**ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ НАРУШЕНИЙ В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ КАДМИЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Жаксылыкова А.К., Идрисов А, А., Нурмухамбетова Б.Н., Бгатова Н.П.

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,

Институт клинической и экспериментальной лимфологии РАМН,

Алматы, Новосибирск, Казахстан, Россия

**Введение.** В настоящее время загрязнение окружающей среды солями тяжелых металлов приобретает глобальное значение. Они, попадая в организм, загрязняют эндоэкологическую среду, нарушают гомеостаз в организме человека и животных [1,2]. Кадмий относится к наиболее опасным тяжелым металлам. Токсическое воздействие солей кадмия усугубляется его высокой кумулятивной способностью Кадмий сохраняется и накапливается в организме долгие годы. Способность кадмия к долговременной аккумуляции в живых организмах ставит этот элемент, по характеру воздействия на организм человека, вне конкуренции среди металлов-экотоксикантов [3,4]. Особая роль в процессе детоксикации вредных веществ, попадающих в организм, отводится печени, так как именно она обеспечивает связывание и обезвреживание токсических веществ эндогенного и экзогенного происхождения, в том числе и солей кадмия [5,6,7].. Несмотря на многолетние научные исследования в республике о влиянии солей тяжелых металлов на организм, многие вопросы этой большой проблемы остаются нерешенными.

**Материал и методы исследования**. Хронический экзотоксикоз хлористым кадмием создавали на 130 белых крысах-самцах. Животных делили на две группы, которым ежедневно вводили в корм хлористый кадмий из расчета: первой группе - 1,5мг/кг, второй группе- 3мг/кг массы тела, в течение 2,5 мес. Исследование проводили через 1сутки, 7суток, 14 суток и 21 сутки. Изучали полутонкие срезы печени, далее получали ультратонкие срезы, в которых исследовались ультраструктурные нарушения клеток печени. Все данные получены при помощи морфометрических методов исследования.

**Результаты исследования**. Через 1сутки после хронического экзотоксикоза хлористым кадмием в печени крыс наблюдались деструктивные изменения в отдельных клетках. Многие гепатоциты находились в состоянии некробиоза и некроза. В некоторых гепатоцитах ядра пикнотически изменялись, они смещались на периферию, иногда сморщивались или вакуолизировались. Местами клетки были лишены ядер и были представлены гомогенными массами. Все указанные нарушения были у животных второй группы, отравленных дозой хлористого кадмия в 3мг/кг, более выражены. Ультраструктурно в гепатоцитах наблюдались изменения в структурной организации ядерного аппарата клеток, внутриклеточных органелл, межклеточных контактов, пространственной конфигурации микроворсинок обменных полюсов и желчных капилляров, способствующих возникновению микроциркуляторных изменений. В цитоплазме гепатоцитов определялись признаки нарушения функции синтеза белков: в каналах гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГЭР) появлялись расширенные, лишенные рибосом, участки. Так, через 1сутки после интоксикации объемная плотность ГЭР возрастала: у животных первой группы на 26%, а у животных второй группы – на 32%. Через 7суток разница данных с контрольными значениями составляла 21% и 25%, соответственно группе животных; на 21 сутки указанные показатели были выше контрольных значений на 14% и 21%, соответственно дозе хлорида кадмия в 1,5мг/кг и 3мг/кг. Это свидетельствует о развитии на 21 сутки компенсаторно-приспособительных механизмов. В гепатоцитах происходило значительное уменьшение численной плотности рибосом. Так, через 1 сутки после экзотоксикоза численная плотность прикрепленных рибосом уменьшалась более двух раз: на 59%- у животных первой группы и на 63%- у второй группы животных. Число свободных полисомальных рибосом уменьшалось на 57% и на 59%, соответственно. Через 7суток эти показатели отличались от контрольных данных - в обеих группах животных на 47%. Разница в количестве свободных рибосом, при сравнении с данными контрольных животных, равнялась в этот срок 39% и 50%, соответственно группе животных. Даже на 21 сутки число рибосом оставалось довольно низким и не достигало контрольных величин. Так, в этот срок разница числа прикрепленных рибосом, относительно контрольных данных, составляла 44% и 50%, соответственно группе животных. Численная плотность свободных рибосом отличалась от контрольных значений на 37% и 40%. Это является свидетельством того, что нарушение белоксинтетической функции клеток печени, даже на 21 сутки после интоксикации, не восстанавливается. Появлялись признаки недостаточности энергообеспечения клеток, что подтверждалось изменением плотности митохондрий, редукцией и пузырьковидными расширениями крист. Эти изменения развивались на фоне избыточного накопления липидных включений и недостатка гликогена. Через 1сутки в гепатоцитах отмечалось значительное снижение, почти в два раза, содержания гликогена: на 46% и 53%, соответственно дозе токсиканта в 1,5мг/кг и 3мг/кг. На 7-е сутки после интоксикации разница с контрольными величинами равнялась 33% и 49%, соответственно. На 21 сутки эта разница составляла 41% и 49%. Процентное содержание липидов возрастало во много раз. Это говорит о глубоких нарушениях жирового обмена в паренхиматозных клетках печени.

У животных обеих групп в клетках повышалась, более чем в 2 раза, объемная плотность лизосом. Это свидетельствует об активации катаболических процессов в них. Наши данные указывают на прямую связь степени нарушений в клетках с величиной дозы токсиканта. Все морфофункциональные нарушения проявлялись в большей степени и более глубоко при воздействии большей дозой хлористого кадмия (3мг/кг). На 21 сутки после воздействия кадмием, несмотря на то, что названные выше изменения частично восстанавливались, за счет включения компенсаторно-приспособительных механизмов, нарушения еще сохранялись.

В эндотелиальных клетках (ЭК) печени наблюдались явления некроза и фрагментации. Число как прикрепленных, так и свободных рибосом в этих клетках уменьшалось. Ультраструктурно через 1сутки объемная плотность ГЭР в ЭК имела тенденцию к возрастанию. Относительно контрольной величины, объемная плотность ГЭР возрастала в ЭК на 19% - при дозе токсиканта 1,5мг/кг и на 41,5%- при дозе - 3мг/кг. На 7-е сутки объемная плотность ГЭР эндотелиоцитов, по сравнению с данными 1-х суток, несколько снижалась: на 11% - при дозе отравляющего вещества 1,5мг/кг и на 3% - при дозе 3мг/кг. Это можно объяснить развитием процессов компенсации и адаптации. На 21 сутки, несмотря на снижение, параметры объемной плотности ГЭР не достигали контрольных значений и были ниже их еще на 7% и на 19%, соответственно дозе токсического вещества в 1,5мг/кг и 3мг/кг. Это свидетельствует о том, что процессы восстановления изменений дозозависимы и при высокой дозе требуется более длительное время для возврата к исходным данным. Через 1сутки после интоксикации в ЭК значительно, в два раза, снижалась численная плотность прикрепленных рибосом. Так, это значение, при дозе хлористого кадмия 1,5мг/кг, уменьшалось в 2,1 раза, а при дозе химиката 3мг/кг - в 2,4 раза. Это говорит об угнетении функции белоксинтетического аппарата ЭК под влиянием токсиканта, особенно при высоких дозах - в 3мг/кг. Число свободных рибосом также значительно снижалось- более двух раз. При отравлении дозой хлористого кадмия в 1,5мг/кг это значение уменьшалось в 1,9 раза, а при дозе 3мг/кг- в 2,2 раза. На 7-е сутки, по сравнению с данными 1-х суток, число прикрепленных и полисомальных, свободных рибосом в ЭК, при интоксикации дозой хлористого кадмия в 1,5мг/кг повышалась на 14% и на 18%, соответственно виду рибосом. При интоксикации дозой в 3мг/кг возрастание данных параметров было на 15% и 10%, соответственно. На 21-е сутки, несмотря на существенное возрастание, число прикрепленных и свободных рибосом все еще оставалось, по отношению к контрольным значениям, на достаточно низком уровне. Так, их число было ниже контрольных значений у первой группы животных на 37% и 26%, соответственно виду рибосом. У второй группы животных число прикрепленных и свободных рибосом было ниже контрольных величин на 48% и 42%, соответственно. Объемная плотность митохондрий в ЭК через 1сутки под действием хлористого кадмия также возрастала: на 16%, при дозе хлористого кадмия 1,5мг/кг и на 41% - при дозе химиката 3мг/кг. Это говорит об отеке митохондрий и нарушении энергообеспечения эндотелиоцитов под действием хлорида кадмия. Объемная плотность митохондрий в ЭК на 7-е сутки несколько повышалась, по сравнению с данными 1-х суток, на 8% и 12% , соответственно группе животных. Это свидетельствует о сохранении на 7-е сутки эксперимента нарушения выработки энергии в эндотелиоцитах, несмотря на некоторое улучшение, в связи с развитием процессов компенсации. На 21 –е сутки рассматриваемые параметры митохондрий у животных первой группы почти достигали контрольных значений, отличаясь только на 3%. В то время как, у животных второй группы отличие еще было значительное - на 24%. Это доказывает дозозависимость изменений в клетках и говорит о том, что выработка энергии при большой дозе на 21 сутки не восстанавливается. Более высокая доза химиката вызывает более глубокие повреждения эндотелиоцитов, для восстановления которых нужно более длительное время.

Необходимо отметить, что воздействие токсиканта приводит к активации лизосомального аппарата ЭК крыс, по сравнению с контролем. Так, объемная плотность лизосом ЭК возрастала через 1 сутки на 22% , при дозе химиката 1,5мг/кг, и на 30%, при дозе этого вещества 3мг/кг. Объемная плотность лизосом на 7-е сутки, по сравнению с данными 1-х суток, несколько уменьшалась: на 3% и 6%, соответственно дозе хлористого кадмия в 1,5мг/кг и 3мг/кг. Этот показатель на 21-е сутки был все еще значительно выше контрольных показателей: в первой группе животных на 22%, а во второй группе - на 35%. Наряду с этим, наблюдались признаки снижения эндоцитозной активности ЭК печени более, чем в два раза. О чем свидетельствует достоверное снижение через 1сутки объемной плотности микропиноцитозных пузырьков: в 2,1 раза, при дозе исследуемого вещества 1,5мг/кг и в 2,8 раза - при дозе его в 3мг/кг. Указанное свидетельствует о снижении транспортной функции ЭК, а значит о снижении защитных механизмов в печени при отравлении солями кадмия, особенно в больших дозах. На 7-е сутки после интоксикации уровень микропиноцитозных везикул, относительно значений 1-хсуток, частично возрастал: на 18% - в первой группе животных и на 23% - во второй группе. Показатели объемной плотности микровезикул на 21 –е сутки были еще намного ниже контрольных значений: на 34%- при дозе в 1,5мг/кг и на 46%- при дозе токсиканта в 3мг/кг. Это свидетельствует о значительном угнетении транспортной функции ЭК при кадмиевой интоксикации, которая даже на 21 сутки не восстанавливается.

**Заключение**. 1. Под воздействием хлорида кадмия в паренхиматозных и синусоидальных клетках печени происходят синхронные нарушения, мембранотропного характера.

2. При хронической интоксикации хлоридом кадмия в клетках печени нарушаются, в первую очередь, аппараты синтеза белков и выработки энергии, а также развиваются явления энергетического дисбаланса.

3. Морфофункциональные нарушения в клетках печени дозозависимы: при дозе токсиканта 3мг/кг наблюдаются более глубокие изменения, которые труднее восстанавливаются.

**Литература:**

1. Куценко С.А. Основы токсикологии. С.-Пб. : Фолиант -2004.-720с.
2. Шкурупий В.А. Структурный гомеостаз и возможные механизиы его обеспечения в процессе формирования ответной реакции паренхимы печени на повреждение // Бюл. Эксперим. Биол. Мед. -1984. – Т. 97. - Т. 4 - С.498-500.
3. Стежка В.А., Лампека Е.Г.,Дмитруха Н.Н. К механизму материальной кумуляции тяжелых металлов в организме белых крыс // Гиг.труда.-2001.-Вып.32.-С.-219-230.
4. Стежка В.А., Дмитруха Н.Н., Диденко М.Н. и др. Сравнительное исследование токсических эффектов свинца и кадмия на селезенку и спленоциты крыс. // Институт медицины труда., АМН Украины.-Киев-2004.- С.2-9.
5. Bouwens L, De Bleser P, Vanderkerken K, Geerts B, Wisse E. Liver cell heterogeneity: functions of non-parenchymal cells. // Enzyme, 1992, v. 46 (1-3). Р.155-168.
6. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease // Adv. Anat. Embryol. Biol. – 2001.- V. 161. – P.1-15.
7. Yamasaki K., La Russo N.F. The liver and intracellular digestion: How liver cells // Hepatology. 1989. – Vol. 10.- P. 877-886.