

АДЕНОМИОМАЗ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У КРОЛИКА

Лычкова А.Э.

ГБУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Лычкова Алла Эдуардовна

E-mail: lychkova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Изучали возможность развития аденомиоматоза желчного пузыря у кроликов различных возрастных групп. Показано, что аденомиоматоз выявляется у одного из 10 животных старшей возрастной группы. Обсуждается роль серотонина в развитии аденомиоматоза.

Ключевые слова: желчный пузырь; аденомиоматоз; серотонин

SUMMARY

Possibility of the adenomiasis development of the gallbladder in rabbits of different age is studied. Adenomiasis appeared in one of 10 animals of older age animal group. The role of serotonin in the development of adenomiasis is discussed.

Keywords: gallbladder; adenomiasis; serotonin

Аденомиоматоз желчного пузыря — относительно редко встречающаяся патология, зачастую сопровождающая аномальное панкреатобилиарное соустье. Частота аденомиоматоза у больных с панкреатобилиарным соустьем составила 50% [1]. Одновременное сочетание аденомиоматоза и рака желчного пузыря было отмечено в 66,7% случаев, что позволяет предполагать роль аденомиоматоза как предракового состояния.

Аномальное панкреатобилиарное соустье возникает в эмбриональном периоде развития из-за неравномерно быстрого роста эпителия желчевыводящих путей. В настоящее время активно обсуждается наследственная теория развития порока, однако мутация, ответственная за его развитие, и тип наследования не установлены. Полагают, что тип наследования рецессивный, поскольку случаи регистрации внутрисемейной аномалии редки [2].

У многих больных с аномальным панкреатобилиарным соустьем развиваются предраковые изменения эпителия желчного пузыря и холедоха — гиперплазия, метаплазия, аденомиоматоз и дисплазия. Гиперпластический процесс при аномальном панкреатобилиарном соустье может быть обусловлен дисфункцией сфинктера Одди с сопутствующими

хроническими холециститами и холангитами, вызываемыми повторяющимися рефлюксами панкреатического сока в билиарный тракт. Эта гипотеза подтверждается высокой концентрацией панкреатической амилазы и активированных панкреатических протеолитических ферментов в желчи у больных с аномальным панкреатобилиарным соустьем, а также высокой частотой встречаемости в желчи продуктов окисления ДНК (8-гидрокси-2'-диоксигуанозин).

Существуют данные о высоком содержании циклооксигеназы-2 в желчи больных с аномальным желчнобилиарным соустьем. В эксперименте при добавлении желчи больного с этим пороком развития к культуре клеток холангиогенной карциномы отмечено увеличение пролиферативной активности опухолевых клеток [3], что в некоторой степени также указывает на наличие взаимосвязи между аномальным соустьем и раком внепеченочных желчных протоков.

Механизм развития предраковой патологии билиарного тракта у больных с аномальным соустьем до сих пор не изучен и, возможно, связан с генетическими факторами — мутацией K-ras-онкогенов в эпителии и инактивацией гена-супрессора

опухоли DPC-4 (Smad-4), как это было показано у пациентов с гиперплазией и метаплазией эпителия желчного пузыря. По данным Т. Shimotake и соавт., мутации K-ras обнаруживаются у 80% пациентов с гиперплазией или метаплазией эпителия желчного пузыря [4]. В этом же исследовании описан случай аденокарциномы, развившейся на фоне кисты холедоха и аномального панкреатобилиарного соустья у 12-летней девочки, когда мутации K-ras- и DPC-4 мутаций (гомозиготная делеция) обнаруживались одновременно. По мнению Ю.А. Кучерявого, Е.И. Овлащенко (2008) [2], канцерогенез в эпителии билиарного тракта при аномальном панкреатобилиарном соустье сопровождается многоступенчатыми генетическими мутациями; мутация гена K-ras, вероятно, возникает на ранних стадиях гипер- или метапластического процесса, а инактивация гена DPC-4 происходит позже, завершая процесс канцерогенеза.

Ультрасонография при аденомиоматозе выявляет значительное утолщение стенки желчного пузыря с мелкими эконегативными включениями (синусами). В ряде случаев визуализируются мелкие гиперэхогенные включения, иногда с акустической тенью или эффектом реверберации — это мелкие конкременты, пузырьки газа, сгустки желчи, расположенные внутри синусов Рокитанского — Ашоффа. Доплерографически определяют васкуляризацию утолщенных стенок желчного пузыря. Аденомиоматоз желчного пузыря характеризуется пролиферацией эпителия с псевдожелезистыми структурами, синусами Рокитанского — Ашоффа, а также гиперплазией мышечной оболочки. Различают 3 типа аденомиоматоза: диффузный, сегментарный и локальный. Диффузный тип, при котором в процесс вовлекается весь желчный пузырь, встречается относительно редко; так же нечасто встречается сегментарный тип. В этом случае обычно поражается средняя треть тела желчного пузыря. Локализованная (очаговая) форма является наиболее частой. Для нее характерно циркулярное утолщение стенки ближе ко дну органа, что аналогично картине рака желчного пузыря.

Аденомиоматоз характеризуется пролиферацией и дегенеративными изменениями не только в эпителиальной, но и в мышечной ткани с образованием дивертикулоподобных расширений. При аденомиоматозе, кроме того, наблюдается гиперплазия мышечных, соединительнотканых и нервных элементов, то есть аденомиоматоз относят к гиперпластическим холецистозам [5].

Целью является выяснение роли серотонина в развитии аденомиоматоза желчного пузыря у кроликов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на кроликах породы шинилла обоего пола весом 2,5–4 кг. Животные были

разделены на две группы: первая группа — кролики весом 2,5–3 кг (младшая возрастная группа — 5 животных), вторая группа — кролики весом более 3 кг (старшая возрастная группа — 10 животных).

Препаровку нервов осуществляли на шее на уровне C5–C6, перерезали симпатический ствол и блуждающий нерв одноименной стороны в щадящих условиях. Гиперсеротонинергический синдром создавали путем подключения раздражения периферического отрезка симпатического ствола с проходящими в нем серотонинергическими волокнами к раздражению блуждающего нерва. Раздражение симпатического ствола и блуждающего нерва осуществляли биполярными серебряными электродами диаметром 0,5 мм прямоугольными импульсами тока длительностью 1,5 мс, амплитудой 5–10 В, частотой 10 Гц в течение одной минуты с интервалом 15–20 минут в течение 8–10 часов.

По окончании раздражения проводили верхнесрединную лапаротомию, выделяли желчный пузырь и печень, проводили биопсию этих органов для последующего морфологического исследования. Биоптаты тканей фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине, обезжизивали в серии спиртов возрастающей концентрации и заключали в парафин по стандартной методике. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Морфологическое исследование биоптатов желчного пузыря кроликов первой группы показало, что стенка желчного пузыря представлена слизистой, мышечной и серозной оболочками. Слизистая оболочка образует многочисленные складки и выстлана высоким призматическим каемчатым эпителием. Под эпителием располагается собственная пластинка слизистой оболочки с большим количеством эластических волокон. Мышечная оболочка представлена пучками гладких миоцитов, расположенных в виде сети. Серозная оболочка состоит из плотной волокнистой соединительной ткани.

Стенка желчного пузыря кроликов второй группы в собственной пластинке слизистой содержит пенные клетки, что свидетельствует о развитии холестероза желчного пузыря у 5 животных (рис. 1).

У одного кролика второй группы в эпителиальной ткани желчного пузыря наблюдаются пролиферативные изменения с образованием дивертикулоподобных расширений, что свидетельствует о развитии аденомиоматоза (рис. 2). Характерным для данного заболевания является наличие местного или диффузного утолщения мышечного слоя с инвагинацией эпителия. Проллиферативные изменения

наблюдаются также во внутрипеченочных желчных протоках (рис. 3).

Таким образом, у кроликов старшей возрастной группы наблюдается развитие холестероза желчного пузыря и аденомиоматоза.

Что касается роли серотонина в развитии данных процессов, то следует отметить, что с возрастом функциональная активность парасимпатической системы уменьшается; в значительно большей степени отмечается снижение регуляторной роли симпатической системы и основной регуляторной системой становится серотонинергическая система [6]. То есть с возрастом у животных развивается гиперсеротонинергический синдром с одновременным развитием гиперлипидемии и холестероза.

Полагаем, что развитие выявленного морфологического феномена — аденомиоматоза, сопровождаемого холестерозом желчного пузыря, — обусловлено в значительной степени избыточным уровнем циркулирующего серотонина и серотонина стенки

желчного пузыря кроликов старшей группы. Smad 4 принадлежит к семейству трансформирующего фактора роста, куда входит TGF- β , являющийся основным индуктором пролиферации клеток печени. В свою очередь, стимуляция сигнального пути TGF- β осуществляется серотонином, который также способствует пролиферации клеток гепатобилиарной системы.

Обнаружение аденомиоматоза у кроликов старшей возрастной группы с гиперсеротонинергическим синдромом является частным случаем развития гиперпластических процессов под действием серотонина в отношении эпителиальных, а также соединительнотканых, мышечных и ганглиозных клеток [7–11]. Таким образом, аденомиоматоз желчного пузыря у кроликов с гиперсеротонинергическим синдромом свидетельствует о том, что переключение регуляторных влияний с парасимпатической и симпатической систем на серотонинергическую может являться патогенным фактором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rho, E.S. Two cases of chronic pancreatitis associated with anomalous pancreaticobiliary ductal union and SPINK1 mutation / E.S. Rho, E. Kim, H. Koh et al. // Korean J. Pediatr. — 2013. — Vol. 56, No. 5. — P. 227–230.
2. Кучерявый, Ю.А. Аномальное панкреатобилиарное соустье / Ю.А. Кучерявый, Е.И. Овлащенко // Consil Med. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 28–32.
3. Wu, G.S. Bile from a patient with anomalous pancreaticobiliary ductal union promotes the proliferation of human cholangiocarcinoma cells via COX-2 pathway / G.S. Wu, S.Q. Zou, Z.R. Liu, D.Y. Wang // World J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 9, No. 5. — P. 1094–1097.
4. Shimotake, T. DPC-4 (Smad-4) and K-ras gene mutations in biliary tract epithelium in children with anomalous pancreaticobiliary ductal union / T. Shimotake, S. Aoi, H. Tomiyama, N. Iwai // J. Pediatr. Surg. — 2003. — Vol. 38, No. 5. — P. 694–697.
5. Ильченко, А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей / А.А. Ильченко. — М., Анахарсис, 2006.
6. Лычкова, А.Э. Взаимодействие симпатического, парасимпатического и серотонинергического отделов автономной нервной системы у кроликов / А.Э. Лычкова // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2005. — Т. 140, № 5. — 486–488.
7. Nebigil, C.G. 5-hydroxytryptamine 2B receptor regulates cell-cycle progression cross-talk with tyrosine kinase pathways / C.G. Nebigil, J.M. Launay, P.L. Hickel et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97, No. 6. — P. 2591–2596.
8. Staruschenko, A. Epidermal growth factors in the kidney and relationship to hypertension / A. Staruschenko, O. Palygin, D.V. Ilatovskaya, T.S. Pavlov // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. — 2013. — Vol. 305, No. 1. — F12–20.
9. Sasaki, K. Diffuse proliferative glomerulonephritis associated with cetuximab, an epidermal growth factor receptor inhibitor / K. Sasaki, E. Anderson, S.J. Shankland, R.F. Nicosia // Am. J. Kidney Dis. — 2013. — Vol. 61, No. 6. — P. 988–991.
10. Grewal, J.S. Serotonin 5-HT_{2A} receptor induces TGF-beta1 expression in mesangial cells via ERK: proliferative and fibrotic signals / J.S. Grewal, Y.V. Mukhin, M.N. Garnovskaya et al. // Am. J. Physiol. — 1999. — Vol. 276, No. 6, Pt. 2. — F922–930.
11. Лычкова, А.Е. Механизмы развития серотонинергического синдрома / А.Е. Лычкова // Успехи физиол. наук. — 2009. — Т. 40, № 2. — С. 47–71.

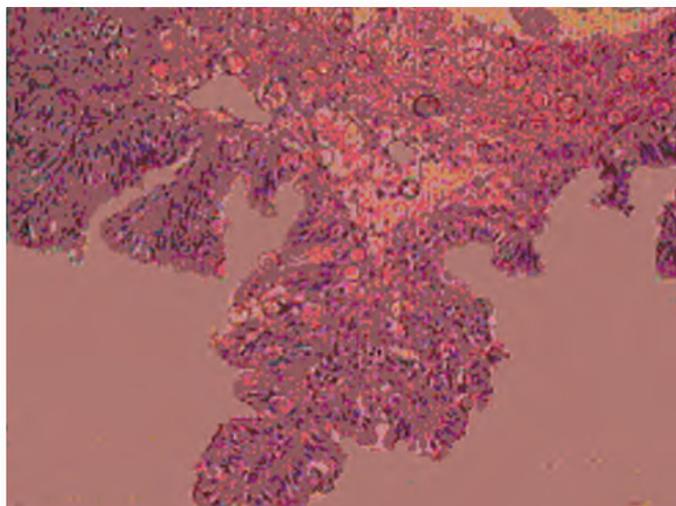


Рис. 1. Холестероз стенки желчного пузыря кролика старшей возрастной группы. Пенистые клетки. Гиперсеротонинергический синдром. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 120$

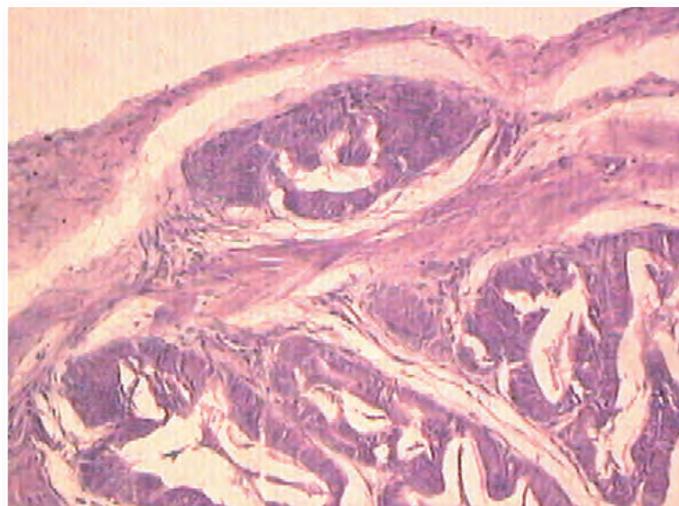


Рис. 2. Желчный пузырь кролика старшей возрастной группы. Аденомиоматоз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 250$

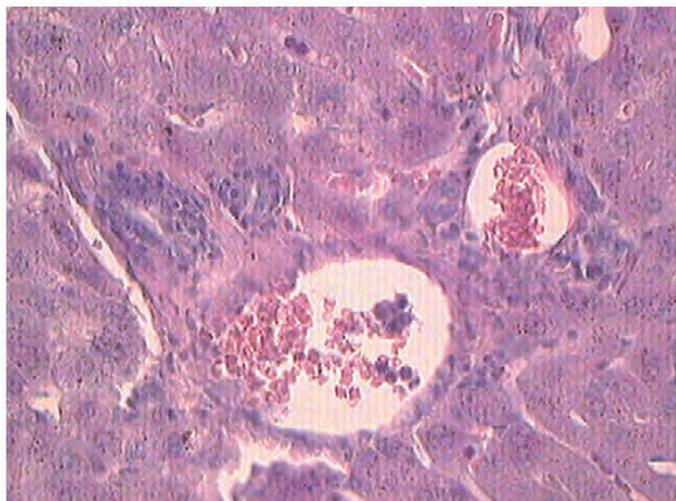


Рис. 3. Триада печени кролика старшей возрастной группы. Усиление пролиферации эпителия желчного протока. Гиперсеротонинергический синдром. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 500$