

УДК 616.61-072:612.359.2

**МОДЕЛИРОВАНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ  
АЛИМЕНТАРНОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ**

*И.А. Абдумаликова, Ф.Х. Иноятова, М.А. Гусарова, Д.А. Гусарова*

Представлен анализ результатов моделирования и изучения алиментарной дистрофии печени. Отмечено, что кормление крыс в течение 30 дней курдючным салом вызывает алиментарную дистрофию печени. Депонирование жира в гепатоцитах связано с демаскированием липидных молекул в результате распада липидно-белковых комплексов, а также поступлением жира через плазматическую мембрану. В строме печени развивается картина амилоидоза и фиброза.

*Ключевые слова:* моделирование; печень; алиментарная дистрофия.

**БООРДУН АЛИМЕНТАРДЫК БУЗУЛУУСУН МОДЕЛДӨӨНҮН  
ЖАНА ИЗИЛДӨӨНҮН ЖЫЙЫНТЫКТАРЫ**

*И.А. Абдумаликова, Ф.Х. Иноятова, М.А. Гусарова, Д.А. Гусарова*

Бул макалада боордун алиментардык бузулуусун моделдөөнүн жана изилдөөнүн жыйынтыктарына талдоо жүргүзүлдү. Келемишти 30 күн бою куйрук май менен азыктандыруу боордун алиментардык бузулуусуна алып келет. Майдын гепатоциттерде топтолушу липид-белок комплекстеринин бузулушу, ошондой эле плазмалык мембрана аркылуу майдын келип түшүүсүнүн липиддик молекулалардын ачыкка чыгышы менен байланышкан.

*Түйүндүү сөздөр:* моделдөө; боор; алиментардык бузулушу.

**MODELING AND STUDY RESULTS OF LIVER MALNUTRITION**

*I.A. Abdumalikova, F.H. Inojatova, M.A., Gusárova, D.A. Gusarova*

The analysis results of modeling and studying of alimentary dystrophy of a liver is submitted. It is noted that feeding of rats within 30 days fat tail fat causes alimentary dystrophy of the liver. The deposition of fat in hepatocytes is associated with the unmasking of lipid molecules as a result of the breakdown of lipid-protein complexes, as well as the influx of fat through the plasma membrane. The picture of amyloidosis and fibrosis develops in the stroma of the liver.

*Keywords:* modeling; liver; alimentary dystrophy.

**Введение.** В XXI веке, когда многие инфекционные и заразные болезни, по существу, ликвидированы, по своей актуальности на передний план выступили хронические заболевания, лечение и профилактика которых превратились в проблему планетарного масштаба. Особо важное место при этом занимает вопрос о возможности механизмов реституции структурно-функциональных нарушений, вызванных хроническими заболеваниями.

Проблема обратного развития патологических процессов не нова. Еще более ста лет назад великий русский физиолог И.П. Павлов писал:

«Далеко, очень далеко до такого, можно сказать, цветущего состояния учению об обратной стороне жизненного процесса – учению о восстановлении. Кажется, что здесь главные вопросы даже не всегда еще и формируются достаточно ясно и удобно для исследователя» [1]. Значение и актуальность слов классика физиологии сегодня трудно переоценить, ибо среди обширной литературы, посвященной поломкам и нарушениям структурной организации и функциональной специализации органов и систем лишь единичные сведения касаются вопросов восстановления.

Лаборатория экспериментального моделирования патологических процессов (зав. – академик Ю.Х.-М. Шидаков) медицинского факультета КРСУ планомерно выясняет механизмы обратного развития структурно-функциональных нарушений, возникших после моделирования патологических состояний и оперативных вмешательств В этом аспекте перед нами поставлена задача выяснить механизмы реституции жировой дистрофии печени в эксперименте.

На первом этапе работы мы моделировали и изучали функциональную морфологию дистрофии печени, полученную кормлением крыс исключительно курдючным салом.

Несмотря на то, что понятие «дистрофия» прочно закрепилось и широко употребляется в литературе, «его толкование в значительной степени не определено, так как несет в себе опасную в терминологическом смысле многозначность» [2]. Не является исключением и термин «жировая дистрофия», которая является предметом наших научных интересов.

А.П. Авцын и В.А. Шахламов [2] обращают внимание на то, что “в понимание патогенеза жировой дистрофии немало путаницы внесли термины «жировая инфильтрация», «жировая дегенерация». Под *жировой инфильтрацией* (крупнокапельное ожирение) подразумевалось накопление в нормальной клетке жира, принесенного лимфой или кровью из жировых депо. *Жировая дистрофия* (мелкокапельное ожирение) рассматривалась как проявление повреждения клетки с демаскировкой жира (липофанероз) вследствие распада ее липопротеидных комплексов, в первую очередь мембран”. По мнению авторов, появление жировых капель в клетке представляет собой признак увеличения абсолютного содержания внутриклеточных жиров. Липофанероз имеет место, вероятно, только при крайне тяжелых повреждениях клетки.

П. Поликар, М. Бесси [3] пишут, что молекулы липидов составляют около 30 % всей массы цитоплазмы, в жирной цитоплазме они невидимы. Если удастся “расслоить белково-липидный комплекс, присутствие липидных молекул становится очевидным. Липидные молекулы «демаскируются», становятся видимыми, происходит так называемый *липофанероз*”. Основным механизмом липидной дегенерации клеток авторы связывают с патологическим распадом липопротеидных макромолекул. Они допускают возможность наслаивания на процессы демаскирования процессы захватывания цитоплазмой липидных веществ, находящихся вне клетки посредством фагоцитоза, пиноцитоза и рофеоцитоза. Не исключается также синтез триглицеридов в цитоплазме под влиянием патологических условий.

Таким образом, П. Поликар и М. Бесси рассматривают липофанероз как характерное явление для патологии клетки, а А.П. Авцын и В.А. Шахламов говорят, что «липофанероз имеет место, вероятно, только при крайне тяжелых повреждениях клетки».

Родоначальник целлюлярной патологии Вирхов (цитируется по [3]) допускал существование двух типов патологического накопления жиров – *жировой дегенерации* эндогенного происхождения и *жировой инфильтрации*, имеющей экзогенное происхождение.

Л.Я. Данилова [4] считает, что «если накопление жира происходит вне клеток жировой ткани, то говорят о жировой инфильтрации. Сочетание инфильтрации с нарушением структуры протоплазмы жировых клеток определяется как жировая дистрофия. Возможна также жировая декомпозиция, при которой жиры обнаруживаются в клетке в связи с нарушением белково-липидных комплексов».

Х. Иост [5] полагает, «что вероятнее всего, в тех случаях, когда жирные кислоты выполняют структурные функции (т. е. участвуют в структурной целостности клетки), они синтезируются из ацетона *de novo*. Те же жиры (жировое депо), которые содержатся в клетке в виде отдельных жировых капель, несомненно, представляют собой смесь новосинтезированных жирных кислот и кислот, поступивших в организм с пищей».

Мы специально привели цитаты из фундаментальных работ маститых ученых прошлых лет, так как они показывают, насколько проблема жировой дистрофии мало изучена, а имеющиеся сведения чрезвычайно противоречивы.

Не лишены терминологического изобилия в определении понятия «жировая дистрофия» и современные литературные сведения [6–8]. Так, Д.В. Васедин и соавт. [6] в качестве синонимов используют термин «дистрофия гепатоцитов», «жировая дегенерация печени», «стеатоз», «развитие ожирения печени», «стеатоз печени», «жировая дистрофия печени».

Поэтому, не вдаваясь в полемику, результаты собственных исследований будем оценивать согласно рекомендациям [2], которые гласят: «Из соображения определенной преемственности в изучении этого сложного вопроса мы предлагаем говорить о *дистрофических синдромах в патологии клеток*», в которых, наряду с повреждением и перестройкой тех или иных клеточных структур, законное место занимают явления цитотезауризмоза, а также приспособительно-компенсаторные реакции на клеточном уровне».

**Целью** настоящего сообщения является изложение результатов моделирования и изучения алиментарной дистрофии печени.

**Материал и методы исследования.** Работа выполнена на белых беспородных лабораторных крысах-самцах весом 200–250 граммов с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС). Животные были разделены на две группы опытов.

В первой группе в течение 15, 30 дней животных кормили курдючным салом.

Вторая группа состояла из здоровых животных и служила в качестве контроля.

Кусочки печени фиксировались в 10%-м нейтральном формалине с последующим обезвоживанием в спиртах возрастающей концентрации и затем заливались в парафин. Готовились срезы толщиной 5–7 мкм с докраской гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Готовые препараты изучались под микроскопом Olympus BX40 (Япония).

**Результаты и обсуждение.** На 15-й день эксперимента увеличенные в размерах гепатоциты сдавливают синусоиды. Кровоток по синусоидам затрудняется, микрогемоциркуляция печеночных долек нарушается (рисунок 1 а, б). Наступает кислородная недостаточность, развивается ишемия, нарушается окислительное фосфорилирование.

Синтез АТФ снижается, наступает дисбаланс между ионами элементов и жидкостью (осмотический и онкотический баланс). Развивается отеочность портальной области, интерстиция печеночных долек. В этих условиях повышается проницаемость для NaATФ-зависимых калиевых каналов гладкомышечных клеток кровеносных сосудов печени. Развивается отек сосудистой стенки, что затрудняет кровоток по сосудам портальной области. (см. рисунок 1 а). Это приводит к нарушению обмена веществ в интерстиции печени. На этом фоне отмечается утолщение и склероз портальных трактов, очаговые гистиолимфоидные инфильтрации.

Нарушение обмена веществ в интерстициальной ткани приводит к мукоидному и фибриноидному набуханию соединительной ткани. Видимо, кислородная недостаточность и внутриклеточный отек приводят к повреждению митохондрий, которые набухают и придают зернистый рисунок цитоплазме гепатоцитов. На этом фоне цитоплазма части гепатоцитов просветляется и гомогенизируется. В отдельных таких гепатоцитах появляются разнокапельные жировые включения (рисунок 2).

Следовательно, появлению жировых включений в гепатоцитах предшествует ряд патологических внутриклеточных происшествий. Поэтому однозначно ответить на вопрос о происхождении жировых отложений в гепатоцитах имеет принципиальное значение. С одной стороны, вполне возможно спонтанное демаскирование липидных молекул под действием внутриклеточных

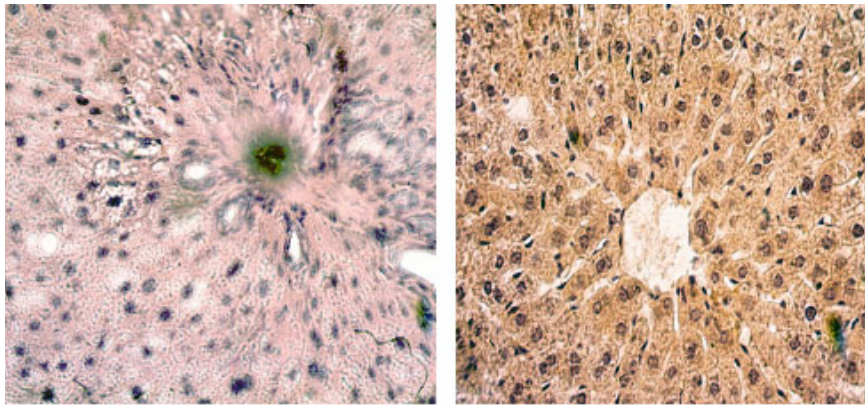
патологических процессов. С другой – можно допустить внеклеточное происхождение липидных отложений. Как отмечают [3], при жировом перерождении печени, отлагающиеся в ней жиры по своему химическому составу не отличаются от алиментарных.

Вопрос о транспорте жирных кислот через мембрану остается дискуссионным и широко обсуждается в научной литературе. В своем обстоятельном обзоре И.В. Довжикова и М.Т. Луценко [9] сообщают, что «механизм поставки жирных кислот в клетку включает в себя три этапа. Первый шаг – диссоциация жирных кислот с белковым комплексом, второй – транспорт через цитоплазматическую мембрану, и третий – связывание их с внутриклеточными белками и/или этерификация». Непосредственно переход через плазматическую мембрану осуществляется двумя путями: пассивный транспорт по градиенту концентрации и транспорт с помощью специальных белков [9].

В любом случае 15-дневное кормление крыс исключительно салом вызывает по характеристике [8] «I степень жировой дистрофии печени в сочетании со второй степенью воспалительных и склеротических изменений соединительной ткани».

На 30-е сутки эксперимента паренхиматозная жировая дистрофия печени приобретает диффузную форму, когда процесс охватывает всю печеночную дольку. Гепатоциты вакуолизируются, цитоплазма превращается в светлые неокрашенные капли жира круглой формы. Радиарно вокруг центральной вены вместо печеночных клеток располагаются округлые оболочки гепатоцитов оптически пустым просветом (рисунок 3). Создается впечатление о наличии колликвационного некроза гепатоцитов.

Ремоделирование стромы печени напоминает проявления амилоидоза и характеризуется на гистологических препаратах наличием гомогенных эозинофильных масс в стенке кровеносных сосудов, желчных протоков, портальной области и интермедиальных отделов печеночных ацинусов. Если в ранние сроки эксперимента увеличенные в размерах гепатоциты сдавливали синусоиды, то теперь отложения амилоида в кровеносных сосудах и в пространстве Диссе начинают сдавливать гепатоциты. В отдельных печеночных дольках наблюдается разрастание ретикулярных и даже коллагеновых волокон (рисунок 4). По [2], «амилоид – это гликопротеид, накопление которого отражает извращение функции клеток, синтезирующих фибриллярные белки». Под влиянием каких-то точно не установленных причин (врожденные или приобретенные ферментопатии) клетки мезенхимального происхождения начинают синтезировать



а)

б)

Рисунок (микрофото) 1 – Кровоток в печени: а – набухшие гепатоциты нарушают кровоток по синусоидам; б – долька печени в норме. Заливка в парафин, × 400

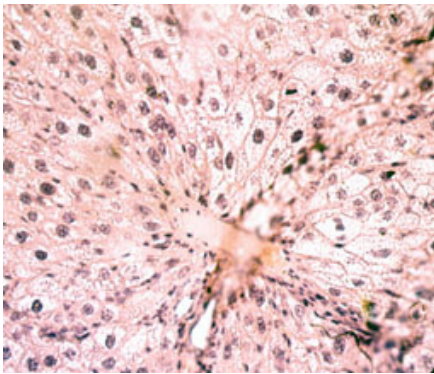


Рисунок (микрофото) 2 – Зернистая дистрофия гепатоцитов, молодая фиброзная ткань. Заливка в парафин, × 400

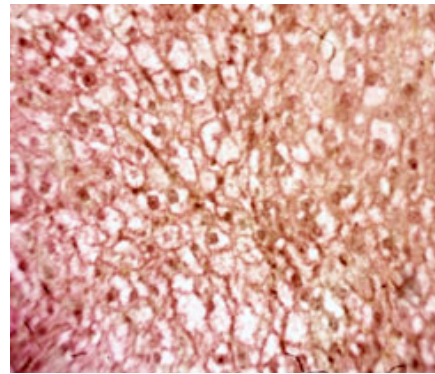


Рисунок (микрофото) 3 – Полное просветление гепатоцитов по всей поверхности печеночной дольки с образованием вакуоли. Заливка в парафин, × 400

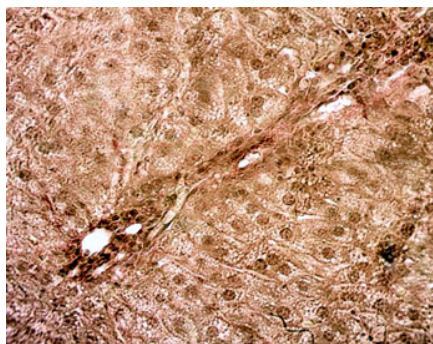


Рисунок (микрофото) 4 – Склероз стенки кровеносных сосудов и желчных протоков, разрастание ретикулярной ткани. Заливка в парафин, × 400

аномальный фибриллярный белок, который внеклеточно, в комплексе с плазменными и, вероятно, с тканевыми компонентами образует собственно амилоид».

В качестве продуцентов амилоида рассматриваются ретикулярные, плазматические клетки и фибробласты. При первичном амилоидозе эта роль отводится плазматическим клеткам, при вторичном – фибробластам. При первичном амилоидозе поражаются сосуды, а в пространстве Диссе амилоида нет, тогда как при вторичном амилоидозе – присутствует.

#### **Вывод**

Поскольку у крыс на 30-й день кормления курдючным салом в пространстве Диссе имеются отложения амилоида, то амилоидоз, надо полагать, вторичный. Следовательно, продуцентами амилоида при 30-дневном кормлении крыс являются ретикулярные клетки.

#### **Литература**

1. Павлов И.П. Полное собрание сочинений / И.П. Павлов. М.: Изд-во АН СССР, 1951. Т. 2. Кн. 1. С. 142.
2. Авцын А.П. Ультраструктурные основы патологии клетки / А.П. Авцын, В.А. Шахламов. М.: Медицина, 1979. 316 с.
3. Поликкар А. Элементы патологии клетки / Поликкар А., М. Бесси. М.: Мир, 1970. 348 с.
4. Данилова Л.Я. Типические нарушения обмена веществ / Л.Я. Данилова // Патологическая физиология. М.: Медицина-информ», 2004. С. 251–295.
5. Иост Х. Физиология клетки / Х. Иост. М.: Медицина, 1979. – 316 с. М.: Мир, 1975. 864 с.
6. Васедин Д.В. Влияние экспериментального алиментарного ожирения на структуру печени крыс линии Вистар / Д.В. Васедин, С.В. Мичурина, И.Ю. Ищенко // Вестник НГАУ. 2014. № 4 (33). С. 125–128.
7. Кособян Е.П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е.П. Кособян, О.М. Смирнов // Диагностика, контроль и лечение. 2010. № 1. С. 55–63.
8. Подымова С.Д. Эволюция представления о неалкогольной жировой болезни печени / С.Д. Подымова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 4. С. 4–12.
9. Довжикова И.В. Транспорт жирных кислот через мембрану (Обзор литературы) / И.В. Довжикова, М.Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. Вып. 50. С. 130–138.