

ЖОВЧОЕЛІМІНАЦІЙНА ЛАНКА ОТРУЄННЯ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ ПІРОЛІЗИДИНОВИМИ АЛКАЛОЇДАМИ ЖОВТООЗІЛЛЯ ЗВЧАЙНОГО ТА ЧОРНОКОРЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО Й ЇЇ ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Щетинський І.М.

Харківська державна зооветеринарна академія

У патогенезі отруєння великої рогатої худоби піролізидиновими алкалоїдами є ланки елімінації – нефральна, уберальна, термальна та жовчоелімінаційна.

Показано, що однією з головних перерахованих ланок елімінації є жовчоелімінаційна. У великої рогатої худоби, що отруїлася піролізидиновими алкалоїдами, через жовчовидільну систему печінки виділяються піролізидинові метаболіти, їх виділення призводить до розвитку в самій жовчовидільній системі первинного біліарного цирозу або первинного склерозуючого холангіту, а в жовчному міхурі – склерозу стінки та множинного поліпозу.

Отруєння тварин бур'янами, які є здатними виробляти піролізидинові алкалоїди, – це гепарально-ентеральні захворювання з багатьма передгепаральними та постгепаральними патогенетичними ланками, серед останніх розрізняють ланки елімінації [4, 5, 6].

Печінкова патогенетична ланка отруєння піролізидиновими алкалоїдами носить складний характер [1, 2, 5]. У ній перш за все, при всіх, гострому і хронічному варіантах, розвиваються диспроpteїнози, дисліпідози, атрофії та некрози гепатоцитів. Серед них з'являються гепатоцити з дуже великими ядрами (мегакаріогепатоцити), гепатоцити з великою за об'ємом цитоплазмою (мегацитогепатоцити) і гепатоцити з великими ядрами та великою цитоплазмою (мегакаріоцитогепатоцити) [3]. Окрім гепатоцитів, у печінці важкі патології розвиваються в її остові. Ретикулінові волокна, що знаходяться тут, потовщуються, стають підвищено аргірофільними, число самих волокон зростає. Найбільш сильно змінюються ретикулінові волокна навколо внутрішньопечінкових венул і ретикулінові волокна самих стінок венул. Ретикулінові волокна, що знаходяться в товщі венул вростають в їх просвіт і закривають його. У зв'язку з цим отруєння піролізидиновими алкалоїдами у людини було запропоновано називати спочатку «облітеруючий ендоемболіт», потім – «вено-оклюзійна хвороба» печінки [7, 8].

Окрім вищевказаного в печінці спостерігаються: конгестії – розширення та переповнення кров'ю внутрішньопечінкових вен і венул, холестази, як наслідок недостатності виведення жовчі з печінки, пролапси – наявність у синусоїдах гепатоцитів, що з'явилися в результаті печінкової дисконтактації; пеліози – поява в печінці поруч з її синусоїдами заповнених кров'ю порожнин, вважається, що це розширені та переповнені кров'ю синусоїди; фібрози, склерози; вогнищева регенерація.

До позапечінкових патологій у тварин, які отруїлися піролізидиновими алкалоїдами, відносять вогнищеві деструкції легень, що перебігають у поєднанні з проліферацією легневих макрофагів і енцефальні патології у формі набряку-набухання головного мозку та проліферації астроцитів.

Усі інші патології, що спостерігалися у тварин, які отруїлися, є за своєю патофункціональною направленістю типовими елімінаторними патологіями. Це, перш за все, ворітно-печінкова лімфодулярна патологія, патологія відводу деяких піролізидинів з печінки в лімфатичні вузли воріт печінки, це жовчоелімінаційна патологія, як результат виведення трансформованих у печінці піролізидинових алкалоїдів, нефроелімінація – виведення піролізидинів із сечею, уберальна елімінація – вихід піролізидинів з організму з молоком у корів, дермальна – з потом чи з жиром сальних залоз. Менш дослідженою дотепер зі вказаних елімінаторних патологій є жовчна елімінаційна ланка.

З даних, які існують, [8, 9] відомо, що у тварин при отруєнні піролізидиновими алкалоїдами значно збільшувався жовчний міхур: до 10 – 20, а інколи – до 30 разів.

Стінка жовчного міхура спочатку набрякає, через що її рельєф згладжується, а потім, потовщується. Встановлено, що на слизовій оболонці жовчного міхура з'являється велика кількість соскоподібних і листкоподібних поліпів, через що слизова оболонка жовчного міхура має їжакоподібний вигляд. Крім того, неодноразово було звернуто увагу на те, що епітелій жовчних протоків і жовчних ходів у тварин при отруєнні піролізидиновими алкалоїдами інтенсивно проліферує, піддається гіперплазії.

У зв'язку з вищевикладеним з'явився конструкт про те, що в патогенезі жовчної елімінації при отруєннях великої рогатої худоби бур'янами, які продукують піролізидинові алкалоїди, можуть виводитися з печінки не стільки жовч, скільки метаболіти трансформованих піролізидинових алкалоїдів у формі піролу чи сполук, що містять пірольне кільце.

Якщо вищеназваний конструкт буде доведений, буде обґрунтований відповідними даними, тоді можна буде стверджувати, що в патогенезі отруєння тварин піролізидиновими алкалоїдами в печінковій ланці цього захворювання має місце така складова як первинний біліарний цироз, або первинний склерозуючий холангіт [1].

Мета роботи – отримати докази того, що одним зі складових печінкової піролізидинової патології у великої рогатої худоби є або первинний біліарний цироз, або первинний склеротизуючий холангіт.

Задачі дослідження:

1. Отримати інформацію про патології дрібних і великих внутрішньо печінкових жовчних протоків і жовчного міхура у великої рогатої худоби, у якої мало місце отруєння жовтозіллям звичайним і чорнокоренем лікарським.

2. Зареєструвати наявність чи відсутність, за даними поставлених аналітичних якісних реакцій (реактив Єрліха, окис селену, ізатин, HgCl_2) пірольні сполуки у стінці дрібних і великих внутрішньопечінкових жовчних протоків, в їх оточенні й у стінці жовчного міхура в польових випадках отруєння великої худоби жовтозіллям звичайним і чорнокоренем лікарським.

3. Надати дані про активність лужної фосфатази, РНК і ДНК в епітелії дрібних і великих внутрішньопечінкових жовчних протоків, в їх оточенні та в стінці жовчного міхура в польових випадках отруєння великої рогатої худоби жовтозіллям звичайним і чорнокоренем лікарським.

4. Визначити, чи накопичується мідь у гепатоцитах перипортальних зон.

Матеріал і методи дослідження. Фрагменти печінки та жовчного міхура від великої рогатої худоби, у якої в господарствах Білгородського та Валуйського районів Білгородської області Російської Федерації, в господарствах Харківської, Запорізької, Луганської та Полтавської областей України мали місце гострі та хронічні випадки отруєнь жовтозіллям звичайним і чорнокоренем лікарським.

Загальне число досліджених випадків – 2172 голови, з них у – 791 голови отруєння жовтозіллям звичайним (гострий варіант – 285, хронічний варіант – 506), отруєння чорнокоренем лікарським – 1381 голова (гострий випадок – 623, хронічний – 758). Обробка відібраного матеріалу здійснювалась у відповідності до існуючих вимог, використовувались класичні і сучасні гістологічні і гістохімічні методи.

Результати власних досліджень.

У разі гострого отруєння великої рогатої худоби жовтозіллям звичайним з'являються масивні некрози та портовонозні некрози, що протікають у супроводі крупних крововиливів. У масах некрозу та крововиливів гинуть усі без винятку структурні елементи печінки.

У вцілених частках печінки локальні дескомплексації, в окремо розміщених гепатоцитах і в гепатоцитах залишок балок різноманітні морфофункціональні порушення: дисліпідози, диспротеїнози, атрофія та гіпертрофії у поєднанні з рексируванням каріоплазми, в ній з'являють дрібні часточки ДНК, що складаються з її фрагментів і РНК.

У цитоплазмі багатьох вцілених гепатоцитів містяться скупчення міді.

Дрібні внутрішньопечінкові жовчні протоки зруйновані, а великі, що залишилися, – розширені з гіперплазованим епітелієм, у просвітах цих протоків, у товщі їх епітеліального покриття та в полях оточення цих протоків, за даними поставлених аналітичних якісних реакцій, виявляються пірольні з'єднання.

Маси некрозів і крововиливів оточені об'ємними валами вазогенних і тканинних макрофагів.

Епітелій жовчного міхура гіпертрофований, слабо базofilний, розпушений, залози жовчного міхура збільшені в об'ємі, активно секретують, стінка жовчного міхура розволоknена, набрякла, в її товщі виявляються пірольні метаболіти, в окремих місцях має місце проліферація фібробластів.

У разі гострого отруєння чорнокоренем лікарським основна патологія в печінці — некрози, але немасивні і не портовенозні, а портопортальні із загибеллю всіх морфофункціональних одиниць печінки. Поряд зі вказаними некрозами розташовувалися ділянки крововиливу, такі, що кров інфільтрувала як маси некрозу, так і вцілілі поля печінки.

У вцілених полях печінки гепатоцити як вільно розташовані, так і організовані в балки зі світлою цитоплазмою і з незвичним для неї розкиданими по всіх її ділянках грудкуватостями або зернистістю, такими, що містять у своєму складі РНК, мідь і пірольні сполуки.

Каріоплазма ядер гепатоцитів що вціліли без властивої їй оптичної щільності, підвищено прозора, з базofilними дрібними та крупними гранулами, переважно зосередженими в безпосередній близькості біля краю. У цих гранулах є фрагменти РНК і ДНК.

Дрібні жовчні протоки відсутні, визначалася присутність тільки великих, переважно міжчасткових.

Просвіти цих проток помірно розширені, епітелій світлий, з пухирцеподібними ядрами, розташований у декілька рядів, у товщі епітеліального пласта визначалася наявність пірольних сполук.

Навколо жовчних проток постійна клітинна інфільтрація, виявлялося скупчення лімфоцитів, плазмоцитів, епітеліальних клітин, натуральних кілерів й активних фібробластів, тут же визначалася і наявність піролів.

Стінка жовчного міхура набрякла, між волокнами стінки та між пластами її гладких м'язових клітин великі проміжки, багато пірольних сполук, епітеліальний пласт жовчного міхура неспокійний, розпушений, з помітною проліфераційною активністю, базofilний, містив підвищено велику кількість у цитоплазмі РНК, а в ядрах — ДНК, серед його клітин є пірольні сполуки.

Що стосується ретенції жовчі, а на неї вказує, як це прийнято вважати, скупчення лужної фосфатази в полюсах гепатоцитів, що граничить з синусоїдами та жовчними капілярами, то ні у випадку отруєння жовтозіллям звичайним, ні в такому ж випадку отруєння чорнокоренем лікарським таку патологію встановити не вдалося.

Навпаки, все вказувало на те, що у тварин, які отруїлися, мав місце прискорений пасаж по жовчовидільній системі субстратів, що виділяються, а ці субстрати депонуються в жовчному міхурі.

Хронічні випадки отруєнь великої рогатої худоби жовтозіллям і чорнокоренем лікарським теж вказували на те, що у тварин, які отруїлися, немає елементів, що свідчили про внутрішньопечінковий застій жовчі.

Також було встановлено, що навколо жовчних протоків і жовчних судин у разі хронічного перебігу отруєння мають місце склерози, в масі утвореної сполучної тканини знаходяться пірольні сполуки.

Співставлення даних морфологічних, гістохімічних і якісних аналітичних реакцій, використовуваних при виконанні даної роботи, дозволило також визначити, що поліпоутворення і склеротизація стінки жовчного міхура в разі хронічного отруєння великої рогатої худоби пірролізидиновими алкалоїдами жовтозілля звичайного і чорнокореня лікарського розвиваються так, як і в самій печінці.

Через епітеліальне покриття жовчного міхура спочатку в його товщу, а потім і в стінку, що лежить під ним, просочувалися піроли, що екскретувалися печінкою, під їх впливом епітелій слизової оболонки жовчного міхура бурхливо проліферував, а в товщі стінки з'являються лімфоцити, фібробласти, гістіоцити й епітеліодні клітини, в основі стінки жовчного міхура після цього починаються розрости волокон — колаге-

нових і ретикулінових. Цілком можливо, що збагачення стінки колагеном може бути результатом надходження колагену з печінковим екскретом продуцентів колагену та подразнення печінковим екскретом продуцентів колагену – гладеньких м'язових.

Одним з моментів, що вказує на можливість такого варіанту розвитку склерозу або фіброзу, є поява в клітинному інфільтраті серед інших клітин плазмоцитів.

Отже, результати проведених досліджень свідчать про те, що в розвитку характерних для отруєння великої рогатої худоби піролізидиновими алкалоїдами печінкових склерозів і фіброзів одне з центральних місць займає печінково-міхурова жовчна елімінація.

Через жовчовидільну систему печінки й її жовчний міхур елімуються метаболіти алкалоїдів, вони можуть проходити через стінки крупних жовчних протоків і через стінку жовчного міхура.

У результаті першого зі вказаних проходжень розвивається первинний біліарний цироз або первинний склерозуючий холангіт, а в результаті другого – склероз або фіброз стінки жовчного міхура з поліпозом слизової оболонки.

Висновки: 1. Однією з головних ланок патогенезу отруєнь великої рогатої худоби піролізидиновими алкалоїдами жовтозілля звичайного і чорнокореня лікарського є елімінація метаболітів піролізидинів через жовчовивідні протоки та жовчний міхур.

2. Елімінація піролізидинових метаболітів через жовчовивідні протоки печінки призводить до розвитку первинного біліарного цирозу або первинного склерозуючого холангіту, що можуть служити основою для піролізидинового фіброзу та склерозу.

3. Скупчення піролізидинових метаболітів у жовчному міхурі викликає склероз стінки жовчного міхура та появу на його слизовій оболонці множинного поліпозу.

Список літератури

1. Пальцев, М. А. Патологическая анатомия. / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков: учебник в 2-х т. Т. 2. – М.: Медицина, 2001 – 736 с. 2. Подымова, С. Д. Болезни печени. Руководство для врачей / С. Д. Подымова. – М.: Медицина, 1998. – 704 с. 3. Роудер, Джозеф Д. Ветеринарная токсикология / Джозеф Д. Роудер; пер. с англ. М. Степкин. – М.: ООО «АКВАРИУМ БУК», 2003. – С. 416. 4. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: [Практич.рук.]: / Ш. Шерлок, Дж. Дули: пер. с англ.; / под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 846 с. 5. Шетинский, И. М. Морфо-функциональная характеристика вено-окклюзионной болезни крупного рогатого скота / И. М. Шетинский, М. Е. Павлов // Проблемы зооинженерії та ветеринарної медицини: 36. наук. праць ХДЗВА. – Х., 2. 2002. – Т.16. – С. 265-296. 6. IPCS. Pyrrolizidine Alkaloids Health and Safety Guide. Health and Safety. Criteria Guide 26. – WHO: Geneva, 1989. – P. 289. 7. Mattocks, A. R. Chemistry and toxicology of pyrrolizidine alkaloids / A.R. Mattocks – Florida: Academic Press, 1986. – P. 227. 8. Yan, C. C. The relationship between the concentration of the pyrrolizidine alkaloid monocrotaline and the pattern of metabolites released from the isolated live / C. C. Yan, R. J. Huxtable // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1995. – V.1. – P. 1-8. 9. Stegelmeier, B. I., Pyrrolizidine alkaloid plants, metabolism and toxicity / B. I. Stegelmeier, S. M. Colgate, T. K. Schoch et al // J. Nat. Tox. – 1999 – V. 8. – P. 95-116.

THE LINK CHOLE ELIMINATION OF CATTLE POISONING BY THE PYRROLIZIDINE ALKALOIDS OF SENECIO AND CYNOGLOSSUM AND PATHOMORPHOLOGICAL DESCRIPTION.

Shchetynsky I.M.

Kharkiv State Zooveterinary Academy

There are links of elimination in pathogenesis of cattle poisoning by pyrrolizidine alkaloids – kidney, udder, dermal and chole elimination links. It has been shown that one of the main links of elimination is the link chole elimination. At poisoned by pyrrolizidine alkaloids cattle through the chole elimination system of liver pirolizidine metabolits are secreted, their secretion results in the development of primary biliary cirrhosis or primary sclerotic cholangitis, and in gall-bladder – sclerosis of wall and plural poliposis in the chole elimination system.