

ПАТОМОРФОЗ ОСТРОЙ ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ РАЗНОГО ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА

РАСУЛОВ М.Т., ШАХНАЗАРОВ А.М., ШАХНАЗАРОВ М.А.

PATHOMORPHOSIS OF ACUTE GASTRIC ULCERS WHEN SUBJECTED TO PESTICIDES OF DIFFERENT CHEMICAL COMPOSITION

RASULOV M.T., SHAKHNAZAROV A.M., SHAKHNAZAROV M.A.

Кафедра патологической анатомии (зав.кафедрой – профессор А.М. Шахназаров) ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Махачкала.

С применением морфологических, гистохимических, гистоэнзиматических методов изучены особенности морфогенеза ацетатной язвы желудка у 120 крыс в условиях хронического энтерального введения гексахлорциклогексана, хлорофоса и медного купороса. Впервые установлены структурно-метаболические основы извращения регенерации слизистой оболочки в области язвы в условиях постоянного энтерального воздействия пестицидов разных химических групп и дозовая зависимость хронизации острой язвы желудка.

Ключевые слова: пестициды, гексахлорциклогексан, хлорофос, медный купорос, здоровье человека, желудок, язва желудка.

By means of use of morphological, histochemical, histoenzymatic methods there has been studied features of acetate gastric ulcer morphogenesis of 40 rats under chronic enteral hexachlorocyclohexane, chlorophos and copper sulphate injection. For the first time structural and metabolic basics of distortion of mucous membrane regeneration in ulcer area in continuous enteral toxic factor exposure and dose dependence of acute gastric ulcer chronicity are identified.

Keywords: pesticides, hexachlorocyclohexane, metrifonate, copper sulphate, human health, stomach, stomach ulcer.

Введение. Среди факторов экосистемы, способствующих индуцированию патологии у человека, приоритетное место занимают пестициды, тяжелые металлы, минеральные удобрения и радиационный фон [5, 20, 2, 1, 15, 19, 16].

Хотя в литературе достаточно широко освещены вопросы влияния пестицидов на здоровье населения [17, 18, 11, 9, 3, 6], имеются лишь единичные работы, посвященные изучению особенностей течения соматических болезней и структурно-функциональных изменений желудка

при воздействии экологических факторов [10, 12, 13, 4].

Являясь одним из первых защитных барьеров, ЖКТ препятствует проникновению ядов в организм, концентрирует, детоксицирует и элиминирует их, минуя почки и печень. Длительное влияние пестицидов приводит к срыву компенсаторно-приспособительных процессов и способствует развитию хронических заболеваний органов пищеварения [7].

В имеющейся литературе недостаточно изучены структурно-функциональные, гистохимические и гистоэнзиматические изменения во всех структурах неповрежденной стенки желудка и морфогенез ранее приобретенной патологии желудка, в том числе язвы, в условиях длительного введения медьсодержащих, хлор- и фосфорорганических пестицидов.

Материал и методы исследования. В качестве материала исследования нами было использовано 130 самцов белых беспородных крыс с воспроизведенной по методу Okabe-Pfeiffer [19] ацетатной язвой, из которых 10 были отделены в группу контроля-1. В качестве группы контроля-2 использовались 15 интактных животных, которые содержались в стандартных условиях вивария. Затравку животных начинали спустя 3 дня, к моменту формирования острой язвы. Данные об использовавшихся животных и распределении их по опытным группам приводятся в таблице (табл. 1).

Через 6 мес. от начала опыта производили забой подопытных животных путём декапитации под эфирным наркозом и проводили макро- и микроскопические исследования.

Для изучения брали кусочки тканей желудка из области язвы и отдаленного участка. У контрольных животных кусочки ткани вырезали из адекватных отделов желудка. Срезы тканей, фиксированных в 10% растворе формалина и растворе Карнуа, изучали гистоморфологически посредством окраски гематоксилин-эозином и пикрофуксином по ван Гизону. Наряду с этим, использовался комплекс гистохимических и гистоэнзиматических методик. Определяли активность дегидрогеназ (ДГ): α-глицерофосфата,

Таблица № 1.

Распределение экспериментальных животных по сериям, группам, условиям опыта и дозам пестицидов

I	II	III	IV	V
Серия	Группа	Условия	Доза пестицида (ПДК)	Количество животных
I	100 ПДК	ГХЦГ + ацетатная язва	2 мг/л	10
	50 ПДК	ГХЦГ + ацетатная язва	1 мг/л	10
	10 ПДК	ГХЦГ + ацетатная язва	0,2 мг/л	10
	1 ПДК	ГХЦГ + ацетатная язва	0,02 мг/л	10
	контроль I	Ацетатная язва	-----	10
	контроль II	Интактные	-----	5
II	100 ПДК	Хлорофос + ацетатная язва	5 мг/л	10
	50 ПДК	Хлорофос + ацетатная язва	2,5 мг/л	10
	10 ПДК	Хлорофос + ацетатная язва	0,5 мг/л	10
	1 ПДК	Хлорофос + ацетатная язва	0,05 мг/л	10
	контроль I	Ацетатная язва	-----	10
	контроль II	Интактные	-----	5
III	100 ПДК	$\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ + ацетатная язва	40 мг/л	10
	50 ПДК	$\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ + ацетатная язва	20 мг/л	10
	10 ПДК	$\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ + ацетатная язва	4 мг/л	10
	1 ПДК	$\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ + ацетатная язва	0,4 мг/л	10
	контроль I	Ацетатная язва	-----	10
	контроль II	Интактные	-----	5
Всего животных: 145				

сукцината, лактата и НАД-диафоразы по Нахласу с использованием в качестве акцептора водорода нитросинего тетразолия, щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ, КФ) – методом азосочетания по Берстону. Выявляли также содержание нейтральных и кислых гликозаминогликанов PAS-реакцией по Мак-Манусу (НГАГ) и окраской альциановым синим (КГАГ). Для оценки интенсивности процессов регенерации изучали содержание РНК и ДНК (метод Браше). О состоянии медиаторов симпатической и парасимпатической иннервации судили по активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ, метод Келле-Жеребцова).

Все гистохимические и гистоэнзиматические данные подвергались денситофотометрии продукта реакции с помощью комплекса аппаратно-програмного определения фотометрических параметров биоматериалов «Мекос – Ц1» производства ЗАО «Медицинские компьютерные системы» (г. Москва).

Цель исследования - изучить структурно-метаболические основы извращения регенерации слизистой оболочки в области язвы в условиях длительного энтерального воздействия пестици-

дов разных химических групп и дозовая зависимость хронизации острой язвы желудка

Результаты исследования и их обсуждение. У 90 % животных контрольной группы с экспериментальной ацетатной язвой через 6 мес. наступает неполная регенерация по типу субституции. Частичное восстановление слизистой оболочки происходит путем перестройки желез, прилежащих к язве, активизации метаболических и пролиферативных процессов в грануляционной ткани и наложения с краев язвы новообразованного эпителия. В 60 % случаев развивается спаечный процесс между серозной оболочкой желудка и капсулой печени.

В результате морфологических и гистоэнзиматических исследований, с учётом данных цитофотометрических измерений, установлены некоторые особенности морфогенеза ацетатной язвы желудка при длительном пероральном введении различных доз пестицидов разных химических групп.

При хроническом пероральном введении ГХЦГ в слизистую и мышечную оболочки краевых отделов язв при дозах 1 и 10 ПДК можно было на-

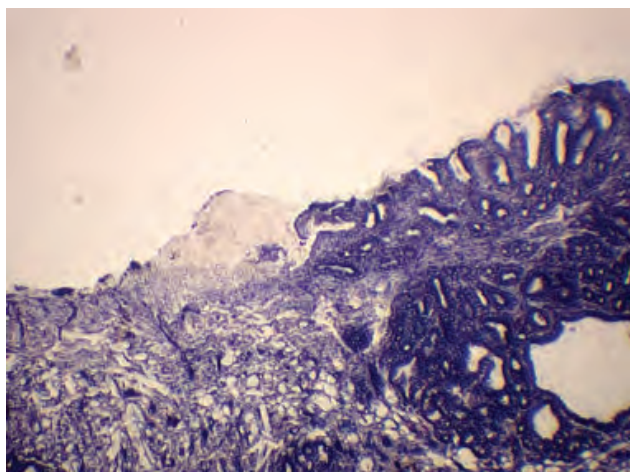
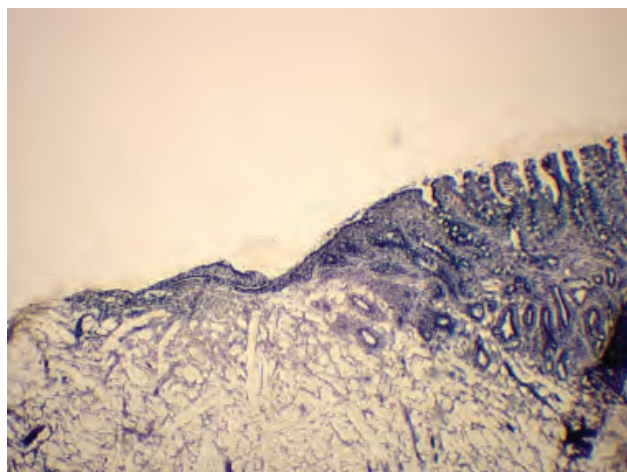
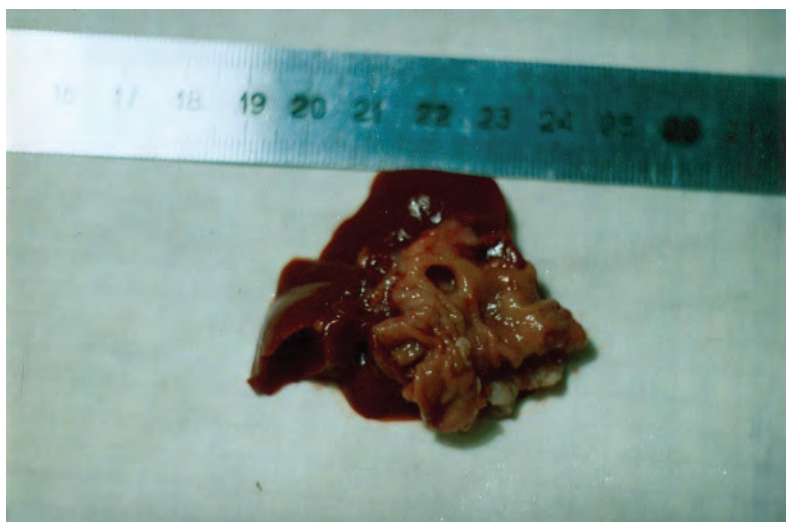
**Рис. 1а.****Рис. 1б.**

Рис 1. а – язва + ГХЦГ в дозе 1 ПДК. Относительно высокая активность ЛДГ в железистых структурах краевых отделов язв; б – язва без затравки (контроль); активность ЛДГ в краевых отделах язв. Реакция на ЛДГ по Нахласу. Ув. 40

**Рис. 2.** Хроническая пенетрирующая в печень язва.

блюдать повышение активности всех изучаемых ферментов (рис. 1) и гистохимических показателей на МПС и РНК. При введении ГХЦГ в дозах от 10 до 50 ПДК закономерно возрастает количество случаев с незажившими язвами желудка (рис. 2). В области дна язв расширяется зона фибриноидного некроза, нарастает воспалительная реакция, а также сопровождается перигастритом, перигепатитом и пенетрацией язвы в печень. В краевых отделах язв в слизистой и мышечной оболочках повышается активность изучаемых ферментов и реакций на МПС и РНК. В дозе 100 ПДК наступает угнетение ДГ, НАД-диафоразы, КФ и продукции МПС и РНК, тогда как в дозе 50 ПДК активность КФ и продукция МПС были повышены.

У животных, получавших раствор хлорофоса

в дозе 10 ПДК, наступает заживление по типу гипогиперрегенерации с угнетением активности всех ДГ и повышением активности КФ и ЩФ (рис. 3) и секреции МПС. Угнетение АХЭ в вегетативных ганглиях наступает в области язвы с дозы 10 ПДК с компенсаторным повышением активности в отдельных ганглиях в пограничных и отдаленных участках стенки желудка. При повышении концентрации препарата до 50 и 100 ПДК наблюдается постепенное подавление активности АХЭ в нейронах ауэрбаховских сплетений, как в области язвы, так и в отдаленных участках стенки желудка, что указывает на общетоксическое действие хлорофоса.

При введении медного купороса животным с ацетатными язвами, в дозе 1 ПДК в области дна незаживших язвенных дефектов заметных отличий

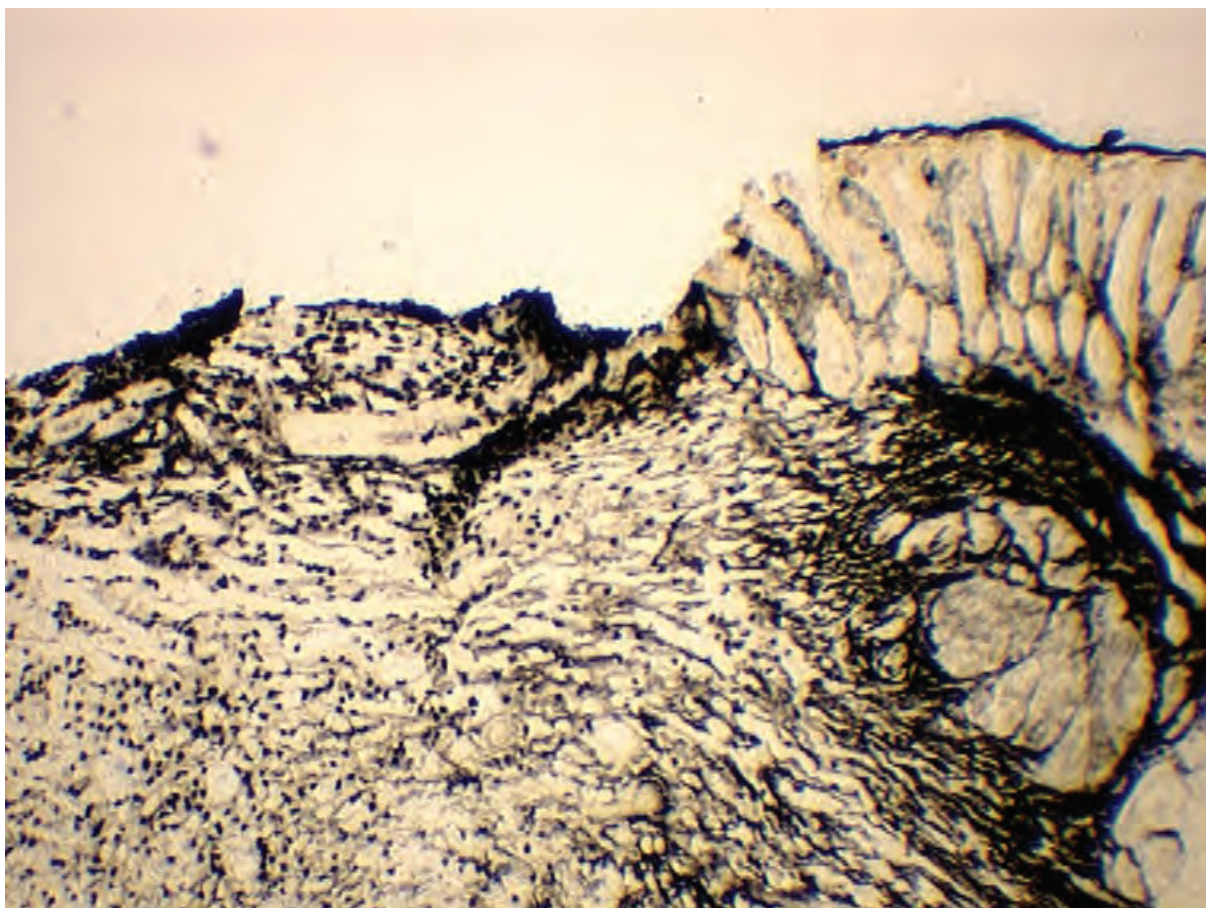


Рис. 3. Язва + хлорофос 50 ПДК. Высокая активность ЩФ в собственной пластинке слизистой в лейкоцитах, лимфоцитах и гистиоцитах в области дна и краев язвы желудка. Реакция азосочетания по Берстону. Ув. 40

от контрольной группы не наблюдается. При дозе 10 ПДК в области дна язвы формируется узкая зона лейкоцитарной инфильтрации и фибриноидного некроза. Подлежащая зона представлена дифференцированной соединительной тканью, о чем говорит слабая реакция на МПС и сниженная активность ЩФ.

В то же время по краям язв слизистой и мышечной оболочках усиливаются компенсаторные процессы в виде повышенной активности ферментов, продукции МПС и РНК. У крыс, получавших пестицид в дозе 50 ПДК, в грануляционной ткани дна язв отсутствует зона капиллярных петель и вертикальных сосудов. При увеличении дозы до 50-100 ПДК в слизистой краевых отделов наступает угнетение активности ДГ и продукции полисахаридов и нуклеопротеидов с повышением активности КФ и ЩФ.

Следовательно, длительное пероральное воздействие фосфо-хлорорганических и медьсодержащих пестицидов в дозах малой интенсивности (до 10 ПДК) усиливает экстрюзию покровно-язвочного эпителия слизистой оболочки желудка,

приводят к метаболическим и дистрофическим изменениям и обуславливают продуктивную реакцию в базальных отделах собственного слоя. При увеличении дозы пестицидов до 50 – 100 ПДК в слизистой оболочке нарастают метаболические и альтеративные изменения покровного и железистого эпителия, развивается вакуольная дистрофия, а также нарушаются метаболические процессы в мышечной оболочке и интрамуральных вегетативных ганглиях; в собственном слое усиливаются лимфо-плазмоцитарно-нейтрофильная инфильтрация.

Воздействие пестицидов в дозах, превышающих 10 ПДК, значительно нарушают метаболизм в паренхиматозных и мезенхимальных структурах в области язвы, поддерживает воспалительный процесс, замедляют и извращают процессы регенерации слизистой желудка, способствует хронизации язвы желудка и развитию осложнений. Заживление язвенных дефектов, наблюдавшихся при затравке низкими дозами пестицидов, сопровождается гипо-, дис-, метаплазией новообразованной слизистой, что создаёт предпосылки для

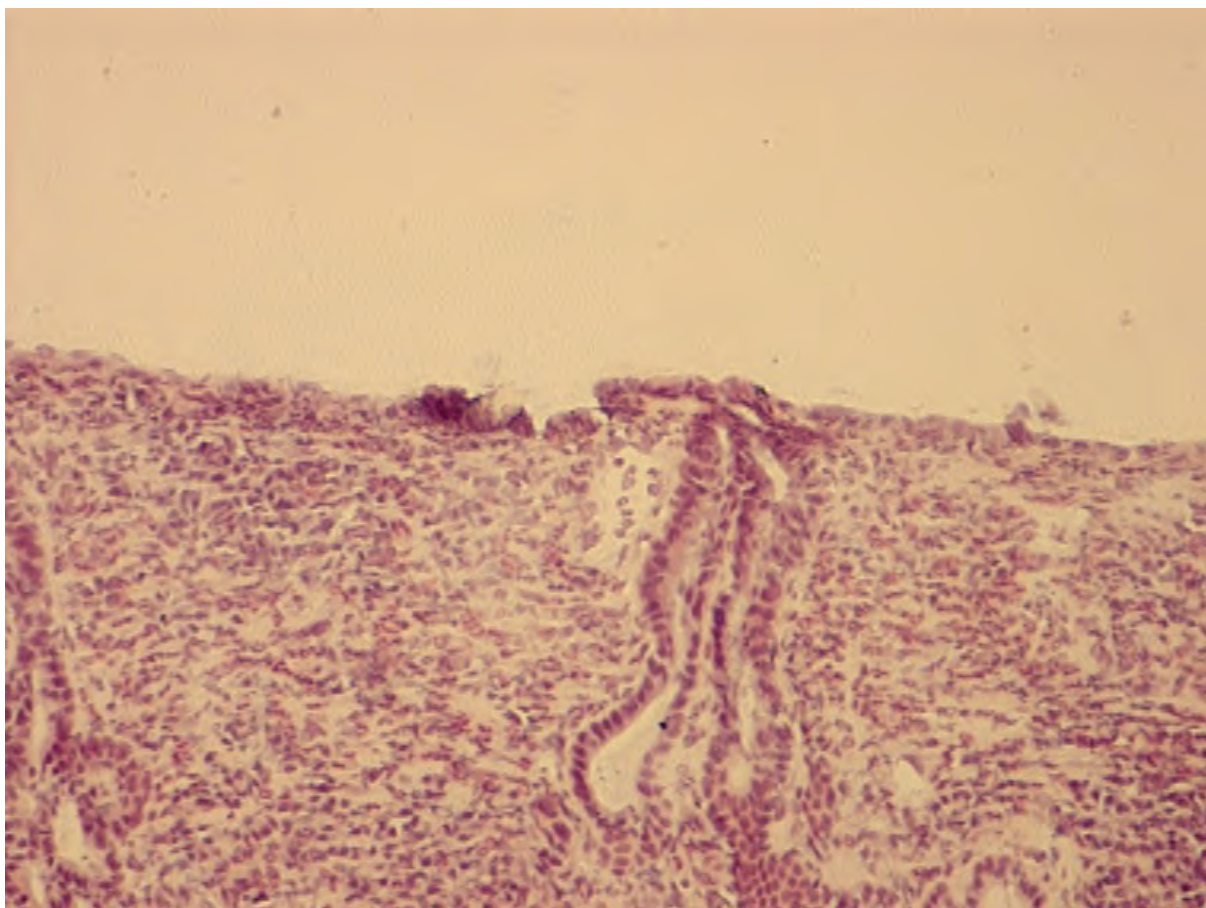


Рис. 4. Язва + $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 10 ПДК. Соучастие билиарного эпителия в регенерации язвы; желчные протоки достигают поверхности дна дефекта при пенетрации язвы в печень. Г.Э. Ув. 100

рецидива язвы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ХОП, ФОП и МСС уже в малых дозах изменяют ферментативную активность в слизистой оболочке желудка. Это в свою очередь объясняется повреждением мембран клеток и их ультраструктур, что приводит к нарушению субклеточного, клеточного и тканевого барьеров, а значит и к снижению резистентности к неблагоприятному воздействию пестицидов и замедлению процессов репаративной регенерации в зоне хронической язвы.

При хроническом воздействии пестицидов заживление язвенного дефекта в желудке пролонгируется, в результате отсутствия защитного струпа, усиления разъедающего воздействия желудочного сока, интенсификации воспаления с освобождением ферментов.

При этом и по истечении 5-6 мес. после формирования язвы в стенке желудка сохраняется ещё продолжительное время грануляционная ткань, которая имеет многослойную структуру: поверхностный нейтрофильно-лимфоцитарно-некротический слой, слой сосудистых петель,

созревающий слой, слой горизонтальных фибробластов и фиброзный слой. Адаптивный воспалительно-репаративный процесс переходит в хронический патологический процесс, т.е. наблюдается картина дисрегенерации с зонами гипо- и гиперрегенерации слизистой оболочки, появляются участки тканевой дисплазии и метаплазии.

Наши исследования показали, что острая ацетатная язва желудка в условиях хронического воздействия пестицидов подвергается патоморфозу и в зависимости от химической природы и дозы ксенобиотика может протекать благоприятно с заживлением или же характеризуется регрессивным течением с пенетрацией в соседние органы.

Результаты изучения метаболических проявлений дисрегенерации позволяют выделить важные общие закономерности. Гистоморфологически и гистоэнзиматически отмечено снижение уровня активности окислительно-восстановительных ферментов с одновременным усилением активности гидролитических ферментов типа КФ, ЩФ, а также пролиферация фибробластов и инфиль-

Таблица 2.

Гистологическая и гистохимическая дифференциация билиарного и железистого эпителия в области дна хронической язвы желудка.

Основные критерии	Эпителий слизистой оболочки желудка	Билиарный эпителий с гетеротопией в области дна язвы
1. Морфологические признаки	а) морфогенетически связан со слизистой оболочкой краевой зоны язвы; б) формирует дискомплексированные полиморфные железисто-микрокистозные структуры с погружением в рубцующуюся грануляционную ткань; в) эпителий имеет однослойный цилиндрический характер с базальным расположением ядер	а) морфогенетически видна взаимосвязь между гиперплазией внутрипеченочных желчных протоков в центральной зоне дна язвы и гетеротопией билиарного эпителия на поверхности; б) эпителий кубический и уплощенный с круглой формой ядер и формирует ровные тубулярные структуры
2. PAS-реакция	Интенсивная в цитоплазме мукоцитов и умеренная на поверхности эпителиального покрова	Отрицательная или очень слабо выражена только на поверхности эпителия
3. Альциановый синий	Интенсивно положительная реакция в мукоцитах, содержимом желез и на поверхности регенерирующего эпителия	Отрицательная реакция
4. СДГ	Умеренная активность	Низкая активность
5. ЛДГ	Высокая активность	Низкая активность
6. НАД-диафораза	Высокая активность	Низкая активность
7. α -ГФДГ	Умеренная активность	Очень слабая активность
8. КФ	Умеренная активность	Низкая активность

трация лимфоцитами.

Депрессия регенерации эпителия и восстановление железистых структур слизистой оболочки обусловлена продолжающейся альтерацией и воспалительной реакцией, под воздействием пестицидов. Формирующаяся грануляционная ткань неполноценная. Она бедна фибробластами, отёчна, инфильтрирована лимфоцитами, нейтрофилами, коллагенолизис поддерживает медиаторы воспаления.

Наблюдались случаи дисрегенерации язвы желудка за счёт билиарного эпителия при пенетрации язвы в печень (рис. 4). Тогда в ткани дна язв обнаруживаются ацинарные и тубулярные структуры. Это, в свою очередь, затрудняло их дифференцировку, гистогенез. Они могут представлять собой железистые структуры с признаками дисплазии и погружного роста или же билиарные структуры, поднимающиеся из прилежащей печеночной ткани. Поэтому с целью их верификации мы предложили таблицу (табл. 2) с указанием отличительных гистохимических и гистоэнзиматических критериев.

Таким образом, наши исследования показали, что острая ацетатная язва желудка в условиях хронического воздействия пестицидов подвергается патоморфозу и в зависимости от химической природы и дозы ксенобиотика может протекать

благоприятно с заживлением или же характеризуется регрессивным течением с пенетрацией в соседние органы.

Несмотря на разнообразие химической структуры исследованных пестицидов, удалось установить общие закономерности морфогенетических нарушений репаративного процесса при язве желудка. Длительное пероральное воздействие пестицидов в дозах превышающих 10 ПДК приводит к перманентным дистрофическим процессам, расстройству кровообращения, изменению микроциркуляции, хроническому воспалению, дефекту регенерации, нарушению коррелятивных взаимоотношений факторов «агрессии» и факторов защиты слизистой оболочки.

Заключение. Анализ результатов исследования длительного перорального действия разных групп пестицидов позволяет заключить, что каждый пестицид имеет наряду с общими проявлениями токсического воздействия, некоторые особенности повреждения структур стенки желудка. Так, хлорофос обладая тропностью к холинэргическим структурам, блокирует АХЭ в мейсснеровских и ауэрбаховских сплетениях, что нарушает деятельность гладкомышечных и железистых структур стенки желудка. ГХЦГ, начиная с доз 10-50 ПДК и выше, способствует расширению зоны фибриноидного некроза, усилению

воспалительной реакции в зоне дна язв, угнетению ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах. При длительном действии медного купороса в дозе 10 ПДК дно язвы представлено созревшей грануляционной тканью, а в дозе 50-100 ПДК наблюдается угнетение репарации язвы.

Сравнительный анализ гистоморфологических, гистоэнзиматических и гистохимических исследований стенки желудка из области незаживших и регенерировавших язв после 6 мес. пероральной затравки различными группами пестицидов в разных дозах позволяет заключить, что наиболее выраженным общетоксическим действием обладает хлорофос, что проявляется в соответствующих альтеративных изменениях и подавлении метаболических процессов в отдалённых от язвы отделах слизистой оболочки желудка. В тоже время при воздействии ГХЦГ более часто наблюдается переход острой язвы желудка в хроническую.

ЛИТЕРАТУРА:

- 1.Александрян А., Бунятян Ю., Сахкалян Э. / Мониторинг некоторых стойких органических загрязнителей в объектах окружающей среды Республики Армении // Тезисы докладов 2го съезда токсикологов России. Москва, 2003 г. С.45-46
- 2.Абдурахманов Ф.М., Кирющенков А.П. / Пестициды и репродуктивное здоровье // Акушерство и гинекология. – 1999, № 4. С. 13 – 15
- 3.Абакарова А.М., Хачиров Дж.Г. / Эколого-гигиенические характеристики детской онкологической заболеваемости в сельской местности Республики Дагестан// Известия ДГПУ, Махачкала, 2011. - № 2. – С. 42-50
- 4.Баранников, В. Д. /Экологическая безопасность сельскохозяйственной продукции: учебное пособие для студентов вузов / В. Д. Баранников, Н. К. Кириллов. - М. КолосС, 2005. – с.350
- 5.Васильев Н.А., Медуница Н.Д. / Экология и заболевания органов дыхания// Российский медицинский журнал. - 1997. - № 1, С. 13 -15
- 6.Зинченко В.А. // «Химическая защита растений» / В.А. Зинченко. - М.:КолосС, 2012. – С. 247
- 7.Кузнецова М.А. // Влияние агрохимикатов на состояние здоровья и формирование нефропатологии у детей сельской местности. Автореф. (к.м.н.). – 1995, С. 13 – 24
- 8.Лопастинский Н.Н. // Морфофункциональные изменения слизистой оболочки желудка под действием некоторых пестицидов. Автореф. (к.м.н.). – 1990, С.7 – 15
- 9.Магомедов М.Г. / Экологические и социально-экономические аспекты эпидемиологии врождённой гипотрофии плода в Республике Дагестан. – 2000, стр.7
- 10.Палванова С.И. // Клиническая характеристика патологии некоторых пищеварительных органов у лиц, работающих с хлор- и фосфорорганическими пестицидами. Автореферат (к.м.н.). - 1990, С. 9-15
- 11.Тарасова И.С., Чернов В.М., Буликин В.М., Селезнёв В.М., Казначеев К.С. / Комплексная оценка состояния здоровья детского населения, постоянно проживающего на радиационно-загрязнённых территориях Красногорского района Брянской области // Педиатрия, - 1999, № 2, С. 99
- 12.Федченко С.Н., Лопастинский Н.Н. / Морфологическое и функциональное состояние железистого эпителия желудка при хлорофосной интоксикации. //Сб. н. тр. Экология промышленного региона Донбасса и реактивность организма. – 1990. - С. 101-104
- 13.Шлепнева Т.А., Назаров Т.А., Турсунов Э.А., Нишонбаева М.А., Шахидаев Т. / Цитофункциональные особенности слизистой оболочки ЖКТ при действии пестицидов // Ж. Морфология. – 1993. - № 9-10. т. 105. - С. 178
- 14.Шкаликов В. А. Защита растений от болезней/ В.А. Шкаликов. – Москва: Изд-во «Колос», 2004. – 404 с.
- 15.Dahamna S, Sekfali N, Walker CH. Biochemical indicators of hepatotoxic effects of pesticides. // Commun. Agric. Appl. Biol. Sci. – 2004. - 69 (4): 821-8.
- 16.Jaga K, Dharmani C. // The epidemiology of pesticide exposure and cancer: A review. //Rev. Environ Health. 2005, Jan-Mar; 20 (1):15-38.
- 17.Kossmann Stefan, Magner Krezel Zofia et al. // Оценка нефротоксического эффекта фосфорорганических пестицидов, основанная на определении активности в моче некоторых ферментов / Prz. lek. – 1997 г. – 54. № 10, стр. 707-711
- 18.Lee W.C., Yang C.C., Deng J.F. // Клиническое развитие острого панкреатита при отравлениях фосфорорганическими соединениями / J. Toxicol. Clin. Toxicol. -1997.-35, № 5, стр
- 19.Okabe S., Pfeiffer C.J. – In: Peptic Ulcer. Philadelphia, 1971, p. 13
- 20.Pagliuca G, Gazzotti T, Zironi E, Sticca P.// Residue analysis of organophosphorus pesticides in animal matrices by dual column capillary gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection.//J. Chromatogr A. 2005 Apr. 15;1071(1-2): 67-70.
- 21.Rodriguez M. Nillia, Lopez Andrade Sotera, Rojas Fabio Arias// Эффекты длительного воздействия фосфорорганических соединений на сельскохозяйственных рабочих // Arch. Hosp. Vargas – 1997.-39, №1-2, стр. 15-27.

Авторская справка:

Расулов Магомед Тайгибович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, адрес: индекс 367029, г. Махачкала, ул.

Энгельса, д. 29, кв. 13, тел. служ. 88722678995, моб. 89882917722, E-mail: magomed.rasulov.74@mail.ru

Шахназаров Абдула Магомедович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, адрес: г. Махачкала, ул. Энгельса 49б, кв. 31, тел. служ. 88722678995,

дом. 88722631834, моб. 89882931834

Шахназаров Махач Абдурашидович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, адрес: г. Махачкала ул. Коркмасова, д. 42, тел. служ. 88722678995, моб. 89882917071, e-mail: Mahach.78@mail.ru