

*А.О. БАЛХЫБЕКОВА, Н.А. АХМЕТБАЕВА, Л.Э. БУЛЕКБАЕВА*

## **СОСТОЯНИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ И УЗЛОВ ПРИ АЛЛОКСАНОВОМ ДИАБЕТЕ**

*(Институт физиологии человека и животных МОН РК)*

У крыс с аллоксановым диабетом (срок 30 сут) при уровне глюкозы в крови  $18,1 \pm 2,5$  ммоль/л обнаружены деструктивные изменения в адренергической иннервации лимфатических сосудов и узлов. В стенке грудного протока и в капсуле брыжеечных лимфатических узлов наблюдались разрушение большей части терминальных нервных волокон и варикозных утолщений, выход катехоламинов из нервных волокон в окружающие ткани, слабое флуоресцентное свечение нервных волокон, свидетельствующее об истощении запасов катехоламинов.

В настоящее время для создания модели сахарного диабета в эксперименте широко используется аллоксан, который создает устойчивое повышение уровня глюкозы в крови [1–3]. У крыс описаны миелиновая дегенерация и дегенерация аксонов в периферическом не-

рвном аппарате и в головном мозге при аллоксановом диабете [4], а также явления ангиопатии, ретинопатии и нарушения микроциркуляции через 8 недель после индуцирования стрептозотоцинового диабета [6]. Считают, что адренергическая иннервация кровеносных

сосудов и сердца может выполнять адаптационно-трофическую функцию [7].

В связи с изложенным представляет интерес изучить состояние адренергической иннервации грудного протока и лимфатических узлов при аллоксановом диабете.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на 25 взрослых беспородных крысах-самцах массой 220–290 г. Для получения модели экспериментального сахарного диабета 15 крысам после 3-суточного голодания в/б вводили аллоксан из расчета 15 мг на 100 г массы тела по методу В.Г. Баранова [8]. До введения аллоксана и по истечении 4–5 и 30, 45 сут после введения аллоксана были взяты пробы из хвостовой артерии для определения сахара в крови. Через 30 сут после введения аллоксана у крыс прижизненно были взяты пробы лимфы из кишечного лимфатического протока, затем они были декапитированы и взяты грудной проток, лимфатические узлы и поджелудочная железа для исследования. Уровень глюкозы в крови и лимфе определяли с помощью тест-полосок на глюкометре Glucotrend-2. Для изучения адренергической иннервации в указанных органах использовался гистохимический флуоресцентный микроскопический метод Фалька [9] в модификации В.А. Говырина [10].

Метод основан на реакции конденсации катехоламинов с глиоксалевой кислотой с образованием интенсивно флуоресцирующих продуктов 3,4-дегидросоединений изохиналина или карбоксиметила и гидроизохинамина.

Препараты инкубировали в 1%-ном растворе глиоксалевой кислоты на фосфатном буфере с добавлением диметилсульфоксида. Тотальные препараты сосудов и криостатные срезы толщиной 20 мкм изучали с помощью люминесцентного микроскопа «Флуовал-2» и фотографировали на рентгеновскую пленку. Цифровой материал обработан статистически, с применением критерий Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что у intactных крыс содержание глюкозы в крови было  $5,6 \pm 1,2$  моль/л, а в лимфе –  $7,1 \pm 0,9$  моль/л. После введения аллоксана крысам уже через 4–5 сут отмечено повышение глюкозы в крови от

10 до  $17,9$  моль/л, в среднем,  $14,2 \pm 0,9$  ммоль/л. Через 30 сут содержание глюкозы в крови составило  $18,1 \pm 2,5$  ( $p < 0,01$ ), а в лимфе в среднем  $19,5 \pm 3,2$  моль/л. Через 45 сут уровень глюкозы достоверно не отличался от данных, полученных через 30 сут. Таким образом, у крыс зафиксировано формирование аллоксанового диабета средней тяжести.

По характеру сосудодвигательной иннервации грудной проток как тонкостенный сосуд относится к типу, когда от основного сплетения из медиаадвентициальной области вглубь мышечного слоя проникают отдельные нервные волокна.

У intactных крыс в стенке грудного протока обнаружены нервные волокна, проникающие с периферии в более глубокие слои стенки сосуда вплоть до границы наружной и средней оболочки, а отдельные аксоны проникали на  $1/3$  мышечного слоя. Благодаря структурным особенностям сосудистая стенка грудного протока является морфологическим субстратом для нервно-мышечных взаимоотношений. На рис. 1 показана адренергическая иннервация грудного протока в норме. Яркая флуоресценция адренергических волокон указывает на наличие катехоламинов в нервном волокне и в его варикозных утолщениях.

В капсуле брыжеечных лимфатических узлов intactной крысы адренергические нервные волокна в основном обнаружены по ходу кровеносных сосудов, повторяя архитектонику кровеносной сосудистой сети. Отдельные терминальные адренергические волокна, отделяясь от основного ствола, образуют в результате дихото-



Рис. 1. Адренергическая иннервация стенки грудного протока у intactных крыс Об. 30. Ок. 6,3

мическое разветвление самостоятельных нервных сплетений.

При аллоксановом диабете в стенке грудного протока и лимфатических узлов наблюдались значительные изменения в адренергическом иннервационном аппарате. В стенке грудного протока отмечались фрагментация нервных волокон, частичное исчезновение терминальных адренергических волокон и нарушение целостности претерминальной части волокон с уменьшением числа варикозных утолщений, являющихся депо катехоламинов. Нервные волокна утончаются, флуоресцентное свечение их снижается на 50–60%, варикозные утолщения на протяжении нервного волокна становятся нерегулярными и при больших увеличениях можно видеть лишь «следы» нервных волокон (рис. 2).



Рис. 2. Распределение адренергических волокон в стенке грудного протока при аллоксановом диабете Об. 30. Ок. 6,3х

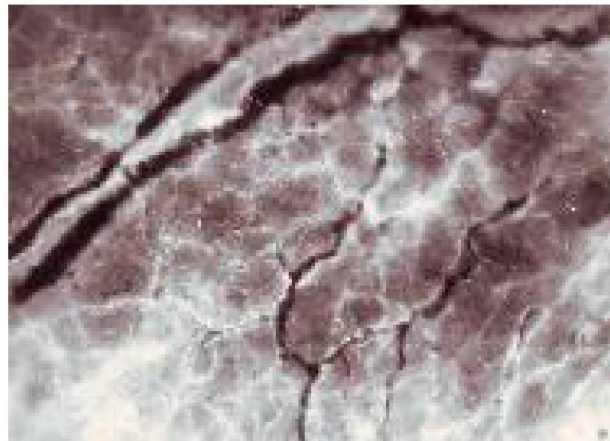


Рис. 3. Адренергическая иннервация лимфатического узла при аллоксановом диабете Об. 30. Ок. 6,3х

В капсуле брыжеечного лимфатического узла при аллоксановом диабете уменьшались плотность адренергической иннервации, исчезла большая часть терминальных нервных волокон, появились участки с деструкцией варикозных утолщений и с диффузией катехоламинов в окружающие ткани.

Кроме того, у крыс через 45 сут после введения аллоксана в капсуле лимфатических узлов наблюдались сильное кровенаполнение, расширение мелких кровеносных сосудов, а также местами кровоизлияния, вследствие чего кровеносная сосудистая сеть деформировалась и теряла свою целостность, становясь фрагментированной. Интенсивность свечения нервной сети вокруг *vasa vasorum* лимфатического узла ниже, чем аналогичное свечение их в стенке грудного протока (рис. 3).

В наших предыдущих исследованиях [11] у интактных крыс в поджелудочной железе была выявлена адренергическая иннервация с высокой степенью флуоресценции катехоламинов. У животных с аллоксановым диабетом нервные структуры поджелудочной железы претерпевали глубокие деструктивные изменения.

В стенке кровеносных сосудов всех отделов поджелудочной железы отмечались разрушение части терминалей, значительное ослабление флуоресцентного свечения адренергической сети (рис. 4). Интенсивность свечения нервных волокон снижалась в 2 раза по сравнению с контролем, часть из них в результате деструкции принимала форму четок. Видимо, при остром аллоксановом диабете запасы медиатора в адренергических нервных структурах истощаются.

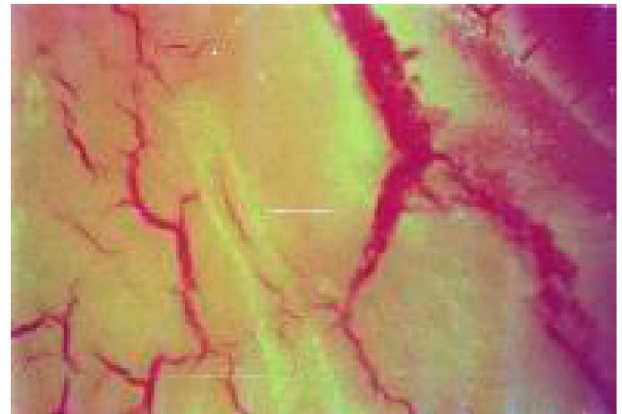


Рис. 4. Адренергическое нервное сплетение в промежутке между выводными протоками в области тела поджелудочной железы Об. 30. Ок. 6,3х

Как видно из полученных данных, уже через 4–5 сут от начала введения аллоксана животным содержание глюкозы в крови повышается, что доказывает формирование экспериментального аллоксанового диабета. Содержание глюкозы в крови через 30–45 дней становится еще выше, достигая  $18,1 \pm 2,5$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Согласно классификации В.Г. Баранова [8], этот уровень глюкозы в крови характерен для диабета средней тяжести у животных. Формирование аллоксанового диабета в наших опытах сопровождалось деструктивными явлениями адренергической иннервации в сосудах поджелудочной железы и в лимфатических структурах.

Из изложенного следует, что при аллоксановом диабете у крыс адренергический иннервационный аппарат стенки грудного протока, лимфатического узла и поджелудочной железы претерпевает деструктивные изменения, выражающиеся, во-первых, в нарушении архитектоники нервных сплетений, во-вторых, в исчезновении части терминальных нервных волокон и варикозных утолщений с выходом катехоламинов из нервных структур и диффузией их в окружающие ткани; в-третьих, в оставшейся сети нервных волокон интенсивность флуоресцентного свечения как самих нервных волокон, так и их варикозных расширений, содержащих катехоламины, снизились. Эти нарушения в адренергическом иннервационном аппарате лимфатических сосудов, узлов и поджелудочной железы при аллоксановом диабете могут негативно отразиться на нервно-мышечной передаче эфферентных сигналов и усугубить течение аллоксанового диабета.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хафизьянова Р.Х., Миннебаева М.М., Галлямов Р.М., Латыпов Р.С., Госманов А.Р., Алева Г.Н. Изменение реактивности гладкой мускулатуры трахеи белых крыс при экспериментальном диабете и лечении новым комплексным соединением оксованадия (IV) с гидразидом изоникотиновой кислоты // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2003. Т. 135, №6. С.672-675.
2. Ланкин В.З., Корчин В.И., Коновалова Г.Г., Лисина М.О., Тихазе А.К., Акмаев И.Г. Роль антиоксидантных ферментов и антиоксиданта пробукола в антирадикальной защите  $\beta$ -клеток поджелудочной железы при аллоксановом диабете // Бюл. экспер. биол. и мед. 2004. Т. 137, №1. С.27.
3. Yumieniczec A. Oxidative stress in kidney and liver of alloxan-induced diabetic rabbits Effects of repaglinide // Acta diabet. 2005. V. 42, N2. С. 75-81.
4. Eliasson S. Properties of isolated nerve fibres from alloxanized rats // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1969. V. 32, N3. P. 525-529.
5. Прихожан В.М. Поражения нервной системы при сахарном диабете. М., 1981. 183 с.
6. Li Zhiping, Xu Xun, Huang Yupeng et.al. Патологическое ухудшение микроциркуляция и аномальное отложение конечных продуктов гликирования в сетчатке при диабете у крыс // Clin. Ophthalm. Res. 2004. V. 22, N1. P.44-47.
7. Говырин В.А. Адаптационно-трофическая функция сосудистых нервов. Развитие научного наследия академика Л.А. Орбели. Л.: Наука, 1982. С. 169-180.
8. Баранов В.Г. Экспериментальный сахарный диабет. Л., 1983. 195 с.
9. Falck B., Mchedlishvili F.J., Owman C. Histochemical demonstration of adrenergic nervous in cortexpia of rabbit // Acta pharmacol. 1965. 23. P. 133-136.
10. Говырин В.А., Леонтьева Г.Р., Прозоровская М.П., Рейдлер Р.М. Адренергические нервы и катехоламины вен // Физиол. журнал СССР. 1981. Т. 67, №1. С. 13-22.
11. Балхыбекова А.О., Ахметбаева Н.А. Адренергическая иннервация поджелудочной железы крысы // Вестник. КазНМУ. 2006. №2. С.124-126.

#### Резюме

Егеуқұйрықтардың 100 гр салмағына 15 мг мөлшерінде аллоксанды тері астына енгізу арқылы эксперименттік аллоксан диабеті алынды. Тәжірибе 150-200 гр болатын егеуқұйрықтарға жүргізілді. Аллоксан диабеті кезінде ұйқы безінің және лимфа түйіндерінің адренергиялық жүйкесінің құрылысының бұзылуы байқалады. Сонымен қатар адренергиялық жүйкесінің құрылысындағы катехоламиндердің мөлшері төмендейді.

#### Summary

Experiments had been conducted on the white rats weighting 150-200 g. An alloxan diabetes had been obtained by alloxan injection at the dose 15 mg for 100g body's weight. The disturbance of adrenergic nervous apparatus structure of pancreas and lymphatic nodes was noted during alloxan diabetes. The adrenergic nervous plexus and blood vessel net became fragmented, the catecholamine concentration in the nervous structures decreased.