

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКОЧАСТОТНЫХ АКУСТИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ*

Сайфуллин Р.Ф.¹, Селезнев А.Б.², Гордиенко А.В.¹, Соловьева Т.С.¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

² Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны Российской Федерации

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER WITH A LONG-TERM INFLUENCE OF LOW-FREQUENCY ACOUSTIC FLUCTUATIONS

Sayfullin R.F.¹, Seleznev A.B.², Gordienko A.V.¹, Solovyeva T.S.¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy

² State Scientific-Research Experimental Institute of Military Medicine Russian Ministry of Defense

Сайфуллин Рузиль Фларитович — Капитан медицинской службы, адъюнкт, кафедра госпитальной терапии

Селезнев Алексей Борисович — Полковник медицинской службы, к.м.н., заместитель начальника центра медико-биологической защиты

Гордиенко Александр Волеславович — Полковник медицинской службы запаса, д.м.н., Заведующий кафедрой госпитальной терапии

Соловьева Татьяна Семеновна — Лицо гражданского персонала МО РФ, к.м.н., Доцент кафедры патологической анатомии

Сайфуллин

Рузиль Фларитович

Sayfullin Ruzil F.

+79118307913@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние длительного воздействия низкочастотных акустических колебаний на морфофункциональное состояние печени.

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

Материалы и методы. Эксперименты выполнены на 48 белых крысах-самцах. Три экспериментальные группы животных подвергались ежедневному одночасовому шумовому воздействию в низкочастотном диапазоне с уровнем звукового давления 110 Дб по графику: 5 дней в неделю с двухдневными перерывами в течение 1, 3 и 6 недель. Три контрольные группы содержались в тишине. В плазме крови исследовались аминотрансферазы, гаммаглутамил-транспептидаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий белок. Морфологическое исследование препаратов печени окрашенных гематоксилином и эозином производили под световой микроскопией.

Результаты исследований. Установлено, что длительное воздействие низкочастотных акустических колебаний сопровождалось цитолитическим синдромом и увеличением общих липидов крови, без нарушения белковосинтетической, пигментной функции печени. Активность аминотрансфераз у животных экспериментальных групп на 20–21 % ($p \leq 0.5$) была выше контрольных уже после 1-й недели воздействия НЧАК. Увеличение продолжительности воздействия НЧАК не приводило к усилению цитолитического синдрома: после 6-ти недельного воздействия уровень аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы был выше контрольных на 27 % и 25 % ($p \leq 0.5$). Так же отмечалось изолированное повышение щелочной фосфатазы после 3-й недели воздействия низкочастотных акустических колебаний с относительным приростом до 23 % ($p \leq 0.5$). Морфологические изменения печени носили неспецифический характер и были представлены очаговыми некротическими изменениями и нарушением внутрипеченочной гемодинамики с расширением синусоидального русла и усилением венозного полнокровия.

Заключение. Выполненные исследования свидетельствуют о неспецифическом влиянии низкочастотных акустических колебаний на морфофункциональное состояние печени.

В данной экспериментальной модели, воспроизводящей режим профессиональной деятельности, состояние печени характеризовалось преимущественным развитием цитолитического синдрома и компенсаторными морфологическими сдвигами, не приводящими к тяжелым нарушениям печеночных функций. На основании этого можно предположить, что изменения со стороны печени у лиц, длительно подвергающихся воздействию низкочастотных акустических колебаний в профессиональной деятельности, будут носить субклинический характер.

Ключевые слова: низкочастотные акустические колебания, печень, экспериментальные животные

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 143 (7): 97–100

Summary

Purpose of the study. To study the effect of prolonged exposure to low-frequency acoustic fluctuations on the morphofunctional state of the liver.

Materials and methods. The experiments were performed on 48 white male rats. Three experimental groups of animals were subjected to a daily one-hour noise impact in the low-frequency range with a sound pressure level of 110 dB according

to the schedule: 5 days a week with two-day breaks for 1, 3 and 6 weeks. Three control groups were kept in silence. In the blood plasma, aminotransferase, gamma glutamyltransptedase, alkaline phosphatase, total bilirubin, total protein were studied. Morphological study of liver preparations stained with hematoxylin and eosin was performed under light microscopy.

Results. It was found that prolonged exposure to low-frequency acoustic fluctuations was accompanied by cytolytic syndrome and an increase in total blood lipids, without disturbing the protein-synthetic, pigmentary function of the liver. The activity of aminotransferases in animal experimental groups was 20–21 % ($p \leq 0.5$) higher than the control ones after the first week of exposure to low-frequency acoustic fluctuations. An increase in the duration of the action of LFN did not lead to an increase in the cytolytic syndrome: after a 6-week exposure, the level of alanineaminotransferase and aspartateaminotransferase was higher than the control ones by 27 % and 25 % ($p \leq 0.5$). There was also an isolated increase in alkaline phosphatase after the third week of exposure to low-frequency acoustic fluctuations with a relative increase to 23 % ($p \leq 0.5$). Morphological changes in the liver were nonspecific in nature and were represented by focal necrotic changes and a violation of intrahepatic hemodynamics with an extension of the sinusoidal channel and increased venous plethora.

Conclusion. The performed studies indicate a non-specific effect of low-frequency acoustic fluctuations on the morpho-functional state of the liver. In this experimental model, reproducing the mode of professional activity, the liver state was characterized by the predominant development of cytolytic syndrome and compensatory morphological shifts, which do not lead to severe violations of liver functions. On the basis of this, it can be assumed that changes in the liver in persons who have been exposed to low-frequency acoustic fluctuations for a long time in professional activity will be subclinical.

Key words: low-frequency acoustic fluctuations, liver, experimental animals

Ekspperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 143 (7): 97–100

Введение

Акустический шум один из неблагоприятных профессиональных факторов широко распространенных как в условиях деятельности гражданских специалистов, так и в среде военнослужащих, длительно контактирующих с источниками шума (артиллеристы, моряки, летчики) [4, 6]. В настоящее время сформировалась концепция экстраауральных (соматических) эффектов как неспецифических проявлений воздействия шума [1]. При этом соматические проявления и увеличение риска профессиональной заболеваемости со стороны различных органов и систем у лиц, длительно подвергающихся воздействию шума, преимущественно связано с воздействием низкочастотных акустических колебаний (НЧАК) [4].

Однако влияние НЧАК (акустические колебания с частотой в диапазоне 20–400 Гц) на систему органов пищеварения изучено не достаточно. Печень является органом состояние которого обеспечивает не только нормальное функционирование пищеварительной системы, но и влияет на функцию сердечно-сосудистой, нервной системы. Поэтому изучение влияния неблагоприятного воздействия акустических факторов неионизирующей природы, в частности НЧАК, является важным для понимания характера и степени тяжести изменений возникающих в печени. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния длительного воздействия НЧАК с уровнем звукового давления 110 Дб на морфофункциональное состояние печени.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на 48 белых беспородных самцах крыс, массой от 210 до 250 г., полученных из питомника Российской академии медицинских наук «Рапполово» (пос. Рапполово Ленинградской обл.). До постановки экспериментов животных содержали в условиях вивария по 8 особей в одной клетке. Кормление животных осуществлялось по стандартному рациону питания 1 раз в сутки с 10.00 до 13.00 ч, без ограничения доступа к стандартному гранулированному корму и воде. Работа выполнена в соответствии с требованиями нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним [2, 3].

Три группы животных были подвергнуты шумовому воздействию в низкочастотном диапазоне в режиме ежедневного озвучивания по 1 часу в сутки с двухдневными перерывами в течение 1, 3 и 6 недель.

Три контрольные группы содержались в тишине. После окончания шумового воздействия животных выводили путем внутрибрюшинного введения 0,1 г миорелаксанта суксаметония хлорида.

Моделирование воздействия НЧАК проводили на экспериментальном стенде, состоящего из акустической камеры, контрольно-измерительного и излучающего трактов. Акустическая камера представляла собой конструкцию прямоугольной формы из фанеры длиной 1000 мм, шириной 440 мм, высотой 740 мм. Для наблюдения за животными были предусмотрены четыре круглых отверстия диаметром 150 мм. На торцевых стенках камеры размещались громкоговорители, с помощью которых в рабочем объеме камеры создавалось акустическое давление уровнем до 110 дБ с максимумом энергии в диапазоне частот от 50 до 250 Гц. Излучающий тракт состоял из генератора шума типа 1027 (Дания)

Показатель, ед. изм.	Продолжительность воздействия НЧАК					
	1 неделя		3 недели		6 недель	
	Номера групп					
	1	1 к	2	2 к	3	3 к
АЛТ, Ед/л	55,50*	46	56,50*	44	54,50*	43
	(50,50; 58,00)	(44,50; 48,50)	(54,50; 62,50)	(42,50; 45,50)	(50,50; 59,50)	(40,00; 45,50)
%	21	-	28	-	27	-
АСТ, Ед/л	87,00*	71,5	90,00*	73,5	94,00*	75
	(80,50; 91,00)	(69,50; 74,50)	(85,50; 92,50)	(68,50; 78,50)	(84,00; 96,50)	(72,00; 81,00)
%	22	-	22	-	25	-
Общий билирубин, мкмоль/л	1,48	1,37	1,36	1,46	1,5	1,52
	(1,33; 1,63)	(1,30; 1,58)	(1,23; 1,46)	(1,35; 1,67)	(1,36; 1,56)	(1,40; 1,86)
%	8	-	-7	-	-1	-
ГГТП, Ед/л	5	4	4	4	4,5	4
	(3,50; 5,00)	(3,50; 5,00)	(4,00; 4,50)	(3,50; 4,00)	(3,50; 5,50)	(3,00; 5,00)
%	25	-	0	-	13	-
ЩФ, Ед/л	98,5	90	117,00*	95	102,50*	85,5
	(78,00; 117,50)	(82,00; 99,00)	(102,50; 138,00)	(87,50; 100,00)	(95,50; 106,00)	(79,00; 91,50)
%	9	-	23	-	20	-
Общ белок, г/л	38,85	44	53,35	56,7	55,7	55,1
	(35,55; 41,20)	(39,85; 48,45)	(49,15; 57,35)	(53,70; 59,35)	(53,50; 58,80)	(51,55; 56,65)
%	-12	-	-6	-	1	-
Общие липиды, г/л	7,8*	6,5	8,5*	7,1	7,0*	7,2
	(7,7; 8,4)	(6,4; 6,6)	(8,4; 8,8)	(6,9; 7,3)	(7,0; 7,1)	(7,1; 7,5)
%	20	-	20	-	-3	-

Таблица 1

Динамика биохимических показателей печени в зависимости от длительности воздействия НЧАК (Медиана, межквартильный размах)

Примечание:

* – различия с контролем ($p < 0.05$); % – относительное изменение показателей экспериментальной группы от контрольной.

и усилителя мощности типа «Корвет 200У-068С» (Россия). Усилитель подключался к двум громкоговорителям типа «15В-01» (Россия) мощностью 200 Вт. Прецизионный генератор синусоидального сигнала белого, розового и узкополосного шума в октавных полосах частот с центральными частотами: 3,16, 10, 31,6, 100 и 316 Гц типа 1027 соответствует 0 классу и имеет малые искажения. Контрольно-измерительный тракт состоял из микрофона типа 4147, микрофонной системы типа 2631, анализатора спектра типа 2031, измерительного усилителя типа 2610 и пистонфона типа 4220 (Дания).

Биохимические показатели печени в плазме крови экспериментальных животных – аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гаммагutamилтранспиптедаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, общий белок определяли на автоматическом

биохимическом и иммуноферментном анализаторе CHEM WELL, Chemistry + ELISA (США) с использованием реактивов (г. Санкт-Петербург).

Для морфологического исследования печени производили забор правой доли. Полученные микропрепараты окрашивались гематоксилином и эозином. Световую микроскопию производили на лабораторном микроскопе Leica MT 2500 (Германия, 2008). Оценивали структурные изменения в органах с фоторегистацией полученных данных.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета компьютерных программ «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc. 2007–2011). Достоверными считали различия между группами при уровне $p \leq 0,05$. Оценка достоверности различий показателей проведена с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

Результаты исследования

Показатели биохимического статуса экспериментальных животных представлены в таблице 1. Установлено, что активность аминотрансфераз у животных экспериментальных групп на 20–21 % была выше контрольных уже после 1-й недели воздействия НЧАК. Однако дальнейшее воздействие НЧАК не приводило к усилению цитолитического синдрома: уровень АЛТ и АСТ после 6-ти недельного воздействия был выше контрольных на 27 % и 25 %.

Содержание общего билирубина, ГГТП, общего белка в сыворотке крови экспериментальных подгрупп достоверно не изменялось. Отмечалось

изолированное повышение ЩФ с достоверным уровнем различий с контрольными группами после 3-й и 6-й недели воздействия НЧАК с относительным приростом до 23 %.

Так же воздействие НЧАК приводило к достоверному увеличению содержания в плазме общих липидов после 1-й и 3-ей недели воздействия на 20 %. После 6-й недели уровень общих липидов не отличался от показателей контрольной группы, что вероятно связано с развитием адаптационно-приспособительных механизмов, в частности, усилением антиоксидантной защиты животных, что приводило к стабилизации клеточных

мембран гепатоцитов и нормализации уровня общих липидов.

При морфологическом исследовании печени животных, подвергнутых воздействию НЧАК, выявлено нарушение радиального расположения печеночных балок в виде мелкоочаговой дискомплексации с таянием контуров гепатоцитов, отсутствием ядер (рис. 2-А)¹. Обнаруживались единичные фокальные и групповые участки некрозов гепатоцитов с макрофагальной инфильтрацией (рис. 1-А, Б). Выявлялись участки некробиоза

гепатоцитов с полным исчезновением ядерного аппарата, а также появлением пикнотических, гиперхромных, слабополиморфных и немногочисленных двуядерных форм.

Визуализировались участки расширения синусоидов с их венозным полнокровием, периваскулярным отеком, усилением клеточной инфильтрации. У некоторых животных отмечалось появление мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов и более выраженного ядерного полиморфизма (рис. 2-Б).

Обсуждение полученных результатов

Длительное воздействие НЧАК приводит к морфофункциональным изменениям в паренхиме печени экспериментальных животных, проявляющимися очаговыми некротическими изменениями и нарушением внутрипеченочной гемодинамики с расширением синусоидального русла и усилением венозного полнокровия. Неспецифические изменения ядерного аппарата, инфильтрация паренхимы печени клеточными элементами, мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов носят непостоянный характер. При этом не происходит нарушение синтеза белка, пигментного обмена. Данные изменения можно объяснить с позиции двух основных патогенетических механизмов влияния НЧАК на организм: центрального (непрямого), связанного с перевозбуждением гипоталамо-гипофизарной системы и усилением синтеза стрессовых гормонов, и местного (прямого), т.е. непосредственным повреждающим воздействием НЧАК на структуры клеток [7]. Стресс индуцированные метаболические сдвиги, развивающиеся по типу классического стресса и направленные на мобилизацию адаптивно-защитных процессов, несомненно будут сочетаться с местными нарушениями, что подчеркивает взаимосвязанность и взаимообусловленность данных механизмов.

Описанные изменения паренхимы печени можно отнести к состоянию напряженного

функционирования органа и адаптации к условиям повышенного низкочастотного акустического воздействия. Подобные морфологические изменения наблюдались при воздействии инфразвука на печень, однако при этом происходит более выраженное нарушение венозного застоя [5]. При этом часто НЧАК и инфразвук сочетаются на рабочих местах, что приводит сочетанному воздействию двух вредных производственных факторов, способствующих ухудшению условий труда и обуславливающих увеличение хронических и профессиональных заболеваний [4]. Вероятно, что увеличение продолжительности воздействия НЧАК в подобной модели (т.е. имитирующей профессиональную деятельность – пять рабочих дней и два дня отдыха), не будет сопровождаться выраженными деструктивными изменениями значительно влияющими на функцию печени. Однако учитывая, что в условиях реального промышленного производства одновременно с неблагоприятным акустическим воздействием на организм влияют несколько производственных факторов (микроклимат, освещенность, электромагнитное излучение) [6], то следует ожидать потенцирования неблагоприятного воздействия НЧАК и увеличения неспецифических заболеваний печени с субклиническим течением у лиц, подвергающихся воздействию НЧАК в профессиональной деятельности.

Литература

1. Гигиена труда: Учебник / Под ред. Н.Ф. Измерова, В.Ф. Кириллова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 592 с.
2. ГОСТ 33044–2014 Принципы лабораторной практики GLP. – М.: Стандартиформ, 2015. – 16 с.
3. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях НП объединение специалистов по работе с лабораторными животными. – СПб.: Rus-LASA, 2012. – 48 с.
4. Зинкин, В.Н. Кумулятивные медико-экологические эффекты сочетанного действия шума и инфразвука / В.Н. Зинкин, А.В. Богомолов, С.П. Драган [и др.] // Экология и промышленность России – 2012. – № 3. – С. 46–49.
5. Нехорошев, А.С. Морфологическое исследование структур печени экспериментальных животных при действии инфразвука / А.С. Нехорошев, В.В. Глинчиков // Авиакосмич. и экологич. медицина. – 1992. – № 3. – С. 56–59.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016.
7. Плужников, Н.Н. Исследование некоторых механизмов повреждающих эффектов низкочастотных шумов / Н.Н. Плужников, В.Г. Владимиров, В.Н. Зинкин и [и др.] // Радиобиология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 1 – С. 67–72.

1 Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

К статье

Морфофункциональное состояние печени при длительном воздействии низкочастотных акустических колебаний (стр. 97–100)

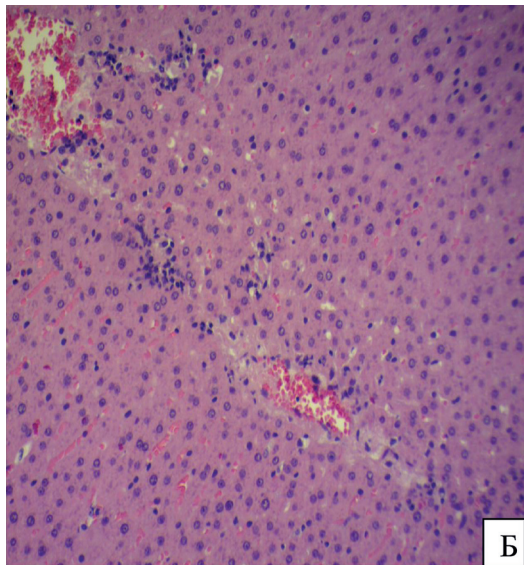
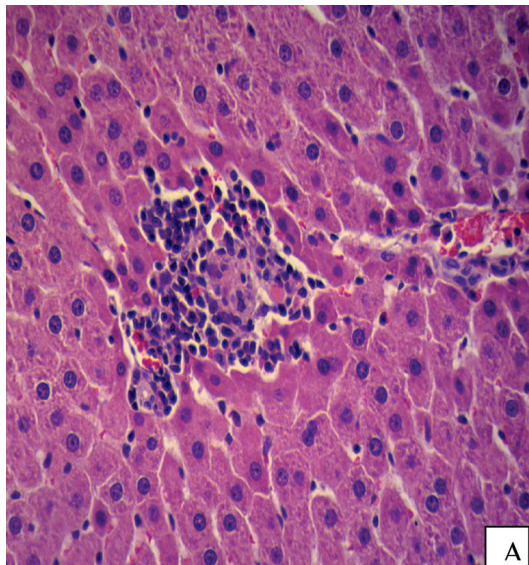


Рисунок 1.

Печень крыс, после 6-ти недельного воздействия НЧАК.

Окраска гематоксилином и эозином. А – участок фокального некроза, $\times 400$, Б – множественные очаги фокальных некрозов с усиленной мононуклеарной инфильтрацией, $\times 200$.

Рисунок 2.

Печень крыс, после 6-ти недельного воздействия НЧАК.

Окраска гематоксилином и эозином. А – в центре участки мозаичной мелкоочаговой дисконфлексии печеночных балок с таянием контуров гепатоцитов, отсутствием ядер, присутствием двуядерных форм, ×200; Б – гепатоциты с мелкокапельной жировой дистрофией, выраженное полнокровие синусоидов.

