



Динамика изменений микрогемоциркуляции печени при экспериментальном внепеченочном холестазах

К.Х. Ахмедов*, М.А. Эргашев, А. Мелибобоев, Э.Х. Болтаев

*Термезский филиал Ташкентской медицинской академии
Термез, Республика Узбекистан*

Цель: изучить роль микроциркуляторных изменений печени при экспериментальном внепеченочном холестазах.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 48 белых беспородных крысах-самцах смешанной популяции. Крысам воспроизводили внепеченочный холестаз путем перевязки общего желчного протока.

Результаты. У животных с перевязкой общего желчного протока выявлены нарушения в системе периферического кровообращения печени. Изменения проявлялись комплексом внутрисосудистых, сосудистых и паравазальных изменений, нарушением ангиоархитектоники печени, заметным увеличением площади дистрофических поражений паренхимы в виде очагов постгеморрагической организации. Нарушения ангиоархитектоники приняли выраженный характер, что проявилось практическим разрушением строения печеночной паренхимы, увеличением площади «немых» зон, в которых полностью отсутствует кровоток.

Выводы. В результате эксперимента были обнаружены микроциркуляторные изменения печени, связанные с нарушением реологических свойств крови, а в последующем — с действием токсичных метаболитов нарушенного обмена веществ.

Ключевые слова: холестаз, микроциркуляция, ангиоархитектоника

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ахмедов К.Х., Эргашев М.А., Мелибобоев А., Болтаев Э.Х. Динамика изменений микрогемоциркуляции печени при экспериментальном внепеченочном холестазах. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(6):45–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-45-50>.

Hepatic Microhaemocirculation Dynamics in Experimental Extrahepatic Cholestasis

Kamoliddin Kh. Akhmedov*, Mansur A. Ergashev, Akmal N. Meliboboyev, Eshmamat H. Boltayev

*Termez Branch of the Tashkent Medical Academy
Termez, Uzbekistan*

Aim. Investigation of hepatic microhaemocirculation effects in experimental extrahepatic cholestasis.

Materials and Methods. Experiments were carried out with a mixed group of 48 white mongrel male rats. Extrahepatic cholestasis was modelled in rats with via the ligation of common bile duct.

Results. Animals with ligated common bile duct showed abnormalities in peripheral hepatic circulation manifested by a complex of intravascular, vascular and paravascular changes, hepatic angioarchitectonics disturbance, a marked growth of parenchymal dystrophic lesions in the form of post-haemorrhagic foci. The disturbance was pronounced towards a virtual degradation of hepatic parenchyma and the growth of “numb” zones with ceased circulation.

Conclusion. The trials revealed microcirculatory changes in the liver associated with rheological disturbance of blood and, subsequently, the toxic impact of failed metabolism.

Keywords: cholestasis, microcirculation, angioarchitectonics

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Akhmedov K.Kh., Ergashev M.A., Meliboboyev A.N., Boltayev E.H. Hepatic Microhaemocirculation Dynamics in Experimental Extrahepatic Cholestasis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(6):45–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-6-45-50>.

Синдром холестаза является частым проявлением хронических заболеваний печени (ХЗП) любой этиологии: алкогольной, вирусной, медикаментозной, метаболической. В основе формирования холестаза лежит нарушение синтеза, секреции или оттока желчи [1, 2].

Известно, что развивающаяся при холестазе гипертензия в желчных протоках и ахолия вызывают серьезные функциональные и морфологические изменения в печени и ведут к быстрому нарастанию печеночной недостаточности [2–4].

Достижения гепатологии последних десятилетий обогатили клиницистов новыми представлениями об эволюции токсических повреждений печени при холестазе. Печеночный ответ на токсическое влияние включает воспалительную реакцию, фиброгенез и регенерацию, и вследствие аккумуляции внеклеточного матрикса формируется цирроз печени с развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Известно, что микроциркуляторное русло вместе с соединительной тканью первым реагирует на воздействие различных патологических факторов, а эндотелий как основной компонент системы микроциркуляции обеспечивает регуляцию проницаемости сосудов, контроль гемостаза, выполнение транспортных и барьерных функций, модуляцию процессов воспаления, регенерации и метаболизма внеклеточного матрикса.

В этом контексте микроциркуляторные нарушения и измененный эндотелиальный статус относятся к числу патогенетически значимых в условиях токсического поражения печени при холестазе, так как способствуют более тяжелому течению болезни, формированию хронических и затяжных форм заболеваний [5–7].

Именно эти аспекты послужили побудительным мотивом к исследованию состояния и функционирования системы периферического кровообращения при экспериментальном холестазе.

Цель исследования — изучить роль микроциркуляторных изменений печени при экспериментальном внепеченочном холестазе.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 48 белых беспородных крысах-самцах смешанной популяции с исходной массой 180–200 г, содержавшихся в лабораторном рационе в условиях вивария. У 24 крыс воспроизводили внепеченочный холестаз путем перевязки общего желчного протока [8]. Общая летальность в данной группе составила 29,2%. Контролем служили ложнопериоперированные животные (16 крыс), которым проводили только лапаротомию в асептических условиях. В этих группах летальности не наблюдалось. Интактную группу составили 8 крыс. Исследования проводили через 1, 3, 7 и 15 суток после воспроизведения моделей. Выбор сроков исследования связан с развитием существенных морфофункциональных изменений в печени при экспериментальном холестазе [8]. Схема опыта представлена в таблице.

Биомикроскопическое исследование микроциркуляторного русла печени, почек и поджелудочной железы подопытных животных осуществлялось люминесцентным микроскопом «ЛЮМАМ-ИЗ» с использованием контактного объектива 10×0,40 и 25×0,40 [9]. Прижизненная биомикроскопия проводилась под общим тиопенталовым наркозом в дозе 70 мг/кг массы тела животного. Брюшную полость вскрывали круговым разрезом ниже реберной дуги. Наркотизированных животных фиксировали на манипуляционном столике с нагревательным устройством, поддерживающим постоянную температуру тела (37 °C). Для уменьшения печени движениями диафрагмы между печенью и диафрагмой вводили фиксируемое зеркало. Для поддержания влажности исследуемой поверхности органы постоянно орошали физиологическим раствором NaCl 0,9%. Результаты исследования фотографировали.

Результаты и обсуждение

Между желчными капиллярами и синусоидами печеночной паренхимы имеется тесная структурная и функциональная взаимосвязь. Такое взаимодействие позволяет предположить, что нарушение

Таблица. Схема эксперимента внепеченочного холестаза при перевязке общего желчного протока
Table. Modelling of extrahepatic cholestasis via ligation of common bile duct

Группа животных Animal group	Сроки эксперимента, сутки Duration of experiment, days				Всего Total	Летальность, % Mortality, %
	1	3	7	15		
Интактная Intact	2	2	2	2	8	-
Контроль Control	4/4	4/4	4/4	4/4	16/16	
Внепеченочный холестаз Extrahepatic cholestasis	6/5	6/4	6/4	6/4	24/17	29,2

Примечание: в числителе — первоначальное количество животных в группах; в знаменателе — число животных, взятых на исследование с учетом летальности.

Note: numerators are initial numbers of animals; denominators are mortality-corrected numbers.

пассажа, а впоследствии и образование желчи будет сказываться на деятельности сосудов микроциркуляторного русла печени.

При люминесцентной биомикроскопии ткань печени интактных животных представляется зеленовато-голубой, а сосуды имеют темный оттенок. В поле зрения хорошо видны порталные венулы, от которых веером отходят часто ветвящиеся и анастомозирующие между собой синусоиды (рис. 1).

Синусоиды представляют собой гладкостенные трубки в виде цилиндра, скорость кровотока в них сильно варьирует. Так, в синусоидах, расположенных в центре долек, скорость тока крови несколько больше по сравнению с синусоидами, расположенными по периферии долек. Наряду с действующими синусоидами определяется незначительное число нефункционирующих, плазматических синусоидов. Перед впадением синусоидов в центральную собирательную венулу, происходящим под прямым углом или близким к таковому, в большинстве случаев отмечается сужение просвета синусоида. Это указывает на наличие сфинктеров, регулирующих внутриорганное кровообращение [8]. Центральные собирательные печеночные венулы, в свою очередь, как правило, имеют древовидную форму. В случаях, когда в них впадают 2–3 собирательные венулы, имеют форму, близкую к цилиндрической. Стенки всех сосудов микроциркуляторного русла печени имеют четкие, ровные границы. Кровоток в элементах микроциркуляторного русла печени интактных животных носит непрерывный, струйный характер.

В контрольной группе крыс, которым проводилась только лишь лапаротомия, микроциркуляторное русло печени отреагировало незначительным расширением синусоидов и центральных собирательных венул, мелкозернистым характером кровотока, некоторым замедлением ее скорости в них по сравнению с интактной группой животных. Начавшись в первые сутки, к 3-м суткам

изменения несколько усугубились. В дальнейшем — на 7-е и 15-е сутки — картина микроциркуляторного русла печени контрольных животных характеризовалась практически полным восстановлением структурных и гемодинамических параметров (рис. 2), что выражается в восстановлении просвета спазмированных микрососудов, характера и скорости кровотока в них. Выявленные у животных контрольной группы изменения являются результатом лапаротомии и носят, как показали исследования, преходящий характер.

У животных с перевязкой общего желчного протока, в отличие от животных контрольной группы, выявлены существенные изменения в системе периферического кровообращения печени. Изменения проявлялись комплексом внутрисосудистых, сосудистых и паравазальных изменений.

Исход первых суток эксперимента характеризовался бурым оттенком и некоторым уплотнением паренхимы печени. Микроскопически ангиоархитектоника печени в целом сохранена. Имеет место потеря четкости контура сосудов, отдельные сосуды в поле зрения не функционируют, заполнены застойной кровью. Выражены межсинусоидальные анастомозы (рис. 3).

Кровоток в функционирующих сосудах приобрел мелкозернистый, местами прерывистый характер. Вокруг отдельных собирательных венул, особенно у устья впадения синусоидов, имеются петехиальные очаги кровоизлияний, что свидетельствует о повышении проницаемости стенки микрососудов.

К 3-м суткам эксперимента печень резко увеличена в объеме, консистенция ее уплотнена, поверхность бугристая, имеют место также мелкоочечные субкапсулярные кровоизлияния. При биомикроскопии ангиоархитектоника печени нарушена из-за заметного увеличения площади дистрофических изменений паренхимы в виде очагов постгеморрагической организации, обу-

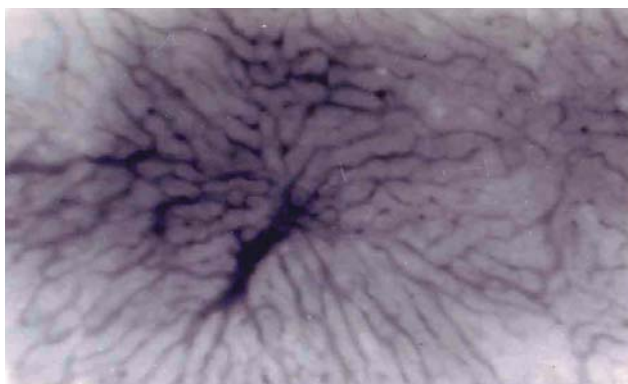


Рис. 1. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлуоресценция интактных животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 1. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, intact animals, magn. $\times 75$



Рис. 2. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлуоресценция контрольных животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 2. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, control animals, magn. $\times 75$

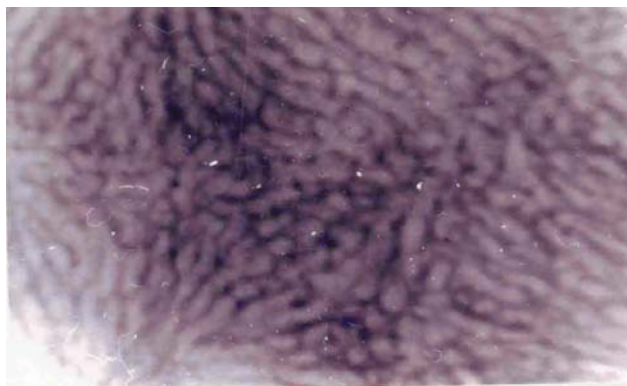


Рис. 3. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция, 1-е сутки после перевязки общего желчного протока животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 3. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, day 1 of common bile duct ligation, magn. $\times 75$

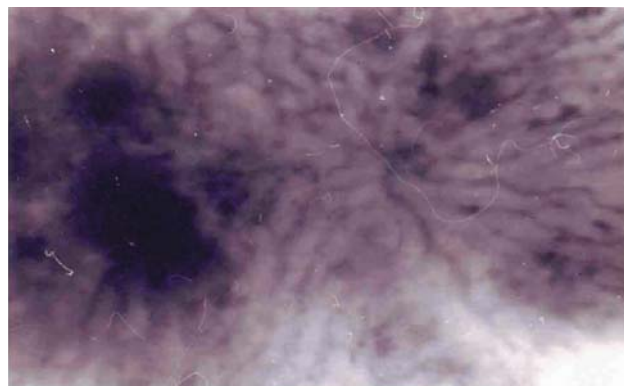


Рис. 4а. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция, 3-е сутки после перевязки общего желчного протока животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 4a. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, day 3 of common bile duct ligation, magn. $\times 75$



Рис. 4б. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция, 3-е сутки после перевязки общего желчного протока животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 4b. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, day 3 of common bile duct ligation, magn. $\times 75$



Рис. 5. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция, 7-е сутки после перевязки общего желчного протока животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 5. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, day 7 of common bile duct ligation, magn. $\times 75$

славливающей дезорганизацию микрососудистого русла, деформирование синусоидов. Границы сосудов размыты, отдельные синусоиды заполнены застойной кровью, резко расширены. Межсинусоидальные анастомозы также расширены за счет застойной крови (рис. 4а).

Отдельные участки паренхимы по характеру перфузии существенно отличаются, что придает микроциркуляторной картине оттенки мозаичности. Так, наблюдается вазоконстрикция и уменьшение числа функционирующих терминальных печеночных венул и синусоидов, различное их кровенаполнение (рис. 4б).

Кровоток прерывистый, крупнозернистый за счет агрегатов, резко замедлен. По мере увеличения длительности холестаза и нарастания

гипертензии в желчных протоках к 7-м суткам расстройства микроциркуляции прогрессировали, что выражалось в развитии так называемой «мускатной» печени. При биомикроскопии нарушения ангиоархитектоники к данному сроку исследований еще более усугубились. Это прежде всего проявилось увеличением степени структурной дезорганизации и дезориентацией элементов микрососудистого русла печеночной паренхимы. Возросла площадь дегенеративных преобразований в печени как за счет роста числа облитерированных и деформированных микрососудов, так и за счет склеротических изменений самой паренхимы (рис. 5). Кровоток в функционирующих микрососудах резко замедлен из-за резко выраженных явлений агрегации и адгезии форменных

элементов крови. Часто встречается маятникообразный характер тока крови.

К заключительному сроку экспериментов — 15-м суткам — структурные и гемодинамические нарушения системы периферического кровообращения печени еще больше усугубились. Нарушения ангиоархитектоники приняли выраженный характер, что проявилось практическим разрушением строения печеночной паренхимы, увеличением площади «немых» зон, в которых полностью отсутствует кровоток (рис. 6). Наряду с единичными функционирующими микрососудами отмечается наличие множества фрагментов микрососудов. Кровоток сохранился лишь в отдельных дольках, в центре которых наблюдаются портальные венулы. Кровоток в этих сосудах прерывистый, часто носит маятникообразный характер.

Таким образом, холестатический синдром приводит к развитию широкого спектра сосудистых, внутрисосудистых и внесосудистых сдвигов в системе периферического кровообращения печени. Как показали проведенные исследования, важным фактором в генезе микрогемодинамических расстройств являются изменения реологических свойств крови, так как нарушения функции форменных элементов определяют высокую степень их адгезии, агрегации с развитием гипервязкости крови.

Выводы

1. Развитие внепеченочного холестаза нарушает системную микроциркуляцию печени, и данные нарушения усугубляются по мере длительности холестаза.

2. Микроциркуляторные изменения в исследуемых органах через 1–7 суток связаны с нарушением реологических свойств крови, а в последующем — с действием токсичных метаболитов нарушенного обмена веществ.

Литература / References

1. Голованова Е.В., Петраков А.В., Носкова К.К. Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени. Эксперимент клинич гастроэнтерол. 2011;2:58–67. [Golovanova E.V., Petrakov A.V., Noskova K.K. Intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2011;2:58–67(In Russ.).]
2. Hennenberg M., Trebicka J., Biecker E., Schepke M., Sauerbruch T., Heller J. Vascular dysfunction in human and rat cirrhosis: role of receptor-desensitizing and calcium-sensitizing proteins. Hepatology. 2007;45(2):495–506. DOI: 10.1002/hep.21502
3. Зафиров В.Б. Клиническое и патогенетическое значение нарушений микроциркуляции и состояния эндотелиальных медиаторов при хронических вирусных заболеваниях печени: автореф. ... дис. канд. мед. наук.

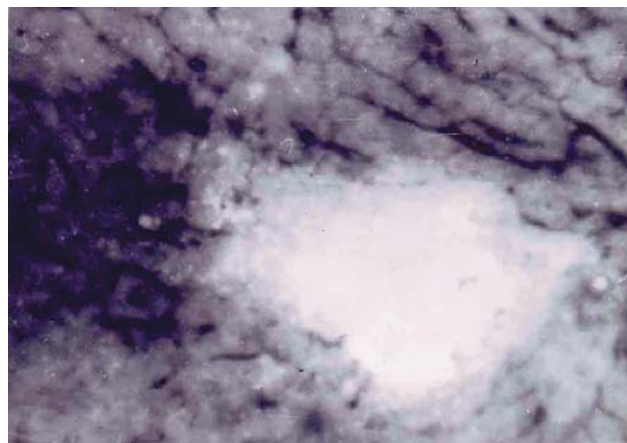


Рис. 6. Биомикроскопия микроциркуляторного русла печени. Аутофлюоресценция, 15-е сутки после перевязки общего желчного протока животных. Увеличение $\times 75$

Fig. 6. Microscopy of hepatic microcirculatory bed. Autofluorescence, day 15 of common bile duct ligation, magn. $\times 75$

- Пятигорск; 2011. [Zafirova V.B. Clinical and pathogenetic significance of microcirculation disorders and endothelial mediators in chronic viral liver diseases. [Cand. Sci. (Med.) dissertation thesis]. Pyatigorsk; 2011 (In Russ.).]
4. Iwakiri Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases; from the patient to the molecule. Hepatology. 2006;43(2, suppl 1):121–31.
5. Зуфаров К.А., Садриддинов А.Ф. Склеротические изменения в печени при экспериментальном холестазе и их обратимость после восстановления оттока желчи. Бюл эксперимент биол мед. 1986;52(7):105–8. [Zufarov K.A., Sadriddinov A.F. Sclerotic liver changes in experimental cholestasis and their reversibility in normalised bile outflow. Experimental Biology and Medicine Bulletin. 1986;52(7):105–8 (In Russ.).]
6. Iwakiri Y., Grisham M., Shah V. Vascular biology and pathobiology of the liver: Report of a single-topic symposium. Hepatology. 2008;47(5):1754–63.
7. Yang Y.Y., Lee K.C., Huang Y.T., Wang Y.W., Hou M.C., Lee F.Y., et al. Effects of N-acetylcysteine administration in hepatic microcirculation of rats with biliary cirrhosis. J Hepatol. 2008;49(1):25–33. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.012
8. Ирискулов Б.У. Нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции внутренних органов при экспериментальном сахарном диабете: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Ташкент, 1993. [Irisuklov B.U. Rheological disturbance of blood and microcirculation of internal organs in experimental diabetes mellitus. [Cand. Sci. (Med.) dissertation thesis]. Tashkent, 1993 (In Russ.).]
9. Шахназарян Н.Г. Оптимизация методов лечения механической желтухи у больных с патологией билиопанкреатодуоденальной зоны: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Ставрополь, 2014. [Shahnazaryan N.G. Therapy optimisation for mechanical icterus in patients with biliopancreatic and duodenal pathology. [Cand. Sci. (Med.) dissertation thesis]. Stavropol, 2014 (In Russ.).]

Сведения об авторах

Ахмедов Камолиддин Хакимович* — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии и патологической физиологии Термезского филиала Ташкентской медицинской академии.
Контактная информация: kamoliddin_hakimovich@mail.ru; 132000, Узбекистан, Сурхандарьинская область, г. Термез, ул. Ислама Каримова, д. 64.

Эргашев Мансур Абдукаримович — ассистент кафедры нормальной физиологии и патологической физиологии Термезского филиала Ташкентской медицинской академии.
Контактная информация: mansurergashov190990@gmail.com; 132000, Узбекистан, Сурхандарьинская область, г. Термез, ул. Ислама Каримова, д. 64.

Мелибобоев Акмал Нематуллаевич — ассистент кафедры нормальной физиологии и патологической физиологии Термезского филиала Ташкентской медицинской академии.
Контактная информация: akmal.meliboboyev@gmail.com; 132000, Узбекистан, Сурхандарьинская область, г. Термез, ул. Ислама Каримова, д. 64.

Эшмамат Хайитович Болтаев — ассистент кафедры нормальной физиологии и патологической физиологии Термезского филиала Ташкентской медицинской академии.
Контактная информация: eboltayev90@gmail.com; 132000, Узбекистан, Сурхандарьинская область, г. Термез, ул. Ислама Каримова, д. 64.

Information about the authors

Kamoliddin H. Akhmedov* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Chair of Normal Physiology and Patology, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy.
Contact information: kamoliddin_hakimovich@mail.ru; 132000, Termez, Surkhandarya Region, Islama Karimova str., 64, Uzbekistan.

Mansur A. Ergashev — Research Assistant, Chair of Normal Physiology and Patology, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy.
Contact information: mansurergashov190990@gmail.com; 132000, Termez, Surkhandarya Region, Islama Karimova str., 64, Uzbekistan.

Akmal N. Meliboboyev — Research Assistant, Chair of Normal Physiology and Patology, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy.
Contact information: akmal.meliboboyev@gmail.com; 132000, Termez, Surkhandarya Region, Islama Karimova str., 64, Uzbekistan.

Eshmamat H. Boltayev — Research Assistant, Chair of Normal Physiology and Patology, Termez Branch of the Tashkent Medical Academy.
Contact information: eboltayev90@gmail.com; 132000, Termez, Surkhandarya Region, Islama Karimova str., 64, Uzbekistan.

Поступила: 11.03.2020 Принята: 18.05.2020 Опубликовано: 25.12.2020
Submitted: 11.03.2020 Accepted: 18.05.2020 Published: 25.12.2020

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author