

Структурные особенности желудка у потомства крыс, развивающихся в условиях эндогенной интоксикации холестаза беременных

*Я. Р. Мацюк¹, Е. Ч. Михальчук¹, С. В. Емельянчик²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, Гродно, Беларусь

*Corresponding author: E-mail: oes_anatomy@mail.ru

Structural features of stomach in rat posterity who developed at endogenous intoxication in cholestasis of pregnancy

Matsiuk Ya.R., Mikhalchuk E.Ch., Emelyanchik S.V.

The experimental study by histological, immunological and biochemical means has established that 19-days fetuses and 2, 15 and 90 days infant rats who had developed in cholestasis of pregnancy showed non-specific resistance, disturbance of pro- and antioxidant balance in gastric tissues associated with the retardation in the development of gastric membranes, proper gastric glands, proliferation and differentiation of exocrinocytes, as well as changes in the gland of their qualitative composition.

Key words: cholestasis of pregnancy, stomach, proper glands, exocrinocytes.

В эксперименте гистологическими, иммунологическими и биохимическими методами установлено, что у 19-дневных плодов, 2-, 15- и 90-суточных крысят, развивавшихся в условиях холестаза беременных, снижается неспецифическая резистентность, нарушается в тканях желудка про- и антиоксидантное равновесие, сопровождаемое задержкой развития его оболочек, собственных желез, пролиферации и дифференцировки экзокриноцитов, изменением их качественного состава.

Ключевые слова: холестаз беременных, желудок, собственные железы, экзокриноциты.

Введение и актуальность

Заболевания печени и желчевыводящих путей, сопровождаемые холестазом, в современном обществе становятся все более распространенным явлением [6]. Холестаз беременных, чаще возникающий в третьем триместре беременности, носит доброкачественный характер и не является показателем для ее прерывания [11, 12, 13]. Однако вызывает серьезные нарушения в организме плодов и потомства, вызывая их гибель, преждевременные роды, появление признаков физической незрелости [2, 10, 17]. У крысят, родившихся в этих условиях, снижены прирост массы, жизнеспособность и абсолютная масса внутренних органов [10].

Механизм этого явления не выяснен. Установлено, что при холестазе в крови взрослых увеличивается уровень билирубина, холестерина и особенно желчных кислот (в 10-100 раз) [5, 12, 16]. Последние являются единственным специфическим компонентом желчи, составляющим около 60% ее органического состава. Желчные кислоты являются составной частью внутренней среды организма. Оптимальное соотношение между их формами обеспечивает нормальное течение процессов пищеварения. Однако непрерывность секреции желчи, сложность ее состава и обилие в ней желчных кислот вряд ли ограничивается ее участием в процессах пищеварения, о чем и говорил И. П. Павлов [1].

Источником образования желчных кислот, как и стероидных гормонов коры надпочечников, является холестерин [1]. Поэтому данные соединения по структуре весьма близки, и желчные кислоты, как одна из форм биологически активных соединений, должны обладать всесторонним действием.

Экспериментально установлено, что у взрослых животных при нарушении пассажа желчи от печени в двенадцатиперстную кишку или при полном наружном отведении желчи развиваются структурные изменения, выраженность которых не одинакова в разных органах. Последнее является доказательством участия желчных кислот в поддержании морфологического гомеостаза организма [3, 7, 15].

Помимо этого нами экспериментально установлено, что и потомство, развивающееся в условиях холестаза беременных, отличается не только отставанием в физическом развитии, но и торможением у них процесса становления структуры его органов [8, 9, 10]. Предполагается, что это обусловлено увеличением в организме плода содержания желчных кислот ввиду сниженного их поступления в кровь матери [18, 19]. Увеличение содержания желчных кислот в организме плода приводит к нарушению обмена веществ и кровообращения в плаценте, вызывая в итоге фетоплацентарную недостаточность [14, 18]. Однако вопросы органогенеза у потомства, развивающегося в условиях холестаза беременных, изучены недостаточно, несмотря на научную и практическую значимость.

Исходя из вышеизложенного была поставлена цель изучить у потомства крыс, развивающегося в условиях холестаза матери, экспериментально моделируемого на 17 сутки беременности, особенности физического развития и его резистентность, показатели перекисного окисления липидов и становление структуры оболочек желудка, и его собственных желез.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 18 девятнадцатидневных плодах и 46 крысятах 2-, 15- и 90-суточного возраста. В каждую возрастную группу входило 18 плодов, по 14-16 крысят, половина из которых получена от самок с моделируемым холестазом по Л. С. Кизюкевичу (опытные группы) [4]. Оставшиеся плоды и крысята взяты от самок, которым в этот же срок беременности производилась лишь лапаротомия без наложения лигатуры на общий желчный проток (контрольные группы). В опыте задействовано всего 59 беременных самок. По достижению определенного возраста плодов беременных самок и родившихся крысят опытных и контрольных групп умерщвляли в парах эфира, декапитировали и забирали кровь и кусочки из одного и того же места донного отдела желудка для гематологических, иммунологических, биохимических и гистологических исследований.

Применяемые методы: соматометрический, иммунологические, биохимические, гистологический, морфометрический и статистический.

Результаты и их обсуждение

Исследованиями установлено, что 19-суточные плоды и двухдневные крысята, развивавшиеся в условиях холестаза беременных, отличались желтизной кожного покрова и достоверно сниженной массой тела ($1,09 \pm 0,85$ и $6,08 \pm 0,13$ г соответственно при $1,48 \pm 0,004$ и $6,64 \pm 0,17$ г в контроле). Желтизной отличались и их плодные оболочки. Приобретала пятнистый желто-зеленый оттенок и плацента. Снижение массы тела отмечалось и у 15-суточных опытных крысят ($14,3 \pm 1,44$ г при $24,13 \pm 1,60$ в контроле; $p < 0,001$). На 90 сутки крысята опытной группы по массе и внешним признакам не отличались от таковых в контрольной группе, но оставались менее подвижными. Однако даже при визуальном осмотре размер желудка, особенно у опытных крысят в ранние сроки постнатального развития, был меньшим.

Проведенными гистологическими исследованиями с последующим морфометрическим анализом установлено, что толщина стенки желудка, даже у опытных 19-суточных плодов значительно тоньше ($128,6 \pm 7,6$ мкм при $155,0 \pm 7,6$ мкм в контроле; $p < 0,03$). Она оставалась более тонкой и в дальнейшие сроки исследования. Это происходит в основном за счет отставания в развитии собственного слоя слизистой оболочки и мышечной оболочки, особенно ее циркулярного мышечного пласта. Отстает в развитии и мышечная пластинка слизистой ($0,78 \pm 0,15$ мкм при $1,22 \pm 0,15$ в контроле; $p < 0,04$). Задержка в развитии слоев слизистой оболочки наблюдалась во всех дальнейших сроках исследования, включая 90-суточный возраст ($397,4 \pm 7,9$ мкм при $473,2 \pm 4,6$ мкм в контроле; $p < 0,001$).

В слизистой оболочке желудка плодов опытной группы задерживалось формирование желудочных ямочек. В них определялось и меньшее число выстилающих поверхностно-ямочных эпителиоцитов. Значительно отставали в развитии и собственные железы.

Последние, у 19-суточных плодов, развивающихся в условиях холестаза, в отличие от контрольных, единичны на поле зрения, имели вид маленьких выпячиваний в основании некоторых желудочных ямочек, или альвеол. Число входящих в их состав клеток – будущих экзокриноцитов минимальное ($2,5 \pm 0,1$ клеток при $12,7 \pm 0,6$ в контроле; $p < 0,0001$). Они имели маленькие размеры, базофильную цитоплазму и располагались довольно плотно. Среди них, в отличие от плодов контрольной группы, изредка встречались клетки более крупных размеров с оксифильной цитоплазмой. Иногда такие клетки обнаруживались среди поверхностно-ямочных эпителиоцитов в основании желудочных ямочек. По размерам и тинкториальным свойствам их можно отнести к париетальным экзокриноцитам. Количество этих клеток в формирующейся собственной железе опытных 19-суточных плодов составляет $0,2 \pm 0,01$ клетки при $1,7 \pm 0,1$ в контроле ($p < 0,0001$). Главные экзокриноциты и мукоциты в формирующихся собственных железах еще не определялись.

У двухдневных крысят, родившихся в условиях холестаза беременных, число желудочных ямочек достигало уровня контроля. Однако выстилающий их эпителий был тоньше ($19,4 \pm 0,3$ мкм при $22,3 \pm 0,3$ в контроле; $p < 0,0002$). Входящие в их состав эпителиоциты в базальном отделе подвергались значительной микровакуолизации. Хроматин ядер становился крупноглыбчатым. Подэпителиальные гемокапилляры расширены, а соединительнотканная строма становилась умеренно отечной. Число формирующихся в

основании желудочных ямочек собственных желез увеличивалось, но было меньшим в поле зрения, нежели у крысят контрольной группы ($11,1 \pm 0,3$ при $12,8 \pm 0,3$ железы в контроле; $p < 0,001$). Оставалось сниженным и число входящих в их состав клеток. Однако железы приобретали вид трубочек, но последние были короче таковых в контроле и отличались меньшим числом входящих в их состав клеток ($19,1 \pm 0,4$ при $25,2 \pm 0,4$ в контроле; $p < 0,001$). Среди них дифференцировались не только париетальные, но и главные клетки и мукоциты, но их число было значительно меньшим (соответственно $2,6 \pm 0,2$; $2,7 \pm 0,3$ и $1,8 \pm 0,1$ при $5,1 \pm 0,2$; $7,0 \pm 0,4$ и $2,2 \pm 0,2$ клеток в контроле). Париетальные экзокриноциты сохраняли присущие им размеры и тинкториальные свойства. Главные клетки отличались более базофильной цитоплазмой. Однако отчетливой полярности в ней еще не наблюдалось. Ядрышки их ядер компакты, резко базофильны, с центральной локализацией.

Мукоциты дифференцировались неотчетливо и не везде. Они имели призматическую форму, слабо базофильную цитоплазму иногда уплощенно-овальную форму ядра, расположенного в базальном отделе. Выделялись и шеечные экзокриноциты. Они довольно мелких размеров и располагались в виде конгломерата клеток. Среди них, реже, чем в контроле, встречались митотически делящиеся формы.

У 15-суточных, как и 90-суточных опытных крысят, число экзокриноцитов в собственных железах желудка возрастало, но оставалось значительно меньшим, нежели в группах контроля. Так в собственной железе 90-суточных опытных крысят их число составило $105,1 \pm 1,5$ клеток при $120,8 \pm 1,1$ в контроле ($p < 0,001$). Среди них было значительно меньше и дифференцированных форм экзокриноцитов: париетальных ($25,1 \pm 0,5$ при $37,1 \pm 1,2$ в контроле; $p < 0,001$), главных ($57,1 \pm 1,8$ при $68,6 \pm 2,2$ в контроле; $p < 0,001$) и добавочных ($5,4 \pm 0,2$ при $7,0 \pm 0,2$ в контроле; $p < 0,001$). Число же шеечных экзокриноцитов было, наоборот, увеличенным ($12,0 \pm 0,4$ клетки при $7,6 \pm 0,4$ в контроле; $p < 0,001$). Отмечалось среди экзокриноцитов увеличение и недифференцированных форм ($3,5 \pm 0,3$ при $1,8 \pm 0,4$ в контроле; $p < 0,001$). Среди дифференцированных форм экзокриноцитов возрастало число клеток, имеющих те или иные изменения в структуре (микровакуолизация цито- и кариоплазмы, пикноз ядер и пр.).

Во взятой гепаринизированной крови, как показали гематологические исследования, общее количество лейкоцитов у 15-суточных крысят снижено ($4,60 \pm 0,23 \cdot 10^9$ л при $6,54 \pm 0,17 \cdot 10^9$ в контроле; $p < 0,001$). На 90 сутки их количество увеличивалось и даже превышало верхние границы нормы ($6,90 \pm 0,92 \cdot 10^9$ л при $5,82 \pm 0,21 \cdot 10^9$ в контроле). Количество сегментоядерных нейтрофилов с возрастом проявляло тенденцию к уменьшению и достигало у 90-суточных опытных крысят $14,8 \pm 1,3\%$ при $20,0 \pm 1,2\%$ у контрольных ($p < 0,001$). Значительно увеличенное в ранние сроки (15 сутки) количество моноцитов ($14,8 \pm 1,3\%$ при $6,4 \pm 0,6\%$ в контроле; $p < 0,001$) в дальнейшем уменьшалось, достигая у 90-суточных опытных крысят нижней границы нормы ($5,4 \pm 0,7\%$ при $7,4 \pm 0,9\%$ в контроле). Изменение содержания лимфоцитов носило противоположный характер. Их количество у 15-суточных опытных крысят составляло $65,6 \pm 2,9\%$ при $76,4 \pm 1,2\%$ в контроле ($p < 0,001$), а в последующие сроки этот показатель возрастал, достигая на 90 сутки постнатального развития верхней границы нормы ($75,6 \pm 1,3\%$ при $71,0 \pm 2,4\%$ в контроле).

Иммунологические исследования показали, что несмотря на проявляемую тенденцию к увеличению содержания в крови сегментоядерных нейтрофилов у 15-дневных опытных крысят, фагоцитарная активность последних снижена. Это подтверждается не только уменьшением фагоцитарного числа ($8,04 \pm 0,18\%$ при $8,40 \pm 0,6\%$ в контроле), но и уменьшением фагоцитарного индекса ($67,40 \pm 0,81$ у.е. при $72,60 \pm 1,29$ в контроле; $p < 0,001$).

Уменьшена и активность комплемента. Последнее свидетельствует о снижении у опытных крысят в этот срок не только неспецифической клеточной, но и гуморальной резистентности, несмотря на увеличенное в крови содержание моноцитов. Вероятно, это является одним из факторов значительной гибели в указанный срок опытных крысят. В более поздние сроки развития показатели фагоцитарного индекса возрастают, причем опережая показатели фагоцитарного числа. Число сегментоядерных нейтрофилов, наоборот, снижается. Сопоставление этих данных, надо полагать, свидетельствует об увеличении фагоцитарной активности нейтрофилов, т.е. о неспецифической клеточной резистентности. В последующие сроки онтогенеза увеличение активности комплемента идет более активно, нежели показателей неспецифической клеточной резистентности. Это сопровождается увеличением в крови процентного содержания лимфоцитов. В целом напрашивается вывод, что у 15-суточных опытных крысят имеет место снижение неспецифической клеточной и гуморальной резистентности. В дальнейшем восстановление гуморальной резистентности идет активнее, нежели неспецифической клеточной. В эти же сроки имеет место уменьшение в крови содержания нейтрофилов, сопровождаемое тенденцией к уменьшению и числа лимфоцитов.

Однако однонаправленность выявленных выше изменений в разные сроки после рождения опытных

крысят, является доказательством того, что неспецифическая резистентность их организма весьма чувствительна и зависима от факторов, образующихся при обтурационном холестазае матери, экспериментально вызванного в период фетогенеза.

Проведенные биохимические исследования показали, что содержание диеновых конъюгатов в тканях желудка 15-дневных крысят, развивавшихся в условиях эндогенной интоксикации холестаза беременных, резко увеличено ($12,42 \pm 0,73$ н/моль/мл при $3,30 \pm 0,28$ в контроле; $p < 0,001$). К 90 суткам их содержание снижалось и составило $5,72 \pm 0,44$ н/моль/мл при $3,44 \pm 0,07$ в контроле ($p < 0,001$). Аналогичная закономерность прослеживается при изучении в тканях желудка уровня оснований Шиффа. Однако к 90 суткам у опытных крысят он не уменьшается, а остается на довольно высоком уровне ($103,04 \pm 0,86$ ед/мл при $57,77 \pm 1,78$ в контроле; $p < 0,001$). Незначительно эти показатели увеличиваются с возрастом и у контрольных животных. Надо полагать, что последнее обусловлено не только увеличением массы органа, но и внутриклеточной перестройкой экзокриноцитов, связанной с интенсификацией их функции в связи с переходом на дефинитивный тип питания. Резкая же активация процессов перекисного окисления липидов у опытного потомства обусловлена и токсическим воздействием эндогенных факторов, образующихся у беременных при холестазае.

На увеличение показателей перекисного окисления липидов значительно реагируют факторы антиоксидантной защиты. Так у 15-суточных опытных крысят при резко увеличенных показателях диеновых конъюгатов и оснований Шиффа содержание в гомогенате желудка α -токоферола ($207,90 \pm 5,19$ мкмоль/л при $247,90 \pm 13,52$ в контроле; $p < 0,001$) и каталазы ($2,05 \pm 0,27$ моль H_2O_2 /сек. Нб при $3,83 \pm 0,11$ в контроле; $p < 0,001$) значительно снижено. К 90 суткам содержание α -токоферола возвращается практически к уровню нормы ($174,58 \pm 0,85$ мкмоль/л при $177,7 \pm 3,7$ в контроле), а активность каталазы остается сниженной ($0,80 \pm 0,02$ моль H_2O_2 /сек. Нб при $1,21 \pm 0,16$ в контроле; $p < 0,01$). Эти показатели свидетельствуют, о том, что эндогенная интоксикация при холестазае беременных нарушает в тканях желудка динамическое прооксидантно-антиоксидантное равновесие, что приводит в желудке не только к задержке процесса становления структуры оболочек, собственных желез и дифференцировке экзокриноцитов.

Заключение

Таким образом, проведенными исследованиями установлено что холестаза беременных, экспериментально вызванный в период фетогенеза, вызывает задержку прироста массы плодов и родившихся крысят. Зависимые от возраста изменения количественного состава лейкоцитов и их клеточных форм, что сопровождается снижением неспецифической клеточной и гуморальной резистентности, нарушением в тканях желудка прооксидантно-антиоксидантного равновесия. Последнее приводит к задержке развития, как оболочек стенки желудка, так и замедлению формирования в его слизистой собственных желез, угнетению в последних процессов пролиферации и дифференцировки экзокриноцитов, что вызывает не только уменьшение их количества, нарушение среди них качественного состава, но и развитие в последних структурных изменений.

Литература

1. Ганиткевич Я.В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма. Киев: Наукова думка. 1980. 178 с.
2. Закревский, А.А. // Антенатальная охрана плода и профилактика перинатальной патологии: тез. докл. Киев. 1979. С.98-99.
3. Кизюкевич Л.С., Туревский А.А., Шелесная Е.А. // Морфология. 2000. Т.117. №3. С.56-57.
4. Кизюкевич Л.С. Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазае: монография. Гродно. 2005. 239 с.
5. Кизюкевич Л.С., Кузнецов О.Е., Гулей И.Э. // Журнал ГрГМУ. 2011. №1. С.42-45.
6. Козырев М.А. Заболевания печени и желчных путей: уч. пособие для студентов мед. вузов. Минск: Бел. наука. 2002. 248 с.
7. Мацюк Я.Р., Туревский А.А., Кизюкевич Л.С., Морголь С.К. // Весці АН Беларусі. 1995. №2. С.96-100.
8. Мацюк Я.Р., Гудинович С.Я. // Журн. ГрГМУ. 2005. №4. С.46-49.
9. Мацюк Я.Р., Барабан О.В., Емельянчик С.В. // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. 2010. №1. С.11-16.
10. Михальчук Е.Ч., Мацюк Я.Р. // Журн. ГрГМУ. 2007. №2. С.43-45.
11. Хворик Н.В., Циркунов В.М. // Актуальные вопросы гепатологии: матер. 7 междунар. симпоз. гепатол. Беларусі. Гродно. 2008. С.206-209.
12. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. Л.: Медицина. 1987. 296 с.

13. Шехтман М.М., Коротько Г.Ф., Бурков С.Г. Физиология и патология органов пищеварения у беременных. Ташкент. 1989.
14. Шумскене И., Купчинскас Л., Кондрацкене Д. // Журн. Гастробюллетень. Санкт-Петербург. 2001. №1. С.12-14.
15. Furukawa Y. // Nippon. Geka Gakkai Zasshi. 1991. Vol.92. P.37-45.
16. Nokila K., Riikonen S., Lindfors M., Miettinen T. // J. Lipid. Res. 1996. Vol.37. №12. P.2687-2695.
17. Plaza F.J., Diaz P.J., Pazdo O. et al. // Rev. Esp. Enferm. Digest. 1996. Vol.88. №11. P.809-811.
18. Rioseco A., Ivancovic H., Manzuz A., Hamid F. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. Vol.170. №3. P. 890-894.
19. Yarnel R., D'Alton D. // Curs. Opin. Obstet. Gynecol. 1996. Vol.8. P.239-242.

Современные представления о механизме эрекции

*Е. С. Околокулак

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Corresponding author: E-mail: oes_anatomy@mail.ru

Modern conception about the mechanism of erection

E. S. Okolokulak

The article gives assessment of the modern notions about the mechanism of erection and describes the author's own hypothesis.

Key words: erection, physiology, anatomy.

В статье дана оценка современным представлениям о механизме эрекции и предложена собственная гипотеза.

Ключевые слова: эрекция, физиология, анатомия

Эрекция – это самый элементарный, самый стойкий и в то же время самый уязвимый феномен мужской сексуальности. Относительная простота механизма эрекции определяется наименьшим количеством интегрируемых анатомо-гистологических структур и преобладанием в их числе изначально периферических образований, сохраняющих значительную долю автономности (спинальные и приорганые вегетативные узлы и сплетения).

Значительная устойчивость эрекции, обусловленная их защищенностью от повреждающих факторов органической природы, определяется их опорой на самые древние филогенетические структуры. Именно поэтому из всех проявлений мужской сексуальности они формируются и выявляются первыми – задолго до либидо, эякуляции и оргазма; что наблюдается у мальчиков уже в грудном возрасте. В то же время именно эрекции отличаются чрезмерной чувствительностью к разному роду психотравмирующих воздействий (отрицательные эмоции), что определяется их подконтрольностью высшим церебральным механизмам. Наряду с этим сознание того, что именно эрекции, мифологизированные и фетишизированные у многих народов (в виде фаллитической культуры), являются символом мужественности и мужского достоинства, усугубляет их ранимость.

Эрекция представляет собой комплекс физиологических процессов, требующих участия центральной и периферической нервной систем, сосудистых, гормональных и тканевых структур, нейрофизиологических медиаторов. Обширные научные исследования в 1980-х годах раскрыли механизм эрекции полового члена, а также взаимодействие нейромедиаторов с гемодинамическими факторами [1].

Роль ключевой мишени в процессе эрекции играют гладкие мышечные клетки артерий, артериол и синусоидов [2].

Знание анатомических особенностей строения сосудистого русла полового члена и физиологических механизмов эрекции является одним из необходимых условий понимания ее дисфункции. Эрекция может возникать как простой рефлекс, протекающий на уровне спинного мозга (рефлексогенная эрекция), но может появляться и при участии высшего отдела нервной системы – коры головного мозга (психогенная эрекция). Эрекция, возникающая как рефлекс на уровне спинного мозга, вызывается обычным раздражением нервных окончаний головки полового члена.

Симпатическая нервная система в нижнем подчревном (тазовом) сплетении представлена как преганглионарными, так и постганглионарными волокнами, начиная от нижнего брыжеечного ганглия вплоть до вегетативного ганглия на уровне T₁₂-L₃ спинного мозга. Нижнее подчревное нервное сплетение пересекает границу полости таза в непосредственной близости от кровеносных сосудов. Нервы этого сплетения иннервируют прямую кишку, мочевой пузырь, семенные пузырьки и др. В это сплетение входят также