

УДК 612.42 +616.36

С. Н. АБДРЕШОВ

## СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ БРЫЖЕЕЧНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

*Институт физиологии человека и животных ЦБИ МОН РК, Алматы*

Изучено влияние токсического гепатита, полученного четыреххлористым углеродом на сократительную функцию изолированных брыжеечных лимфатических узлов у крыс. В экспериментах показано, что токсический гепатит вызывает сдвиги биохимических показателей лимфы и плазмы крови, подавляет сократительную активность лимфатических узлов.

Высокие уровни загрязнения атмосферного воздуха нарушает гомеостаз организма. В связи с этим немаловажной является проблема прогнозирования канцерогенных свойств тех или иных химических соединений на основе особенностей их структурного строения [1].

Воздействия антропогенных факторов ведет к росту заболеваемости не только патологии печени, но и к нарушению других функциональных систем организма [2].

Среди химических загрязнителей внешней среды, влияющих на организм, особое место занимает промышленные токсиканты. Четыреххлористый углерод ( $CCl_4$ ), обладая липотропностью, является высокотоксичным и веществом, легко растворяется в мембранах гепатиоцитов, что оказывают негативное влияние на многие функции организма [3].

Лимфатическая система выполняет важную роль в организме, у нее множество функций и наиболее важные из них – это транспортная, дренажно-детоксикационная, барьерная, обменная функция. Поэтому представлял интерес изучить транспорт лимфы по сосудам и узлам и ее состав при токсическом гепатите вызванным  $CCl_4$ .

В связи с этим целью настоящей экспериментальной работы явилось изучение влияния экспериментального токсического гепатита на механизмы сократительных реакции лимфатических узлов при действии вазоактивных веществ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на половозрелых белых лабораторных крысах (самцах), из них были созданы две группы. Первая группа животных – контрольная, у животных опытной группы вызывали токсический гепатит путем введение

50% масляного раствора  $CCl_4$ , четыреххлористого углерода. Животным вводили внутрибрюшинно четыре инъекции по 0,3 мг/кг через день.

Животных этих групп содержали на стандартном рационе со свободным доступом к пище и воде. Прижизненно были взяты пробы лимфы из кишечной цистерны и крови из брюшной аорты для проведения биохимических исследований. Измерялись линейные размеры лимфатических узлов у контрольных и опытной групп животных, после чего изучали сократительную активность изолированных лимфатических узлов по общепринятой методике [4]. Установка состояла из камеры, механотрона и регистрирующего прибора. В качестве питательного раствора для изолированных лимфатических узлов крыс использовали раствор Кребса, pH – 7,4 при температуре +37 °C. Питательный раствор оксигенировали газовой смесью: 95%  $O_2$  и 5%  $CO_2$ .

В качестве раздражителей для изучения вызванной сократительной активности лимфатических узлов использовали физиологически вазоактивные вещества: адреналин-гидрохлорид, ацетилхолин-хлорид и гистамин-дигидрохлорид в концентрациях  $10^{-8}M$ - $10^{-3}M$ . С целью определения природы рецепторов, реализующих адрено- и холинергические влияния на гладкомышечные клетки узлов, производился фармакологический анализ путем использования блокаторов. Были применены дигидроэрготамин ( $10^{-6}$ - $10^{-4}M$ ) для блокады  $\alpha$ -адренорецепторов, обзидан ( $10^{-6}$ - $10^{-4}M$ ) для блокады  $\beta$ -адрено-рецепторов, атропин для блокады М-холинорецепторов и димедрол ( $10^{-6}$ - $10^{-4}M$ ) для блокады  $H_1$ -гистаминорецепторов.

Регистрацию сокращений узлов осуществляли с помощью самопишущих миллиампервольтметров Н339 и Н3012 на бумажной ленте.

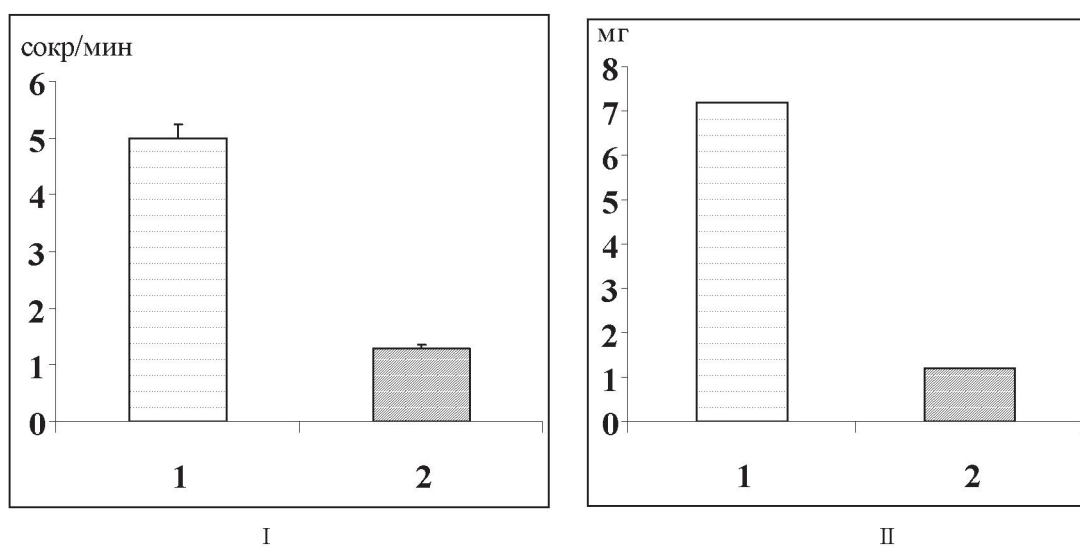


Рис. 1. Частота и амплитуда сокращений брыжеечных лимфатических узлов у крыс в контроле и при токсическом гепатите.

Обозначения: I – частота, II – амплитуда, По оси ординат: частота в сокр/мин., амплитуда в мг. По оси абсцисс: 1 – контрольная группа, 2 –при токсическом гепатите

Результаты опытов обработаны методом вариационной статистики на ЭВМ с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты считались достоверными при  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментах использовано 45 взрослых крыс, из них 15 крыс составили контрольную группу, остальные крысы получали  $CCl_4$ . Проведено 90 линейных измерений лимфатических узлов и 340 физиологических наблюдений.

В модельном эксперименте летальные случаи во 2 группе составили 40%. После отравления  $CCl_4$  крысы были вялые, плохо ели корм. У крыс взвешивали печень и лимфатические узлы. Масса печени у интактных крыс составила  $10 \pm 0,3$  г, у крыс 2-й группы –  $12 \pm 0,4$  г.

Результаты исследования выявили, что при токсическом гепатите, вызванном  $CCl_4$  наблюдалось уменьшение лимфотока из кишечного лимфатического протока на 44% (в контроле  $0,32 \pm 0,04$  мл/час). Линейные размеры периферических лимфатических узлов при токсическом гепатите незначительно изменялись. Это видно на примере брыжеечных лимфатических узлов. Длина этих узлов уменьшались от  $5,0 \pm 0,1$  в норме до  $4,4 \pm 0,1$  мм после отравления токсикантом, а ширина от  $2,0 \pm 0,3$  в норме до  $1,8 \pm 0,1$  мм соответственно. Размеры шейных лимфатических узлов почти не изменялись, либо незначительно

возрастали. Вероятно, при отравлении  $CCl_4$  происходит некоторая гипоплазия клеточных элементов брыжеечных лимфатических узлов под влиянием его повреждающего действия на мембраны клеток узлов.

Согласно данным литературы, при отравлении животных 4-хлористым углеродом нарушается синтез белка в печени и уменьшается процесс превращения аммиака в мочевины, так как  $CCl_4$  поражает функцию и структуру гепатоцитов [5, 6]. Можно полагать, что снижение содержания общего белка в плазме крови и лимфе у крыс связано со снижением синтеза белка в печени, и с этим связано уменьшение лимфотока из кишечного лимфатического протока.

В экспериментах на изолированных препаратах брыжеечных лимфатических узлов контрольной и опытной группы крыс были зарегистрированы фазные ритмические сокращения. У крыс контрольной группы наблюдались спонтанные сокращения изолированных шейных лимфатических узлов с частотой  $3,8 \pm 0,4$  сокр./мин и амплитудой сокращений  $6,8 \pm 0,3$  мг, а в брыжеечных узлах – с частотой  $5,0 \pm 0,2$  сокр./мин и амплитудой –  $7,2 \pm 0,7$  мг (рис. 1).

При токсическом гепатите в картине спонтанной сократительной активности фазные ритмические сокращения лимфатических узлов полностью исчезали в 70% опытов. В 20% опытов появились медленные тонические волны. Лишь

в 10% проявлялись слабые фазные ритмические сокращения.

Частота сокращений в брыжеечных узлах равнялась  $1,3 \pm 0,2$  сокр./мин и амплитуда –  $1,2 \pm 0,3$  мг. При действии на узлы вазоактивных веществ отмечены сократительные реакции. Раствор адреналина в дозах ( $10^{-8}$ - $10^{-3}$ М) при действии на брыжеечные лимфатические узлы интактных крыс вызывал ответные сократительные реакции в виде сокращений с увеличением частоты на  $47 \pm 1,4\%$  и амплитуды на  $29 \pm 1,0\%$ . Аналогичные реакции вызывал ацетилхолин ( $10^{-8}$ - $10^{-3}$ М). Он вызывал увеличение частоты сокращений брыжеечных узлов на  $47 \pm 1,4\%$  и амплитуды на  $29 \pm 1,0\%$  от исходных значений. При действии на брыжеечные узлы гистамина отмечено увеличение частота сокращений на  $32 \pm 1,2\%$  и амплитуды на  $27 \pm 0,9\%$ .

При действии вазоактивных веществ на лимфатические узлы крыс, при токсическом гепатите вызванным  $\text{CCl}_4$ , отмечены более низкие сократительные реакции на фоне медленных тонических волн. При действии адреналина ( $10^{-9}$ - $10^{-3}$ М) ответные сократительные реакции брыжеечных лимфатических узлов наблюдались в 33% опытов, при действии ацетилхолина ( $10^{-9}$ - $10^{-3}$ М) – в 28%, гистамина ( $10^{-9}$ - $10^{-3}$ М) – в 30%. В остальных опытах реакции отсутствовали (рис.2).

Ответные реакции узлов на указанные вазоактивные вещества были резко снижены по сравнению с контролем. Это снижение составляло 60-65% от их величины в контроле. Сократительные реакции узлов на действие вазоактивных веществ на фоне медленных тонических волн в

подавляющем большинстве опытов не содержали ритмических сокращений. Иногда, в 2-5% опытов сократительные реакции сопровождались появлением небольших ритмических колебаний.

Известно, что влияние физиологическое активных веществ реализуется при участии соответствующих рецепторов, находящихся на мембране гладкомышечных клеток.

С целью определения природы рецепторов узлов, реализующих адрено- и холинергические влияния на сокращения гладкомышечных клеток, производился фармакологический анализ с применением блокаторов: дигидроэрготамина для блокады  $\alpha$ -адренорецепторов, обзидана для блокады  $\beta$ -адренорецепторов, атропина для блокады М-холинорецепторов и димедрола для блокады  $\text{H}_1$ -гистаминорецепторов ( $10^{-6}$ - $10^{-5}$ М) при изучении функции узлов у крыс при токсическом гепатите.

Предварительное нанесение дигидроэрготамина ( $10^{-6}$ - $10^{-5}$ М) на узел с последующим воздействием адреналином ( $10^{-7}$ - $10^{-4}$ М) полностью устраняло сократительной ответ узла. При действии адреналина в концентрации  $10^{-7}$ - $10^{-4}$ М на фоне обзидана ( $10^{-6}$ - $10^{-5}$ М) наблюдалось тоническое сокращение с одновременным урежением частота и уменьшением амплитуды сокращений узлов. Как сокращение, так и расслабление препаратов узлов на ацетилхолин устранялись на фоне предварительного действия атропина в концентрации  $10^{-6}$ - $10^{-5}$ М. Ацетилхолин вызывал урежение частоты и уменьшение амплитуды спонтанных сокращений узлов у интактных и интоксцированных животных (рис.3).

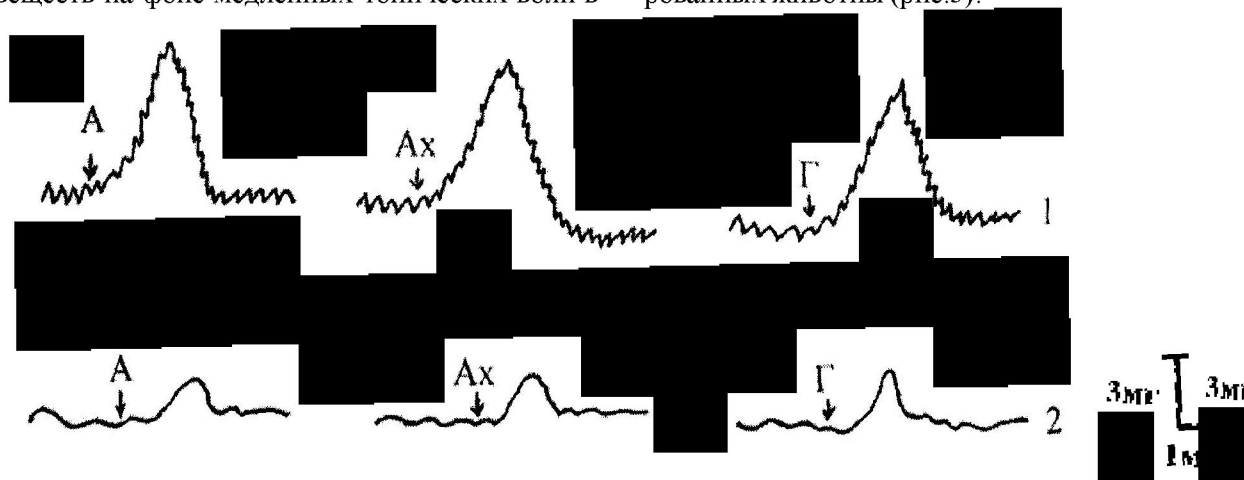


Рис. 2. Сокращения брыжеечных лимфатических узлов в контроле и при токсическом гепатите. Обозначения: 1 – контрольная группа, 2 – после отравления 4-хлористым углеродом. А – адреналин ( $1 \times 10^{-6}$ М), Ах – ацетилхолин ( $1 \times 10^{-6}$ М), Г – гистамин ( $1 \times 10^{-6}$ М). Стрелкой обозначен момент нанесения веществ на узел. Справа калибровка в мг

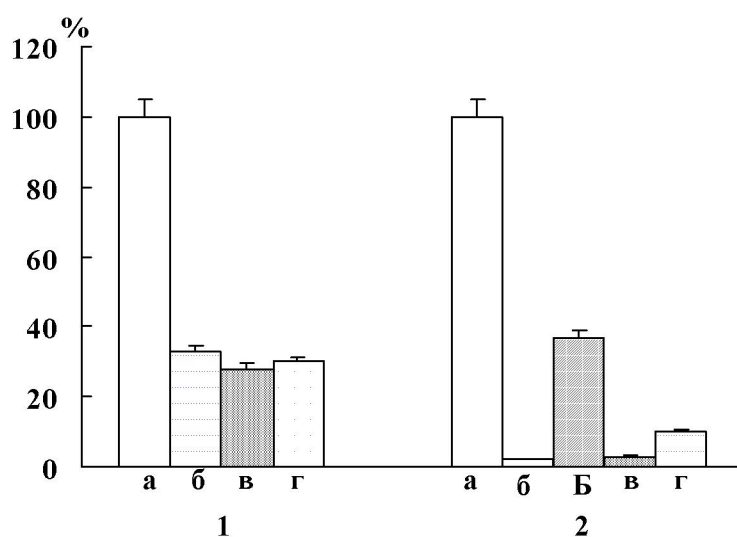


Рис. 3. Сократительные реакции брыжеечных лимфатических узлов. Обозначения: 1 – токсическом гепатите при действии вазоактивных веществ, 2 – после предварительной блокады рецепторов. По оси ординат: сдвиги сократительных реакций узлов в %. По оси абсцисс: а – контрольная величина, принятая за 100%, б-адреналин ( $10^{-6}$ М), в- ацетилхолин ( $10^{-6}$ М), г- гистамин ( $10^{-6}$ М), 2б – адреналин на фоне дигидроэрготамина ( $10^{-5}$ М), 2Б- адреналин на фоне обзидана ( $10^{-5}$ М), 2в- ацетилхолин на фоне атропина ( $10^{-6}$ М), 2г- гистамин на фоне димедрола ( $10^{-6}$ М)

Изменение сократительных ответов изолированных препаратов лимфатических узлов у крыс на гистамин ( $10^{-7}$ - $10^{-3}$ М) на фоне димедрола ( $10^{-6}$ - $10^{-4}$ М) в 70% наблюдений эффект отсутствовал. Для полной блокады  $H_1$  – гистаминорецепторов узлов требуется на порядок более высокая концентрация димедрола (рис. 3) Следует отметить, что у интактных животных для блокады указанных рецепторов узлов при действии вазоактивных веществ требовалось применить более высокую концентрацию блокаторов ( $10^{-5}$ - $10^{-4}$ М), чем при блокаде рецепторов узлов у крыс, токсическом гепатите. Это свидетельствует о снижении функции рецепторов узлов в результате действие токсикантов.

Таким образом, фармакологическая блокада адрено-, холинорецепторов и гистаминорецепторов узлов с применением дигидротамина, атропина и димедерола показало участие  $\alpha$ -адренорецепторов, М-холинорецепторов и  $H_1$ -гистаминорецепторов в реализации влияния вазоактивных веществ на сократительные реакции лимфатических узлов. После блокады  $\beta$ -адренорецепторов с помощью обзидана усиливалась величина сократительных реакций узлов за счет активации  $\alpha$ -адренорецепторов.

Согласно данным литературы [7], при хроническом отравлении крыс  $CCl_4$  происходит нарушение структуры подколенных лимфатических узлов. Изменяется соотношение объемной плот-

ности коркового и мозгового вещества в узлах. Вероятно, при отравлении крыс 4-хлористым углеродом происходит глубокое нарушение функции гладкомышечных клеток брыжеечных и шейных лимфатических узлов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при токсическом гепатите у крыс уменьшался лимфоток, нарушалась транспортная функция лимфатических узлов, угнеталась спонтанная и вызванная сократительная активность лимфатических узлов, связанная с угнетением функции  $\alpha$ -адренорецепторов, М-холинорецепторов и  $H_1$ -гистаминорецепторов узлов, в результате повреждающего действия токсиканта.

Таким образом, можно заключить, что сократительная активность лимфатических узлов крыс, при токсическом гепатите, подавлялась из-за нарушений в рецепторном аппарате узлов, свидетельствующие об ухудшении дренажной и транспортной функции лимфатической системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Забродский П.Ф. Общая токсикология / под ред. Б. А. Курляндского, В.А.Филова. М., 2002. С. 352-384.
2. Лужников Е.А., Костоморова Л.Г. Острые отравление. М.: Медицина, 1989. 43 с.
3. Оксенгендлер Г.И. Яды и организмы. М.: Наука, 1991. 319 с.
4. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц. М.: Мир, 1983. 206 с.
5. Melin A., Perromat A., Deleris G. The in vivo toxicity carbon tetrachloride and carrageenan on heart mikrosomes.

Analyses by Fourier transform infrared spectroscopy // Can. J. Physiol. and Pharmacol. 2001. 79. № 9. P. 799-804.

6. Венгеровский А.И., Коваленко М.Ю., Чучалин В.С., Сапрыкин Э.В. и др. Метаболические эффекты преднизолона при экспериментальном токсическом гепатите // Сибирь. мед. журнал. 2000. №2. С. 12-14.

7. Ищенко И.Ю., Мичурина С.В. Воздействие сорбента «Энтеросгель» на тканевой микрорайон печени и регионарные лимфатические узлы при экспериментальном токсическом гепатите // В кн.: Проблемы лимфологии и интерстициального массопереноса. Новосибирск, 2004. Т. 1. С. 180-181.

#### Резюме

Төрт хлорлы көмірсумен болған уландырғыш гепатит кезінде, өздігінен және шақырылған лимфа түйіндерінің

жиырылуының бәсеңдеуі және лимфа құрамының биохимиялық өзгерісі байқалады. Вазоактивті заттар ретінде адреналин, ацетилхолин, гистамин ( $10^{-8}$ – $10^{-3}$ М), ал блокатор ретінде – дигидроэрготамин, атропин, обзидан, димедрол ( $10^{-8}$ – $10^{-3}$ М) қолданылды.

#### Summary

At toxic hepatitis, caused by  $CCl_4$  introduction the oppression of spontaneous and caused contractive activity of mesenterium lymph nodes and infringement in biochemical content of a lymph have been observed. Adrenaline, acetylcholine, hystamine ( $10^{-8}$ - $10^{-3}$ M) had been used as tests, and as blocators – atropine, dihydroergotamine, obzidan, dimedrol ( $10^{-8}$ - $10^{-3}$ M).