

A 2010  
4649

31.08.10

УДК 611.36.018+616.36.099-091.8]:615.326

На правах рукописи

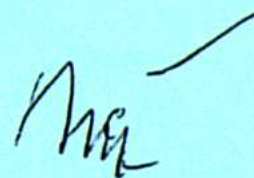
**ЖАКСЫЛЫКОВА АЙМАН КАМАЛОВНА**

*от автора*

**Структурная организация печени и ее регионарных  
лимфатических узлов при кадмиевой интоксикации и коррекции  
энтеросорбентом (анатомо-экспериментальное исследование)**

14.00.02 - анатомия человека

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук



Республика Казахстан

Алматы, 2010

Работа выполнена в Казахском Национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова

Научные консультанты:

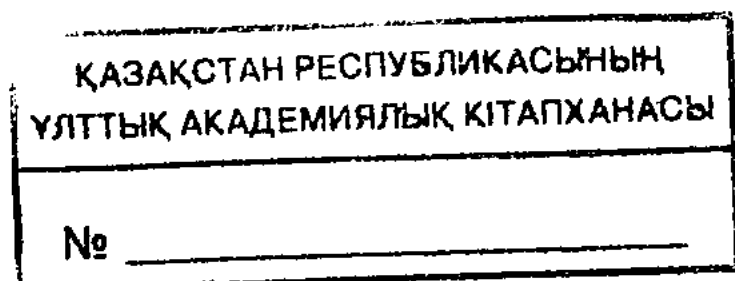
заслуженный деятель РК, доктор

медицинских наук, профессор

Идрисов А.А.

доктор медицинских наук,

профессор Нурмухамбетова Б.Н.



Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор. Габитов В.Х

доктор медицинских наук, профессор Мукашев М.Ш.

доктор медицинских наук, профессор Савельева Л.В.

Ведущая организация: Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова.

Защита состоится 19 сентября 2010г. в 14.00 на заседании диссертационного совета Д 09.01.03 при Казахском Национальном медицинском университете им. С.Д. Асфендиярова по адресу: 050012 г. Алматы, ул. Толе би, 88.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (050012 г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 153).

Автореферат разослан 15 августа 2010г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
д.м.н., профессор

Жаныбеков Д.Е.



## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Среди глобальных загрязнителей окружающей среды тяжелые металлы занимают одно из ведущих мест [Аксенова М.Е., 2000; Бурлакова Е.Б., 2000; Петришен О.И., Мельник Н.О., 2006]. Кадмий среди тяжелых металлов по распространенности и высокой токсичности относится к самой опасной группе [Лавина С.А., 1998; Туктаров В.Р., 2001; Лозовицька Т.Н., 2006]. В частности, содержание кадмия в атмосферном воздухе многих промышленных центров Казахстана значительно превышает ПДК [Жакашов Н.Ж. Калжеков Т.К., 1996; Арыстанова Г.Т., 2000]. Несмотря на многолетние научные исследования в республике о влиянии кадмиевой интоксикации на организм, многие вопросы этой большой проблемы остаются нерешенными. Способность кадмия к долговременной аккумуляции в живых организмах, биохимическое сродство с ртутью ставят этот элемент по характеру воздействия на организм человека вне конкуренции среди металлов-экоотоксикантов [Mason R.P., Laporte J.M., Andress S., 2004; Куценко С.А., 2004].

Выполняя роль центрального гомеостата, печень чрезвычайно чувствительна к влиянию различных эндо- и экзогенных дестабилизирующих факторов. Сложные и многообразные функции совершаются в тканевом микрорайоне печени клеточными элементами паренхимы-гепатоцитами. В этой связи, изучение строения и характера жизнедеятельности клеточных элементов паренхимы печени в условиях токсического воздействия солей тяжелых металлов, в частности солей кадмия, а также возникающих при этом нарушений представляет большой практический интерес. Известно, что в условиях экзотоксикоза, наряду с нарушениями в самой печени, угнетаются функции ее лимфатической системы, особенно транспортная и дренажно-детоксикационная функции [Бородин Ю.И., 2000; Петренко В.М., 2000]. Лимфатические узлы с их специфической структурой и разнообразными функциями, определяющими характер гемо- и лимфодинамики, налагающими заметный отпечаток на химизм и иммунные свойства внутренней среды организма могут рассматриваться в качестве маркеров средового прессинга на организм. Ведущая роль печени в регуляции гомеостаза и существенная ее роль в регуляции иммунитета, а также известное положение о существовании взаимосвязи между морфофункциональным статусом органа и ее регионарным лимфатическим аппаратом требует комплексного изучения указанных структур, с точки зрения учения Ю.И. Бородина о лимфатическом регионе [Бородин Ю.И., 2005]. Работ по комплексному изучению морфофункциональных изменений в печени и ее регионарных лимфатических узлах, с позиции учения о лимфатическом регионе при воздействии солей кадмия, в изученной нами литературе мы не встретили.

Известно, что применение различных сорбентов повышает резистентность печеночной ткани и ее лимфатического аппарата к негативному действию токсиканта [Sandhir Rajat, Gill K.D., 1999; Венгеровский А.И., Головина Е.Л., Буркова В.Н., Саратиков А.С., 2001]. Одним из таких сорбентов

является натриевый монтмориллонит. Выводы ученых показывают, что по благотворному комплексному воздействию на организм натриевый монтмориллонит выше существующих природных и искусственных энтеросорбентов. Обработанный по специальной технологии казахстанский натриевый монтмориллонит был зарегистрирован как лечебно-профилактический препарат и назван таган-сорбентом.

Исходя из вышеизложенного, можно заключить, что данная работа позволит углубить комплексное представление о тонких структурных изменениях в печени и ее лимфатическом аппарате при экзотоксикозе кадмием и эндоэкологической реабилитации таган-сорбентом, с позиции концепций о тканевом микрорайоне и лимфатическом регионе печени.

**Цель исследования.** Изучить структурную организацию тканевого микрорайона печени и ее регионарных лимфатических узлов, в условиях хронического экзотоксикоза различными дозами хлористого кадмия, и разработать способы эндоэкологической реабилитации.

#### **Задачи исследования**

1. Дать сравнительную характеристику закономерностям морфофункциональных нарушений структур тканевого микрорайона печени при различных режимах и дозах хронического экзотоксикоза хлористым кадмием (в дозах 1,5 мг/кг и 3 мг/кг м. т.).

2. Установить особенности сравнительной морфодинамики восстановительных процессов в структурах тканевого микрорайона печени при коррекции таган-сорбентом, после хронического воздействия различными дозами хлористого кадмия (дозами в 1,5 мг/кг и 3 мг/кг м. т.).

3. Выявить в сравнении структурно-функциональные особенности изменений в регионарных лимфатических узлах печени при различных режимах и дозах хронической интоксикации хлористым кадмием (в дозах 1,5 мг/кг и 3 мг/кг м. т.).

4. Определить морфодинамику восстановления нарушений в регионарных лимфатических узлах печени при коррекции таган-сорбентом хронического экзотоксикоза хлористым кадмием (в дозах 1,5 мг/кг и 3 мг/кг м. т.).

5. Установить закономерности взаимозависимости структурно-функциональных нарушений в различных звеньях тканевого микрорайона печени и ее лимфатического аппарата в условиях хронического воздействия различных доз хлористого кадмия и эндоэкологической реабилитации таган-сорбентом.

#### **Научная новизна исследования.**

- Выявлены закономерности нарушений во всех структурах тканевого микрорайона печени при хроническом воздействии различных субтоксических доз хлористого кадмия (1,5 мг/кг и 3 мг/кг) в виде системных и дозозависимых микро- и ультраструктурных нарушений, обусловленных дистрофическими, деструктивными повреждениями клеток мембранотропного характера, а также

изменениями в микроциркуляторном русле и в структуре интерстиция печени.

- Показано, что основной мишенью для повреждающего действия кадмия являются субклеточные структуры гепатоцитов: белоксинтезирующий, энергообеспечивающий и ядерный аппараты гепатоцитов. Нарушения происходят на фоне дисбаланса основных энергетических субстратов в гепатоцитах - гликогена и липидов. У животных, получавших дозу хлористого кадмия в 3 мг/кг м.т., нарушения более выражены.

- Выявлено, что при хронической кадмиевой интоксикации внутриклеточные изменения в синусоидальных клетках (эндотелиоцитах, печеночных макрофагах и липоцитах) характеризуются дозозависимостью и синхронностью их развития с нарушениями в гепатоцитах, а также активизацией функции лизосомально-вакуолярного аппарата, свидетельствующих об активном участии этих клеток в процессах детоксикации хлористого кадмия. В липоцитах уменьшается численная плотность липидных включений, что способствует развитию фиброгенеза в печени.

- Установлено, что хроническое воздействие хлорида кадмия в дозах 1,5 мг/кг и 3 мг/кг м.т. приводит к повышению в плазме крови крыс уровня aminotransferases (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) и общего билирубина, которые повышаются синхронно структурным нарушениям в клетках печени.

- Доказано, что таган-сорбент, использованный для коррекции нарушений, уменьшает морфофункциональные изменения во всех клетках печени, способствует восстановлению ультраструктуры органелл печеночных клеток, уменьшает нарушения в микроциркуляторном русле и в интерстиции, а также снижает уровень aminotransferases и общего билирубина в крови. Восстановительные процессы протекают у животных, получавших меньшую дозу хлорида кадмия в 1,5 мг/кг м.т. более интенсивно.

- Прослежена динамика структурной перестройки паренхимы лимфатических узлов печени при кадмиевой интоксикации, которые протекают синхронно с изменениями в клетках печени. Это выражается в отеке паренхимы и капсулы узла, расширении синусов, увеличении площади структур, занимаемых В-зависимыми зонами, при параллельном уменьшении площади Т-зависимых зон, ультраструктурных нарушениях в эндотелиоцитах обменных кровеносных капилляров лимфоузлов. Все нарушения при дозе хлорида кадмия в 3 мг/кг м.т. более выражены.

- Установлено, что под воздействием кадмия в печеночных узлах развиваются иммуноморфологические изменения в виде пролиферации, бласттрансформации и дифференциации клеток, что характеризуется уменьшением во всех зонах лимфатического узла числа малых и средних лимфоцитов и возрастанием бластных форм лимфоцитов, числа макрофагов, дегенерирующих и тучных клеток, клеток Мотта, а также митозов. Во всех

зонах наблюдаются фагоцитарная, плазмоцитарная, тучноклеточная реакции. Все указанные нарушения носят дозозависимый характер.

- Доказано, что таган-сорбент существенно уменьшает степень нарушений во всех структурных компонентах печеночных лимфатических узлов, способствует усилению обменных процессов между лимфой и клеточными элементами лимфоузла, усиливает процессы детоксикации. Сорбент способствует возрастанию числа малых и средних лимфоцитов и уменьшению количества больших, бластных форм клеток, а также снижению числа макрофагов, дегенерирующих и тучных клеток, митозов. У животных, получавших дозу хлорида кадмия в 1,5 мг/кг м.т., действие Таган-сорбента более выражено.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В условиях хронического воздействия различных субтоксических доз хлористого кадмия (1,5 мг/кг и 3 мг/кг м.т.) во всех структурах тканевого микрорайона печени, в первую очередь в гепатоцитах, развиваются микро- и ультраструктурные изменения мембранотропного характера, приводящие к разной степени, в зависимости от дозы токсиканта, дистрофическим и деструктивным нарушениям, связанным с повреждением ядерного аппарата клеток печени и внутриклеточных органелл. Развиваются нарушения в микроциркуляторном русле и в интерстиции, способствующие затруднению оттока первичной лимфы и развитию фиброгенеза. Развивающиеся, после хронического экзотоксикоза, компенсаторные процессы частично восстанавливают к 21 суткам эксперимента структурную организацию компонентов тканевого микрорайона печени. Степень и глубина нарушений зависят от дозы хлористого кадмия: более глубокие изменения развиваются при большей дозе токсиканта в 3 мг/кг м.т.

2. Синхронно со структурными изменениями в тканевом микрорайоне печени, при хронической интоксикации хлоридом кадмия, развиваются функциональные нарушения, которые выражаются в повышении уровня аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) и общего билирубина в крови. Повышение уровня ферментов зависит от дозы токсиканта.

3. Таган-сорбент, использованный после хронической кадмиевой интоксикации, оказывая протективное воздействие, значительно способствует восстановлению структурной организации всех компонентов тканевого микрорайона печени. Динамика восстановительных процессов в структурах печени, при воздействии таган-сорбента, свидетельствует о том, что к 21-м суткам эксперимента показатели большинства структур печени достигают исходного уровня. Степень протективного воздействия зависит от дозы хлористого кадмия: процессы восстановления при меньшей дозе токсиканта в 1,5 мг/кг м.т. протекают интенсивнее.

4. Хроническое воздействие хлористого кадмия в дозах 1,5 мг/кг и 3 мг/кг приводит к разной по глубине перестройке структуры и цитоархитектоники регионарного лимфоузла печени, которые развиваются синхронно с

нарушениями в самом дренируемом органе. Это является следствием того, что регионарные лимфоузлы осуществляют тканевую детоксикацию печени, что позволяет последней наиболее полно выполнять свои метаболические функции. Расширение объемной плотности структур лимфоузла, занимаемых В-зависимыми зонами, связано с активизацией В - звена иммунной системы. Степень и глубина нарушений зависят от дозы хлористого кадмия: более глубокие нарушения развиваются при большей дозе токсиканта в 3мг/кг м.т.

5. Таган-сорбент, после хронической кадмиевой интоксикации, оказывая протективное воздействие, способствует восстановлению морфофункциональных нарушений во всех структурных компонентах лимфоузла печени. Динамика восстановительных процессов в структуре и цитоархитектонике лимфоузла печени, при воздействии таган-сорбента, свидетельствует о том, что к 21-м суткам эксперимента многие показатели его структур достигают контрольных величин. Степень протективного воздействия зависит от дозы хлористого кадмия: процессы восстановления при большей дозе в 3мг/кг м.т. протекают медленнее.

6. Хроническая интоксикация различными субтоксическими дозами хлористого кадмия вызывает ультраструктурные нарушения мембранотропного характера в эндотелиоцитах обменных кровеносных капилляров лимфоузла печени, вызывая нарушения функции аппарата синтеза белков и выработки энергии, а также нарушение транспортной функции клеток. Степень нарушений зависит от дозы хлорида кадмия. Таган-сорбент, использованный для коррекции способствует восстановлению структурной организации эндотелиоцитов. Восстановительные процессы имеют дозозависимый характер.

#### **Практическая значимость работы**

- Полученные в результате исследования ранее неизвестные данные о морфофункциональных изменениях в различных звеньях лимфатического региона печени при хронической интоксикации различными субтоксическими дозами хлористого кадмия могут служить основой для выработки новых, более совершенных, технологичных методов лечения и профилактики различных экзо- и эндогенных воздействий не только на печень, но и на весь ее лимфатический регион.

- Количественные и качественные характеристики нарушений при хронической интоксикации кадмием, выявленные во всех структурах тканевого микрорайона печени в результате морфометрических исследований, могут быть использованы в качестве критериев для оценки тонких механизмов воздействия на печень при различных видах экзо- и эндотоксикоза, а также при различных методах лечения.

- Полученные морфометрические и иммуноморфологические данные о нарушениях в структурах регионарных лимфатических узлов печени при кадмиевой интоксикации можно использовать в качестве эталонов для морфофункциональных исследований органов иммунной системы при различных экзо- и эндотоксических воздействиях на организм.



- Выявленное протекторное влияние таган-сорбента на структурную организацию печени при хронической кадмиевой интоксикации может быть использовано для выработки новых методов детоксикации организма и лечения токсических гепатитов, развивающихся при воздействии на организм различных химических веществ, для улучшения функционального состояния не только печени, но других органов и систем.

- Результаты проведенного исследования обосновывают возможности восстановления структурно-функциональной организации лимфатического региона печени при хронической интоксикации с помощью таган-сорбента, что является вкладом в развитие нового направления – восстановительной лимфологии.

- Полученные новые данные о нарушениях в ультраструктуре эндотелиоцитов обменных кровеносных капилляров лимфатических узлов печени при хронической интоксикации кадмием, а также изменения в них на фоне лечения таган-сорбентом позволяют оценить гемато-лимфатические отношения во всех органах иммунной системы в условиях экзотоксикоза и эндоэкологической реабилитации.

- Материалы диссертационной работы могут использоваться в учебном процессе медицинских вузов при чтении лекций и проведении практических занятий по курсу клинической анатомии, гистологии, патологической анатомии и токсикологии.

#### **Апробация практических результатов работы**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: - Республиканской научной конференции с международным участием «Современные проблемы теоретической и клинической морфологии» (Алматы, 2002); международной конференции «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии» (Новосибирск, 2004); III Республиканской научной конференции с международным участием «Современные проблемы теоретической и клинической морфологии» (Шымкент, 2005); I съезде лимфологов с международным участием 10-12 октября 2006 (Новосибирск, 2006); Республиканской научной конференции с международным участием «Современные проблемы теоретической и клинической морфологии» (Шымкент, 2006); VIII Конгрессе международной ассоциации морфологов (Орел, 2006); научной конференции «Современные проблемы теоретической и клинической морфологии» в рамках международного конгресса «Медицинский университет на рубеже веков» (Алматы, 2006); международной конференции «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии» (Новосибирск, 2008); VII международном симпозиуме, IX Чуйской научно-практической конференции «Проблемы саногенного и патогенного эффектов экологического воздействия на внутреннюю среду организма (Чолпон-Ата, 2007); Евразийском симпозиуме «Проблемы саногенного и патогенного эффектов эндо- и экзотоксического воздействия на внутреннюю среду организма» по вопросам фундаментальной и прикладной медицины, посвященном 80-летию академика РАМН Ю.И. Бородина (Чолпон-Ата, 2009);



международном симпозиуме «Современные проблемы лимфологии» (Алматы, 2009); V-ой Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы теоретической и клинической морфологии» (Алматы, 2009).

**Внедрение результатов работы.** Результаты исследования структурно-функциональных нарушений в печени и ее регионарных лимфатических узлах при кадмиевой интоксикации, а также методов их коррекции таган-сорбентом внедрены: в лечебно-диагностическую деятельность терапевтического отделения городской клинической больницы №7 г. Алматы (17.05.2010г.), ГККП «Региональный Диагностический центр» г. Алматы (25.05.2010г.), Республиканского клинического госпиталя для ИОВ (17.06.2010г.), в практическую работу медицинского центра «Рада» г.Алматы (17.03.2010г.), в профилактическую и научную деятельность «Научного центра гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова» (21.04.2010г.), а также в учебный процесс кафедр: гистологии (25.03. 2008г.), клинической анатомии и оперативной хирургии (07.04.2008г.), патологической анатомии с курсом судебной медицины (09.06.2008г.) Казахского Национального медицинского университета им. С.Д.Асфендиярова

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 53 научные работы, в том числе 10 в изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН Республики Казахстан. Имеются 2 патента РК на изобретение.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 294 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, списка используемых источников из 492 наименований, из них 237 иностранных. Текст иллюстрирован 34 таблицами, 196 рисунками.

**Связь с планом научно-исследовательских работ.** Диссертационная работа является частью комплексного исследования Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова по проблеме «Функциональная морфология лимфатической системы в условиях экологически вредных влияний и методы коррекции» (Государственный регистрационный номер № 0102РК00207).

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

**Материал и методы исследования.** В соответствии с научными задачами в эксперименте использовали 130 половозрелых крыс породы Вистар (самцов) в возрасте двух месяцев, массой тела 180-200г. Эксперимент состоял из 2-х серий опытов, где экспериментальных животных делили на 5 групп. Распределение животных по срокам исследования показано в таблице 1. Первая группа – интактные животные ( контрольная группа), в течение 2,5 месяцев содержалась на стандартном рационе. Вторую группу животных содержали на рационе с добавлением хлорида кадмия в дозе 1,5мг/кг м. т., в течение 2,5 мес. Третьей группе животных, после окончания хронического экзотоксикоза

хлоридом кадмия в дозе 1,5мг/кг м. т., в рацион добавляли таган-сорбент из расчета 1г/кг м. т., в течение 21 дня. Четвертую группу животных содержали на рационе с добавлением хлорида кадмия в дозе 3мг/кг м. т., в течение 2,5 мес. Пятой группе животных, после окончания хронического экзотоксикоза хлоридом кадмия в дозе 3мг/кг м. т., в рацион добавляли таган-сорбент из расчета 1г/кг массы тела, в течение 21 дня.

Таблица 1- Распределение животных по срокам исследования

Схема эксперимента	Контроль	Сроки исследования		
		1сут.	7сут.	21сут.
1 группа –контрольные животные				
1-ая серия опытов				
2 группа - CdCl <sub>2</sub> - 1,5мг/кг м.т.	10	10	10	10
Число погибших животных				2
3 группа - CdCl <sub>2</sub> - 1,5мг/кг+таган-сорбент		10	10	10
Число погибших животных				1
2-ая серия опытов				
4 группа- CdCl <sub>2</sub> - 3мг/кг м.т.	10	10	10	10
Число погибших животных				3
5 группа- CdCl <sub>2</sub> - 3мг/кг +таган-сорбент		10	10	10
Число погибших животных				2
Всего	10	40	40	40

Животных выводили из опыта через 1, 7 и 21 сутки, после хронического экзотоксикоза и введения таган-сорбента, путем декапитации под эфирным наркозом. В качестве объекта исследований была использована печень и ее регионарные лимфатические узлы. Образцы печени для исследований брали из латерального края левой доли. Лимфоузел печени брали в печеночно-двенадцатиперстной связке, позади воротной вены.

У экспериментальных животных исследовали световые, полутонкие и ультратонкие срезы ткани печени и ее регионарных лимфоузлов. На каждый срок исследования использовали по 10 крыс. Для исследования ферментов забор проб крови у животных производился из брюшной аорты. В пробах исследовалось содержание аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы и аспаргатаминотрансферазы) и общего билирубина в сыворотке крови.

На светооптическом уровне исследовали образцы печени и регионарных лимфоузлов. Из общегистологических методов применяли окраску гематоксилином Майера и эозином, метод окраски толудиновым синим и азур II-эозином. В световом микроскопе изучали полутонкие срезы, полученные с образцов печени и лимфоузлов. Для этого образцы органов фиксировали в 1% растворе O<sub>5</sub>O<sub>4</sub> на фосфатном буфере (pH=7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы, толщиной в 1мкм, окрашивали толудиновым синим, монтировали на предметные стекла, заключали в канадский бальзам и изучали под световым микроскопом. Морфометрический анализ проводили с

помощью светооптического микроскопа на полутонких срезах печени с помощью окулярной морфометрической сетки по методике Шкурупия В.А.(1989); согласно рекомендациям Автандилова Г.Г. (1990). Морфометрическая сетка была представлена тестовой системой, вмонтированной в окуляр микроскопа, состоявшей из 25 тестовых точек и 5 линий (площадью 6400 кв. мкм). Препараты изучали с использованием иммерсионного объектива при конечном увеличении в 1000 раз. Методом точечного счета при стандартном увеличении определяли объемную плотность цитоплазмы гепатоцитов, их ядер, просвета синусоидов. Также подсчитывали численную плотность гепатоцитов, двуядерных печеночных клеток, синусоидальных клеток.

Подвергали морфометрированию функциональные зоны регионарных печеночных лимфатических узлов на стандартной площади (1600 мкм<sup>2</sup>): краевой синус, первичные и вторичные лимфоидные узелки, паракортекс, мозговые тяжи, мозговые синусы.

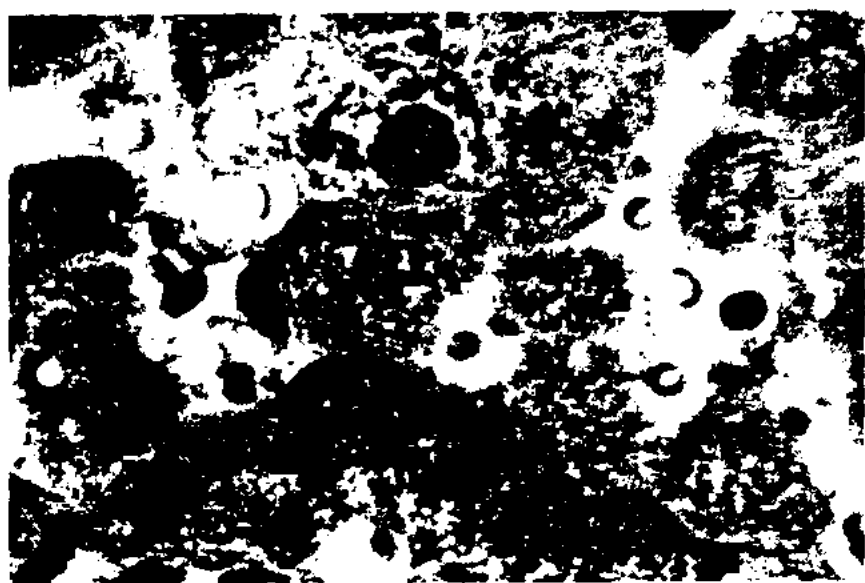
Для ультраструктурных исследований из полутонких срезов препаратов печени, толщиной в 1 мкм, выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы, толщиной 35-45 нм на ультратоме LKB-NOVA, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца [Reynolds E.S.1963] и затем изучали в электронных микроскопах JEM-7A, JEM-100S/SEG. Площади профилей клеток в пределах их плазматических мембран определяли с помощью открытой регулярной тестовой системы, при конечном увеличении негатива в 36 000 раз, расстояние между точками (с учетом конечного увеличения) составляло 1,28 мкм. На каждом из этапов наблюдений измерениям подвергалось 15-30 профилей срезов гепатоцитов, эндотелиальных, клеток Купфера, липоцитов, а также эндотелиальных клеток кровеносных капилляров лимфатических узлов, что было обусловлено особенностями их численного представительства в органе. При этом соблюдался принцип равного количественного представительства клеток от каждого животного. Морфометрию объемной и поверхностной плотностей гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГЭР), объемной плотности митохондрий, наружных и внутренних мембран митохондрий клеток печени, а также эндотелиоцитов обменных капилляров лимфоузлов проводили с помощью закрытой тестовой системы из квадратов с 378 узловыми точками, длиной тестовой линии 35 мкм при конечном увеличении в 36000 раз. Численную плотность рибосом определяли в регулярно расположенных квадратных тестовых системах площадью 4,17 мкм<sup>2</sup>, при конечном увеличении в 36000 раз. Объемную и поверхностную плотность лизосомальных структур, пероксисом, объемную и численную плотность липидных капель в липоцитах определяли с помощью закрытой тестовой системы из квадратов, площадью 25 мкм<sup>2</sup> из 378 узловых точек с длиной тестовой линии 35 мкм при конечном увеличении в 36000 раз. Измерения проводили по рекомендациям Шкурупия В.А.(1989). Статистическую обработку результатов проводили с



использованием компьютерных программ Excel и Statistica. Для каждого значения определяли средние значения и доверительный интервал ( для  $P > 99,9\%$ ). Межгрупповые значения определяли по  $t$ -критерию Стьюдента. Данные считались достоверными при  $P < 0,05$ .

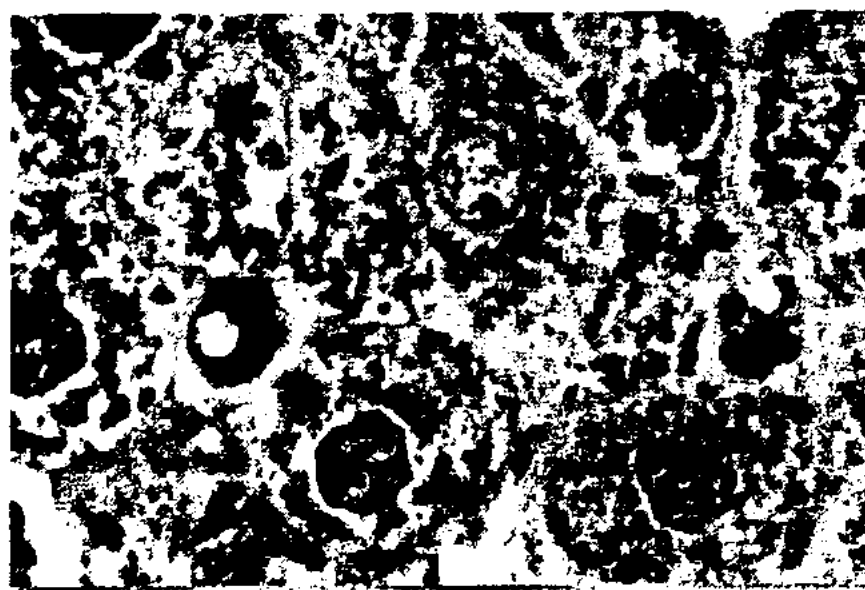
### **Результаты исследования и их обсуждение.**

В результате исследования структурной организации печени при хронической интоксикации различными субтоксическими дозами хлористого кадмия (1,5мг/кг и 3мг/кг м.т.) получены следующие результаты: через 1 сутки после хронической интоксикации наблюдались существенные сдвиги системного характера, свидетельствующие о нарушениях во всех структурах тканевого микрорайона печени. В гепатоцитах всех исследуемых животных отмечали отек клеток, развитие вакуольной и жировой дистрофии. Многие гепатоциты, в основном, в перипортальной зоне находились в состоянии деструкции (рисунок 1). У животных, получавших таган-сорбент наблюдались аналогичные нарушения (рисунок 2). Явления некроза и некробиоза гепатоцитов у животных, получавших двойную дозу кадмия в 3мг/кг м.т. были более выражены (рисунок 3). Степень плотности цитоплазмы в различных гепатоцитах варьировала, но у большинства гепатоцитов цитоплазма просветлялась. При сорбентной терапии, вследствие непродолжительного времени воздействия, наблюдалась схожая картина (рисунок 4). Указанные нарушения приводили к снижению численной плотности гепатоцитов: на 16% и 18%, соответственно дозе хлорида кадмия в 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т. У животных отмечалась тенденция к снижению количества двуядерных гепатоцитов. В некоторых участках паренхимы наблюдалась клеточная инфильтрация, в которых встречались макрофаги, тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты и плазмоциты.



Деструктивные нарушения в гепатоцитах и расширение синусоидов печени.

Рисунок 1 – Структура печени крысы, не получавшей коррекцию сорбентом, на 1-е сутки, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозе 1,5мг/кг м.т. Окраска толуидиновым синим. Ув.× 600.

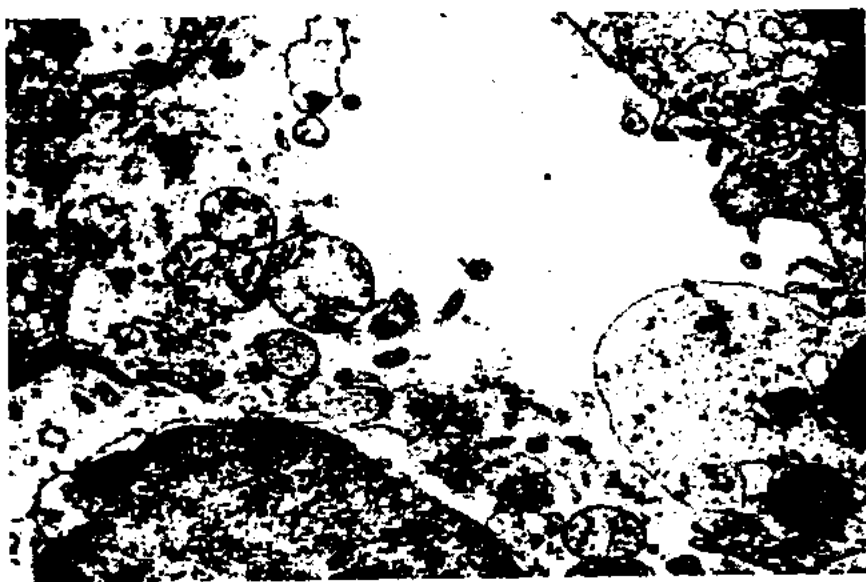


Деструктивные нарушения в гепатоцитах печени.

Рисунок 2 – Структура печени крысы, получавшей таган-сорбент, на 1-е сутки, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозе 1,5мг/кг м.т. Окраска толуидиновым синим. Ув.× 600.

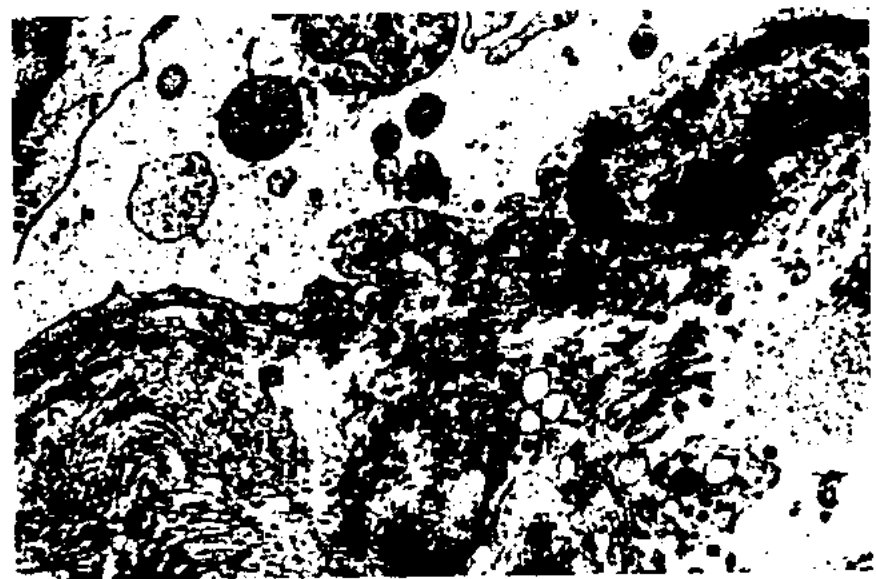
краткости времени действия, через 1 сутки не наблюдалось, хотя отмечалась тенденция к снижению нарушений в клетках животных, получавших сорбент.

На 7-е сутки под действием, развивающихся компенсаторно-приспособительных процессов после кадмиевой интоксикации, происходило некоторое улучшение, но нарушения в структурных компонентах синусоидальных клеток сохранялись (рисунок 13). При сорбентной терапии наблюдалось значительное снижение нарушений (рисунок 14). Этот процесс у животных, получавших кадмий в дозе 1,5 мг/кг м.т. проходил более интенсивно. У животных с высокой дозой токсиканта в 3 мг/кг восстановление проходило медленнее и труднее. Таган-сорбент в этот срок существенно способствовал сглаживанию нарушений. Особенно это было выражено у животных, получавших хлорид кадмия в дозе 1,5 мг/кг м.т., что свидетельствует о дозозависимости действия сорбента.



Набухание, некроз и фрагментация эндотелиоцитов синусоида, расширение пространства Диссе печени.

Рисунок 13 – Структура эндотелиоцитов синусоида печени крысы, не получавшей сорбентную терапию, на 7-е сутки, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозе 1,5 мг/кг м.т. Электронограмма. Ув. ×10000.



Улучшение структуры эндотелиоцитов синусоида печени. Наличие коллагеновых волокон в пространстве Диссе печени.

Рисунок 14 - Структура эндотелиоцитов синусоида печени крысы, получавшей таган-сорбент, на 7-е сутки, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозе 1,5 мг/кг м.т. Электронограмма. Ув. ×10000.

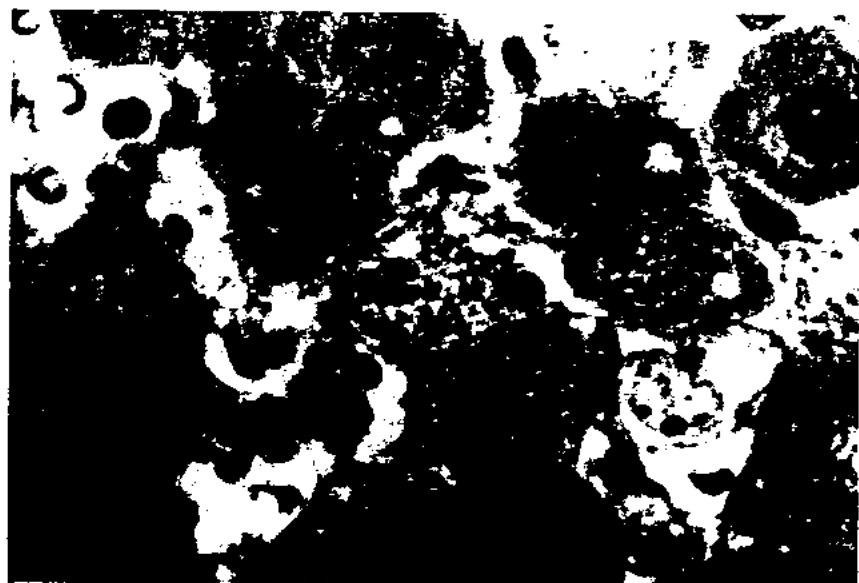
К 21 суткам после затравки структурная организация эндотелиоцитов и печеночных макрофагов, под действием компенсаторных механизмов, частично восстанавливалась. Однако многие ультраструктурные нарушения в клетках еще сохранялись. Особенно это наблюдалось в клетках крыс с дозой хлорида кадмия в 3 мг/кг м.т. Так, объемная плотность ГЭР в ЭЦ контрольных значений не достигала и оставалась ниже их на 7% и на 19%, соответственно дозе токсического вещества в 1,5 мг/кг и 3 мг/кг м.т. Это свидетельствует о том, что процессы восстановления изменений дозозависимы и при высокой дозе требуется более длительное время для возврата к исходным данным. Число прикрепленных и свободных рибосом, при дозе отравляющего вещества в 1,5 мг/кг, было ниже контрольных значений на 37% и 26%, соответственно вида рибосом. У животных, получавших дозу токсиканта 3 мг/кг м.т., число прикрепленных и свободных рибосом было ниже контрольных величин на 48%

и 42%. Это свидетельствует о глубокой степени угнетения функции белоксинтетического аппарата при хроническом отравлении хлористым кадмием, которая полностью не восстанавливается даже на 21 сутки. Коррекция сорбентом способствовала полному восстановлению ультраструктуры клеток. У животных, получавших сорбент, число прикрепленных и свободных рибосом поднималось на 43% и 32% - при дозе кадмия в 1,5мг/кг и на 41% и 30% - при дозе последнего в 3мг/кг м.т. Это приближало указанные показатели ЭЦ к показателям контрольной группы животных. У животных, получавших дозу хлорида кадмия в 1,5мг/кг м.т., восстановление при коррекции проходило более интенсивно.

Объемная плотность митохондрий в ЭЦ на 21 сутки у животных, получавших кадмий в дозе 1,5мг/кг, почти достигала контрольных значений, отличаясь только на 3%. В то время как, у животных, получавших дозу 3мг/кг м.т., отличие еще было значительное - на 24%. Это доказывает дозозависимость воздействия хлорида кадмия. Таган-сорбент снижал далее уровень объемной плотности митохондрий в обеих группах животных еще на 4%. Восстановительные процессы у животных с дозой кадмия в 1,5мг/кг м.т., протекали более интенсивно. Однако, некоторые показатели ЭЦ, у животных с дозой хлорида кадмия в 3мг/кг м.т., также как в гепатоцитах, на 21 сутки сохраняли изменения и после коррекции. Это говорит о том, что при кадмиевой интоксикации глубина структурных нарушений в исследуемых клетках значительна и для полного восстановления требуется больше времени.

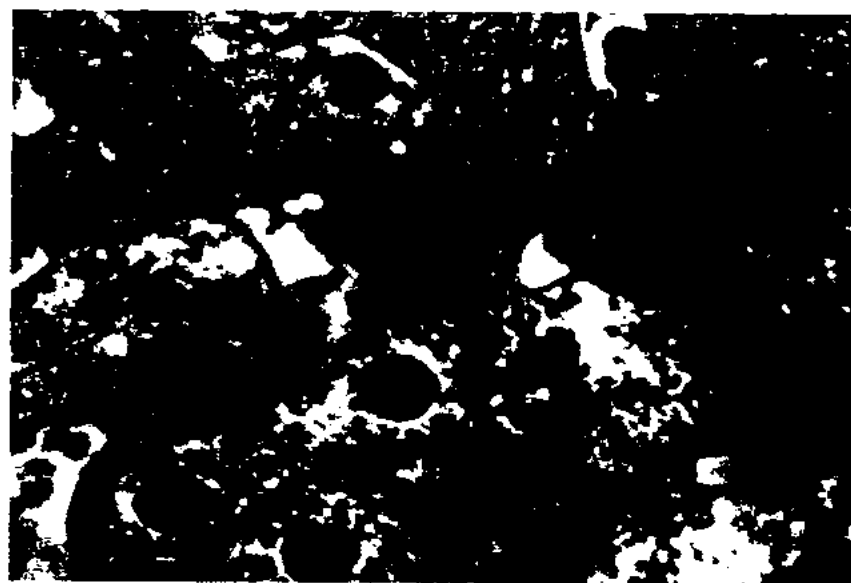
В печеночных макрофагах объемная плотность ГЭР на 21 сутки снижалась, но контрольных значений не достигала и оставалась ниже их на 10% и на 22%, соответственно дозе токсического вещества в 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т. После коррекции указанные показатели снижались в обеих группах животных еще на 10%. Показатели прикрепленных и свободных рибосом, у животных, отравленных дозой хлорида кадмия в 1,5мг/кг, были ниже контрольных значений на 38% и 31%, соответственно. У животных, получавших химикат в дозе 3мг/кг, показатели рибосом были ниже контрольных величин на 45% и 39%. Это свидетельствует о том, что на 21 сутки эксперимента функция синтеза белков полностью не восстанавливается. После коррекции у животных, получавших хлорид кадмия в дозе 1,5мг/кг, число рибосом возрастало еще на 40% и 22%, соответственно вида рибосом. В другой группе животных, получавших токсикант в дозе 3мг/кг м.т., численная плотность рибосом после коррекции возрастала еще на 38% и 17%, соответственно. Морфометрически объемная плотность митохондрий в клетках Купфера на 21 сутки уменьшалась, но была выше контрольных величин еще на 8% и 20%. Это свидетельствует о том, что функция энергообеспечения данных клеток к 21 суткам восстанавливается лишь частично, особенно это выражено у животных, получавших дозу хлорида кадмия в 3мг/кг м.т. Сорбентная терапия снижала, значения объемной плотности митохондрий еще на 7% и 6%. На 21 сутки эксперимента увеличивалась объемная плотность микропиноцитозных везикул клеток





Деструктивные нарушения в гепатоцитах и расширение синусоидов печени.

Рисунок 3 – Структура печени крысы, не получавшей сорбентную терапию, на 1-е сутки, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозе 3мг/кг м.т. Окраска толуидиновым синим. Ув.х 600.



Деструктивные нарушения в гепатоцитах и расширение синусоидов печени.

Рисунок 4 – Структура печени крысы, получавшей таган-сорбент, на 1-е сутки, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозе 3мг/кг м.т. Окраска толуидиновым синим. Ув.х 600.

Это являлось реакцией на некротические нарушения гепатоцитов. Вдоль портальных трактов наблюдали скопления клеток крови, преимущественно лимфоцитов. Отмечался отек периваскулярного пространства сосудов, истончение эндотелиальной выстилки, плазморрагии, извитости сосудов.

Синусоиды печени были расширены, в них наблюдался стаз эритроцитов, лимфоцитов и макрофагов, что суживало просвет синусоидов и нарушало кровоток. Наблюдалось чередование участков расширенных капилляров с ишемически спазмированными, что является свидетельством микроциркуляторных нарушений в печени под воздействием токсиканта. На препаратах отмечалось расширение интерстиция (перисинусоидального пространства Диссе), где наблюдалось скопление электронно-плотного вещества белкового происхождения, клеточного детрита (остатков разрушенных клеток), лимфоцитов, макрофагов. Это нарушало отток первичной лимфы, снижало интенсивность гемато-тканевого обмена, что вызывало в свою очередь ишемическое повреждение гепатоцитов. Все указанное приводило к снижению транспорта лимфы из печени, и как следствие, к развитию несбалансированного фиброза печени. Известно, что продукты распада гепатоцитов активизируют Т-лимфоциты, действующие через лимфокины на макрофаги, которые стимулируют развитие фибропластического процесса. В то же время, происходит и прямая стимуляция макрофагов продуктами окисления мембран разрушающихся клеток. Обращает на себя внимание появление в перисинусоидальном пространстве Диссе, в условиях кадмиевой интоксикации, В-лимфоцитов, трансформирующихся в плазматические клетки. Известно, что взаимодействие макрофагов и лимфоцитов - важный этап иммунного ответа организма. Изучение макрофагов и лимфоидных клеток в условиях антигенной стимуляции выявило, что активность макрофагов влияет на трансформацию лимфоцитов в плазматические клетки [Медуницин Н.В., 1999; Peterson T.C., Renton K.W.,

2006]. Все указанные выше нарушения были более выражены у животных, получавших хлорид кадмия в дозе 3мг/кг м. т. Печень животных, которым после эксперимента добавляли в рацион таган-сорбент, через 1сутки имела почти сходное с описанным выше строение. Это говорит о недостаточности срока воздействия указанного сорбента и соответственно его протективного действия.

Морфометрический анализ препаратов печени выявил, что через 1сутки после кадмиевой интоксикации, объем цитоплазмы возрастал, относительно контрольного значения: на 15% и на 20%, соответственно дозе токсиканта в 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т. Это свидетельствует об отеке печеночных клеток, развивающемся вследствие воздействия токсиканта. Причем отек клеток у животных, получавших дозу химиката в 3мг/кг м.т., был выражен больше. У животных с сорбентной терапией наблюдались аналогичные нарушения. Объемная плотность синусоидов, через 1 сутки после экзотоксикоза, увеличивалась, у животных в 1,6 и в 2,2 раза, соответственно дозе хлорида кадмия в 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т. В то же время, у животных с таган-сорбентом эти значения, по сравнению с данными животных без коррекции, снижались на 10% и 8%.

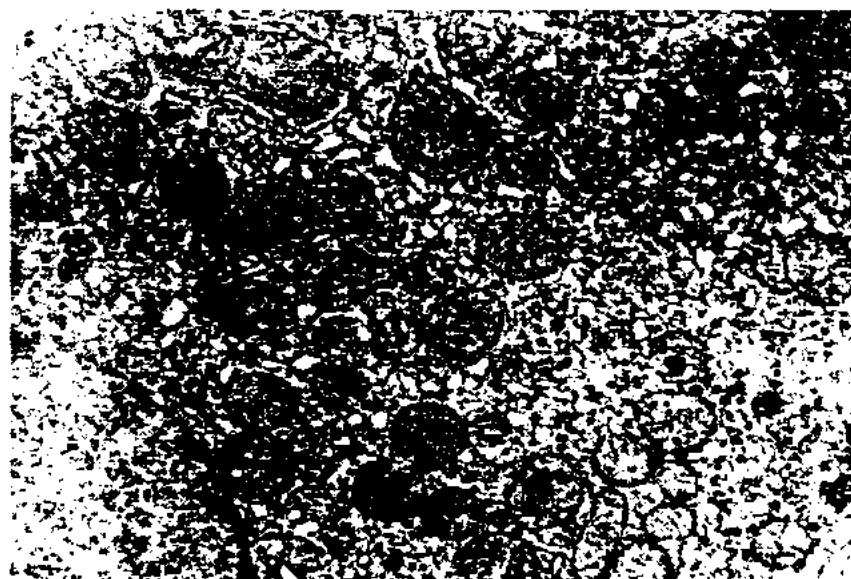
Ультратруктурное исследование гепатоцитов при хроническом воздействии кадмия показало нарушения мембранотропного характера. На препаратах отмечались нарушения со стороны ядерного аппарата клеток, внутриклеточных органелл, межклеточных контактов, конфигурации микроворсинок гепатоцитов, а также желчных капилляров, способствующих развитию микроциркуляторных нарушений. О наблюдаемых в цитоплазме гепатоцитов признаках повреждения аппарата синтеза белков и выработки энергии, свидетельствуют: расширение и фрагментация цистерн ГЭР, в которых появлялись везикулярно расширенные участки, лишенные рибосом; снижение числа прикрепленных и свободных рибосом; набухание митохондрий с редукцией крист (рисунок 5). При сорбентной терапии наблюдается некоторое снижение структурных нарушений (рисунок 6). Отмечалась переменность плотности матрикса митохондрий, что указывает на различие их энергетического состояния, обусловленного интоксикацией, а в целом – о недостаточности энергообеспечения гепатоцитов. Наблюдалась картина «слияния» митохондрий. В этот процесс были вовлечены мембраны ГЭР, образующие структурно ассоциированные с митохондриями мито-ГЭР комплексы. Существует мнение, что эти образования нужны для транспорта специальных белков и, возможно, липидных компонентов из ГЭР в митохондрии [Meyer V.A., Meyer P.A., 1997]. В работах этих авторов установлено, что для синтеза цитохрома P-450 необходимы тесные структурные связи митохондрий и ГЭР. По-видимому, такие ультраструктурные перестройки в паренхиматозных клетках печени связаны с метаболизмом токсиканта в клетках органа - мишени и необходимы для обеспечения окислительного гидроксирования ксенобиотика

монооксигеназной системой печени. Все указанные нарушения в гепатоцитах животных с дозой токсиканта в 3мг/кг м.т. были выражены больше.



Набухание митохондрий и редукция крист, расширение и фрагментация цистерн ГЭР, уменьшение числа рибосом, снижение уровня гликогена в гепатоцитах печени.

Рисунок 5 – Ультраструктурные нарушения в гепатоцитах печени крысы, не получавшей коррекцию сорбентом, на 1сутки, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозе 3мг/кг м.т. Электронограмма. Ув.×10000.



Набухание митохондрий, расширение и фрагментация цистерн ГЭР, уменьшение числа рибосом и уровня гликогена в гепатоцитах печени.

Рисунок 6 – Ультраструктурные нарушения в гепатоцитах печени крысы, получавшей таган-сорбент, на 1сутки, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозе 3мг/кг м.т. Электронограмма. Ув.×10000.

Морфометрический анализ показал, что через 1 сутки, после окончания затравки, у животных объемная плотность ГЭР в гепатоцитах возрастала на 35% и 47%, соответственно дозе токсиканта в 1,5мг/кг и в 3мг/кг м.т. У животных с сорбентной терапией эти значения, относительно данных крыс без коррекции, уменьшались на 10% и 9%. Численная плотность прикрепленных рибосом в гепатоцитах уменьшалась через 1 сутки в 2,4 и в 2,7 раза, соответственно дозе хлорида кадмия в 1,5мг/кг и 3мг/кг м. т. У животных с сорбентом эти значения, относительно данных животных без лечения, возрастали - на 14% и 12% (рисунок 7). Число свободных рибосом, через 1сутки после интоксикации, уменьшалось: в 2,3 и в 2,5 раза (рисунок 8). У крыс, с коррекцией таган-сорбентом, число свободных рибосом, относительно данных у животных без лечения, возрастало: на 12% и 9%. Это свидетельствует о протективном влиянии данного сорбента даже в такой небольшой срок, как одни сутки. Все это указывает на значительное снижение белоксинтетической функции в печеночных клетках при кадмиевой интоксикации и протективную роль таган-сорбента на ультраструктуру гепатоцитов уже в первые сутки, после затравки.

Морфометрически признаки недостаточности энергообеспечения клеток проявлялись увеличением объемной плотности митохондрий: на 12% и 15%, соответственно дозе химиката в 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т.



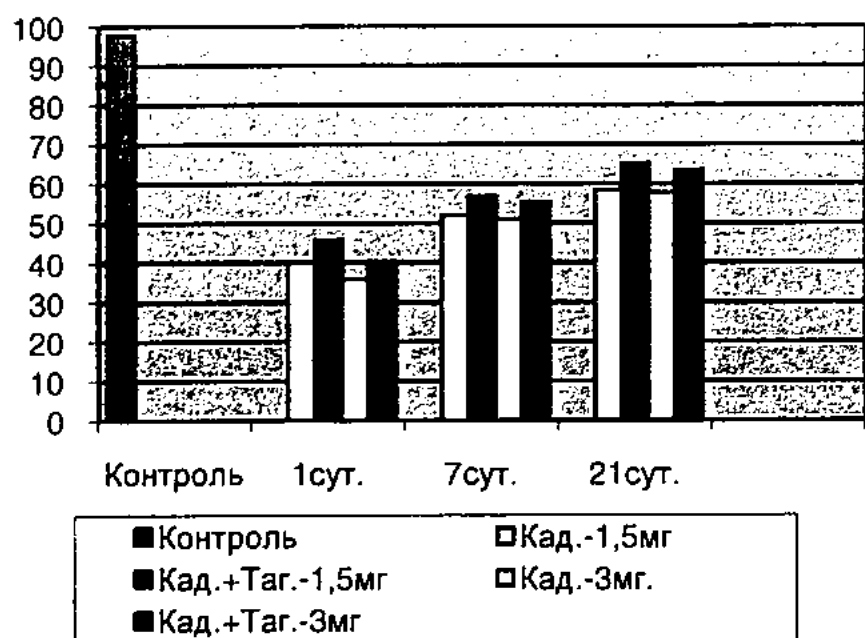


Рисунок 7 –Динамика изменений числа прикрепленных рибосом в гепатоцитах печени крыс, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозах 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т., а также коррекции таган-сорбентом.

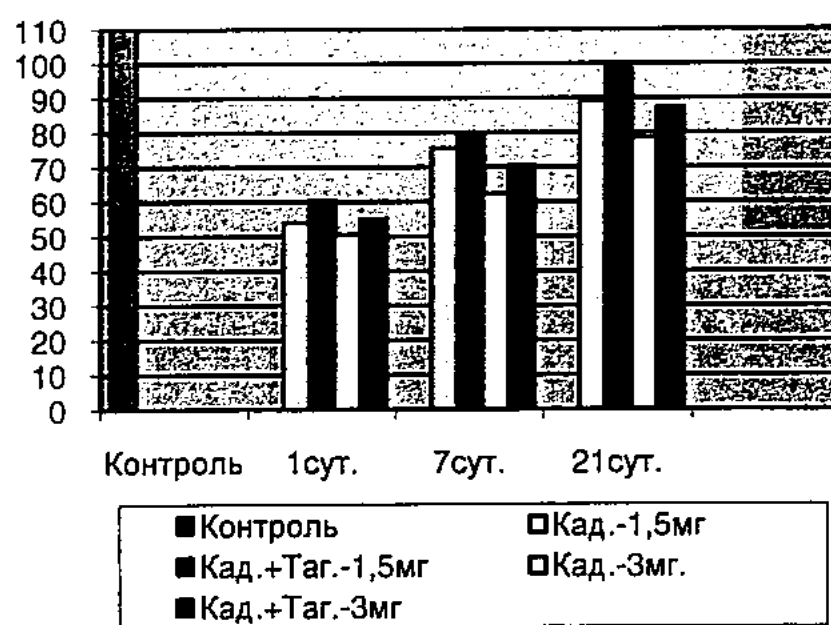


Рисунок 8 –Динамика изменений числа свободных рибосом в гепатоцитах печени крыс, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозах 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т., а также коррекции таган-сорбентом.

У животных с сорбентной терапией эти величины, относительно значений животных без коррекции, снижались: на 6% и 4%. В клетках печени крыс обеих групп отмечалось значительное снижение содержания гликогена: в 1,8 и в 2,1 раза, соответственно дозе хлорида кадмия в 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т. (рисунок 9). Значения объемной плотности гликогена у животных с таган-сорбентом повышались, относительно данных животных без лечения, на 19% и 18%. Через 1сутки, после кадмиевой интоксикации, многократно увеличивалась объемная плотность липидных включений: в 45 и 49 раз, соответственно дозе химиката в 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т. (рисунок 10). В цитоплазме отмечались липидные капли различных размеров, отдельные из которых находились в стадии резорбции. Все это свидетельствует о глубоком нарушении липидного обмена. Таган-сорбент, оказывая протективное воздействие, снижал уровень липидов, относительно данных животных без лечения, на 20% и 6%, соответственно дозе кадмия в 1,5мг/кг и в 3мг/кг м.т. Такое соотношение показателей свидетельствует о том, что при высоких дозах токсиканта коррекция сорбентом протекает медленнее и, что более глубокие нарушения при высоких дозах токсиканта труднее поддаются коррекции. Характерное для действия кадмия повышение содержания липидных включений и, наоборот, уменьшение уровня гликогена, свидетельствует о нарушении соотношения основных энергетических субстратов клетки, при кадмиевой интоксикации. Это указывает на энергетический дисбаланс в печеночной клетке при интоксикации кадмием.

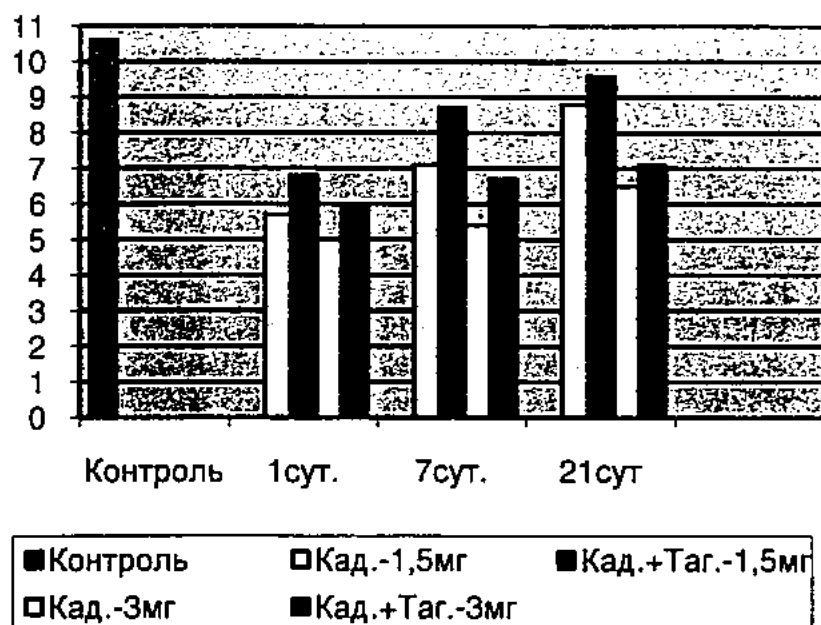


Рисунок 9 - Динамика изменений объемной плотности гликогена в гепатоцитах печени крыс, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозах 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т., а также коррекции таган-сорбентом.

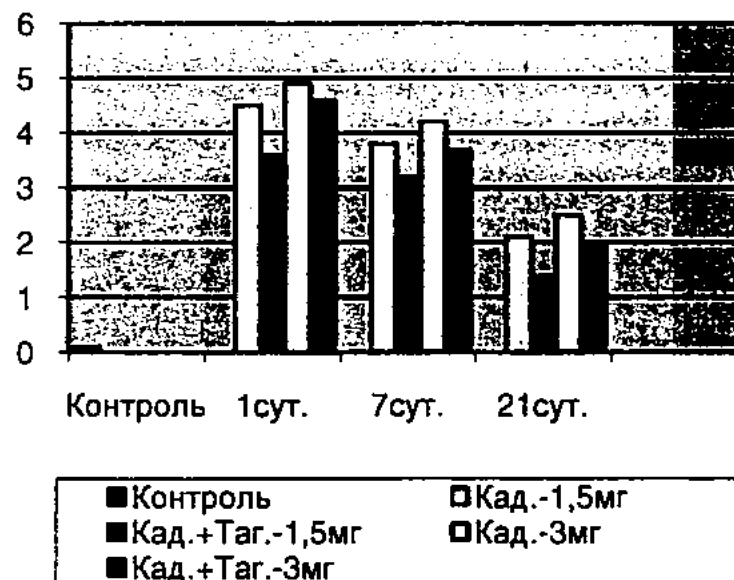
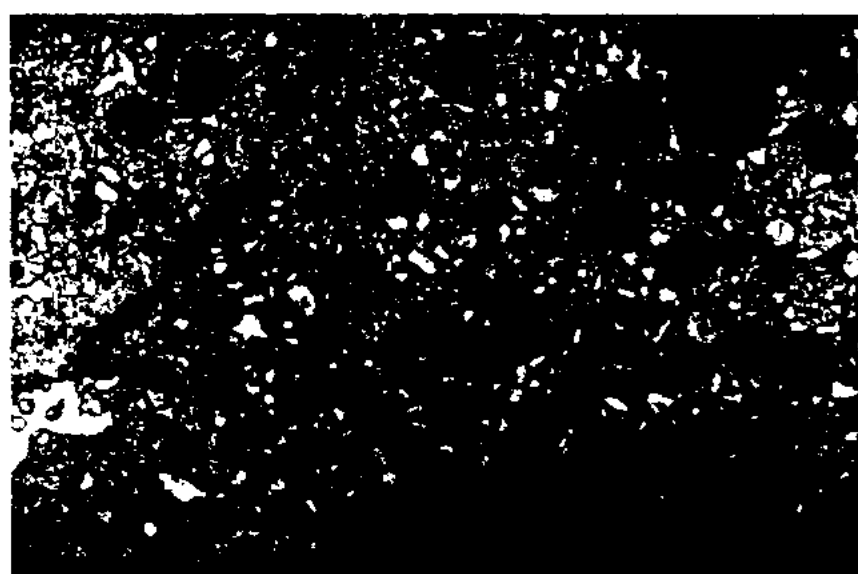


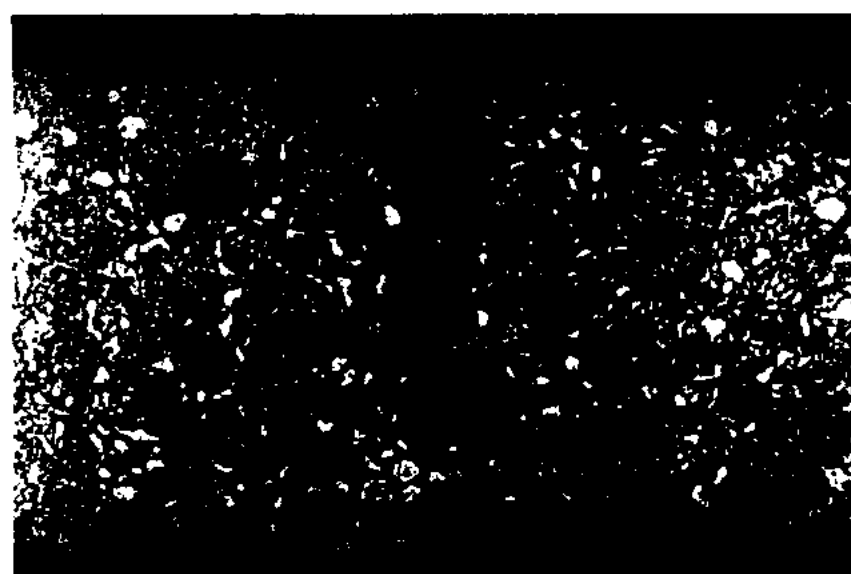
Рисунок 10 - Динамика изменений объемной плотности липидов в гепатоцитах печени крыс, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозах 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т., а также коррекции таган-сорбентом.

Компенсаторные изменения в гепатоцитах, после интоксикации, выражались в гиперплазии комплекса Гольджи, развитии агранулярного эндоплазматического ретикулума (АЭР), возрастании объемной плотности лизосом и пероксисом (рис.11). У животных с коррекцией наблюдались аналогичные явления (рисунок12).



Скопление первичных и вторичных лизосом, пероксисом, каналов АЭР у билиарного полюса гепатоцита печени.

Рисунок 11 - Компенсаторные изменения в гепатоцитах печени крысы, не получавшей сорбентную терапию, на 1-е сутки, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозе 3мг/кг м.т. Электронограмма. Ув.×10000.



Скопление первичных и вторичных лизосом, пероксисом, каналов АЭР и митохондрий в гепатоцитах печени.

Рисунок 12 - Компенсаторные изменения в гепатоцитах печени крысы, получавшей таган-сорбент, на 1-е сутки, после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в дозе 3мг/кг м.т. Электронограмма. Ув.×10000.

Через 1 сутки после интоксикации число лизосом у животных увеличивалось в 2,1 и в 2,3 раза, соответственно дозе хлорида кадмия в 1,5 мг/кг и 3 мг/кг м.т. Это свидетельствует о том, что при интоксикации возрастают, в первую очередь, число вторичных активных лизосом. Такая ситуация способствует активации кислых гидролитических ферментов в лизосомах, осуществляющих процессы внутриклеточного переваривания. По данным некоторых исследователей [Yamazaki K., LaRusso N.F., 1999; Tjelle T.E., Lovdal T., Berg T., 2000], лизосомально-вакуолярный аппарат гепатоцитов, участвующий в процессах эндо-, экзо- и диацитоза, осуществляет связь метаболизма ксенобиотиков с внутренней средой. Этот механизм, считают авторы, запускает процесс реутилизации продуктов обмена в организме. Увеличение в гепатоцитах числа лизосом и пероксисом может быть обусловлено активацией расщепления липидных включений на жирные кислоты, использующихся в клетке в качестве источника энергии, при ее дефиците. Близкое расположение пероксисом к местам резорбции липидов может свидетельствовать об усилении расщепления липидных капель в силу участия этих органоидов в жировом обмене. Длительное воздействие токсиканта вызывает состояние временного энергетического дефицита, возникающего из-за недостатка гликогена, что, вероятно, компенсируется становлением резервного, альтернативного пути энергетического обмена, который и в митохондриях и в пероксисомах, базируется на усилении процессов бета-окисления жирных кислот [Gregory D., Vlahelvic L., Prugh M., Swell L., 1998]. Таким образом, таган-сорбент оказывал через 1 сутки протективное влияние на структурно-функциональную организацию всех структур тканевого микрорайона печени. Но сорбционные свойства препарата не проявлялись в полной мере при небольшом сроке его применения.

Через 7 суток, после затравки, в паренхиме печени животных были видны признаки развития компенсаторных процессов. Но, несмотря на это, структурные изменения сохранялись. Сохранялись отечность гепатоцитов, дистрофические изменения в них, связанные с вакуолизацией цитоплазмы, явления некробиоза и некроза отдельных клеток. У крыс с коррекцией наблюдалось снижение указанных нарушений. Ультраструктурно в гепатоцитах, вследствие развития компенсаторных процессов, наблюдалась тенденция к восстановлению белоксинтезирующей и энергообразующей функций клеток, о чем свидетельствовало уменьшение объемной плотности мембран ГЭР, возрастание числа рибосом, снижение отека в митохондриях. Так, морфометрически объемная плотность ГЭР снижалась, относительно показателей предыдущего срока, на 6% на 9%, соответственно дозе токсиканта в 1,5 мг/кг и 3 мг/кг м.т. У животных с сорбентом объемная плотность ГЭР снижалась еще на 10% и 4%. Это доказывает то, что действие сорбента, при меньшей дозе хлористого кадмия в 1,5 мг/кг м.т., более выражено. Число прикрепленных и свободных рибосом, у животных, получавших дозу хлорида кадмия в 1,5 мг/кг м.т., повышалось, относительно предыдущего срока, на 30% и 40%, соответственно. У животных с коррекцией эти значения возрастали еще

на 9% и 5%. У животных, получавших дозу хлорида кадмия в 3мг/кг м.т., число прикрепленных и свободных рибосом увеличилось через 7 суток на 45% и 23%. После коррекции эти значения далее повышались еще на 6% и 13%. Указанное свидетельствует о том, что глубина нарушений и степень воздействия таган-сорбента зависят от дозы токсиканта. На 7-е сутки отмечалось снижение уровня липидных включений и повышение содержания гликогена, особенно у животных с сорбентом. Катаболические процессы ослабевали, о чем свидетельствует уменьшение объемной плотности лизосом. Глубина изменений в органеллах гепатоцитов зависела от дозы кадмия: при интоксикации дозой химиката в 3мг/кг м.т. наблюдались более глубокие нарушения. Использование таган-сорбента в этот срок способствовало улучшению структурно-функциональной организации печени, снижению глубины указанных выше нарушений. Процессы восстановления были дозозависимы: при меньшей дозе хлористого кадмия в 1,5мг/кг м.т. они происходили более интенсивно. В отдаленные сроки – на 21 день после затравки, в паренхиме печени животных отмечались восстановительные явления, характеризовавшиеся снижением всех морфофункциональных нарушений. Но, несмотря на снижение нарушений под действием компенсаторно-приспособительных механизмов, изменения в некоторых структурах тканевого микрорайона печени сохранялись. В гепатоцитах многие нарушения восстанавливались лишь частично. Так, в клетках печени происходило частичное восстановление белоксинтетической и энергообразующей функций клеток. Число прикрепленных и свободных рибосом оставалось на довольно низком уровне, по сравнению с контрольными показателями. Так, число прикрепленных рибосом на 21 сутки, относительно показателей 7-х суток возрастало, но оставалось еще ниже контрольных значений на 40% и 41%, соответственно дозе хлорида кадмия в 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т. Указанное свидетельствует о недостаточности функции синтеза белков на 21 сутки и говорит о глубоких повреждениях в печени при воздействии солей кадмия. После коррекции таган-сорбентом число прикрепленных рибосом поднималось еще на 12% и 10%. Количество свободных рибосом на 21 сутки эксперимента повышалось, по сравнению с данными 7-х суток, но оставалось ниже исходного уровня на 29% и 37%, соответственно дозе химиката в 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т. После коррекции число свободных рибосом у животных возрастало еще на 10% и 11%. Это свидетельствует о том, что полного восстановления числа рибосом на 21 сутки не происходит, что характеризует глубину нарушений.

Объемная плотность митохондрий, через 21 сутки после отравления, снижалась, но оставалась выше контроля на 4% и 6%, соответственно дозе токсиканта в 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т. Коррекция приближала данные величины к исходным значениям, снижая объемную плотность митохондрий еще на 4% в обеих группах. Показатели липидов на 21 сутки был выше контроля на 20% и 33%. Коррекция сорбентом снижала их еще на 33% и 20%. Объемная плотность гликогена и липидов на 21 сутки не достигала контрольных значений и еще намного отличалась от показателей интактных животных. На 21 сутки уровень



гликогена был ниже контрольных значений на 17% и 39%, соответственно дозе химиката. При сорбентной терапии содержание гликогена возрастало на 9% в обеих группах. Таким образом, 21 дневное использование сорбента оказывало после кадмиевой интоксикации значительное саногенное, протективное влияние на структурно-функциональную организацию тканевого микрорайона печени: гепатоцитов и его органоидов, структуру микроциркуляторного русла и интерстиция, снижая уровень всех указанных выше нарушений. Степень повреждений при интоксикации и процессы восстановления были дозозависимы. При воздействии таган-сорбента, показатели большинства органелл достигали контрольного уровня. Труднее поддавались восстановлению более глубокие нарушения, наблюдающиеся при двойной дозе хлористого кадмия в 3мг/кг м.т.

Полученные результаты подтверждают, что функциональная морфология гепатоцитов определяется состоянием синусоидальных клеток печени (эндотелиоцитов, печеночных макрофагов, липоцитов). Это позволяет рассматривать гепатоциты и синусоидальные клетки как единую кооперативную систему клеток. Численная плотность синусоидальных клеток в тестовой площади у животных после отравления существенно снижалась: на 22% и 32%, соответственно дозе токсиканта 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т. Лечение таган-сорбентом, оказывая протективное воздействие, повышало у животных количество этих клеток на 8% и 17%, соответственно дозе химиката. В эндотелиоцитах (ЭЦ) и в печеночных макрофагах, при экзотоксикозе хлоридом кадмия в дозах 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т., происходили ультраструктурные нарушения мембранотропного характера, которые протекали синхронно с изменениями в гепатоцитах. Эти отклонения приводили, через 1 сутки после интоксикации, к нарушению белоксинтезирующей и энергообразующей функций синусоидальных клеток.

Ультраструктурно в эндотелиоцитах и в клетках Купфера отмечались однонаправленные нарушения в виде везикулярного расширения и фрагментации цистерн ГЭР. Морфометрические исследования показали возрастание объемной плотности ГЭР и снижение числа рибосом, что нарушало процессы синтеза белков. Так, в ЭЦ объемная плотность ГЭР возрастала через 1сутки на 19% - при дозе токсиканта 1,5мг/кг и на 41%- при дозе-3мг/кг м.т. Число прикрепленных рибосом в ЭЦ, при дозе хлористого кадмия 1,5мг/кг, уменьшалось в 2,1 раза, а при дозе химиката 3мг/кг м.т. - в 2,4 раза. При сорбентной терапии число прикрепленных рибосом возрастало на 36% и 30%. Число свободных рибосом также снижалось: 1,9 раза и в 2,2 раза, соответственно дозе кадмия. После коррекции их число повышалось на 6% и 8%. Нарушалась энергообеспеченность эндотелиальных клеток, о чем свидетельствует увеличение объемной плотности митохондрий, изменение плотности матрикса, редукция крист в некоторых из них. Митохондрии компоновались в блоки, мембраны ГЭР тесно прилегали к митохондриям. Объемная плотность митохондрий в ЭЦ через 1сутки возрастала на 16% и на 41%, соответственно дозе кадмия в 1,5мг/кг и 3мг/кг м.т. Это говорит об отеке

митохондрий и нарушении энергообеспечения эндотелиоцитов под действием хлорида кадмия. У животных, отравленных дозой 3 мг/кг м.т., отек был выражен значительно. После коррекции объемная плотность митохондрий снижалась, по сравнению с данными животных без лечения, на 6% и 5%. Наблюдаемое просветление матрикса митохондрий с их вакуолизацией и фрагментация эндоплазматического ретикулума ЭЦ, считают некоторые авторы, сопряжено с нарушением структуры мембран и связанных с этим многочисленных функций и, прежде всего, регуляции обменных процессов через плазмолемму [ Bedossa P., 1999; Волкова Е.С., 2002].

Объемная плотность лизосом в ЭЦ возрастала через 1 сутки на 22% - при дозе химиката 1,5 мг/кг и на 30% - при дозе этого вещества 3 мг/кг м.т.. Коррекция таган-сорбентом приводила к снижению этих показателей на 7% и 3%. Наблюдались признаки снижения эндоцитозной активности ЭК печени. Об этом говорит достоверное снижение объемной плотности микропиноцитозных пузырьков: в 2,1 и в 2,8 раза, соответственно дозе кадмия в 1,5 мг/кг и 3 мг/кг м.т. Указанное свидетельствует о снижении транспортной функции в ЭК, а значит о снижении защитных механизмов в печени при отравлении солями кадмия, особенно в больших дозах. Наблюдалось изменение соотношения базальных и люминальных везикул в пользу последних, что говорит о снижении плотности базальных везикул. В печени, как считают некоторые авторы [Шкурупий В.А., 1989; Автандилов Г.Г., 1990; Шурлыгина А.В., Летягин А.Ю., Труфакин В.А., 1993], очищение крови от антигена происходит в основном эндотелиальными клетками через рецептор-опосредованный эндоцитоз. Снижение пиноцитозной активности эндотелиоцитов синусоидов печени замедляет удаление антигенов из крови. Это способствует дифференцировке Т-клеток в эффекторные клетки Т-хелперы. Вследствие этого возрастает Т-зависимая активация В-лимфоцитов и их дифференцировка в плазматические клетки. Это является, считают авторы, ключевым моментом в иммунно-опосредованном повреждении клеток печени.

Изучение особенностей морфологии клеток Купфера, через 1 сутки после затравки, показало, что для них характерно, прежде всего, увеличение их числа с явлениями гетерофагоцитоза. Наблюдалась картина фагоцитоза частиц гликогена, а порой и эритроцитов из внеклеточных пространств. Для этих клеток характерно наличие длинных псевдоподий, плотно прилежащих к гепатоцитам. Встречались печеночные макрофаги, ультраструктурные особенности которых свидетельствовали о высокой секреторной активности. В отдельных клетках наблюдались признаки дегенерации, проявляющиеся, по-видимому, в силу высокой фагоцитарной активности макрофагальных клеток, вызванные поглощением продуктов некротически измененных печеночных клеток, очищением крови от токсических метаболитов. Наряду с этим встречались клетки, находящиеся в пролиферативном цикле, что подтверждает данные о поддержании популяции клеток Купфера при восстановлении структурного гомеостаза печени, не только за счет подвижного фонда моноцитов крови, но и за счет деления фиксированных клеток [Маянский Д.Н.,

Урсов И.Г., 1997]. Ультраструктура клеток Купфера печени при хроническом воздействии хлористым кадмием соответствовала структуре активно фагоцитирующих клеток, что подтверждают данные морфометрического анализа этих клеток. Так, объемная плотность ГЭР печеночных макрофагов крыс имела тенденцию к возрастанию на 25% и 37%, соответственно дозе хлорида кадмия в 1,5 мг/кг и 3 мг/кг м.т. Использование таган-сорбента уменьшало объемную плотность ГЭР на 9% и 8%. Численная плотность прикрепленных рибосом уменьшалась в 2 и в 2,3 раза, соответственно дозе химиката. Число свободных рибосом также уменьшалось - в 1,7 и в 1,9 раза. Все это свидетельствует о значительном угнетении белоксинтетической функции клеток Купфера при хроническом отравлении хлористым кадмием, особенно у животных с дозой вещества в 3 мг/кг м.т. После коррекции число прикрепленных рибосом возрастало на 12% и на 13%, а число свободных рибосом - 10% и на 9%. Это свидетельствует о благоприятном воздействии данного сорбента на основные функции изучаемых клеток даже в столь непродолжительный промежуток времени. Объемная плотность митохондрий в клетках Купфера через 1 сутки повышалась на 16% и на 24%. Это свидетельствует об отеке митохондрий и возможности затруднения энергообеспечения печеночных макрофагов под влиянием кадмия. Коррекция сорбентом уменьшала эту величину на 6% в обеих группах животных.

В печеночных макрофагах значительно возрастали катаболические процессы путем увеличения объемной плотности вторичных лизосом. Объемная плотность лизосом возрастала в 1,9 и в 2 раза. Под действием таган-сорбента эти показатели лизосом снижались на 15% и 8%. Возрастание объемной плотности лизосомально-вакуолярного аппарата клеток Купфера способствовало усиленному фагоцитозу при интоксикации. Цитоплазма печеночных макрофагов нередко имела пенистый вид, содержала крупные вторичные лизосомы. Полученные данные указывают на значительное участие лизосомально-вакуолярного аппарата указанных клеток в процессах детоксикации хлористого кадмия, что подтверждает концепцию Л.Е. Панина и Н.Н. Маянской [Панин Л.Е., Маянская И.Н., 1987] о возможности объединения гидролитического потенциала лизосом и системы детоксикации ксенобиотиков соматических клеток с еще более мощным потенциалом лизосомальных гидролаз синусоидальных клеток. Особенно это выражено при дозе хлористого кадмия в 3 мг/кг м.т. В рассматриваемых клетках снижалась и транспортная функция, за счет уменьшения числа микровезикул, что свидетельствует о снижении защитных механизмов в печени при отравлении кадмием, особенно в больших дозах. На 1-е сутки объемная плотность микропиноцитозных везикул уменьшалась в 2,1 и в 2,6 раза, соответственно дозе кадмия. Таган-сорбент повышал уровень микровезикул на 27% и 21%. Наблюдалось изменение соотношения базальных и люминальных везикул в пользу последних, что говорит о снижении плотности базальных везикул. У животных, получавших двойную дозу хлористого кадмия в 3 мг/кг м.т. изменения были более глубокими. Выраженного протективного влияния таган-сорбента, из-за