

УДК 612.354:616.36

Особенности структурно-функциональных изменений лизосомальной системы гепатоцитов при холестатических поражениях печени в токсикологическом эксперименте

Зиновкина В. Ю.¹, Глинская Т. Н.², Грынчак В. А.¹

¹Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск, Республика Беларусь;

²Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В остром и подостром токсикологическом эксперименте по моделированию холестатического поражения печени (продолжающемся до момента достижения стадии цирротических изменений органа) изучена тканевая активность лизосомальных гидролаз (катепсина D и β -D-галактозидазы) и дана оценка количественных электронномикроскопических показателей лизосомальной системы гепатоцитов. Установлены корреляционные отношения между субпопуляционным составом лизосом и их функциональным состоянием.

Численность субпопуляции первичных лизосом имеет статистически значимую сильную отрицательную корреляционную связь с тканевой активностью β -D-галактозидазы.

Численность субпопуляции вторичных лизосом достоверно коррелирует с уровнем доступной активности β -D-галактозидазы, с уровнем неседиментируемой активности катепсина D.

Ключевые слова: холестатические поражения печени, субпопуляционный состав лизосом, катепсин D, β -D-галактозидаза, тканевая активность гидролаз.

Введение. Изучение холестатических повреждений печени, вызываемых ксенобиотиками, химическими и промышленными агентами, лекарственными средствами, является актуальной проблемой в связи с широкой распространенностью гепатотоксикантов, вызывающих холестаза. Не менее важен поиск информативных диагностических тестов для выявления и мониторинга гепатотоксического воздействия веществ с холестатическим эффектом в производственных и бытовых условиях, при длительной химиотерапии пациентов и в экспериментальной медицине, при загрязнении окружающей среды и при контакте с химическими агентами [1]. При проведении экспериментальных исследований немаловажным является выбор модели для изучения холестатических повреждений печени в экспериментальных условиях.

Моделирование холестазы путем создания механического препятствия поступлению желчи в кишечник позволяет воспроизвести механическую желтуху, сопровождающуюся нарушением выведения желчи в кишечник, закупоркой желчных ходов, повышением давления в них, задержкой желчи в печени, нарушением процессов желчеобразования и желчевыделения. На ультрамикроскопическом уровне в ткани печени выявляется расширение желчных канальцев, дистрофические изменения микроворсинок желчных канальцев, разрастание коллагеновых волокон. Такого рода структурные и ультраструктурные изменения при использовании данной экспериментальной модели установлены и объективизированы под воздействием холестатических гепатотоксикантов различной природы, например, лекарственных, промышленных, бытовых [1].

Для оценки патогенетических особенностей течения холестатических поражений в динамике необходимо выбрать адекватные показатели, которые являются наиболее чувствительными и информативными. Холестатические повреждения затрагивают в первую очередь субклеточные ферментные системы, в частности, лизосомальную систему, кислые гидролазы которой при снижении латентности вызывают повреждение мембранных структур субклеточных органелл, развитие аутолитических реакций в клетке и некроз гепатоцитов. При холестатических поражениях именно в лизосомах накапливается свободный билирубин, а желчные кислоты вызывают лабильзацию мембран органелл. Кислые гидролазы, содержащиеся в лизосомах, принимают участие в деградации большинства био-



полимеров и ксенобиотиков, поступающих в организм. Изучение их активности позволяет оценить степень выраженности повреждающих воздействий экзо- и эндогенных факторов, вызывающих холестатические повреждения печени. Изучение тканевой активности кислых гидролаз гепатоцитов (неседиментируемой активности, доступной активности, общей активности) и информативного индекса — отношения неседиментируемой активности к общей активности как косвенного показателя проницаемости лизосомальных мембран позволяет получить представление о функциональном состоянии субклеточных структур в динамике развития острых и хронических холестатических повреждений печени [2]. Поскольку лизосомальные гидролазы обладают разнообразным спектром действия и комплексным участием в деградации биополимеров, представляется целесообразным изучение тканевой активности катепсина D и β -D-галактозидазы при холестатических поражениях печени. Катепсин D и β -D-галактозидаза принимают последовательное участие в деградации белков, лизисе коллагена — катепсин D, в лизисе галактозосодержащих гликолипидов, гликопротеидов — β -D-галактозидаза [3]. Изменение активности β -D-галактозидазы наблюдается при токсических поражениях печени, при диффузном разрастании соединительной ткани, в ходе формирования цирроза органа. Катепсин D обладает максимальной активностью по отношению к высокомолекулярным соединениям.

Параллельное изучение ультраструктурных перестроек лизосомальной системы клеток печени, представляющей собой гетерогенную популяцию первичных, вторичных и третичных форм органелл, дает возможность оценить преимущественное участие лизосом и их отдельных субпопуляций в процессах ауто- и (или) гетерофагоцитоза, катаболизма биополимеров и деградации компонентов желчи, репаративных и деструктивных процессах.

Учитывая сложность и гетерогенность структурной организации лизосомальной системы и многообразии выполняемых ею функций, представляет интерес проведение комплексных исследований по изучению структурно-функционального состояния лизосомальной ферментной системы при холестатических поражениях печени с выявлением корреляционных взаимоотношений между структурной и функциональной ее составляющими.

Цель работы — оценка структурно-функциональных изменений лизосомальной системы печени при холестатических поражениях органа в остром и подостром токсикологическом эксперименте, продолжающемся до перехода в стадию цирротических изменений, выявление наличия, силы и направленности корреляционных связей между субпопуляционными перестройками лизосомальной системы гепатоцитов и тканевой активностью катепсина D и β -D-галактозидазы.

Материалы и методы. Исследование проводилось в условиях токсикологического эксперимента на крысах с соблюдением правил работы с экспериментальными животными.

Моделирование холестаза осуществлялось путем перевязки и перерезки общего желчного протока под наркозом с соблюдением правил работы с лабораторными животными. Структурно-функциональное состояние лизосомальной системы клеток печени оценивалось в острый период развития холестатических поражений на 3-и сутки (острый эксперимент), в подострый период — на 7–14-е сутки (подострый эксперимент), при переходе в стадию цирротических изменений — на 21-е сутки. Функциональное состояние лизосом оценивалось по тканевой активности катепсина D и β -D-галактозидазы, для чего изучались неседиментируемая, доступная, общая активность гидролазы и вычислялся индекс — соотношение неседиментируемой активности к общей активности данного фермента. Показатели при моделируемой патологии изучались в остром, подостром периодах и при переходе в стадию цирротических изменений органа-мишени [4].

Ультраструктурные характеристики лизосомальной системы — популяционный и субпопуляционный состав лизосом клеток печени изучали на полутонких срезах. Анализировалось по 66 электроннограммам (ЭГ), взятых от трех животных для каждой серии из четырех серий опытов, и у контрольных (интактных) крыс. Подсчитывалось общее число лизосом, содержание первичных и вторичных форм органелл в среднем в 22 электроннограммах от одной единицы наблюдений.

При описании выборок для признаков с отличным от нормального распределением использовались медиана, верхний и нижний квартили Me [LQ25, UQ75]. Статистическая обработка материалов проводилась с использованием критерия *t*-Стьюдента (нормальное распределение), для сравнения групп по уровням средних значений количественных признаков, имеющих ненормальное распределение, использовался *U*-критерий Манна — Уитни. Корреляционный анализ осуществляли с использованием критерия Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Остро развивающийся холестатический процесс, которому соответствовали первые трое суток эксперимента, сопровождался повышенной тканевой активностью

изучаемых лизосомальных гидролаз. Высокие значения активности β -D-галактозидазы и катепсина D регистрировались в супернатанте и клеточном матриксе. Со стороны β -D-галактозидазы отмечалось резкое увеличение неседиментируемой активности, значительный рост доступной активности, которые превосходили контрольный уровень, соответственно, в 1,8 раза ($p < 0,01$) и в 1,7 раза ($p < 0,05$). Общая активность гидролазы имела тенденцию к снижению и достоверно не отличалась от контроля. Неседиментируемая, доступная и общая активность катепсина D превосходила контрольный уровень соответственно в 2,0 раза ($p < 0,01$), в 2,6 раза ($p < 0,05$), в 1,1 раза ($p < 0,05$). У животных на данной стадии эксперимента заметно нарушалась проницаемость лизосомальных мембран, обусловленная сильным лабилизирующим действием желчных кислот. Отношение неседиментируемой активности к общей активности β -D-галактозидазы в 1,8 раза ($p < 0,05$) превосходило контроль, катепсина D — в 1,3 раза ($p < 0,05$).

На электронограммах выявлялись миелиновоподобные структуры, свидетельствующие о нарушении желчеотделения. Общее число лизосом незначительно увеличивалось. Соотношение первичных и вторичных форм составило — 57,2 : 42,8 % (в контроле — 56,7 : 43,3 %). Вторичные лизосомы были представлены гетерофаголизосомами, содержали электронноплотный матрикс с просветлениями, аутофаголизосомы содержали остатки внутриклеточных структур.

В подостром токсикологическом эксперименте (7-е сутки) в условиях моделирования по сравнению с острым экспериментом наблюдалось снижение выхода изучаемых ферментов в супернатант и гомогенат печени, снижение проницаемости лизосомальных мембран и увеличение общей активности гидролаз, что косвенно свидетельствовало об усилении синтетических процессов на субклеточном уровне. Изменения доступной и общей активности β -D-галактозидазы и катепсина D имели однонаправленный характер. По сравнению с предыдущим сроком холестаза доступная активность гидролаз снижалась для β -D-галактозидазы — в 1,1 раза ($p < 0,05$), катепсина D — в 1,5 раза ($p < 0,05$), общая активность возросла соответственно в — 1,8 раза и 1,4 раза ($p < 0,05$). Показатели неседиментируемой активности гидролаз не носили однонаправленного характера. По отношению к предыдущему сроку холестаза активность в надосадочной фракции катепсина D превысила таковую на 22,6 %, β -D-галактозидазы снижалась, составляя 72,5 % ($p < 0,05$). Происходила некоторая стабилизация лизосомальных мембран. По сравнению с предыдущим сроком эксперимента отношение неседиментируемой активности к общей активности для β -D-галактозидазы снижалось на 57,5 % ($p < 0,05$), для катепсина D этот показатель имел тенденцию к росту ($p > 0,05$).

На электронограммах на 7-е сутки подострого эксперимента отмечались явления стеатоза, увеличивалось число липидных включений. Ламеллярные и миелиновоподобные структуры встречались реже, возле отдельных липидных гранул скапливался гликоген. Общее количество лизосом увеличивалось за счет первичных форм, число которых было в 2 раза выше контрольных значений. Соотношение первичные : вторичные лизосомы составило 68,9 : 31,1 %. Вторичные лизосомы были представлены ауто- и гетерофаголизосомами.

На 14-е сутки подострого эксперимента значительно увеличились неседиментируемая и доступная активность β -D-галактозидазы как по отношению к контролю, составляя соответственно неседиментируемая — 342,2 % ($p < 0,01$), доступная — 599,5 % ($p < 0,01$), так и по отношению к предыдущему сроку эксперимента: неседиментируемая — 266,0 % ($p < 0,01$) и доступная — 644,1 % ($p < 0,01$) соответственно. Неседиментируемая активность катепсина D имела тенденцию к снижению, отличаясь от 7-дневного срока моделируемой патологии на 6,3 % ($p > 0,05$), доступная достоверно не отличалась от предыдущего срока эксперимента. Общая активность изучаемых кислых гидролаз по сравнению с уровнем при недельном холестазе была выше таковых значений предыдущего срока эксперимента для катепсина D и β -D-галактозидазы — в 1,1 раза. Проницаемость лизосомальных мембран к этому сроку для катепсина D была ниже значений предыдущего срока эксперимента на 23,7 % ($p > 0,05$), для β -D-галактозидазы — превысило уровень предыдущего срока в 2,5 раза ($p < 0,05$).

Ультраструктурные изменения лизосомальной системы характеризовались уменьшением общего числа лизосом (на 7,3 % ниже контроля) за счет первичных форм. Соотношение первичные : вторичные формы составило — 58,5 : 41,5 %. Субпопуляционные перестройки характеризовались сохранением незначительного преобладания первичных форм и относительным увеличением числа вторичных лизосом, преимущественно аутофаголизосом. Встречались ламеллярные структуры больших размеров. В таблице представлены результаты эксперимента в разные сроки моделирования.



Таблица — Активность кислых гидролаз (Me [25; 75]) ткани печени крыс и количество первичных и вторичных форм лизосом в гепатоцитах в различные сроки эксперимента

Кислая гидролаза (единица активности, вид активности)	Срок эксперимента					Коэффициенты
	Контроль (n = 24)	3 суток (n = 12)	1-я неделя (n = 12)	2 недели (n = 12)	3 недели (n = 12)	
Катепсин D, нМ/мин г ткани: неседиментируемая активность (НА)	0,098 [0,073; 0,112]	0,195 [0,099; 0,291]*	0,239 [0,211; 0,267]*, <	0,223 [0,159; 0,287]*	0,266 [0,214; 0,318]*	$r_1 = -0,36$ $p > 0,05$ $r_2 = 0,71$ $p < 0,05$
Доступная активность (ДА)	0,112 [0,095; 0,120]	0,292 [0,280; 0,320]*	0,198 [0,188; 0,216]*	0,210 [0,294; 0,222]*	0,226 [0,190; 0,236]*	$r_1 = -0,25$ $p > 0,05$ $r_2 = -0,06$ $p > 0,05$
Общая активность (ОА)	0,476 [0,443; 0,496]	0,523 [0,445; 0,601]	0,729 [0,660; 0,798]*, <	0,805 [0,709; 0,901]*	0,585 [0,499; 0,628]*, <	$r_1 = 0,41$ $p > 0,05$ $r_2 = -0,55$ $p > 0,05$
НА/ОА, %	20,59 [16,21; 22,62]	27,3 [22,90; 30,72]*	32,02 [26,77; 34,18]*	24,42 [21,55; 28,36]	45,33 [39,84; 46,16]*, <	$r_1 = -0,55$ $p > 0,05$ $r_2 = 0,95$ $p > 0,05$
β -D-галактозидаза, нМ/мин г ткани: неседиментируемая активность (НА)	18,85 [13,40; 27,60]	33,50 [33,75; 38,25]*	24,25 [21,50; 27,50]<	64,50 [57,00; 72,00]*, <	84,90 [71,25; 97,75]*	$r_1 = -0,89$ $p < 0,05$ $r_2 = 0,69$ $p > 0,05$
Доступная активность (ДА)	12,48 [11,00; 14,60]	21,60 [17,00; 24,00]*	19,50 [17,25; 22,75]*	129,50 [110,50; 148,50]*, <	31,50 [28,00; 35,00]*, <	$r_1 = -0,93$ $p < 0,05$ $r_2 = 0,79$ $p < 0,05$
Общая активность (ОА)	208,50 [190,25; 213,75]	199,40 [187,3; 211,5]	353,50 [318,25; 387,75]*, <	371,00 [352,00; 389,00]*	354,00 [378,00; 330,00]*	$r_1 = -0,03$ $p > 0,05$ $r_2 = 0,12$ $p > 0,05$
НА/ОА, %	9,06 [7,34; 13,92]	16,00 [14,00; 17,00]*	6,80 [5,75; 8,25]<	17,00 [15,50; 18,00]*, <	31,00 [26,50; 34,50]*, <	$r_1 = -0,98$ $p < 0,05$ $r_2 = 0,872$ $p < 0,05$
Количество первичных лизосом в среднем в 22 ЭГ от одной единицы наблюдений	44	44,6	69,8	42,1	19,5	—
Количество вторичных лизосом в среднем в 22 ЭГ от одной единицы наблюдений	31	33,4	31,5	29,8	47,5	—

Примечание. r_1, r_2 — коэффициенты ранговой корреляции с содержанием первичных и вторичных форм лизосом соответственно; p — достоверность коэффициента ранговой корреляции.

* Достоверность различий с контролем ($p < 0,05$).

< Достоверность различий с предшествующим сроком хронической интоксикации CCl_4 ($p < 0,05$).



На 21-е сутки холестатического повреждения (переход в состояние цирротических изменений) происходит повторное увеличение неседиментируемой активности изучаемых кислых гидролаз: катепсина D — в 1,2 раза, β -D-галактозидазы — в 1,3 раза по сравнению с предыдущим сроком холестаза. Доступная активность катепсина D повысилась в 1,1 раза, β -D-галактозидазы — снизилась в 4,1 раза ($p < 0,01$). Снижалась общая активность обеих гидролаз: катепсина D — в 1,4 раза ($p < 0,05$), β -D-галактозидазы — в 1,1 раза. Отмечалась выраженная дестабилизация лизосомальных мембран: отношение неседиментируемой активности к общей активности β -D-галактозидазы превышало уровень 14-дневного холестаза — в 1,8 раза ($p < 0,05$), катепсина D — в 1,9 раза ($p < 0,05$). Высокая проницаемость лизосомальных мембран обуславливает выход кислых гидролаз в цитозоль, что способствует деструкции и гибели клеток.

На электроннограммах выявлено резкое нарушение структуры гепатоцитов за счет разрастания в них коллагеновых волокон. Желчные капилляры практически были лишены микроворсинок. Общее количество лизосом продолжало снижаться, в том числе по сравнению с подострым опытом. Значительно увеличилась численность субпопуляции вторичных лизосом. Соотношение первичные : вторичные формы составило — 29,1 : 70,9 %. Вторичные лизосомы были представлены аутофаговыми вакуолями. В большом количестве выявлялись остаточные тельца, содержащие плотный осмиофильный материал.

Изучение корреляционных связей между количеством первичных и вторичных форм лизосом гепатоцитов с тканевой активностью β -D-галактозидазы и катепсина D в ходе развития хронического токсического поражения печени позволило выявить определенные закономерности (см. таблицу).

При проведении корреляционного анализа установлены обратные сильные связи между содержанием первичных форм лизосом в процессе проведения эксперимента и различными видами активности β -D-галактозидазы:

- для неседиментируемой активности β -D-галактозидазы ($r_1 = -0,89$);
- для доступной активности β -D-галактозидазы ($r_1 = -0,93$);
- для соотношения неседиментируемой активности к общей активности β -D- галактозидазы ($r_1 = -0,98$).

Для доступной активности β -D-галактозидазы и для соотношения неседиментируемой активности к общей активности кислой гидролазы выявлены положительные сильные корреляционные связи с содержанием вторичных форм лизосом гепатоцитов, соответственно, $r_2 = +0,79$ и $r_2 = +0,87$.

Была выявлена прямая сильная корреляционная связь между содержанием вторичных лизосом и уровнем неседиментируемой активности катепсина D ($r_2 = +0,71$).

Заключение. Таким образом, в остром токсикологическом эксперименте в первые трое суток холестатического поражения на субклеточном уровне отмечалась активация лизосомальной системы клеток печени. На фоне острого прекращения поступления желчи в кишечник значительно повышались тканевая активность изучаемых кислых гидролаз (неседиментируемая и доступная активность), наблюдался рост отношения неседиментируемой активности к общей активности ферментов, что свидетельствовало о повышении проницаемости мембран органелл. Такого рода изменения функционального состояния субклеточных структур сопровождалась активацией процессов ауто- и гетерофагоцитоза, в результате чего гепатоциты освобождались от поврежденных и утративших свои функции субклеточных структур и компонентов желчи. Активация синтетических процессов, о которых можно косвенно судить по общей активности лизосомальных гидролаз, на данной стадии не происходила. На электроннограммах к 3-м суткам развития холестатического поражения не регистрировалось существенного изменения количества органелл и соотношения субпопуляций первичные/вторичные формы.

В начале подострого токсикологического эксперимента — на 7-е сутки холестатического поражения печени отмечалось снижение выхода β -D-галактозидазы в надосадочную фракцию и цитозоль клетки, происходила определенная стабилизация мембран лизосом.

К концу подострого эксперимента на 14-е сутки изучаемые показатели тканевой активности β -D-галактозидазы резко возрастали и превышали соответствующие значения предыдущего этапа в 2,5–6,6 раза. Динамика тканевой активности катепсина D имела некоторые отличия. Снижение выхода фермента в надосадочную фракцию и стабилизация лизосомальных мембран отмечались к 14 суткам холестаза. Общая активность гидролаз имела высокие значения на протяжении всего подострого эксперимента с максимумом активности на 14-е сутки.

Структурная организация лизосомальной системы на протяжении подострого эксперимента характеризовалась следующими особенностями: на 7-е сутки холестаза — двукратным увеличением общего числа лизосом за счет первичных органелл, обусловленное усилением синтетических процессов, сдвигом соотношения первичные/вторичные лизосомы в сторону преобладания первичных форм; на 14-е сутки холестаза — снижением общего числа лизосом, при сохраняющемся преобладании субпопуляции первичных форм органелл, относительным увеличением числа вторичных форм. На протяжении всего подострого эксперимента ауто- и гетерофагическая функция лизосом была хорошо выражена. На электроннограммах регистрировались вторичные аутофаголизисомы, достигавшие больших размеров, и вторичные лизосомы, содержавшие электронноплотные гранулы. Данная динамика субпопуляционных перестроек органелл отражает, во-первых, активное включение первичных лизосом в процессы ауто-и гетерофагоцитоза, в результате чего увеличивается количество вторичных форм органелл, во-вторых, еще сохраняется достаточная активность синтетических процессов в гепатоцитах, в результате чего преобладающей остается субпопуляция первичных лизосом. Такого рода структурно-функциональные изменения лизосомальной системы можно рассматривать как внутриклеточный процесс освобождения клеток печени от утративших свое значение внутриклеточных органелл, компонентов желчи и других токсических метаболитов.

Стадия цирротических изменений характеризовалась повышением неседиментируемой активности, снижением общей активности и повышением отношения неседиментируемой активности к общей активности β -D-галактозидазы и катепсина D. На электроннограммах выявлялись деструктивные изменения желчных капилляров и гепатоцитов, за счет разрастания в них коллагеновых волокон, из клеток печени исчезал гликоген. На фоне снижения синтетических процессов в клетках печени, косвенным свидетельством чего являлось снижение общей активности кислых гидролаз, резко уменьшалось количество первичных форм органелл, нарушались ауто- и гетерофагическая функции лизосом, в результате чего в популяции органелл преобладали вторичные формы, содержащие электронноплотные гранулы, и третичные структуры — остаточные тельца, содержащие осмиофильные гранулы. Прогрессирующие морфофункциональные нарушения лизосомальной системы приводят к необратимым структурным изменениям печеночной ткани.

Проведение корреляционного анализа выявило высокую отрицательную корреляцию между числом первичных форм лизосом и уровнем неседиментируемой и доступной активности, со значением отношения неседиментируемой активности к общей активности β -D-галактозидазы. Установлена высокая положительная корреляция между количеством вторичных лизосом и уровнем доступной активности β -D-галактозидазы, а также между количеством вторичных лизосом и отношением неседиментируемой активности к общей активности данной гидролазы. Уровень неседиментируемой активности катепсина D высоко положительно коррелирует с численностью субпопуляции вторичных лизосом.

Активное участие лизосом в процессах повреждения, деградации клеточного матрикса, а затем в репаративных процессах, сопровождается избирательным расходом на эти цели, прежде всего, первичных органелл, что отражает динамику субпопуляционных перестроек.

Литература

1. Куценко, С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. — СПб.: Фолиант, 2004. — С. 358–366.
2. Хронические поражения печени холестатической и токсической природы (патогенетические аспекты): монография / А. А. Кривчик [и др.]; под общ. ред. А. А. Кривчик, Ф. И. Висмонта. — Минск: БГМУ, 2004. — С. 50–60.
3. Фаллер, Д. М. Молекулярная биология клетки: рук. для врачей / Д. М. Фаллер, Д. Шилдс; пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2017. — Гл. 4. — С. 97–100.
4. Зиновкина, В. Ю. Структурно-функциональные маркеры лизосомального аппарата клеток печени в хроническом токсикологическом эксперименте / В. Ю. Зиновкина, Т. Н. Глинская // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / РУП «Науч.-практ. центр гигиены»; гл. ред. С. И. Сычик. — Минск: РИВШ, 2020. — Вып. 30. — С. 196–202.

The features of structural and functional changes of the hepatocytes lysosomal system during the toxicological experiment with the modeling of cholestatic liver damage

Zinovkina V. Yu.¹, Glinskaya T. N.², Hrynychak V. A.¹

¹Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Republic of Belarus;

²State Institution «Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis», Minsk, Republic of Belarus

The activity of lysosomal hydrolases (cathepsin D and β -D-galactosidase) in liver tissue was studied and the quantitative electronic microscopic parameters of the lysosomal system of hepatocytes were assessed in an acute and subacute toxicological experiment on modeling cholestatic liver damage (continuing until the stage of cirrhotic changes in the organ is reached). Correlations between the subpopulation composition of lysosomes and their functional state have been established.

The number of the subpopulation of primary lysosomes has a statistically significant strong negative correlation with the activity of β -D-galactosidase in liver tissue. The number of the subpopulation of secondary lysosomes reliably correlates with the level of available β -D-galactosidase activity, with the level of non-sedimentable activity of cathepsin D.

Keywords: cholestatic liver damage, subpopulation composition of lysosomes, cathepsin D, β -D-galactosidase, hydrolase activity in liver tissue.

Поступила 17.06.2021