

УДК 612. 42: 521. 90

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИМФЫ И АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ ИННЕРВАЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ФЕНИЛГИДРАЗИНОМ

Булекбаева Л.Э., Хантурин М.Р., Ахметбаева Н.А., Ерлан А.Е., Осикбаева С.О.
Институт физиологии человека и животных МОН РК, Алматы, email: lbulekbaeva@gmail.com

После хронической интоксикации крыс фенилгидразином в течение 90 дней отмечено увеличение числа эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, возрастание уровня гемоглобина и гематокрита. Нарушались реологические показатели лимфы и крови (сокращение времени свертывания, рост вязкости, ацидоз, уменьшение объема плазмы по гематокритному показателю), что создает опасность возникновения тромбоза не только в кровеносных, но и лимфатических сосудах. Адренергическая иннервация брыжеечных лимфатических узлов после фенилгидразиновой интоксикации подвергалась частичной деструкции: исчезновение части терминалей нервных волокон, варикозных утолщений, диффузия катехоламинов в окружающие ткани, что свидетельствует о снижении уровня медиаторной передачи импульсов с нервного волокна на эффекторный орган.

Ключевые слова: фенилгидразин, лимфа, адренергическая иннервация

RHEOLOGICAL INDICATORS OF LYMPH AND ADRENERGIC INNERVATION OF LYMPH NODES UNDER INTOXICATION OF PHENYLHYDRAZINE

Bulekbaeva L.E., Khanturin M.R., Akhmetbaeva N.A., Yerlan A.E., Osikbaeva S.O.
Ministry of Education and Science Republic of Kazakhstan «The Institute of Human and Animal Physiology», Almaty, email: lbulekbaeva@gmail.com

After 90 days of chronic intoxication of rats with phenylhydrazine there was observed an increase in the number of red blood cells, white blood cells, thrombocytes, and the rise of the level of hemoglobin and hematocrit. The rheological parameters of blood and lymph circulation were violated (including the reduced clotting time, the increase in viscosity, acidosis, the decrease in the volume of plasma under hematocrit index), which creates the risk of thrombosis not only in the blood but also in the lymph vessels. The adrenergic innervation of the mesenteric lymph nodes after the intoxication with phenylhydrazine was subject to the partial destruction including the disappearance of the part of nerve fibers' terminals, the swelling of varicose, the diffusion of catecholamines in the surrounding tissue, indicating the decrease in the level of mediator transmission of nerve impulses from the nerve fiber to the effector organ.

Keywords: phenylhydrazine, lymph, adrenergic innervation

Гидразин и его производные широко используются в промышленности, сельском хозяйстве и в медицине. Для Казахстана, на территории которого находится космодром «Байконур», особую значимость приобретает ракетное топливо, как опасный загрязнитель окружающей среды, в состав которого входит высокотоксичное соединение 1,1-диметилгидразин (1,1 – ДМГ). В местах падения остаточных частей космических ракет обнаружено в почве, воде и растениях наличие 1,1-ДМГ и продуктов его окисления [4].

Имеются сведения о токсическом воздействии 1,1-диметилгидразина (1,1 – ДМГ) и его производных на систему крови, морфологию печени и иммунную систему [5, 7, 8]. У рабочих-ликвидаторов баллистических ракет чаще отмечены нарушения в деятельности сердца и артериальная гипертензия, чем у рабочих других участков [6]. Однако отсутствуют исследования о влиянии производных гидразина на функции лимфатической системы.

Известна важная роль лимфатической системы в дренаже тканей, водно-солевом обмене, резорбции воды и белков из интерстициального пространства, в иммунных

реакциях, в детоксикации эндоэкологической среды, окружающей клетки [2].

Цель исследования – изучить реологические показатели лимфы и крови и адренергическую иннервацию лимфатических узлов при хронической интоксикации животных фенилгидразином.

Материалы и методы исследования

Опыты были проведены на 55 половозрелых крысах-самцах линии Вистар (масса 180–250 г), наркотизированных эфиром, из них 10 крыс составили контрольную группу. В опытах использовали фенилгидразин, который является производным диметилгидразина (1,1-ДМГ). Крысам ежедневно вводили в желудок фенилгидразин в водном растворе (1,88 мг/100 г) в течение 90 дней. Животные содержались в виварии на общепринятом рационе и со свободным доступом к воде. Регистрировали лимфоток из грудного лимфатического протока и артериальное давление в общей сонной артерии на уровне шеи с помощью механотрона на Мониторе хирургическом МХ-01.

Прижизненно брали пробы крови и лимфы для анализов. После декапитации животного извлекали брыжеечные лимфатические узлы для изучения адренергической иннервации. Применялся гистохимический флуоресцентный микроскопический метод выявления катехоламинов по методу Фалька в модификации В.А. Говырина с использованием глиок-

салевой кислоты [3]. Из отдельного изолированного лимфатического узла готовили поперечные криостатные срезы толщиной 15 мкм и изучали их с помощью флуоресцентного микроскопа Vision MC 300 (Austria). Срезы фотографировали на рентгеновскую пленку, а затем переносили на фотобумагу.

Время свертывания крови и лимфы определяли по Сухареву, вязкость – на вискозиметре ВК-4, рН лимфы и крови – на анализаторе OSMETECH ОРП™ ССА (США). Численность форменных элементов крови, гематокрит и гемоглобин изучали на гематологическом анализаторе SYSMEX КХ-2199 (Япония).

Материал обработан статистическим методом с использованием критерия Стьюдента на ЭВМ.

Результаты исследования и их обсуждение

Интоксикация крыс в течение 90 дней фенилгидразином привела к потере массы тела на 10% от первоначальной. Лимфоток снижался на 35% по сравнению с контрольными данными. Артериальное давление снижалось на 10%, от 90–100 до 80–90 мм рт. ст. Численность эритроцитов возрастала на 64%, от $5,87 \cdot 10^6 \pm 0,5$ мкл (контроль) до $9,64 \cdot 10^6 \pm 0,6$ мкл ($P < 0,01$) после хронического отравления фенилгидразином, лейкоцитов на 55%, от $2,7 \cdot 10^3 \pm 4$ мкл до $42 \times 10^3 \pm 6$ мкл ($P < 0,01$). Число тромбоцитов повышалось на 76% от $420 \cdot 10^3 \pm 9,8$ (контрольные данные) до $743 \cdot 10^3 \pm 9$ мкл ($P < 0,01$). Уровень гемоглобина и гематокрит повышался (таблица). Объем плазмы по гематокритному показателю уменьшался до 47,6.

Сдвиги показателей лимфы и крови при хронической интоксикации крыс фенилгидразином

Название	Контрольная группа	После интоксикации фенилгидразином
Лимфоток, мл/ч	$0,32 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01^{**}$
Время свертывания крови, с	$246 \pm 4,4$	$180 \pm 3,5^{**}$
Время свертывания лимфы, с	$320 \pm 5,1$	$282 \pm 8^*$
Вязкость крови, сп	$4,2 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,4^*$
Вязкость лимфы, сп	$2,3 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2^*$
рН крови	$7,40 \pm 0,02$	$7,24 \pm 0,02$
рН лимфы	$7,56 \pm 0,08$	$7,27 \pm 0,06$
Гемоглобин, g/dl	$13,2 \pm 0,6$	$15,9 \pm 0,8^*$
Гематокрит, %	46 ± 2	$52,4 \pm 3$

Примечание. Достоверно по сравнению с контролем при * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

Время свертывания крови и лимфы после хронической интоксикации фенилгидразином сокращалось на 32 и 28%, соответственно. Вязкость крови и лимфы значительно возрастала, рН сдвигался в сторону ацидоза. В контроле у крыс рН крови составил, в среднем, $7,4 \pm 0,2$ после интоксикации крыс фенилгидразином он сдвигался в сторону ацидоза до $7,24 \pm 0,02$ (см. таблицу).

Из полученных данных видно, что длительная интоксикация крыс фенилгидразином привела к возрастанию числа эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита и уровня гемоглобина в крови. Данное явление можно трактовать как компенсаторную реакцию системы крови в ответ на повреждающее действие токсиканта на организм. Одновременное повышение вязкости, сокращение времени свертывания крови и лимфы, увеличение численности тромбоцитов в крови, выраженный ацидоз в кровеносной и лимфатической системе, уменьшение объема плазмы по гематокритному показателю свидетельствуют об усилении тромбогенных процессов в организме, что повышает риск появления тромбозов не только в кровеносных сосудах, но и в лимфатических.

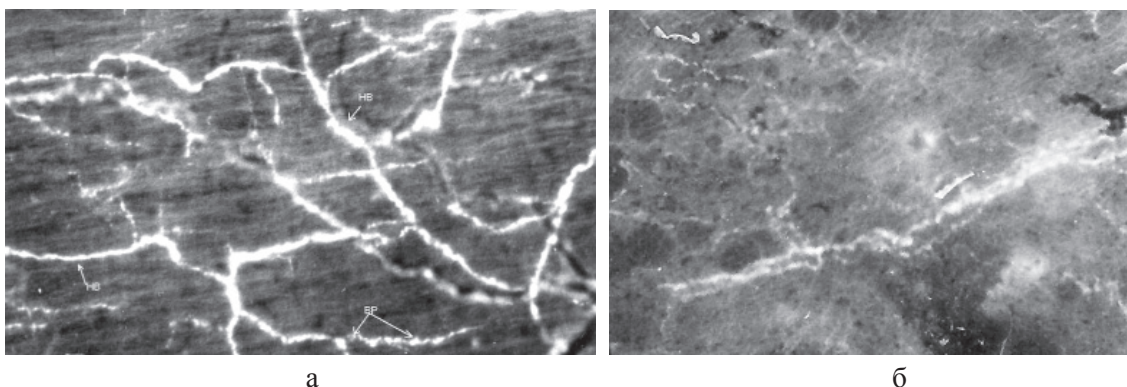
Как было отмечено выше, после длительной фенилгидразиновой интоксикации крыс рег ос уменьшался лимфоток из грудного лимфатического протока, что, вероятно, связано с выбросом из депо крови в кровеносное русло большой массы клеточных элементов и необходимостью притока дополнительной жидкости из интерстициального пространства в кровеносную систему. В этих условиях, вероятно, уменьшается резорбция воды из интерстициального пространства в корни лимфатической системы, снижаются процессы лимфообразования и транспорт лимфы по сосудам, что нами оценивается как компенсаторная реакция лимфатической системы, направленная на поддержание объема плазмы в кровеносном русле и, в целом, гомеостаза в организме при интоксикации организма фенилгидразином.

Известно, что адренергические нервные сплетения или одиночные нервные волокна в основном сосредоточены в гладкомышечной ткани лимфатических узлов, в стенке кровеносных и лимфатических сосудов и, преимущественно, в гладкомышечном слое стенки сосудов. Адренергический нервный аппарат обеспечивает медиаторную передачу сигналов с нервного волокна на гладкие мышцы кровеносных сосудов, т.е. он участвует в реализации сосудодвигательной эфферентной сигнализации [3, 1].

Как показали результаты наших гистохимических микроскопических исследований, в капсуле и в гладкомышечной ткани брыжеечных лимфатических узлов у интактных животных адренергические нервные волокна образуют сплетения как самостоятельные, так и идущие вдоль сосудов и в стенке кровеносных сосудов *vasa vasorum* (рисунок, а). По ходу нервных волокон имеются варикозные утолщения, которые являются депо катехоламинов (норадреналин, адреналин, дофамин).

После 90-суточной интоксикации крыс фенилгидразином в капсуле и корковом слое брыжеечных лимфатических узлов наблюдалась деформация мелких крове-

носных сосудов, питающих лимфатические узлы. Они были резко расширены и в части опытов наблюдались кровоизлияния. В синусах лимфатических узлов иногда появлялись единичные эритроциты. В капсуле лимфатических узлов, а также в нервных сплетениях, сопровождающих кровеносные сосуды узла, отмечена деструкция терминалей нервных волокон. Часть варикозных утолщений по ходу нервных волокон разрушалась, наблюдались выход катехоламинов и их диффузия в окружающие ткани, что было выражено в виде сплошного неспецифического флуоресцентного свечения соединительной ткани (рисунок, б).



Адренергическая иннервация капсулы брыжеечного лимфатического узла у интактной крысы (а) и после 90-суточного отравления фенилгидразином (б). Стрелкой указаны флуоресцирующие нервные волокна и варикозные расширения (а). После фенилгидразиновой интоксикации видны нарушения целостности нервных сплетений и диффузия катехоламинов в окружающие ткани (б). Об. 30. Ок. рк 6,3х

Таким образом, после хронической интоксикации крыс фенилгидразином ухудшались реологические показатели крови и лимфы, повышались скорость свертывания и величина вязкости крови и лимфы, повышались тромбогенные процессы в крови и лимфе, наступала угроза возникновения тромбообразования как в кровеносных, так и лимфатических сосудах. Наблюдаемая в наших опытах деструкция адренергических нервных волокон в капсуле и в сосудах лимфатических узлов свидетельствует о том, что в результате токсического воздействия фенилгидразина на организм крыс наступает недостаточность сосудодвигательной иннервации лимфатических узлов, что негативно отражается на скорости передачи эфферентных сигналов из центральной нервной системы на моторику лимфатических узлов и замедляется транспорт лимфы по сосудам.

Список литературы

1. Балхыбекова А.О., Ахметбаева Н.А., Булекбаева Л.Э. Состояние адренергической иннервации лимфатических сосудов и узлов при аллоксановом диабете // Известия НАН РК, МОН РК. Сер. биол. и мед. – 2007. – №1. – С. 37–40.
2. Бородин Ю.И. 50 лет лимфологии // Проблемы лимфологии и интерстициального массопереноса: материалы науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию со дня рождения и 50-летию науч.-педаг. деятельности Ю.И. Бородина (Новосибирск, 1-3 июня 2004 г.). – Новосибирск, 2004. – С. 5–12
3. Говырин В.А. Адаптационно-трофическая функция сосудистых нервов // Развитие научного наследия акад. Л.А. Орбели. – Л.: Наука, 1982. – С. 162–181.
4. Ергожин Е.Е., Соломин В.А., Якунов В.В. Химико-экологический мониторинг объектов окружающей среды – одно из основных направлений изучения экологических аспектов влияния космодрома «Байконур» // Вестник КарГУ. Серия биологии, медицины и географии. – 2001. – № 1 (21) – С. 93–96.
5. Исследование токсического воздействия ракетного топлива на периферическую нервную систему и функциональные показатели крови лабораторных животных / И.А. Лавриненко, С.Е. Батырбекова, В.А.Лавриненко,

А.В. Бабина // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, №2. – С. 60–64.

6. Состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих центра ликвидации баллистических ракет / И.А. Макаров, М.А. Бобоха, А.В. Литовская, Т.В. Шамова, П.Н. Морозова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – Т. 65, №1. – С. 122–126.

7. Муравлева Л.Е., Кулмагамбетова И.Р., Терехин С.П. Влияние несимметричного диметилгидразина на морфологию печени растущих животных, получающих рацион с низким содержанием белка и высоким содержанием жира // Успехи соврем.естествознания. – 2008. – Т.8. – С. 62.

8. Панин Л.Е., Клейменова Е.Ю., Русских Г.С. Влияние несимметричного диметилгидразина (гептила) на продукцию иммуноглобулинов М и G и развитие иммунодефицитов // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – Т. 118, №4. – С. 42–45.

References

1. Balhybekova A.O., Akhmetbaeva N.A., Bulekbaeva L.Je. Sostojanie adrenergicheskoj innervacii limfaticheskikh sosudov i uzlov pri alloksanovom diabete. Izvestija NAN RK, MON RK. Ser. biol. i med., 2007, no.1, pp. 37–40.

2. Borodin Ju.I. 50 let limfologii.Problemy limfologii i intersticial'nogo massoperenosa: materialy nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvjaw. 75-letiju so dnja rozhdenija i 50-letiju nauch.-pedag. dejatel'nosti Ju.I. Borodina (*50 years to lymphology and interstitial volume of transitions Materials of the scientific-practical conference dedicated to the 75th anniversary and 50th scientific and educational activities by Y.I.Borodin*). Novosibirsk, 2004, pp. 5–12.

3. Govyrin V.A. Adaptacionno-troficheskaja funkcija sosudistyh nervov. Razvitie nauchnogo nasledija akad. L.A. Orbeli. («Adaptation-trophic function of vascular nerve» Development of Scientific heritage of Acad. L.A.Orbely). Leningrad: Nauka, 1982, pp. 162–181.

4. Ergozhin E.E., Solomin V.A., Jakunov V.V. Himikologicheskij monitoring obektov okružajuwej sredy-

odno iz osnovnyh napravlenij izuchenija jekologicheskikh aspektov vlijanija kosmodroma « Bajkonur». Vestnik KarGU. Serija biologii, mediciny i geogri. 2001, Vol. 26, no.1, pp. 93–96.

5. Lavrinenko I.A., Bатыrbekова S.E, Lavrinenko V.A., Babina A.V. Issledovanie toksicheskogo vozdejstvija raketnogo topliva na perifericheskiju nervnuju sistemu i funkcional'nye pokazateli krovi laboratornyh zhivotnyh. Bjulleten' SO RAMN. 2010. Vol.30. no.2. pp. 60–64.

6. Makarov I.A., Boboha M.A., Litovskaja A.V., Shmakova T.V., Morozova P.N. Sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy u rabochih centra likvidacii ballisticheskikh raket. Bjulleten' VSNC SO RAMN,2009,Vol.65, no.1, pp. 122–126.

7. Muravleva L.E., Kulmagambetova I.R., Terehin S.P.Vlijanie nesimmetrichnogo dimetilgidrazina na morfologiju pečeni rastuwih zhivotnyh, poluchajuwih racion s nizkim sodержaniem belka i vysokim sodержaniem zhira.Uspehi sovrem.estestvoznaniya. 2008, Vol.8, pp. 62.

8. Panin L.E., Klejmenova E.J., Russkih G.S. Vlijanie nesimmetrichnogo dimetilgidrazina (geptila) na produkciju immunoglobulinov M i G i razvitie imunodeficitov. Bjulleten' SO RAMN, 2005, Vol. 118, no.4, pp. 42–45.

Рецензенты:

Нурмухамедова Б.Н., д.м.н, профессор кафедры гистологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы;

Тулеуханов С.Т., д.б.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных и биофизики Казахского национального университета им. аль-Фараби Министерства образования и науки Республики Казахстан, г. Алматы.

Работа поступила в редакцию 29.08.2012.