

УДК 612.014.484:612.015.3:612.64]:611.36-018.1

© Коллектив авторов, 2012.

РОЛЬ ПРЕНАТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧНОГО СТРЕСУ У ПРОЦЕССАХ КЛІТИННОЇ РЕОРГАНІЗАЦІЇ ПЕЧІНКИ (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Л.Ю. Безпалько¹, О.М. Гаврилюк², О.С. Заячківська¹, М.Р. Гжегоцький¹

¹Кафедра нормальної фізіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

²Кафедра патологічної анатомії з курсом судової медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

ROLE OF METABOLIC STRESS IN PROCESSES OF CELLULAR REORGANIZATION OF LIVER (EXPERIMENTAL RESEARCH)

L. Bezpalko, O. Gavrylyuk, O. Zayachkivska, M. Gzhegotskiy

SUMMARY

The article presents the data regarding the experimental investigation of an influence of the prenatal metabolic stress on liver cellular reorganization and comparative analysis of the histological changes in liver at the terms of different models of premetabolic syndrome.

РОЛЬ ПРЕНАТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТРЕССА В ПРОЦЕССАХ КЛЕТОЧНОЙ РЕОРГАНИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Л.Ю. Безпалько, О.М. Гаврилюк, О.С. Заячковская, М.Р. Гжегоцкий

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты экспериментального исследования влияния пренатального метаболического стресса на гепатоцеллюлярную резистентность и анализ клеточной реорганизации печени в условиях разных моделей преметаболического синдрома.

Ключові слова: пренатальний період, стрес, пренатальне програмування, метаболічного статусу, клітинна реорганізація печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Впродовж останнього десятиріччя увагу дослідників привертає метаболічний синдром, а особливо, його печінкова маніфестація - неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [4]. У Західній Європі частота поширення даної патології серед хворих, яким проводилася біопсія печінки, становить 7-9%. В Україні, за даними Драпкіної О.М., 2008 та Ткача С.М., 2009 у 63% осіб, хворих на цукровий діабет, наявний стеатоз печінки, а при ожирінні – у 93% обстежених, тому ВООЗ називає НАЖХП «невідкладною» проблемою у пацієнтів з надвагою в ХХІ столітті [1, 6]. За даними Michaela C Stanton, 2011 ключову роль у розвитку НАЖХП відіграє ожиріння та ліпотоксичні ефекти жирової тканини, особливо її вісцеральної фракції, клітини якої синтезують велику кількість гормонально-активних медіаторів – адипокінів (адипоцитокінів, ліпокінів) [5, 9]. Ліпокіни, які секретуються метаболічно зміненими адипоцитами, макрофаги що адсорбують окислені ліпіди і системна ендотоксемія мають хронічний прозапальний характер та володіють цитотоксичним ефекторним механізмом, які на молекулярному рівні запускають прозапальні та профіброгенні зміни в печінці та сприяють переходу стеатогепатозу в гепатит [2, 13]. Відомо, що характер обміну речовин та якість метаболічного статусу є генетично обумовленими та успадковується [10], відкрито генетичні маркери, що обумовлюють порушення функціональної активності жирової тканини [11], але остаточно не з'ясовані пренатальні чинники ризику програмування метаболізму,

що володіють властивістю модифікувати фенотип сигнальних каскадів функціонально-метаболічних порушень клітинного обміну [12]. За даними Fernandez, 2006 важливу роль у розвитку метаболічного синдрому відіграють пренатальне програмування метаболічного статусу особи, присутність пренатального стресу та особливості раннього онтогенезу [7].

Проте, на сьогодні відсутні дослідження впливу пренатального програмування метаболічного статусу на гепатоцелюлярну резистентність, порушення якої є вирішальним чинником розвитку НАЖХ. Тому, метою дослідження стало вивчення впливу пренатального метаболічного стресу на розвиток стеатогепатиту та з'ясування особливостей печінкової реорганізації за умов різних моделей преметаболического синдрому.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Серійні модельні експериментальні дослідження проведено відповідно до положень та дозволу університетського комітету з біоетики (№ 4 від 11.04.2011р.) та Міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Гістоморфологічні дослідження печінки оцінювали у нелінійних щурів самців (n=80, масою 180±30 г), нащадків матерів, яким під час вагітності індукували метаболічний стрес за наступними моделями: контрольна група (інтактні тварини); 1 гр. – висококалорійне харчування з домінуванням жирів (до 45% ккал раціону за А. Lintermans

et al., 2009); 2 група – за умов бінарної дії означеного метаболічного впливу на тлі хронічного введення 30% р-ну сахарози з питною водою (за В.В.Козаром та ін., 2009). Для морфологічного дослідження тканина печінки фіксувалась у 10% забуференому розчині формаліну, після чого підлягала рутинній обробці із заключенням матеріалу у парафін та виготовленням зрізів товщиною 4-5 мкм. Основні гістологічні зміни досліджувались при забарвленні гематоксилін-еозинном. Для достовірної оцінки виявлених змін використовувались модифіковані напівкількісні шкали, які дозволяють оцінити ступінь вираженості таких процесів, як пошкодження, судинно-стромальні розлади та клітинна інфільтрація. Відеоаналіз мікропрепаратів печінки виконано з використанням ліцензованої системи відеозапису AVerMedia.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У тварин контрольної групи тканина печінки була звичайної гістологічної будови. У першій групі тварин зміни в печінці були незначного ступеня вираженості. Балково-часточкова будова була переважно збережена. У поодиноких гепатоцитах спостерігались великовакуольні зміни, у більшості – нерівномірний розподіл глікогену. Ознаки набряку інтерстицію були відсутніми, скупчення лейкоцитів визначались лише в поодиноких порталних трактах. При дослідженні препаратів тварин другої групи печінки були виявлені виражені зміни. Балково-часточкова структура частково порушена за рахунок нерівномірно виражених дистрофічних змін гепатоцитів та порушення обміну тканинної рідини. Печінкові клітини – з ознаками набухання, вогнищевими макровезикулярними змінами цитоплазми, нерівномірним нагромадженням глікогену у ядрах та цитоплазмі. Спостерігалась часткова дисконкомплексція балок за рахунок нагромадження тканинної рідини у просторах Діссе та вогнищевих скупчень еритроцитів. У порталних трактах виявлялись набряк та вогнищеві лейкоцитарні інфільтрати.

Таким чином у групі тварин, що зазнали у пренатальний період метаболічного стресу морфологічні ознаки пошкодження та стромально-судинні зміни печінки були більшого ступеня вираженості. Отримані зміни, пояснюються даними деяких досліджень Роч, К. М. et al., 2007 щодо патомеханізмів впливу ожиріння вагітних на метаболічний статус нащадків, в яких виявлено, що надмірне накопичення жиру пов'язане з активацією ПОЛ, окислювальним стресом і гіперпродукцією вільних радикалів [3, 14]. За даними досліджень Radaelli et al., 2009 жировим депо для надлишку НЕЖК у вагітних може також стати плацента, в якій спостерігається інфільтрація нейтрофілами, запалення та гіперпродукція прозапальних адипокінів [15].

ВИСНОВКИ

Пренатальний період - важливий етап формування гепатоцелюлярної резистентності в онтогенезі. Метаболічний стрес у пренатальний період ініціює клітинну реорганізацію печінки, яку потенційно мож-

на вважати підґрунтям для розвитку стеатогепатиту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамс Л.А. Неалкогольний стеатогепатит: фактори ризику і діагностика / Л.А. Адамс, А.Е. Фельдштейн // Здоров'я України. Темат. Номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія». – 2010. - № 4, листопад. – С.35-36.
2. Бабак О.Я. Роль адипокинів в розвитку фіброза печини при неалкогольній жировій хворобі / О.Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. - № 5. – С.5
3. Косыгина А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т.55, № 1. – С. 44-50.
4. Метаболический синдром: полезный термин или клинический инструмент? Доклад комитета экспертов ВООЗ // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. - № 4. – С. 95-104.
5. Особливості метаболічних порушень та зміни маркерів фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу на тлі метаболічного синдрому / О.Я. Бабак, О.В. Колесникова, К.О. Просолєнко, І.В. Щуть // Сучасна гастроентерологія – 2009. - № 5. – С.18-22.
6. Фадеєнко Г.Д. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении неалкогольной жировой болезни печени / Г.Д. Фадеєнко, К.А. Просолєнко, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія – 2009. - № 2. – С.4-10.
7. Фадеєнко Г.Д. Вплив спадкових чинників на стан ліпідного обміну та функцію печінки при неалкогольному стеатогепатозі / Г.Д. Фадеєнко, В.А. Чернов // Журн. АМН України. – 2008. – Т.14, №13. – С.495-504.
8. Хухліна О.С. Клініко-патогенетичні особливості перебігу та прогресування стеатогепатозу та хронічного стеатогепатиту у хворих із синдромом інсулінорезистентності, обґрунтування диференційованого лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: [спец] 14.01.02 «внутрішні хвороби»/ Хухліна О.С. – К., 2006. – 36с.
9. Abiru S., et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. // Liver Int. – 2006. - 26(1). – P. 39-45.
10. Cargols D. Prevalence of maternal obesity in an urban center // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 32. – P. 677-685.
11. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome // Lancet. — 2005. - 365. - 1415-1428.
12. Fernandez-Twinn D.S., Ozanne S.E. Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome // Physiol. Behav. — 2006. — 88. — 234-243.
13. Seung-Kwon HA Inducible nitric oxide distribution in the fatty liver in a mouse with high fat diet-induced obesity / HA Seung-Kwon, CHAE Chanhee // Exp. anim. - 59(5). – 2010. – P.595-604.
14. Sjogren M., et al. The search for putative unifying genetic factors for components of the metabolic syndrome // Diabetologia. - 2008. - 51. - 2242-2251.