



## МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

2014, №4, с 132-140  
2014, №4, pp. 132-140

УДК: 616.33-002.44

### СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЕ ПРИ АЦЕТАТНОЙ ЯЗВЕ ЖЕЛУДКА И ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ

*Шахназаров М.А., Шахназаров А.М., Расулов М.Т., Муслимов М.О., Бунтышева З.А.*  
ФГБОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия,  
кафедра патологической анатомии., ул. Ленина 1, Махачкала, Россия

### STRUCTURAL AND METABOLIC CHARACTERISTICS OF COMPENSATORY-ADAPTIVE PROCESSES IN THE HEPATOBILIARY SYSTEM WITH ACETATE GASTRIC AND EXPOSURE TO PESTICIDES

*Shakhnazarov M.A., Shakhnazarov A.M., Rasulov M.T., Muslimov M.O., Buntysheva Z.A.*  
Federal STATE budgetary educational institution of higher professional education  
Dagestan State Medical Academy,  
Department of Pathological Anatomy, st. Lenina 1, Makhachkala, Russia,

**Abstract. Aim.** To study the structural and metabolic features of the hepatobiliary system for chronic oral exposure to pesticides in combination with acetate gastric ulcer.

**Methods.** After playing acetate stomach ulcers spent histomorphologically and histoenzymatic research cryostatic and paraffin tissue sections of the liver of experimental and control animals. Set response to succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, which is glutarofosfatdehidrogenazy, nicotineinduced - diaphorase, monoamine oxidase, acid and alkaline phosphatase; determined the content of glycogen and RNA in the liver with subsequent computer flow cytometric evaluation.

**Results.** When injecting pesticides at 1 exposure limit values (ELV) to animals there increase metabolic and protective-adaptive processes both in ulcer border zone and in remote fraction of the liver. Increasing doses of pesticides up to 50 ELV and above cause aggressive course of ulcer with penetration into the liver and development of secondary hepatitis, hepatosclerosis and dysfunction of the hepatobiliary system.

**Main conclusions.** When combined pathology with gastric ulcers modeling (Okabe-Pfeiffer) and chronic oral exposure of hexachlorocyclohexane, CuSO<sub>4</sub>, chlorophos pathomorphological changes in the liver are caused by both dose of pesticides and ulcers morphogenesis. The most toxic for the liver from the studied pesticides is hexachlorocyclohexane.

**Key words:** liver, stomach ulcer, pesticides.

#### REFERENCE

- Abdulina G.M., Gilmanov A.Zh. 1998. Vliyaniye intoksikatsii gerbitsidom 2, 4-DA na aktivnost' nekotorykh fermentnykh sistem pecheni v eksperimente [Effect intoxication herbicide 2, 4-DA in the activity of certain enzyme systems in liver experiment]. Aktualnye voprosy prikladnoy biokhimii i biotekhnologii: Materialy konf. biokhimikov Urals i Zap. Sibiri. Ufa. 5 – 6.
- Artamonova V.G., Shatalov N.N. 1996. Intoksikatsiya pestitsidami, primenyaemyimi pri selskokhozyaystvennykh rabotakh [Intoxication pesticides used in agricultural work]. Professionalnye bolezni. M.: «Meditsina». 342 p.



- Bochkarev M. V., Botnar V.P., Vasilani A.F., Chepoy F.P. 1979. Klinika, differentsialnaya diagnostika i lechenie khronicheskikh intoksikatsiy pestitsidami [Clinic, differential diagnosis and treatment of chronic poisoning by pesticides]. Kishinev: Shtiintsa. 33–41.
- Ishchenko I.Yu., Michurina S.V. 2000. Vliyanie ekzotoksikanta (karbofosa) na tkanevoy mikrorayon pecheni i follikulyarnyy apparat regionamykh limfaticeskikh uzlov [Effect of exo toxicant (malathion) Fabric estate liver and follicular apparatus of regional lymph nodes]. Problemy eksperimentalnoy, klinicheskoy i profilakticheskoy limfologii: Materialy mezhdunarodnogo simpoziuma. Novosibirsk. 129–130.
- Kagan Yu. S. 1981. Obshchaya toksikologiya pestitsidov [General Toxicology of Pesticides] Kiev: Zdorov'ya. 169–173.
- Komarova D.V., Tsinzerling V.A. 1999. Morfologicheskaya diagnostika infektsionnykh zabolevaniy pecheni [Morphological diagnosis of infectious diseases of the liver]: Prakticheskoe rukovodstvo. SPb.: Sotis. 245 p.
- Kravchuk V.V. 1990. Posttravmaticheskaya regeneratsiya pecheni pri khronicheskom vozdeystvii polikhlorpiena (eksperim. – morfol. issled.) [Posttraumatic regeneration of the liver in chronic exposure polichlorpien (experimental. - morphol. research): avtoref. dis. ... kand. med. nauk: (14.00.23) Kiev. med. in-t im. A.A. Bogomol'tsa. Kiev. 16–17.
- Palvanova S.I. 1990. Klinicheskaya kharakteristika patologii nekotorykh pishchevaritel'nykh organov u lits, rabotayushchikh s khlor- i fosfororganicheskimi pestitsidami [Clinical characteristics of the pathology of some digestive organs from persons working with chlorinated and organophosphate pesticides]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tashk. in-t usoversh. vrachey. Tashkent. 17 p.
- Pilipchuk L.R. 1991. Funktsional'noe sostoyanie pecheni u lyudey, kontaktiruyushchikh s sinteticheskimi piretroidami [Functional state of the liver in humans exposed to synthetic pyrethroids]: avtoref. dis... kand. med. nauk. Kiev. gos. in-t usoversh. vrachey. Kiev. 18 p.
- Podymova S.D. 1998. Bolezni pecheni [Liver diseases]: rukovodstvo dlya vrachey. 3-e izd., perab i dop. M.: Meditsina. 704 p.
- Serov V.V. 1992. Obshchepatologicheskie podkhody poznaniya bolezney [General pathological approaches cognition diseases]. Saratov: SMI. 122–129.
- Toktamysova Z.S., Kayrakbekova G.M., Nilov V.I. 1991. O nakoplenii i metabolizme khlororganicheskikh pestitsidov v pecheni krya [On the accumulation and metabolism of organochlorine pesticides in the liver of rats]. *Gigiena i sanitariya*. (9): 73–74 (in Russian).
- Fedorov L.A., Yablokov A.V. 1999. Pestitsidy – toksicheskiy udar po biosfere i cheloveku [Pesticides - a toxic blow to the biosphere and man]. M.: Nauka. 461 p.

**Резюме.** Учитывая значительную распространённость заболеваний органов пищеварения среди населения и влияние экологических факторов на здоровье человека, заслуживает внимания изучение роли пестицидов в развитии и течении язвенной болезни желудка и патологии гепатобилиарной системы. Наши исследования показали, что малые дозы пестицидов (1-10 ПДК) повышаются метаболические и защитно-приспособительные процессы как в пограничной зоне с язвой, так и в отдаленной доле печени. При воздействии пестицидов в дозах 50 ПДК и выше наблюдается агрессивное течение язвы с пенетрацией в печень, развитием вторичного гепатита, гепатосклероза и дисфункцией гепатобилиарной системы. При комбинированной патологии с моделированием язвы желудка (Okabe-Pfeiffer) и хронического перорального воздействия ГХЦГ, CuSO<sub>4</sub>, хлорофоса патоморфологические изменения печени взаимосвязаны как с дозой пестицидов, так и с морфогенезом язвы. При этом наиболее токсичным для печени из изученных пестицидов является ГХЦГ.

**Ключевые слова:** печень, язва желудка, пестициды.

На современном этапе развития медицинской науки представляет интерес изучение особенностей течения комбинированной патологии органов пищеварения, особенно желудка и печени, которые подвергаются прямому и резорбтивному воздействию в условиях производства и применения различных химических соединений.

Предполагают общетоксическое политропное действие пестицидов создает в организме работающих с ними людей патофизиологические условия для возникновения или обострения различных неспецифических заболеваний внутренних органов, видоизменяет клиническую картину заболеваний, вызывает достоверное учащение заболеваний гепатобилиарной и пищеварительной систем. Биохимические исследования сыворотки крови также подтвердили увеличение активности некоторых дегидрогеназ, что косвенно



указывает на гепатотоксическое действие медьсодержащих, хлор – и фосфорорганических пестицидов [3, 5, 7, 2, 14].

В литературе освещены некоторые патоморфологические изменения печени при интоксикациях пестицидами, преимущественно при острых отравлениях большими дозами пестицидов в пределах LD<sub>50</sub> и до 3 месяцев. Locrad J.M., Schuette B.P., Sabharwal P.S. (1982) показали, что хлорорганические пестициды (ХОП) способны проникать внутрь клетки, аккумулироваться в ней и оказывать свой эффект путем изменения определенных систем, регулирующих генетический ответ клетки, при этом происходит нарушение процессов синтеза ДНК, РНК и белка. Изучая динамику накопления и метаболизма ХОП в печени крыс после ежедневной затравки в течение 30 суток, З.С. Токтамысова и соавт. (1991) пришли к выводу о замедленной деградации ГХЦГ, хотя к концу опыта появлялись и β-изомеры его.

Вместе с тем отсутствуют какие-либо сведения об особенностях патоморфологических и гистоэнзиматических изменений печени при комбинированной патологии, т.е. язвы желудка и длительного воздействия пороговых и действующих доз пестицидов.

**Материал и методы исследования.** Объектом исследования послужили белые беспородные крысы в количестве 135 штук, которые были разделены на три группы; 1<sup>-я</sup> группа (5 крыс) - интактные, 2<sup>-ой</sup> группе (10 крыс) была воспроизведена ацетатная язва желудка по методу Okabe – Pfeiffer [16] (контроль). Металлическую пластинку с отверстием в центре, диаметром 0,4 см. плотно прижимали к серозной оболочке желудка и шприцем, на отверстие в пластинке, наносили 2 капли уксусной кислоты на 45 секунд, после чего ватным шариком просушивали серозную оболочку.

3<sup>-й</sup> группе (по 10 крыс на каждую дозу пестицида) после воспроизведения язвы желудка, животным вводили с питьевой водой в течение 6 месяцев раствор гексахлорциклогексана (ГХЦГ) в дозах: 1 ПДК (предельно допустимая концентрация для человека) - 0,02 мг/л, 10 ПДК- 0,2 мг/л, 50 ПДК- 1 мг/л, 100 ПДК- 2 мг/л; 4<sup>-ая</sup> группа получала раствор медного купороса: 0,4 – 4 – 20 – 40 мг/л; 5<sup>-ая</sup> группа получала раствор хлорофоса: 0,05 – 0,5 – 2,5 – 5 мг/л соответственно ПДК. Через 6 мес. опыта произведен забой животных. Проводили гистоморфологические и гистоэнзиматические исследования криостатных и парафиновых срезов тканей печени опытных и контрольных животных. Ставили реакции на сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), α-глицерофосфатдегидрогеназу (α-ГФДГ), никотинамиддинуклеотид – диафоруазу (НАД), моноаминоксидазу (МАО), кислую (КФ) и щелочную (ЩФ) фосфатазы; определяли содержание гликогена и РНК в печени с последующей компьютерной цитофотометрической оценкой. Обезболивание во время операции воспроизведения язвы желудка и эвтаназию экспериментальных животных проводили в соответствии с приказом МЗ СССР, № 755, от 12.08.1977г.

### Результаты исследования и их обсуждения

Результаты наших экспериментальных исследований с воспроизведением **ацетатной язвы желудка** (контрольная группа I) показали, что спустя 6 месяцев у животных язвы заживают, но остаются регионарные сращения склерозированной стенки желудка с печенью, без гистоструктур мышечной, серозной оболочек. В единичных случаях после пенетрации язвы в печень среди рубцовой ткани сохраняются отдельные комплексы гепатоцитов с активностью дегидрогеназ, КФ, незначительным содержанием гликогена и РНК, гиперплазированные желчные протоки и очаговые выпадения билирубина. В пограничной зоне гистоструктура печеночной ткани частично нарушена: синусоиды расширены, трабекулы гепатоцитов одни атрофичные, другие – гипертрофированные. В гепатоцитах снижается интенсивность реакций более заметно на СДГ и α-ГФДГ и в меньшей степени на ЛДГ и НАД-диафоруазы, по сравнению с интактными животными. В то же время повышается активность КФ в ретикулоэндотелиальных клетках, ЩФ в фибропластических гистоструктурах. Следовательно, снижение активности дегидрогеназ в гепатоцитах с одновременным усилением реакций на неспецифические фосфатазы указывает на падение уровня окислительно-восстановительных процессов в гепатоцитах и на повы-



шенную фагоцитарную и фибробластическую защитную реакцию макрофагально-мезенхимальных гистоструктур в зоне пенетрации язвы желудка.

У животных с **язвой желудка и введении ГХЦГ** в дозе 1ПДК (0,02 мг/л) в зоне пенетрации сохраняется значительно выраженная лимфоцитарная инфильтрация с примесью гистиоцитов и нейтрофилов. Местами инфильтраты распространяются по ходу перипортальной стромы и внутридольковых синусоидов в пограничные участки печени, т.е. наблюдается картина продуктивного перифокального интерстициального гепатита. Гистоэнзиматические исследования показывают, что в печени в области дна язвы наблюдается перераспределение активности дегидрогеназ с исчезновением зональных особенностей энзиматической активности в гепатоцитах в виде повышения метаболической активности в гепатоцитах и в эндотелиально-гистиоцитарной системе. В то же время у животных, получавших ГХЦГ в дозах 0,2 – 1 – 2 мг/л, более выражена пролиферация фибробластов и коллагеногенез; при этом лимфоцитарно – нейтрофильная инфильтрация в глубоких зонах выражена слабее. Если при дозе 0,2 мг/л еще сохраняется умеренно выраженная лейкоцитарная инфильтрация, то при воздействии препарата в дозе 1 – 2 мг/л она почти отсутствует на границе с печеночной тканью.

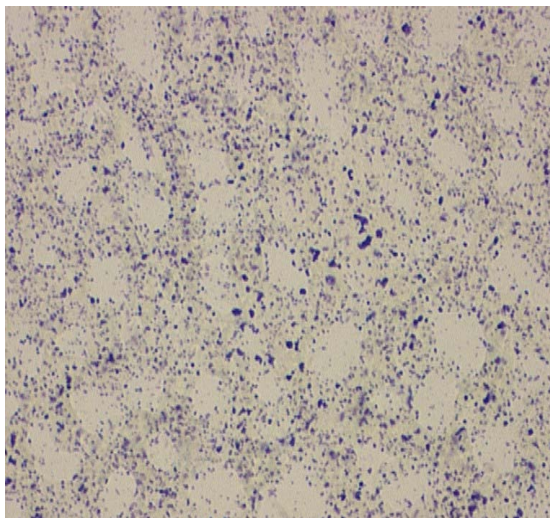
В случаях с заживлением язвы желудка, с восстановлением слизистой оболочки, хотя с дисплазией желез, которые наблюдались при введении пестицида в дозах 1 – 10 ПДК, в печени в зоне пенетрации язвы преобладала рубцовая трансформация грануляционной ткани со слабо выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией. Наряду с этим в печени в пограничной зоне восстанавливается радиарность печеночноклеточных трабекул и повышается в гепатоцитах активность дегидрогеназ. Следовательно, морфологические и метаболические изменения в печени при пенетрации язвы желудка имеют определенную взаимосвязь с состоянием язвенного дефекта. В случаях с незажившим язвенным дефектом сохраняется более активная продуктивная воспалительная реакция в глубоких зонах пенетрации, с повышенной активностью КФ и ЩФ. При этом печеночноклеточные балочки дисконфигурируются, часть гепатоцитов со сниженной активностью дегидрогеназ подвергается дистрофии и некробиозу.

При длительном воздействии токсических доз ГХЦГ (50–100 ПДК) наблюдаются проявления угнетения местной иммунной и воспалительной защитной реакции организма. В то же время прогрессивно нарастают дегенеративные и метаболические нарушения в печеночной паренхиме не только в зоне пенетрации, но и в отдаленной доле печени. Они проявляются преимущественно изменениями активности ферментов (рис. 1), ответственных за окислительно-восстановительные, гидролитические процессы и уменьшением содержания гликогена и РНК в гепатоцитах.

В патогенезе обнаруженных нами особенностей морфогенеза грануляционной ткани, по-видимому, имеет значение непосредственное воздействие пестицида на гранулирующую язву желудка и резорбтивную – на печень. Тормозящее влияние хлорсодержащего пестицида – полихлорпиена на регенерацию печени после механического повреждения показал В.В. Кравчук (1990). При этом отмечена дозовая зависимость альтеративных, воспалительных и компенсаторно-приспособительных процессов. Если при воздействии малых доз препарата (1/1000 ЛД<sub>50</sub>) происходила не полная регенерация печени, увеличение дозы до 1/10 ЛД<sub>50</sub> обуславливало развитие гемодинамических, распространенных дистрофических и некробиотических изменений.

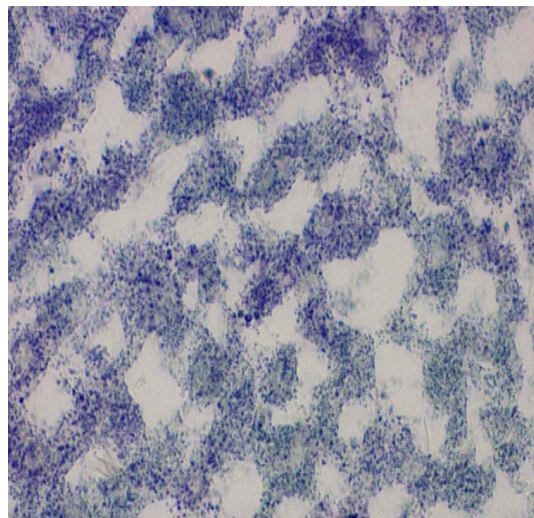
Патоморфологические и гистохимические исследования печени с морфометрией при **язве желудка** и хроническом воздействии **сульфата меди** в дозе 1 ПДК (0,1 мг/л) выявили некоторые количественные особенности изменения активности ключевых ферментов метаболизма, содержания гликогена и РНК в различных отделах печени, обусловленные воздействием данного пестицида. Так, в пограничной с дном язвы зоне печени активность дегидрогеназ снижалась, также как и при наличии пенетрирующей язвы без введения пестицидов, но при этом незначительно повышалась КФ как в гепатоцитах, так и в эндотелиоцитах. В отдаленной от язвы доле печени у этой группы животных наблюдалось слабо выраженное повышение КФ (на 10 %), когда у животных с язвой желудка, без введения пестицида отмечалось снижение реакции по сравнению с интактными животными. Это указывает на усиление метаболизма защитного характера в печени на дли-

тельное резорбтивное воздействие  $\text{CuSO}_4$  даже в пределах ПДК. Вместе с тем, в этих зонах наблюдалась пролиферация билиарного эпителия и гиперплазия желчных протоков.



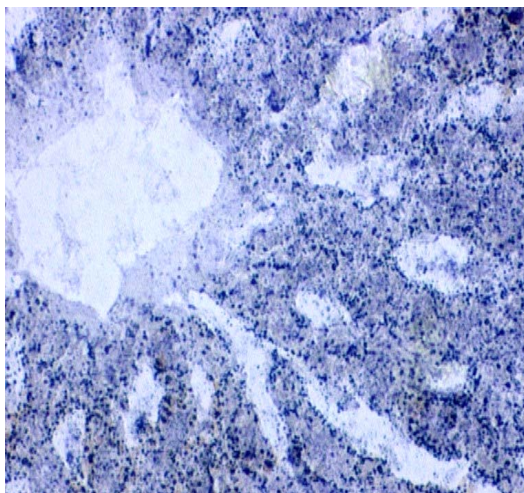
**Рис. 1.** Снижение КФ в паренхиме печени в зоне пенетрации на границе с рубцовой тканью с полиморфизмом гранул продукта реакции при введении ГХЦГ в дозе 50 ПДК. Реакция азосочетанием по Берстону  $\times 400$

**Fig. 1.** The decrease in CF liver parenchyma in the area of penetration on the border with scar tissue polymorphism granules of the reaction product when administered at a dose of 50 HCH MPC. Coupling reaction by Burston  $\times 400$



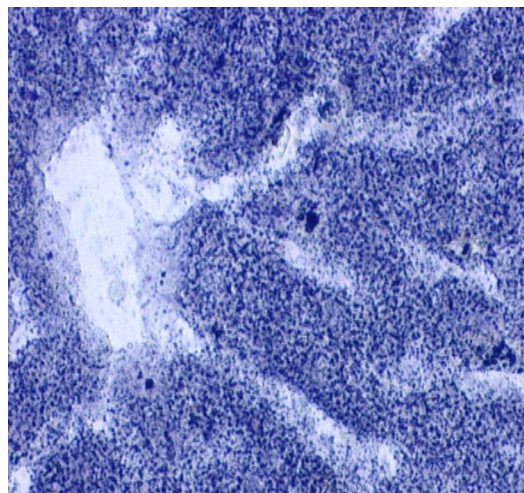
**Рис. 2.** Распределение КФ в печени у контрольных животных. Реакция азосочетанием по Берстону  $\times 400$

**Fig. 2.** Distribution of EC in the liver of the control animals. Coupling reaction by Burston  $\times 400$



**Рис. 3.** Снижение активности MAO в печеночной дольке при введении сульфата меди в дозе 100 ПДК. Выявление MAO по Гленнеру.  $\times 400$ .

**Fig. 3.** Reduction of MAO activity in liver lobe with the introduction of copper sulphate at 100 MACs. Identifying Mao Glenner.  $\times 400$ .



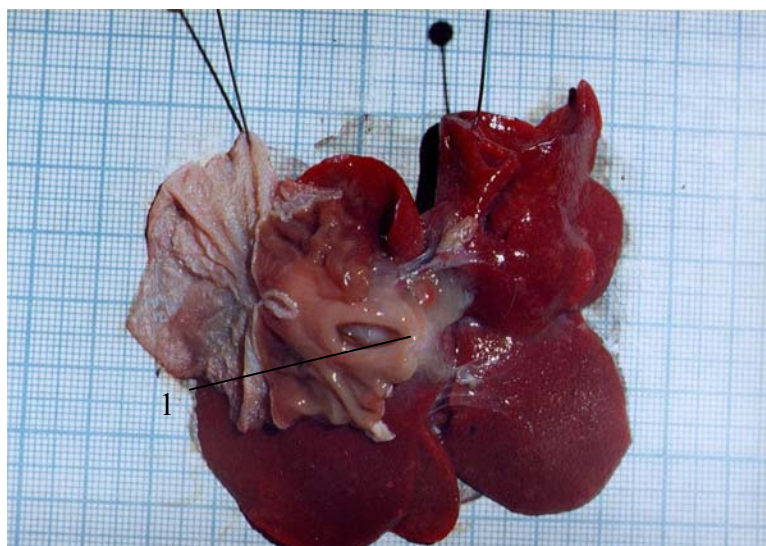
**Рис. 4.** Распределение активности MAO в перипериферальной зоне дольки у интактной крысы (контроль)

Выявление MAO по Гленнеру.  $\times 400$ .

**Fig. 4.** Distribution of MAO activity in pericentral zone lobes intact rats (control) Identifying Mao Glenner.  $\times 400$ .



При наличии незажившей язвы желудка закономерно отмечаются некоторые особенности изменения морфологии и метаболических процессов в гепатобилиарной системе в зависимости от дозы воздействовавшего  $\text{CuSO}_4$ . Так, при введении с питьевой водой сульфата меди в дозе 4 мг/л наблюдается стимулирование регенеративного процесса, особенно билиарного эпителия, и интенсификация метаболических процессов в паренхиме печени как непосредственно в пограничной зоне пенетрации язвы, так и в отдаленной доле печени. Вместе с тем при увеличении воздействующей дозы до 20 – 40 мг/л, происходит прогрессирование пенетрации язвы в печень за счет глубокой дистрофии и некробиоза печеночной паренхимы в пограничной зоне и также развиваются диффузно выраженные альтеративные и метаболические нарушения во всех отделах печени. При этом представляет интерес выявленная закономерность между дозой пестицида и активностью некоторых ферментов. Так, обнаружено стабильное снижение активности дегидрогеназ цикла Кребса и повышение активности ЛДГ, КФ и снижение ЩФ в билиарных полюсах гепатоцитов в отдаленной доле печени при длительном воздействии данного пестицида в дозе 40 мг/л. Активность КФ в пограничной зоне пенетрации, хотя и повышена по сравнению с контролем, но по мере увеличения дозы она снижается.



**Рис. 5.** Хроническая пенетрирующая в печень язва желудка (1), при введении сульфата меди в дозе 100 ПДК.

**Fig. 5.** Chronic liver penetrating gastric ulcer (1) while administering to copper sulphate at 100 MACs.

Патоморфологические и гистохимические исследования печени при ацетатной **язве желудка** и хроническом пероральном воздействии **хлорофоса** показали, что доза 1 ПДК (0,05 мг/л) не препятствует заживлению язвы, только в единичных случаях сохранились незажившие язвы, как и в контрольной группе животных. Однако у животных с незажившей язвой, как правило, отмечалась пенетрация ее в печень со значительно выраженной смешанно-клеточной воспалительной инфильтрацией и разрастанием грануляционной ткани в область дна дефекта. Гистоэнзиматические исследования свидетельствуют о том, что в зоне пенетрации язвы в печень в большей части паренхимы снижается активность всех дегидрогеназ с одновременным повышением активности КФ и ЩФ. Вместе с тем в отдаленной от пенетрации язвы доле печени гипертрофия и гиперхромность ядер гепатоцитов сопровождается усилением базофилии цитоплазмы и повышением активности  $\alpha$ -ГФДГ и СДГ. Подобные изменения в отдаленной доле печени наблюдались у животных как с сохраненными, так и с зажившими язвами желудка. При этом воспалительные инфильтраты в отдаленной доле печени не выявлялись.

Начиная с дозы 0,5 мг/л хлорофоса и тем более с 2,5 – 5 мг/л наблюдается угнетение окислительно-восстановительных ферментов во всей печени, особенно в погранич-



ной зоне пенетрации незаживших язв. Закономерное повышение активности КФ при дозах 0,5 – 2,5 мг/л в ретикуло-эндотелиальных и гистиоцитарных клетках свидетельствует об активации защитной функции лизосом, участвующих в инактивации, нейтрализации и утилизации ксенобиотиков. Однако при увеличении дозы пестицида до 5 мг/л наступает ее угнетение. Представляет также интерес особенности активности ЩФ в гепатобилиарной системе. Так, если при введении хлорофоса в дозах 0,05 - 0,5 мг/л наблюдается повышение активности ЩФ в билиарных полюсах гепатоцитов, то у животных, получавших пестицид в дозах 2,5 – 5 мг/л происходило снижение ЩФ в тех же структурах, при сохранении высокой активности в междольковых желчных протоках. Эти изменения активности ЩФ могут свидетельствовать о снижении функциональных возможностей гепатоцитов и о нарушении синтеза компонентов желчи при воздействии хлорофоса, превышающего пороговые дозы (0,05 мг/л).

Хотя общеизвестна роль печени в детоксикации ксенобиотиков, в то же время клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют о кумулятивном и гепатотоксическом действии многих пестицидов [1, 10]. Так, у рабочих, контактирующих с ФОП, и у животных после отравления ими выявлены нарушения функции гепатобилиарной системы, угнетения белковообразовательной, углеводной и антитоксической функции [4, 9, 6].

**Сравнительный анализ** данных литературы и полученные нами результаты экспериментальных исследований показывают некоторые расхождения. Так, описываемый многими клиницистами у сельскохозяйственных рабочих, контактировавших с пестицидами, токсический хронический гепатит и даже с переходом в цирроз печени [11] не обнаружен в ходе наших экспериментов. Мы не нашли морфологического его подтверждения при длительном (до 6 мес.) ежедневном пероральном введении пестицидов разных химических групп в дозах от 10 до 100 ПДК. При этом развиваются метаболические и дегенеративные нарушения типа гепатоза. Таким образом мы пришли к заключению, что пестициды при воздействии в дозах малой интенсивности не вызывают первичный токсический гепатит и тем более цирроз печени, а могут обусловить метаболические нарушения типа гепатозов и дисфункцию гепато-билиарной системы. Однако при наличии сопутствующего патологического процесса типа язвы желудка изменения печени имеют различный характер в зависимости от степени проникновения язвы желудка в стенку и далее на близлежащие органы. Так, в случаях с воздействием пестицидов в дозе 1 ПДК у животных с язвой желудка наблюдается распространение деструктивного процесса в пределах мышечной оболочки стенки, развивается перигастрит с последующими фиброзными сращениями с глассоновой капсулой. При этом в печени наблюдаются лишь регионарные, субкапсулярные реактивные фибропластические изменения. Вместе с тем при воздействии пестицидов в дозах 50 – 100 ПДК происходит закономерное агрессивное течение язвы желудка с пенетрацией в печень, развитием вторичного гепатита и гепатосклероза. При этом в области пенетрации язвы желудка, по краю раневого дефекта в печени, определяются наиболее выраженные дисэнзиматические, альтеративные и воспалительные изменения, проявления компенсаторно-приспособительных процессов в виде гипертрофии цитоплазмы и ядер, увеличения количества двуядерных гепатоцитов и количества митозов. По мере отдаления от этой пограничной зоны изменения печени становятся менее заметными, и печеночные дольки имеют трабекулярное гистостроение. Однако гистохимические исследования позволяют выявить и здесь нарушения метаболических процессов, выраженные в различной степени зависимости от вида и дозы пестицида.

Со стороны эндотелиальных и купферовских клеток также наблюдаются изменения реактивного характера. В области дна дефекта выявляются фигуры митозов, часть набухших клеток десквамируется в просвет синусоидов; рисунок синусоидных капилляров стирается, имеются участки лимфоцитарной инфильтрации с распространением в глубь печени. Заметно выраженные изменения наблюдаются и со стороны внутрипеченочных выводных желчных протоков. В области раневого дефекта наблюдается неравномерное их распределение, переориентация по отношению к долькам. Там, где некротизировалась и рассосалась паренхима печени, сохранялись хорошо сформированные выводные желчные протоки и даже имели место их гиперплазии. Среди зрелой соединительной



ткани во многих случаях они вертикально поднимались на поверхность язвы, и билиарный эпителий участвовал в регенерации и эпителизации поверхности дефекта.

В настоящее время в морфогенезе заболеваний печени значительная роль отводится нарушению кооперативных межклеточных взаимодействий гепатоцитов с системой синусоидальных клеток. Последняя представлена эндотелиоцитами, клетками Купфера, липоцитами и Pit-клетками (аналоги лимфоцитов – киллеров) [12]. Полагают, что снижение фагоцитарной функции клеток Купфера способствует альтерации гепатоцитов и нарушению детоксикационной, метаболической и др. функций.

В условиях воздействия пестицидов в пределах 10 – 50 ПДК постоянно наблюдали повышение активности КФ в клетках ретикуло-эндотелиальной системы синусоидов в сочетании с массивной лимфоцитарной инфильтрацией стромы. Однако при увеличении дозы пестицидов до 100 ПДК, особенно у животных, получавших хлорофос, наступало угнетение КФ в синусоидальных клетках, и развивались значительно выраженные дисэнзиматические и альтеративные изменения в паренхиматозных клетках печени.

Механизмы патологии печени при воздействии пестицидов могут быть объяснены ингибированием ферментов (СДГ,  $\alpha$ -ГФДГ), участвующих в окислении трикарбоновых кислот, являющихся субстратом тканевого дыхания, повреждением митохондрий, потерей кофермента НАД-диафоразы, играющих ключевую роль в ферментативных процессах, обеспечивающих энергетическим потенциалом гепатоцитов. Полученные цитознимохимические изменения позволяют предположить о проникновении пестицидов внутрь гепатоцитов и повреждении различных органелл (митохондрий, микросом, аппарата Гольджи, рибосом, цитомембран, билиарных полюсов гепатоцитов) и взаимодействием молекул пестицидов с активным химическим белковым центром, т.е. с простетическими группами (СН-СОО, HN, SH-) ферментов. Вместе с тем развиваются и реактивные изменения со стороны клеток Купфера, эндотелиоцитов, липоцитов и активируется коллагеногенез.

Пестициды можно отнести к группе ингибиторов дыхания, при которых повышение пороговых доз (от 10 – 50 ПДК и выше) вызывает угнетение ключевых дегидрогеназ цикла Кребса – СДГ, кофермента НАД-диафоразы, гидролитических ферментов (КФ, ЩФ), а также синтез РНК, ДНК и гликогена, что обуславливает дисфункции гепатобилиарной системы.

## ВЫВОДЫ

1. У животных с моделированием комбинированной патологии (воспроизведения ацетатной язвы желудка и введения ГХЦГ,  $\text{CuSO}_4$ , хлорофоса) патоморфологические изменения печени взаимосвязаны как с дозой пестицида, так и с морфогенезом язвы. Так, в группе животных, получавших пестициды в дозе 1 ПДК, повышаются метаболические и защитно-приспособительные процессы как в пограничной зоне с язвой, так и в отдаленной доле печени. При воздействии пестицидов в дозах 50 ПДК и выше наблюдается агрессивное течение язвы с пенетрацией в печень, развитием вторичного гепатита, гепатосклероза и дисфункцией гепатобилиарной системы. При этом наиболее токсичным для печени из изученных пестицидов является ГХЦГ.

2. Повышение активности маркерных ферментов микросом – МАО, митохондрий –  $\alpha$ -ГФДГ и СДГ, лизосом – КФ, аппарата Гольджи – ЩФ в органеллах клеток печени следует рассматривать как показатель усиления детоксикационного адаптивно-компенсаторного синдрома при воздействии пестицидов в дозах малой интенсивности (от 1 до 10 ПДК). Снижение активности микросомально-митохондриальных ферментов печени и ЩФ в полюсах гепатоцитов с одновременным повышением ЛДГ и также КФ в клетках Купфера, при увеличении дозы 50 ПДК и выше, следует трактовать как проявление декомпенсации адаптационных механизмов и начальных признаков интоксикации.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Абдулина Г.М., Гильманов А.Ж. 1998. Влияние интоксикации гербицидом 2, 4-ДА на активность некоторых ферментных систем печени в эксперименте. Актуальные вопросы прикладной биохимии и биотехнологии: Материалы конференции биохимиков Урала и Западной Сибири. Уфа. 5 – 6.





- Артамонова В.Г., Шаталов Н.Н. 1996. Интоксикация пестицидами, применяемыми при сельскохозяйственных работах. Профессиональные болезни. М.: «Медицина». 342 с.
- Бочарёв М. В., Ботнар В.П., Василани А.Ф., Чепой Ф.П. 1979. Клиника, дифференциальная диагностика и лечение хронических интоксикаций пестицидами. Кишинев: Штиинца. 33–41.
- Ищенко И.Ю., Мичурина С.В. 2000. Влияние экзотоксиканта (карбофоса) на тканевой микрорайон печени и фолликулярный аппарат регионарных лимфатических узлов. Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии: Материалы международного симпозиума. Новосибирск. 129–130.
- Каган Ю.С. 1977. Токсикология фосфорорганических пестицидов. М.: Медицина. 205 с.
- Каган Ю. С. 1981. Общая токсикология пестицидов. Киев: Здоров'я. 169–173.
- Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А. 1999. Морфологическая диагностика инфекционных заболеваний печени: Практическое руководство. СПб.: Сотис. 245 с.
- Кравчук В.В. 1990. Посттравматическая регенерация печени при хроническом воздействии полихлорпиена (эксперим. – морфол. исслед.): автореф. дис... канд. мед. наук: (14.00.23) Киев. мед. ин-т им. А.А. Богомольца. Киев. 16–17.
- Палванова С.И. 1990. Клиническая характеристика патологии некоторых пищеварительных органов у лиц, работающих с хлор- и фосфорорганическими пестицидами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташк. ин-т усоверш. врачей. Ташкент. 17 с.
- Пилипчук Л.Р. 1991. Функциональное состояние печени у людей, контактирующих с синтетическими пиретроидами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Киев. гос. ин-т усоверш. врачей. Киев. 18 с.
- Подымова С.Д. 1998. Болезни печени: руководство для врачей. 3-е изд., пераб и доп. М.: Медицина. 704 с.
- Серов В.В. 1992. Общие патологические подходы познания болезней. Саратов: СМИ. С. 122–129.
- Токтамысова З.С., Кайракбекова Г.М., Нилов В.И. 1991. О накоплении и метаболизме хлорорганических пестицидов в печени крыс. Гигиена и санитария. (9): 73–74.
- Фёдоров Л.А., Яблоков А.В. 1999. Пестициды – токсический удар по биосфере и человеку. М.: Наука. 461 с.
- Locrad J.M., Schuette B.P., Sabharwal P.S. 1982. Inhibition by carbaril of DNA, RNA and protein synthesis in cultured rat lung cells. *Experientia*. 38(2): 586–587.
- Okabe S., Pfeiffer C.J. 1971. The acetic acid ulcer model – a procedure for chronic duodenal or gastric ulcer. *Pep- tic Ulcer*. edited by C.J. Pfeiffer; with a foreword by James L.A. Roth. Philadelphia: Lippincott. 13–20.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Шахназаров Абдулла Магомедович** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ДГМА, 367000, г. Махачкала ул. Энгельса 49<sup>б</sup> кв. 31 тел. служ.: 8 8722678995, дом. 8 8722 631834. e-mail: [Mahach78@mail.ru](mailto:Mahach78@mail.ru)
- Шахназаров Махач Абдурашидович** - к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии, ДГМА, 367000, г. Махачкала, ул. Лаптиева, 42 а, кв. 6 тел. служ. 8 8 722 67 89 95, моб. 8 988 2917071, e-mail: [Mahach78@mail.ru](mailto:Mahach78@mail.ru)
- Расулов Магомед Тайгибович** - к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии, 367029, Республика Дагестан, Махачкала, ул. Энгельса 29, кв. 13. тел. служ. 8 8722 678995, дом. 88 722 643303. e-mail: [Mahach78@mail.ru](mailto:Mahach78@mail.ru)
- Муслимов Магомед Омарович** - ассистент кафедры кожных и венерических болезней ДГМА, 367000, Республика Дагестан, Махачкала ул. Олега Кошевого 31 кв. 37 тел. 8 9898797575. e-mail: [Mahach78@mail.ru](mailto:Mahach78@mail.ru)
- Бунтышева З.А.** - ФГБОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия, кафедра патологической анатомии., ул. Ленина 1, Махачкала, Россия

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

- Shakhnazarov A. M.** - d.m.n., Professor, head of Department of pathological anatomy of the DSEA, 367000, , Makhachkala street Engels b square 31 geoinformation systems and technologies. 8 8722678995 house. 8 8722 631834. e-mail: [Mahach78@mail.ru](mailto:Mahach78@mail.ru)
- Shakhnazarov M.A.** k. m. n., assistant Professor of pathological anatomy, the DSEA, 367000, , Makhachkala, Ul. Laptieva, 42 a, square 6 geoinformation systems and technologies. 8 8 722 67 89 95, mob. 8 988 2917071, e-mail: [Mahach78@mail.ru](mailto:Mahach78@mail.ru)
- Magomed R.T.** k. m. n., assistant Professor of pathological anatomy, 367029, Republic of Dagestan, Makhachkala, street of Engels 29, square 13. geoinformation systems and technologies. 8 8722 678995 house. 88 722 643303. e-mail: [Mahach78@mail.ru](mailto:Mahach78@mail.ru)
- Muslimov M. O.** - assistant of the Department of skin and venereal diseases of the DSEA, 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala street Oleg Koshevoy 31 37 square phone 8 9898797575. e-mail: [Mahach78@mail.ru](mailto:Mahach78@mail.ru)
- Buntysheva Z.A.** - Federal STATE budgetary educational institution of higher professional education Dagestan State Medical Academy, Department of Pathological Anatomy, st. Lenin 1, Makhachkala ,Russia,