

# Ультраструктура печени при действии малых доз фтора

Гайдаш А.А.<sup>1</sup>, Бабенко О.А.<sup>2</sup>, Баширов Р.С.<sup>3</sup>

## Liver ultrastructure under the action of small fluorine doses

Gaidash A.A., Babenko O.A., Bashirov R.S.

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

<sup>2</sup> Институт медицинской биотехнологии НПП «Вектор», г. Бердск, Новосибирская область

<sup>3</sup> Томский военно-медицинский институт, г. Томск

© Гайдаш А.А., Бабенко О.А., Баширов Р.С.

В эксперименте на лабораторных крысах линии Вистар методом просвечивающей электронной микроскопии печени установлено, что при действии малых доз фтора (0,5 мг фтор-ионов на 1 кг массы тела в течение 1 мес) гепатоциты подвергаются деструкции путем влажного лизиса, а эндотелиоциты — апоптозу. Особым видом деструкции является миграция митохондрий в ядра гепатоцитов с последующим образованием мегааутофагосом и их лизисом. В базальной мембране развивается фиброз и формируются патологические соустья между пространством Диссе и просветом синусоидальных капилляров. Делается вывод о том, что малые дозы фтора, близкие к используемым при коррекции остеопороза, вызывают деструктивные изменения в печени, что делает необходимым проводить мероприятия, направленные на инактивацию фтора.

**Ключевые слова:** гепатоциты, ультраструктура, фтор, апоптоз, остеопороз.

In experiment on laboratory rats Wistars by a method of appearing through electronic microscopy of a liver it is established, that at action of small doses of fluorine (0,5 mg/kg of a fluorine-ions within 1 month) hepatocytis are exposed destructions by damp lyses, and endoteliocytis — apoptosis. A special kind destructions is migration mytochondris in kernels hepatocytis with the subsequent formation megaautohpagosomes and them lyses. In basalition to a membrane develops fibrosis and appear pathological message between space Disse and a gleam of sinusoidal capillaries. The conclusion that small doses of fluorine close to used at osteoporosis correction, cause destructive changes in a liver that does necessary to carry out the actions directed on inactivation of fluorine becomes.

**Key words:** hepatocytis, ultrastructure, fluorine, apoptosis, osteoporosis.

УДК 616.36-092:546.16

Применение препаратов фтора является одним из наиболее эффективных способов коррекции остеопороза, особенно в тех ситуациях, когда остеопения проявляет резистентность к гормональной терапии. Используются дозы в пределах 0,5 мг фтор-ионов на 1 кг массы тела больного, и лечение, как правило, длительное, рассчитанное на годы. При этом существуют данные о токсичности фтора [1—4]. Однако сведений о механизмах повреждающего действия терапевтических доз фтора на ультраструктуру печени в изученной литературе не найдено.

Цель работы — установить особенности структурной организации печени при действии малых доз фтора.

Эксперимент выполнен на половозрелых самцах крыс линии Вистар. Крыс 1-й (контрольной) группы содержали на стандартном рационе. Крысам 2-й группы вводили внутривенно водный раствор фторида натрия в дозе 0,5 мг F-ионов на 1 кг массы тела животного. Продолжительность эксперимента

составила 1 мес. Каждая группа состояла из 5 крыс. Животных содержали и подвергали эвтаназии в соответствии с нормами биоэтики и приказом МЗ СССР № 755 от 10.08.77. Образцы печени брали у крыс, находившихся в состоянии поверхностного эфирного наркоза. Для электронно-микроскопического исследования вырезали блоки объемом до 1 мм<sup>3</sup>, которые фиксировали в охлажденном 4%-м глутаральдегиде, 1%-й осмиевой кислоте и заливали в аралдит. Ультратонкие срезы изучали в электронном микроскопе JEM-100SX (Япония).

В печени крыс, подвергнутых действию фтора, обнаружены обширные участки вакуолизации гепатоцитов, обусловленные расширением эндоплазматического ретикулума в сочетании с его очаговым лизисом (рис. 1). Одновременно наблюдалось уменьшение численной плотности рибосом. В цитоплазме отдельных гепатоцитов имелись мегааутофагосомы.

Значительная часть гепатоцеллюлярных ядер проявляла морфологические признаки апоптоза в виде

пикноза и конденсации хроматина, блеббинга или же, наоборот, полного лизиса хроматина с формированием пузырьковидных форм. Многие ядрышки гепатоцитов имели преимущественно фибриллярное строение и образовали плотные конденсаты с ядерной мембраной. В некоторых ядрах гепатоцитов расширено перинуклеарное пространство, которое заполнено детритом, лизосомами и аутофагосомами. С наружным листком ядерной мембраны плотно контактировали митохондрии, а в местах мембранных дефектов они пенетрировали в просвет перинуклеарного пространства.

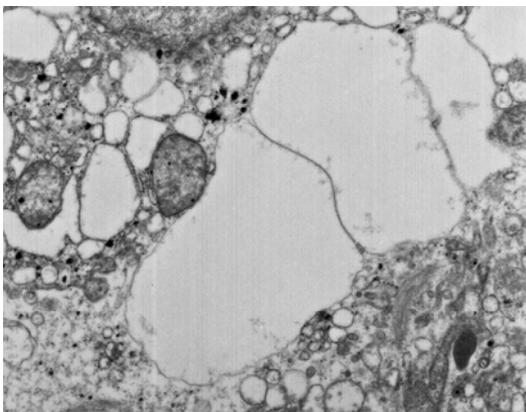


Рис. 1. Трансмиссионная электронная микроскопия печени крысы, подвергнутой действию фторида натрия. Расширение эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Ув. 5 600

ского ретикулума гепатоцитов. Ув. 5 600

Митохондриальный матрикс вакуолизирован, кристы дезорганизованы или же полностью разрушены, многие митохондрии поглощены аутофагосомами.

Контакты между гепатоцитами представлены расширенными щелями, просвет которых заполнен детритом и лизосомами. Значительная часть десмосом, скрепляющих гепатоцеллюлярные межклеточные контакты и в особенности расположенных в зоне терминальных пластинок желчных капилляров, находилась в состоянии лизиса.

В просвете желчных капилляров имелись детрит и миелоноподобные частицы, свидетельствующие о распаде мембранных структур. Билиарные микроворсинки гепатоцитов укорочены, слипшиеся. Микроворсинки, расположенные на синусоидных полюсах гепатоцитов, утолщены, вакуолизированы. Отмечался выраженный секвестр микроворсинок и обломков цитоплазмы гепатоцитов в просвет пространства Дрисе.

Значительная часть эндотелиоцитов синусоидных капилляров находилась в состоянии апоптоза. Электронно-микроскопически такие клетки имели характерный вид: хроматин конденсирован, на месте ядер остаточные тельца, цитоплазма гомогенизирована (рис. 2), содержит вакуоли и, как правило, фрагментирована. В связи с деструкцией эндотелиального барьера между пространством Дрисе и просветом синусоидных капилляров появлялись патологические соустья, в которые проникают эритроциты, детрит и лейкоциты.

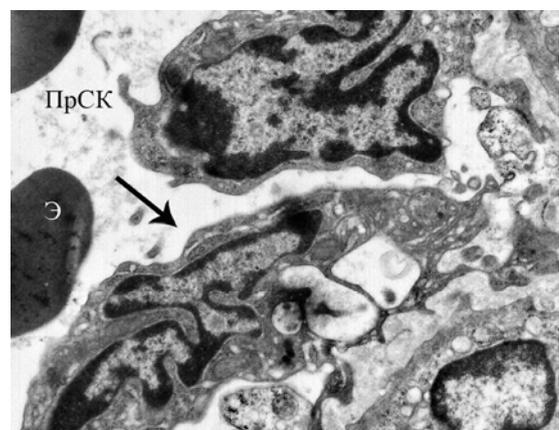


Рис. 2. Трансмиссионная электронная микроскопия печени крысы, подвергнутой действию фторида натрия. Апоптотически изменены эндотелиоцит синусоидного капилляра печени (указан стрелкой). Цитоплазма эндотелиоцита гомогенизирована, содержит крупные вакуоли. Э — эритроцит в просвете капилляра; ПрСК — свободный просвет синусоидного капилляра. Ув. 7 000

Важным компонентом фторной деструкции печени являлось разрастание коллагеновых волокон в пространстве Дрисе и базализация синусоидных капилляров (рис. 3, 4). Возникновение базальной мембраны имеет прерывистый характер и сопровождается очаговой деформацией стенки синусоидных капилляров. Это, в свою очередь, осложнялось турбуленцией потоков крови, так как вблизи таких очагов формировались участки расширения синусоидных капилляров, в просвете которых наблюдалось краевое стояние эритроцитов, их сладжирование, местами с формированием плотных эритроцитарных агглютинатов. В зону деформации стенки капилляров мигрировали клетки Купфера, цитоплазма которых нафарширована частицами фагированного детрита (рис. 5). Поры синусоидных капилляров расширены, значительная их часть забита обломками вылущивающихся гепатоцитов. Просвет некоторых пор был выполнен

цитоплазматическими отростками прилегающих эозинофилов, инъецирующих в пространство Диссе специфические гранулы. На большом протяжении просвета синусоидных капилляров содержался клеточный детрит и в повышенном количестве выявлялись клетки лимфоидно-моноцитарного ряда.

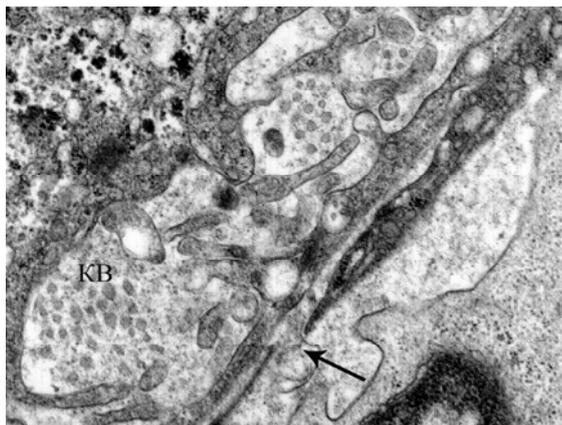


Рис. 3. Трансмиссионная электронная микроскопия печени крысы, подвергнутой действию фторида натрия. Разрастание коллагеновых волокон (КВ) в пространстве Диссе. Стрелка указывает на пору в стенке синусоидного капилляра. Ув. 14 000

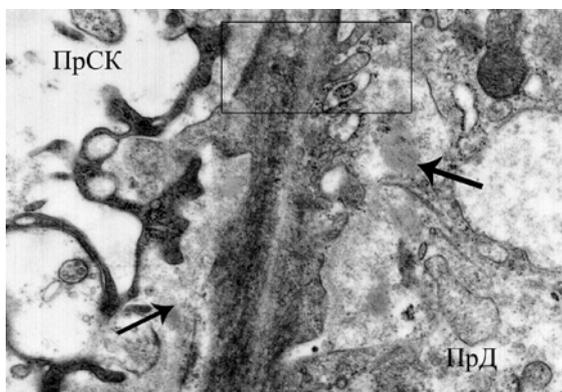


Рис. 4. Трансмиссионная электронная микроскопия печени крысы, подвергнутой действию фторида натрия. Феномен базализации стенки синусоидного капилляра. ПрД — пространство Диссе. Стрелками указаны частицы детрита в пространстве Диссе. ПрСК — просвет синусоидного капилляра. В рамке и по продолжению структуры — базальная мембрана, сформированная в пространстве Диссе. Ув. 10 000

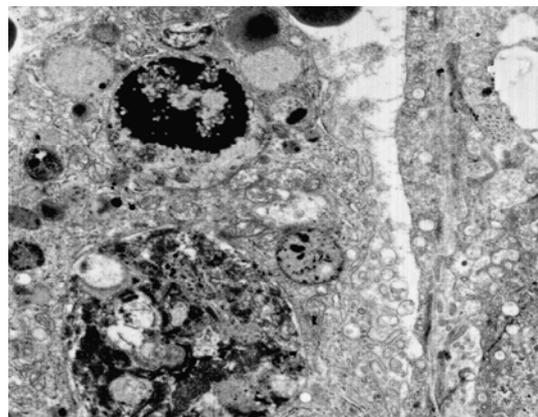


Рис. 5. Трансмиссионная электронная микроскопия печени крысы, подвергнутой действию фторида натрия. Синусоидальный макрофаг (клетка Купфера), активен в состоянии повышенной фагоцитарной активности. Стрелками указаны фагированные частицы в цитоплазме

макрофага. Ув. 4 000

Таким образом, фтор, длительно действующий в малых дозах, усиливает процессы деструкции гепатоцитов путем влажного лизиса и апоптоза эндотелиоцитов. Под его воздействием развивается фиброз пространства Диссе, подвергается базализации стенка и накапливается детрит в просвете синусоидных капилляров, формируются дисциркуляторные микротромбы и повышается аффинитет тканей печени к клеткам иммунного воспаления.

#### Литература

1. Гайдаш А.А., Цуканов В.В. Протекторное влияние цеолитового энтеросорбента в условиях фтористой интоксикации // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. 2002. № 2. С. 28—32.
2. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз: пер. с нем. М.: Медицина, 1995. 304 с.
3. Jowsey J., Riggs B. Effect of concurrent calcium ingestion on intestinal absorption of fluorid // Metabolism. 1978. V. 27. P. 971—974.
4. Franke J. Our experience in the treatment of osteoporosis with relatively low sodium-fluoride doses. Fluorid and bone. Bern Hans. Huber, 1978. P. 256—262.

Поступила в редакцию 16.11.2010 г.

Утверждена к печати 01.04.2011 г.

#### Сведения об авторах

А.А. Гайдаш — д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии и фармтехнологии КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

О.А. Бабенко — науч. сотрудник Института медицинской биотехнологии НПО «Вектор» (г. Бердск) (г. Томск).

## ***Краткие сообщения***

***Р.С. Баширов*** — д-р мед. наук, профессор, полковник медицинской службы, начальник НИЛ боевой патологии ТВМИ (г. Томск).

**Для корреспонденции**

***Гайдаш Александр Александрович***, тел. 8-923-240-6821; e-mail: jack200@ngs.ru