

Структурные изменения тонкого кишечника и всасывание химических элементов при экспериментальной алкогольной интоксикации

ЯКОВЛЕВА Л.М.

к.м.н., доцент кафедры общей и клинической патологии

Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, e-mail: 28Lybov@mail.ru

САПОЖНИКОВ С.П.

д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова, Чебоксары, e-mail: adaptogon@mail.ru

При хроническом употреблении крысами 20%-ного алкоголя в течение 180 дней выявлены морфофункциональные изменения слизистой оболочки тонкого отдела кишечника. Структурные изменения характеризуются уменьшением высоты ворсинок и энтероцитов, увеличением числа бокаловидных клеток. Изучены особенности микроэлементного содержания проксимального и дистального отделов тонкой кишки. Установлен дисбаланс биоэлементов, сопровождающийся дефицитом в сыворотке крови кальция, цинка, марганца и магния.

Ключевые слова: алкоголь, кишечник, микроэлементы, всасывание, крысы

Введение

Учитывая размах повышенного потребления алкоголя в России, проблема алкоголизма в значительной степени определяет направленность исследований специалистов, работающих не только в области клинической наркологии, но и в области экспериментальной медицины. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что хроническая алкогольная интоксикация сопровождается поражением всех органов и систем [4, 10]. При этом клинические исследования в основном направлены на изучение повреждения головного мозга, сердца и печени [8]. Вместе с тем, в последние годы появились работы, посвящённые исследованию структурно-функциональных повреждений гастродуоденальной системы [3, 9, 16], в которых авторы указывают на выраженные гистоморфологические изменения слизистой оболочки кишечника при алкогольной интоксикации. Обнаружено, что при алкоголизме, особенно на поздних стадиях, возникает комплекс диспепсических явлений с различной степенью выраженности. Большинство больных отмечает потерю массы тела, диарею, витаминный и микроэлементный дефицит, синдром мальабсорбции [2, 7, 10, 12, 13, 18, 22].

В то же время следует отметить, что, несмотря на длительную историю изучения алкогольных интоксикаций, малоизученным остаётся вопрос, касающийся роли морфофункционального состояния слизистой оболочки тощего и подвздошного отделов кишечника и их роли в обмене минеральных веществ.

Целью данного исследования было изучение влияния разных сроков алкогольной интоксикации на морфологическую структуру слизистой оболочки тонкого отдела кишечника и его всасывающую способность в отношении химических элементов.

Объект и методы исследования

Исследования проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 190—220 г, которые были разделены на две группы: контрольная — 8 животных и опытная — по 16 животных в двух временных подгруппах опыта. Животные опытной группы вместо воды получали 20%-ный раствор этилового спирта в течение 60 сут. (подгруппа 1) и 180 сут. (подгруппа 2). По данным регистрации потребления данного раствора, средняя суточная доза этанола на одно животное составляла $9,1 \pm 0,5$ г/кг. Все действия, предусматривавшие контакт с лабораторными животными, осуществлялись с учётом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ №755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР) и Федерального Закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 г. Из эксперимента животных выводили декапитацией.

Объектом исследования служили фрагменты тощего и подвздошного отделов кишечника, которые фиксировались в 10%-ном нейтральном формалине с последующей заливкой в парафин по стандартной методике. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Препараты изучали посредством микроскопа «Биомед-1» (ЛОМО, Россия). Морфометрические исследования проводили с помощью программы Sigma Scan Pro.

Содержание микроэлементов в сыворотке крови, тощей и подвздошной отделах кишечника определяли прямой атомно-абсорбционной спектрометрией [8]. Для исследования использовали атомно-абсорбционный спектрометр «Квант-З.ЭТА».

Математико-статистическая обработка проводилась путём расчёта средней и стандартной ошибки средней ($M \pm m$), различия в сравниваемых выборках определяли с помощью парного Т-ТЕСТА, при одностороннем распределении выборки.

Результаты и их обсуждение

При макроскопическом исследовании тонкого отдела кишечника животных опытной группы наблюдалась гиперемия слизистой оболочки и мелкие кровоизлияния, усиленная секреция слизи, проявлявшаяся заполнением слизи просвета кишки. Характерными морфологическими признаками при микроскопии препаратов, полученных из поперечных срезов слизистой оболочки тощей кишки, служили выраженные микроциркуляторные расстройства и полиморфноклеточная инфильтрация в собственном слое слизистой оболочки на уровне ворсинок.

Результаты проведённых морфометрических исследований представлены в табл. 1. Было обнаружено, что на 60-е сутки от начала приёма алкоголя толщина слизистой оболочки у особой экспериментальной группы была достоверно больше, чем у животных контрольной группы, за счёт высоты ворсинок и глубины крипт. Продольный размер энтероцитов, ворсинок и крипт достоверно увеличился, причём в ворсин-

ках он достоверно отличался от контроля. Достоверно возросло и число бокаловидных клеток.

На 180-е сутки от начала эксперимента выявлено уменьшение толщины слизистой оболочки, прежде всего, за счёт снижения высоты ворсинок. В исследуемых структурах достоверно уменьшился и размер энтероцитов. Глубина крипт и количество бокаловидных клеток в ворсинах сохраняли более высокие значения, нежели у животных контрольной группы.

Содержание химических элементов в стенках тощего и подвздошного отделов кишечника представлено в табл. 2.

Было обнаружено, что концентрация кальция у животных опытной группы с 60-го дня эксперимента начала снижаться в обоих исследуемых отделах тонкой кишки. Аналогичная динамика была отмечена и в сыворотке крови. На 180-е сутки потребления раствора этанола концентрация кальция по сравнению с контрольными животными снизилась на 25%. Данные

Таблица 1

Морфометрические показатели слизистой оболочки тощей кишки у экспериментальных животных на разных сроках эксперимента

Сроки наблюдений	Общая толщина слизистой (мкм)	Высота ворсинок (мкм)	Высота энтероцита ворсинок (мкм)	Глубина крипт (мкм)	Высота энтероцита крипт (мкм)	% бокал. клеток в ворсинках
Контроль	636,26±19,97	439,41±5,57	22,76±0,39	196,85±2,47	22,08±0,69	10,57±1,02
60 суток	692,63±17,21*	476,72±6,46*	34,60±0,71*	240,38±2,48*	24,75±0,53	14,13±1,05*
180 суток	599,9±13,87	389,82±6,39*	21,99±0,29*	210,08±3,29*	19,35±0,36	13,27±0,73*

Примечание. * — различия достоверны с контрольной группой (p<0,05)

Таблица 2

Содержание микроэлементов в организме животных при хронической алкогольной интоксикации разной продолжительности

Микроэлементы	Сроки наблюдений	Тошая кишка (мг/кг)	Подвздошная кишка (мг/кг)	Сыворотка крови (мг/л)
Ca ²⁺	Контроль	766,87±35,14	718,14±40,89	142,45±16,65
	60 суток	630,45±36,13*	593,87±25,91*	126,65±9,78
	180 суток	564,64±35,56*	526,23±43,32*	106,28±10,34*
Mg ²⁺	Контроль	201,47±7,55	212,74±12,04	36,77±2,96
	60 суток	247,93±12,59*	255,08±13,14*	35,85±2,74
	180 суток	224,26±5,79*	218,73±13,94	27,34±2,08*
Cu ²⁺	Контроль	2,42±0,17	2,25±0,09	1,19±0,42
	60 суток	3,24±0,18*	2,33±0,04	1,11±0,03
	180 суток	2,68±0,17	2,12±0,10	1,42±0,16
Zn ²⁺	Контроль	10,36±0,39	12,42±0,96	1,62±0,45
	60 суток	12,11±0,51*	15,46±0,55*	1,51±0,46
	180 суток	12,86±0,60*	13,14±0,80*	1,27±0,05
Mn ²⁺	Контроль	0,198±0,028	0,279±0,01	0,0102±0,0014
	60 суток	0,276±0,017*	0,255±0,028	0,0097±0,0006
	180 суток	0,244±0,018*	0,228±0,013*	0,0053±0,0009*

Примечание. * — различия достоверны с контрольной группой (p<0,05)

изменения, возможно, связаны с тем обстоятельством, что адсорбция кальция осуществляется в проксимальном отделе кишечника совместно с фосфатами, всасывание которых во многом зависит от активности щелочной фосфатазы. Снижение же активности данного фермента при хронической алкогольной интоксикации в энтероцитах кишечника наблюдали ранее некоторые исследователи [16, 24]. Дефицит кальция, возможно, также связан с прямым влиянием алкоголя на гликокаликс, что приводит к снижению в нём содержания Са-связывающих белков [14, 21].

Концентрация магния в тощем и подвздошном отделах кишечника с 60-го дня алкогольной интоксикации начала нарастать, но к 180-му дню снизилась в подвздошной кишке до уровня, обнаруженного у контрольных животных. На 180-е сутки произошло достоверное снижение концентрации магния и в сыворотке крови. Учитывая конкурентные взаимоотношения в организме между магнием и кальцием, можно предположить, что повышение концентрации магния происходит на фоне снижения концентрации кальция. В то же время, следует отметить, что основная часть магния всасывается в дистальном отделе кишечника, где важную роль в этом играют витамины группы В. Их содержание тесно взаимосвязано с микробиоцинозом толстого кишечника. Вероятно, алкогольный дисбактериоз [15] и нарастающий гиповитаминоз [23] являются определяющими факторами снижения концентрации данного элемента в сыворотке крови.

Концентрация меди в тощей кишке на 60-е сутки алкоголизации достоверно превышала таковую у контрольных животных. На 180-е сутки у опытных животных в данном отделе кишечника сохранялись более высокие значения уровня меди, чем в контрольной группе. В подвздошном отделе кишечника наблюдалась тенденция к снижению концентрации меди, а в сыворотке крови, наоборот, — к повышению.

Принимая во внимание тот факт, что медь адсорбируется преимущественно в желудке, можно предположить, что под влиянием алкоголя усилилась экскреция данного элемента через кишечник. Показано, что преобладающая часть поступающей в организм меди выделяется с калом, большая часть которой является невсосавшейся, а другая часть — эндогенной, выделенной с желчью и кишечным секретом [1]. Учитывая, что основным депо меди является печень, можно предположить, что при алкогольном гепатите наблюдается значительный выход её из депо [19] в результате повышенной утилизации при нарушении окислительно-восстановительных реакций [12]. Возможно, что эти процессы и приводят к повышению концентрации меди в сыворотке крови.

Содержание цинка в исследуемых отделах кишечника начиная с 60 дня эксперимента определялось в

достоверно более высоких концентрациях в сравнении с контрольными животными. В сыворотке крови животных, употреблявших алкоголь, за время проведения эксперимента концентрация цинка снизилась с $1,62 \pm 0,45$ до $1,27 \pm 0,05$ мг/л. Некоторыми авторами показано, что основным участком всасывания цинка является подвздошная кишка (до 60%), в то же время в ней же задерживается около 10%, а в тощей до 30% всосавшегося элемента. Значительные потери цинка наблюдаются при слущивании эпителия, а при воспалительных процессах в кишечнике под влиянием лейкоцитарного эндогенного медиатора интерлейкина ИЛ-1 происходит снижение уровня цинка в плазме и накопление его в печени [1]. Доказано также, что потери цинка изменяют активность алкогольметаболизирующих ферментов, что, несомненно, усугубляет патогенетическую картину при алкогольной интоксикации [11].

В ходе эксперимента концентрация марганца значительно увеличилась в тощей кишке и достоверно снизилась в подвздошном отделе кишечника и в сыворотке крови к окончанию проводимого исследования. Доказано, что при продолжительном употреблении этанола усиливается образование супероксидного радикала, а активность супероксиддисмутазы, содержащей марганец, существенно возрастает. В то же время обнаружено, что при дефиците марганца активность этого фермента в печени снижается в 3 раза [6]. На фоне снижения в сыворотке крови концентрации марганца он может быть заменён магнием. Это может приводить к тому, что активация большинства ферментативных реакций магнием может носить неспецифический характер [1], тем самым усугубляя повреждающее действие алкоголя. Кроме этого, на фоне снижения активности марганецзависимой катехол-О-метилтрансферазы повышается концентрация катехоламинов в синаптической щели, что приводит к ощущению эйфории, лёгкости [5]. Увеличение содержания катехоламинов происходит под воздействием алкоголя и в функционально активных структурах кишечника [17]. Таким образом, можно предположить, что нарушение баланса в организме марганца является одним из патогенетических механизмов развития психической и физической зависимости от этанола.

Заключение

Результаты проведённых исследований позволяют сделать вывод о том, что на фоне хронической алкогольной интоксикации в тонком отделе кишечника происходит структурное изменение ворсинок и крипт, что явно свидетельствует о нарушении их функциональных возможностей, приводящих к нарушению всасывания химических элементов. Уменьшение вы-

соты ворсинок является следствием слущивания энтероцитов, что также способствует потере химических элементов на фоне замедления регенерации. Кроме этого, увеличение количества бокаловидных клеток, а соответственно и образования слизи также может приводить к замедлению всасывания химических элементов, что в конечном итоге приводит к развитию дефицита кальция, магния, марганца и цинка.

Снижение содержания в сыворотке крови животных, употреблявших алкоголь, кальция, магния, цинка и марганца создаёт предпосылки для нарушения метаболизма катехоламинов и других биологически активных веществ и самого этанола через изменение активности алкогольметаболизирующих ферментов.

Список литературы

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
2. Аминджанов С.А., Ицедрунов В.В., Гуш В.В. Состояние слизистой оболочки пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом алкоголизме // Советская медицина. — 1987. — №9. — С. 17—20.
3. Бегалиева А.М., Федорова Н.Н. Изменение эпителия слизистой оболочки кишечника белых мышей под влиянием этанола // Вестн. АГТУ. — 2010. — №1. — С. 61—62.
4. Говорин Н.В., Сахаров А.В. Гендерные и возрастные особенности структуры алкоголизации пациентов соматического городского стационара // Сиб. вестн. психиатрии и наркол. — 2010. — №4. — С. 21—25.
5. Ещенко Н.Д. Биохимия психических и нервных болезней. Избранные разделы: Учебное пособие. — СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2004. — С. 152—166.
6. Ковальский В.В. Геохимическая экология. Очерки. — М.: Наука, 1974. — 299 с.
7. Луговая Е.А., Бартош Т.П. Параметры микроэлементной системы и психофизиологического профиля подростков Магадана, склонных и не склонных к употреблению алкоголя // Наркология. — 2011. — №1. — С. 62—69.
8. Панченко Л.Ф., Огурцов П.П., Пирожков С.В., Теребилина Н.Н. и др. Печеночная недостаточность и медиаторы воспалительного ответа при алкогольной болезни печени и кардиомиопатии. Эффект пентоксифиллина // Наркология. — 2011. — №6. — С. 47—55.
9. Пулева Г.Н., Крутилова А.А., Сентюрова Л.Г. Морфофункциональная характеристика тонкой кишки в условиях экспериментальной алкогольной интоксикации // Морфология. — 2009. — Т. 136, №4. — С. 118—119.
10. Разводовский Ю.Е. Алкоголь и смертность от язвенной болезни желудка // Вопросы наркологии. — 2004. — №3. — С. 57—62.
11. Скальный А.В., Кампов-Полевой А.Б., Воронин А.Е. Влияние цинка на активность этанолаксилирующих ферментов потомков алкоголизированных крыс // Микроэлементы в медицине. — 2001. — Т. 2, В.2. — С. 21—23.
12. Скальный А.В., Курчашова С.Ю., Вятчина Е.С. Изучение влияния дисбаланса цинка и других микроэлементов в патогенезе алкоголизма и алкогольной эмбриопатии в России // Наркология. — 2008. — №5. — С. 36—39.
13. Сторожаков Г.И., Федоров И.О., Чичкина М.А., Косюра С.Д. и др. Спектр анемий у пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2010. — Т. XX, №5. — С. 90.
14. Уголев А.М. Мембранный гидролиз и транспорт. Новые данные и гипотезы. — Л.: Наука, 1986. — 240 с.
15. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1. Микрофлора человека и животных и её функции. — М.: ГРАНТЪ, 1998. — 288 с.
16. Яковлева Л.М. Динамика активности щелочной фосфатазы слизистой оболочки тонкой кишки при алкогольной интоксикации // Вестник Чувашского университета. — 2011. — №3. — С. 497—499.
17. Яковлева Л.М., Любовцева Л.А., Тимофеева М.Д., Кроткова О.С. Изменение структур толстой кишки, содержащих биогенные амины, под влиянием алкоголя // Морфология. — 2011. — Т. 139, №2. — С. 59—61.
18. Beard J.D., Knott D.H. The effect of alcohol on fluid and electrolyte metabolism // Biology of Alcoholism, Biochemistry. — 1971. — Vol. 1. — P. 353—376.
19. Feldmann G. Liver apoptosis // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2006. — Vol. 30, №4. — P. 533—545.
20. Green P.H. Alcohol, nutrition and malabsorption // Clinics Gastroenter. — 1983. — Vol. 12. — P. 563—574.
21. Grewal R.K., Mahmood A. A shift in microvillus membrane fucosylation to sialylation by ethanol ingestion in rat intestine // Mol. Cell. Biochem. — 2009. — Vol. 331, №1—2. — P. 19—25.
22. Hope H.B., Tveito K., Aase S., Messelt E., Utzon P., Skar V. Small intestinal malabsorption in chronic alcoholism determined by ¹³C-D-xylose breath test and microscopic examination of the duodenal mucosa // J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45, №1. — P. 39—45.
23. Hoyumpa A.M. Mechanisms of vitamin deficiencies in alcoholism // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 1986. — Vol. 10, №6. — P. 573—581.
24. Hufnagel H., Bode C., Bode J.C., Lehmann F.G. Damage of rat small intestine induced by ethanol. Effect of ethanol on fecal excretion of intestinal alkaline phosphatase // Res. Exp. Med. — 1980. — Vol. 178, №1. — P. 65—70.

STRUCTURAL CHANGES OF THE SMALL INTESTINE AND ABSORPTION OF CHEMICAL ELEMENTS IN EXPERIMENTAL ALCOHOLIC INTOXICATION

YAKOVLEVA L.M.

Candidate of Medical Science, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pathology of the Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary; e-mail: 28Lybov@mail.ru

SAPOZHNIKOV S.P.

D. Med. Sci., Professor, the Head of Biology Department of the Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary; e-mail: adaptagon@mail.ru

At the chronic use by rats of 20% alcohol within 180 days morphological changes of the mucous membrane of the small intestine are revealed. The structural changes are characterized by the decrease in the height of villi and enterocytes and the increased number of goblet cells. The features of the trace elements content of proximal and distal parts of the small intestine are studied. An imbalance of bioelements accompanied by the deficiency of calcium, zinc, manganese and magnesium in blood serum is established.

Key words: alcohol, intestines, minerals, absorption, rats