при 12-часовой ишемии конечностей и при реваскуляризации после 12-часовой ишемии изучали нарушения углеводного обмена, дезинтоксикационную и белково-синтетическую функции печени.

Результаты и обсуждение

Морфологические изменения, развивающиеся в печени при 3-часовой экспериментальной окклюзии магистральных артерий конечностей, характеризуются неравномерным полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, значительным снижением содержания гликогена в гепатоцитах перивенулярных зон с появлением клеток Н. А. Краевского (рис. 1, а). Обнаруженные изменения обусловлены генерализованной вазоконстрикцией и гиперкатехоламинемией в ответ на острую окклюзию трифуркации аорты с активацией симпатoadреналовой системы, обеспечивающей централизацию кровообращения и гипергликемию, достигающую при этом значительного уровня. Наблюдаемое значительное усиление зернистости цитоплазмы в большей части гепатоцитов перивенулярных зон нельзя рассматривать как дистрофические процессы, так как на серийных срезах при гистоэнзимологическом исследовании в этих гепатоцитах обнаружено большое количество мелкогранулярного диформаза. Это указывает на значительное возрастание обменных процессов в клетках, что соответствует

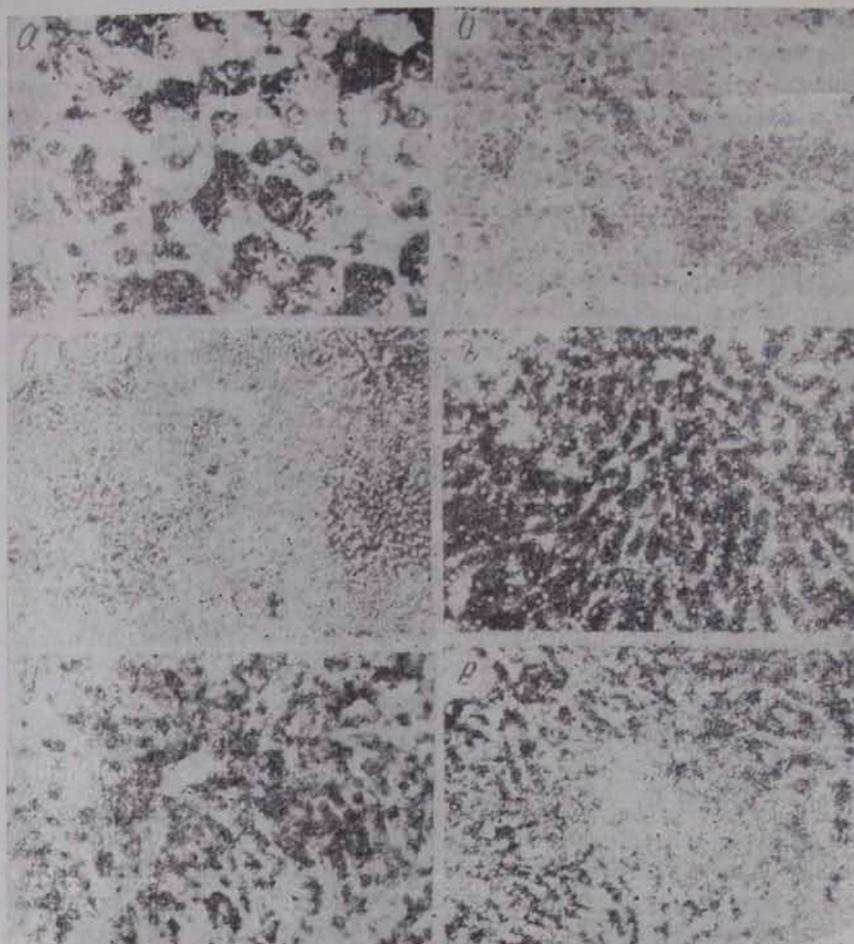
данным литературы [1, 12, 13]. При ревазуляризации после 3-часовой окклюзии морфологические изменения в печени в целом соответствуют описанной выше картине до восстановления кровотока. Особенностью наблюдений в этой группе является более выраженная вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов, что совпадает с имеющимися в литературе описаниями изменений печени в постишемическом периоде при краш-синдроме [9].

Возникающая в условиях острой ишемии конечностей гиперкатахоламинемия, нарастающая гипоксия и токсемия по мере увеличения сроков экспериментов до 6, 9- и 12-часовой ишемии конечностей ведут к прогрессирующему полнокровию сосудов микроциркуляторного русла печени с нарастанием в нем агрегации эритроцитов, лейкоцитов, тромбообразования. При этом в период 6-часовой ишемии обнаруживаются парацентральные и триангулярные некрозы, а при 9- и 12-часовой ишемии—триангулярные и периацинарные некрозы. Изменения в структуре ацинусов обусловлены наибольшей чувствительностью перивенулярных зон ацинусов к недостатку кислорода и тем, что они менее защищены от действия токсических продуктов, так как глутатион и глутатионпероксидаза локализованы преимущественно в гепатоцитах перипортальных зон [14, 17]. При электронно-микроскопическом исследовании звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (ЗР), которым принадлежит важная роль в дезинтоксикационной функции печени, в период 12-часовой ишемии нами обнаружено набухание и вакуолизация митохондрий, уменьшение количества структур белкового синтеза, снижение числа лизосом и накопление остаточных телец, очаговый лизис хроматина ядер. Это свидетельствует о повреждении ЗР и приводит в действие механизмы порочных кругов, обуславливающих повреждение печени [10].

Восстановление кровообращения в ишемизированных конечностях после 6, 9- и 12-часовой их ишемии сопровождается изменениями микроциркуляторного русла печени в виде более выраженного полнокровия синусоидов, прогрессирующего микротромбоза, отека перисинусоидных пространств и стромы, кровоизлияний (рис. 1, б). При ревазуляризации по сравнению с соответствующими сроками ишемии конечностей повреждения гепатоцитов более наглядны (рис. 1, в), прогрессирует деструкция ЗР. Эти изменения, по-видимому, обусловлены более выраженной токсемией вследствие поступления в общий кровоток разнообразных токсических веществ при восстановлении кровообращения в ишемизированных конечностях [4, 6].

При биохимическом исследовании крови в период 12-часовой ишемии конечностей и после ревазуляризации нами обнаружено, что гипергликемия сменяется прогрессирующей гипогликемией (в 1,5 раза по сравнению с контрольным уровнем). Это сочетается с истощением запасов гликогена в гепатоцитах и с нарушением процессов глюконеогенеза. Концентрация молочной кислоты в крови возрастает по сравнению с исходным уровнем в 1,8 раза при 12-часовой ишемии и в 2 раза после ревазуляризации; коэффициент лактат/пироват, соответственно,—в 2,6 и 3,2 раза; активность ЛДГ—в 1,9 и в 3,9 раза,

при этом доля печеночной фракции увеличена соответственно в 2,9 и в 5,3 раза. Изменения белково-синтетической функции проявляются снижением уровня альбуминов в плазме при 12-часовой ишемии и реваскуляризации соответственно в 1,1 и в 1,4 раза, альбумин/глобулинового коэффициента—в 1,4 и 1,5 раза. Нарушение антитоксической



Микроскопические изменения в печени при острой ишемии конечностей и после реваскуляризации.

а—сепаратное расположение форменных элементов и плазмы крови в печеночной венуле, в перивенулярной зоне клетки Н. А. Краевского при 3-часовой ишемии конечностей, ув. 400; б—кровоизлияние в паравазальную соединительную ткань, скопление лейкоцитов в просвете синусоидов при реваскуляризации после 6-часовой ишемии конечностей, ув. 140; в—мостовидный некроз гепатоцитов, кровоизлияние в перивенулярной зоне при реваскуляризации после 12-часовой ишемии конечностей, ув. 56; г—высокая активность Г-6-ФДГ в гепатоцитах перивенулярных зон ацинусов при 3-часовой ишемии конечностей, ув. 140; д—преимущественная активность Φ_0 в гепатоцитах перипортальной зоны при реваскуляризации после 3-часовой ишемии конечностей, ув. 160; е—резко выраженное снижение активности НАДФ-диафотазы в гепатоцитах перивенулярных и интермедиарных зон ацинусов с наличием в них крупнозернистого диформазана при реваскуляризации после 9-часовой ишемии конечностей, ув. 140. а—ШИК-реакция, б, в—окраска гематоксилин-эозином.

функции печени документировано повышением содержания аммиака в период 12-часовой ишемии в 1,5 раза по отношению к контрольному уровню. Также обнаружена значительная аминоацидемия. Наблюдается повышение содержания аспаратаминотрансферазы в 3,6 раза при 12-часовой ишемии и в 10,4 раза после реваскуляризации, что достаточно четко совпадает с усилением повреждения гепатоцитов, обнаруженным при морфологическом исследовании.

Проведенный нами морфометрический анализ широкого гистозимологического спектра гепатоцитов в различные сроки ишемии конечностей и после реваскуляризации позволил выделить ряд закономерностей в его динамике. Так, при оценке активности дегидрогеназ гепатоцитов в период 3-часовой ишемии конечностей и при реваскуляризации после 3-часовой ишемии нами установлено, что повышение активности ферментов происходит во всех зонах печеночного ацинуса в соответствии с их физиологической локализацией, однако с большей интенсивностью в реакцию стимуляции клеточного энергогенеза включаются перивенулярные гепатоциты. Это обстоятельство, очевидно, свидетельствует о повышении нагрузки в данных условиях именно на периферические отделы ацинусов. Особый интерес при этом представляет мощная стимуляция Г-6-ФДГ в перивенулярных гепатоцитах (рис. 1, г). Это свидетельствует о том, что значительная часть глюкозы в процессе анаэробного гликолиза переключается на пентозофосфатный путь. В этот период установлено значительное повышение активности всех изученных ферментов, имеющих отношение к интенсификации использования макроэргов (АТФаза), усиленному гликогенолизу (Ф_о, рис. 1, д), клеточному энергогенезу (дегидрогеназы цикла лимонной кислоты, НАД- и НАДФ-диафорозы). Это сопровождается увеличением активности КФ, снижением активности ЩФ в отдельных гепатоцитах третьей зоны ацинусов, свидетельствуя о повреждении ультраструктурных элементов этих клеток.

При 6-часовой ишемии показатели активности дегидрогеназ приближаются к контрольному уровню. Обращает на себя внимание значительное снижение активности Г-6-ФДГ на 31% при 9-часовой ишемии конечностей и на 60% при реваскуляризации после 6-часовой ишемии, а также ГАФДГ соответственно на 35 и 32%.

При значительных сроках ишемии конечностей и в постишемическом периоде происходит прогрессирующее снижение активности дегидрогеназ цикла лимонной кислоты, катаболизма аминокислот и жирных кислот, документирующее неприемлемость условий для анаэробного расщепления. Известно, что снижение суммарного потребления кислорода на 27% сопровождается инактивацией ферментных систем гепатоцитов [6]. Для СДГ снижение активности в периоды 12-часовой ишемии и реваскуляризации после 9- и 12-часовой ишемии по отношению к контрольному уровню составляет соответственно 21, 23 и 36%, для МДГ—29, 34 и 41%; ГДГ—27, 27 и 36%; ОБДГ—21, 20 и 28%. Также значительно снижается активность гликолитических ферментов—ЛДГ соответственно на 20, 21 и 29%; ГАФДГ—на 42, 36 и 47%, что документирует нарушение продукции энергии. Одним из показателей срыва клеточного энергогенеза является резко

снижение активности ферментов энерготранспортных систем: НАД соответственно на 15, 29 и 38%; НАДФ—на 30, 35 и 41%. Важным морфологическим признаком при этом является прогрессирующее снижение активности Г-6-ФДГ соответственно на 45, 69 и 71%. Необходимо отметить высокий компенсаторный потенциал ацинусов, поскольку в перипортальных зонах встречаются гепатоциты с признаками повышения ферментативной активности. В то же время в большинстве гепатоцитов перивенулярных и интермедиарных зон выявляются признаки значительного снижения активности АТФазы, Фо и дегидрогеназ с появлением крупнозернистого диформаза (рис. 1, е), что является признаком их повреждения и совпадает с данными электронно-микроскопического исследования. Изменение активности КФ и ЩФ в этих зонах соответствует прогрессирующему увеличению количества поврежденных гепатоцитов, нарастающих по направлению от перивенулярных зон к перипортальным.

На основании проведенного количественного гистоэнзимологического исследования гепатоцитов, корреляционно-регрессионного и факторного анализов нами определены индексы функционально-морфологического состояния (таблица), на основании которых можно условно разделить весь материал на три группы.

Индексы функционально-морфологического состояния гепатоцитов при ишемии конечностей и реваскуляризации

Контроль	Экспериментальные группы			
	3ч. 3ч.+р	6ч. 6ч.+р	9ч. 9ч.+р	12ч. 12ч.+р
0,56	$\frac{1,86}{1,53}$	$\frac{0,49}{-0,18}$	$\frac{-0,17}{-1,05}$	$\frac{-0,87}{-1,55}$

Первая группа характеризуется компенсаторной перестройкой метаболизма гепатоцитов, повышением активности дегидрогеназ, либо её уровень приближен к контрольным показателям, что находит свое отражение в соответствующих изменениях интегрального показателя—индекса функционально-морфологического состояния. В эту группу входят данные 3-часовой ишемии, а также реваскуляризации после 3- и 6-часовой ишемии конечностей. Вторая группа характеризуется начальными проявлениями срыва компенсаторных процессов, что подтверждается снижением активности ферментов и приобретением индексов отрицательного значения. В эту группу входят данные 9-часовой ишемии, а также реваскуляризации после 6-часовой ишемии конечностей. Третья группа характеризуется срывом компенсаторных процессов в гепатоцитах, при этом происходит резкое уменьшение индекса функционально-морфологического состояния. В эту группу включены данные 12-часовой ишемии и реваскуляризации после 9- и 12-часовой ишемии.

Проведенное нами морфологическое и биохимическое исследование печени позволяет рассматривать обнаруженные изменения как циклические стадии шоковой реакции организма на окклюзию магистральных артерий конечностей и реваскуляризацию. Полученные

результаты свидетельствуют о напряжении энергетических систем печени на начальных этапах. Установлено, что выявленные морфологические изменения более выражены по сравнению с биохимическими, которые представлены в основном гиперкатехоламинемией и гипергликемией. И. В. Давыдовский [1], Д. С. Саркисов [8] указывают, что морфологические изменения как бы предшествуют клиническим проявлениям, что обусловлено включением компенсаторных механизмов на разных уровнях.

Нами определен морфологический субстрат печеночной недостаточности при максимальном (на нашем материале) сроке острой ишемии конечностей и ревазуляризации. Полученные данные указывают на нарушение структурно-функционального состояния печени еще в ишемическом периоде, позволяют сопоставить признаки печеночной недостаточности при ишемии конечностей и ревазуляризации с локализацией структурных и гистоэнзимологических изменений в печеночных ацинусах, а также выяснить отдельные стороны патогенеза повреждения печеночной паренхимы.

Кафедры патологической анатомии и
факультетской хирургии лечебного факультета
2-го Московского медицинского института
им. Н. И. Пирогова

Поступила 15/I 1989 г.

Ս. Գ. ՄԻՇՆԵՎ, Ա. Պ. ԲԱԿՇԱ, Ա. Ի. ՇԵԿՈՎԵՎ, Ն. Պ. ԻՍՏՈՄԻՆ, Ն. Ա. ՍԵՐԳԵԵՎԱ

ԱՌՐՏԱՅԻՆ ՎԵՐՋՆԱՅԻՆ ԲԱԺԵԻ ԽՅԱՆՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ՇՆԵՐԻ ԼՅԱՐԳԻ
ՉԵՎԱԲԱՆՈՒԹՅՈՒՆԸ

Կատարված է շների լյարդի մորֆոֆունկցիոնալ համալիր հետազոտություն հետին վերջույթների սուր խցանման ժամանակ և վերաանոթավորումից հետո: Որոշված է ծայրամասային ժամանակավոր սակավարյունության ժամանակ լյարդային անբավարարության ձևաբանական հիմնանյութը: Ստացված տվյալները հնարավորություն են տալիս հայտնաբերված փոփոխությունները դիտել որպես օրգանիզմի շոկային ռեակցիայի ցիկլիկ փուլ վերջույթների սակավարյունության և վերաանոթավորման հանդեպ:

O. D. MISHNEV, A. P. RAKSHA, A. I. SHCHEGOLEV, N. P. ISTOMIN,
N. A. SERGEEVA

THE MORPHOLOGY OF THE DOG'S LIVER AT OCCLUSION OF THE TERMINAL SECTION OF AORTA

The complex morphofunctional investigation of the dog's liver at acute occlusion of the hinder extremities and after revascularization has been carried out.

The morphologic substrate of the hepatic insufficiency at temporary ischemia of extremities is determined. The data obtained allow to regard the revealed changes as a cyclic stages of the shock reaction of the organism on the ischemia of extremities and their revascularization.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Давыдовский И. В. Общая патология человека. М., 1969.

2. Дубров А. М. Обработка статистических данных методом главных компонент. М., 1978.
3. Ермаков О. В., Петухов Е. Б., Сергеева Н. А. В кн.: Острая патология магистральных сосудов. Киев, 1983, с. 31.
4. Затевахин И. И., Кошкин В. М., Истомин Н. П. Экспер. хир. и анестезиол., 1976, 3, с. 16.
5. Истомин Н. П., Мишев О. Д., Нуцубидзе О. Б. Кардиология, 1983, 4, с. 84.
6. Малюгин Э. Ф., Князева Т. А., Заринская С. А. В кн.: Эксп. и клин. хирургия печени. М., 1973, с. 87.
7. Савельев В. С., Затевахин И. И., Степатов Н. В. Хирургия, 1983, 5, с. 18.
8. Саркисов Д. С. Очерки по структурным основам гомеостаза. М., 1977.
9. Секамова С. М., Бекетова Т. П. Арх. патол., 1985, 12, с. 3.
10. Секамова С. М., Бекетова Т. П. Бюл. эксп. биол. и мед., 1985, 11, с. 614.
11. Сергеева Н. А., Макарова Л. Д., Чеснокова Т. Т. и др. Сов. мед., 1986, 4, с. 28.
12. Серов В. В. Арх. патол., 1979, 7, с. 11.
13. Струков А. И., Струкова С. М. Арх. патол., 1980, 9, с. 3.
14. Mass D. W., Butterworth D. J. Энзимы в медицине. (пер. с англ.). М., 1978.
15. Smith C. M., Plaut G. W. E. Eur. J. Biochem., 1979, 97, 2, 283.
16. Trauma Care Eds W. Odling-Smee, A. Crocford. London, 1981.
17. Yoshimura S., Komatsu N., Watanabe K. Biochem. Biophys. Acta, 1980, 612, 1, 130.

РЕФЕРАТЫ

УДК 616.927+616.927.7

С. Г. КЕШИШЯН, Л. А. ОВСЕПЯН

СОДЕРЖАНИЕ II-ОКС В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ТИФОПАРАТИФОЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Изучено содержание II-ОКС в плазме крови у 207 больных с тифопаратифозными заболеваниями. Диагноз был подтвержден гемокультурой у 169, реакцией Видала и РИГА с нарастанием титра агглютинации в динамике болезни—у 38 больных. Флуорометрическим методом у всех больных до лечения, а также на 10-, 20-й день лечения определялось содержание II-ОКС в плазме крови. У больных с легким течением болезни было отмечено некоторое снижение содержания суммарных II-ОКС в плазме крови, которое на 20-й день лечения нормализовалось. При среднетяжелом течении независимо от пола и возраста отмечено снижение содержания суммарных II-ОКС, которое на 20-й день лечения не нормализовалось. При тяжелом течении заболевания содержание II-ОКС в плазме крови значительно снижалось, оставаясь низким на 20-й день.

Таким образом, у больных с тифопаратифозными заболеваниями имеет место выраженная глюкокортикоидная недостаточность коры надпочечников, которая зависит от тяжести заболевания. Чем тяжелее протекает процесс, тем эти изменения более резко выражены.

1 табл., библиогр. 1 назв.

Кафедра инфекционных болезней ЕрМИ

Полный текст статьи депонирован в ВНИИМИ за № Д-19709 от 3/V 1990 г.

Поступила 2/III 1990 г.