Has been shown that population of the same species can differ on the degree of accumulation of cadmium in body. Tolerant to cadmium is a sort of Zhenis. Seed of mutant lines contain cadmium in MAC and comparably with the attested values of standards of RK.

УДК 574.2

М.Р. ХАНТУРИН, М.К. САПАРБАЕВ,
Р.Р. БЕЙСЕНОВА, Б.М. АЙКЕШЕВ, Ж.К. МАСАЛИМОВ

ИЗМЕНЕНИЯ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ НИТРОЗОДИМЕТИЛАМИНА (NDMA)

(Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева)

В экспериментах на изолированных отрезках грудного лимфатического протока белых беспородных крыс исследовалось влияние нитрозодиметиламина при остром и хроническом отравлении на изменение сократительной активности и возможности использования препарата «Цитафат» для коррекции функциональных нарушений.

Лимфатическая система, будучи тесно связанной с внутренней средой организма, реагирует на изменения в эндоэкологическом пространстве. Соответственно этому, в лимфатической системе реализуются процессы, обеспечивающие результат экологических воздействий на животный организм. В значительной степени это определяется тем, что в лимфу раньше, чем в кровь, поступают как экзогенные, так и эндогенные токсины, вызывающие токсемию и токсиколимфию.

Совокупность лимфатических сосудов – это дополнительная дренажная система, по которой тканевая жидкость оттекает в кровеносное русло. Они выполняют следующие функции: транспорт лимфы; резорбционную (всасывание находящейся в органах тканевой (интерстициальной) жидкости; резервуарную функцию (лимфатические капилляры, расширяясь, могут вмещать значительное количество лимфы. В лимфатической системе почти всегда имеются резервные капилляры, наполняющиеся лишь при усиленном лимфообразовании. Также, лимфатические сосуды участвуют в процессе лимфообразования, которое происходит в лимфатических капиллярах /1/.

Возможность управления процессами очищения эндоэкологического пространства – эндоэкологической реабилитации – стало реальной после того, как была доказана возможность коррекции транспорта жидкости в интерстиции, этого наиболее загрязненного сектора организма, накапливающего большую часть токсичных метаболитов. Стимуляция дренажной функции лимфатической системы позволяет очищать внесосудистое окружение клеток от метаболитов, выделяемых самой клеткой и вредных веществ, поступающих извне. В результате поток тканевой жидкости уносит накопившиеся вокруг клеток продукты клеточного метаболизма и проникшие чужеродные вещества в лимфатические капилляры, сосуды и далее в лимфатические узлы, которым принадлежит функция лимфодетоксикации /2/.

Нитрозодиметиламин (НДМА) – диалкилнитрозамин, который является продуктом превращения ракетного топлива несимметричного диметилгидразина (НДМГ, гептил). Актуальность комплексного исследования данного экотоксиканта вполне очевидна, ввиду использования на космодроме Байконур ракет- носителей, использующих в качестве топлива гептил.

При остром отравлении нитрозодиметиламином проявляются резкая слабость, нарушение деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, терморегуляции. Характерны тяжелые изменения белкового, углеводного и др. видов обмена. В периферической крови – транзиторная лейкопения с последующим лейкоцитозом, тромбоцитопения, тенденция к анемии. В печени цитохром Р-450 переводится в неактивную форму Р-420. Морфологически проявляются явления тяжелой белковой и жировой дистрофии гепатоцитов с некробиозом и развитием центробулярных некрозов, угнетение белковообразовательной и углеводной функции, нарушение нуклеинового обмена, в поздние сроки – развитие фиброза печени и хронического гепатита /3/. Результаты некоторых авторов говорят, что окислительные и гепатотоксические эффекты НДМА больше проявляются при умеренных дозах токсиканта и повторных введениях, чем в одноразовой большей дозе /4/. В почках – острый токсический некроз с нефротическим компонентом, мембранозный или серозный гломерулонефрит. В миокарде – выраженные циркуляторные расстройства, признаки белковой дистрофии. Во всех внутренних органах – явления повышенной сосудистой проницаемости /3/.

При хроническом отравлении характерны симптомы прогрессирующей недостаточности печени (нарушения белкового, углеводного, пигментного обменов) и в меньшей степени почек, а также снижение ряда гематологических показателей. Морфологически наблюдается хронический гепатит, завершающийся циррозом, хронический нефрозонефрит, иногда мембранозный гломерулонефрит /3/.

НДМА – сильный канцероген, что было впервые описано в 1956 г. /5/. Канцерогенный эффект проявляется как при длительном, так и при однократном воздействии при различных путях поступления – перорально, ингаляционно, накожно, внутривенно /6/.

В последние годы в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной системы и с целью профилактики токсических поражений печени широкое применение находят препараты, обладающие гепатопротекторными свойствами, оказывающие защитное действие как на орган в целом, так и на клеточном и субклеточном уровнях. В настоящее время наиболее перспективным направлением в фармакологии является поиск и исследование новых фармакологических соединений среди синтетических производных биологически активных веществ /7/.

Группой карагандинских ученых под руководством профессора А. Газалиева был синтезирован в НИИ органического синтеза и углехимии АН РК препарат «Цитафат». «Цитафат» является низкомолекулярным, гидрофильным соединением, который практически не связывается с белками плазмы крови. In vitro «Цитафат» проявляет свойства ингибитора средней силы ферментов микросомального окисления, in vivo оказывает индуцирующее влияние на мембранносвязанные ферменты системы микросомального окисления печени /7/.

При удалении у больных гепатитом 2/3 печени «Цитафат» ускорял регенерацию клеток и обеспечивал быстрое восстановление ее функций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводились на 150 белых беспородных крысах массой 250-300 гр., которые были разделены на 5 групп. Первую группу (n=30) составляли контрольные животные, вторую группу (n=30) составляли животные, которым внутрижелудочно вводили 40 мг/кг нитрозодиметиламина однократно, третью группу (n=30) составляли животные, которым вводили новый гепатопротекор- препарат «Цитафат» /7, 8/ в дозе 100 мг/кг внутрижелудочно и через час вводили однократно 40 мг/кг нитрозодиметиламина, четвертую группу (n=30) составляли животные, которым в течение трех месяцев внутрижелудочно вводили 4 мг/кг нитрозодиметиламина, пятую группу (n=30) составляли животные, которым

в течение трех месяцев внутрижелудочно вводили 4 мг/кг нитрозодиметиламина и в течение последних двух месяцев затравки вводили препарат «Цитафат» в дозе 100 мг/кг.

Для изучения сократительной активности использованы изолированные гладкомышечные препараты из дуги аорты, грудного лимфатического протока, висцеральных лимфатических узлов (печеночного, почечного, кишечного) подвздошной кишки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментах на изолированных препаратах грудного лимфатического протока крыс нами были зарегистрированы фазные ритмические сокращения с частотой 6,2±0,01 сокращений в минуту и амплитудой 6±0,4 мг (Рисунок 2 а).

При острой затравке животных второй группы нитрозодиметиламином в дозе 40 мг/кг частота спонтанных ритмических сокращений усиливалась на 16,41% ($p<0,001$), а амплитуда подавлялась на 47,18% ($p<0,001$) (Рисунок 11, 12 б), в третьей группе животных, получавших вместе с токсикантом препарат «Цитафат», наблюдалось усиление частоты спонтанных сокращений протока на 3,98% ($p<0,01$), а амплитуда уменьшалась ниже контрольных значений на 9,49%. (Рисунок 1 и 2 в).

В четвертой группе животных, получавших 4мг/кг нитрозодиметиламина, частота спонтанных ритмических сокращений урежалась на 17,25% ($p<0,001$), а амплитуда подавлялась на 46,39% ($p<0,001$) (Рисунок 1, 2 г). В пятой группе животных, получавших дозу 4мг/кг нитрозодиметиламина и «Цитафат» с целью коррекции функциональных изменений частота спонтанных ритмических сокращений урежалась на 6,09% ($p<0,001$), а амплитуда увеличивалась на 10,16% ($p<0,001$) (Рисунок 1, 1 д).

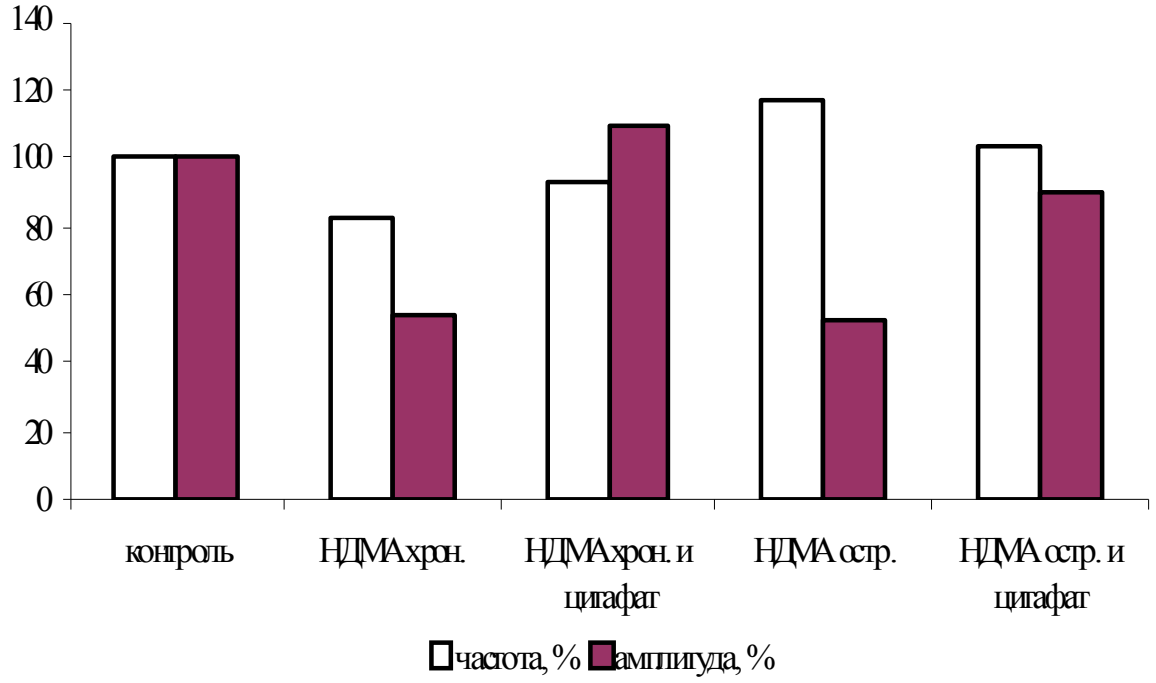
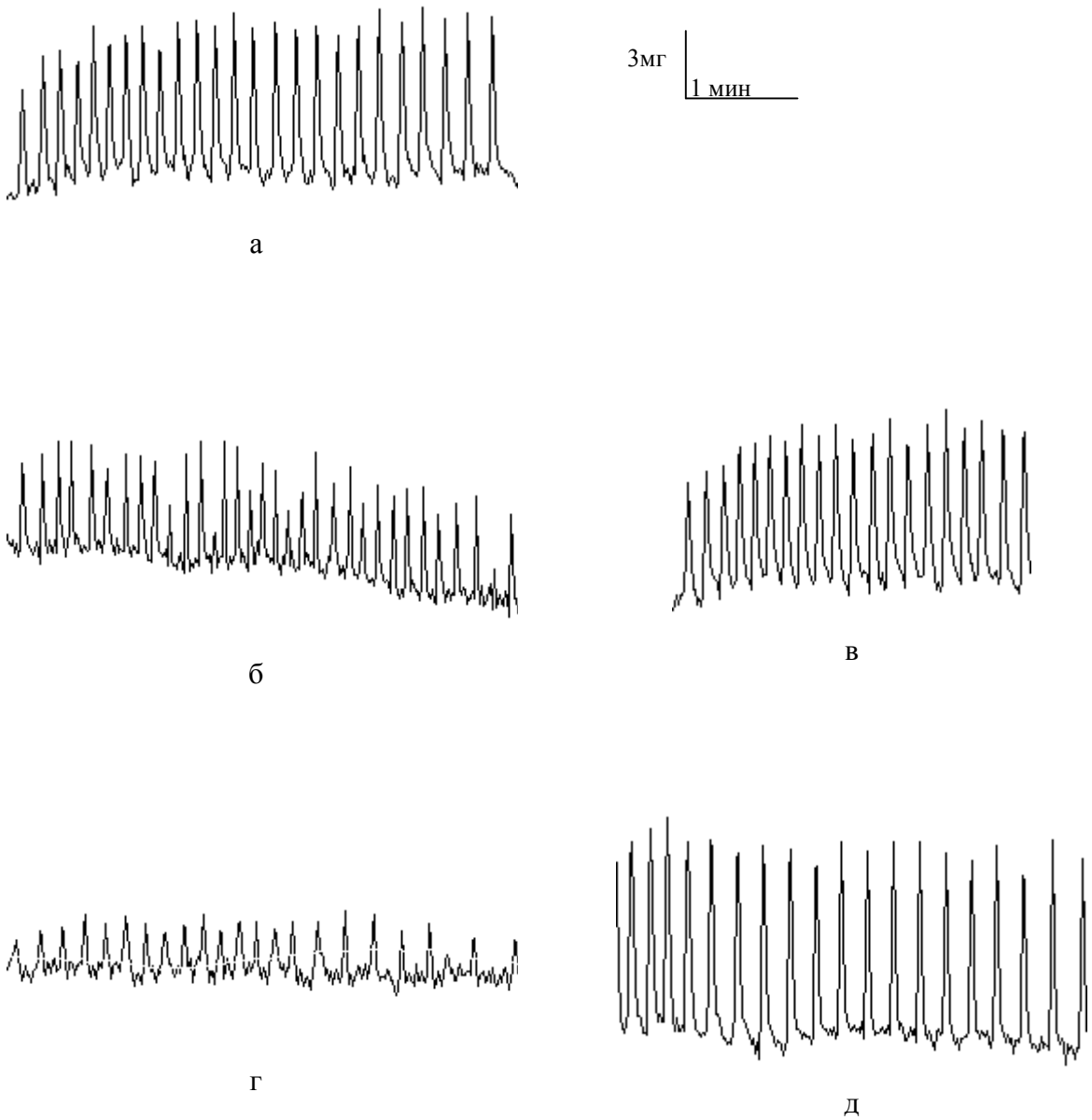


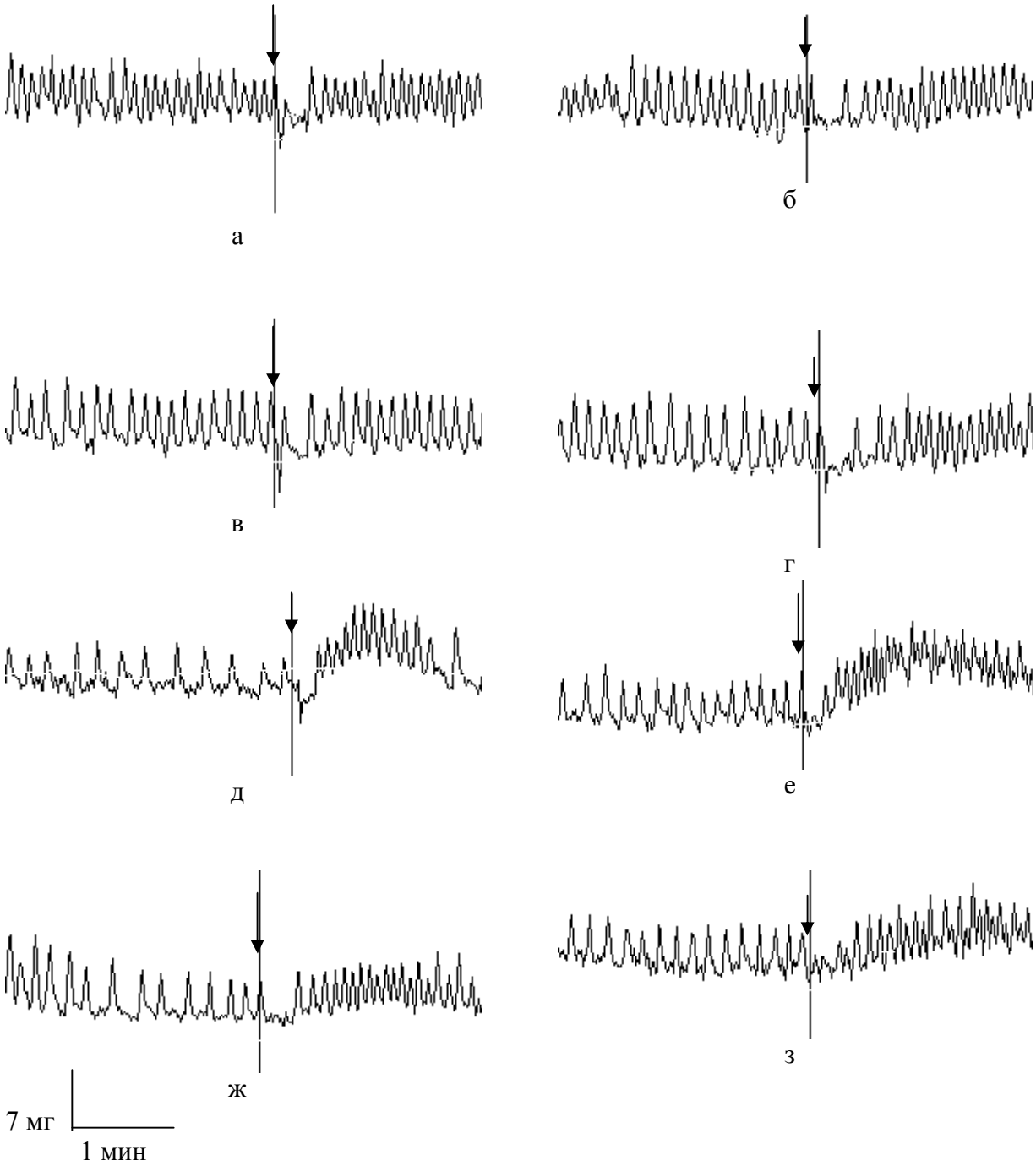
Рисунок 1. Влияние нитрозодиметиламина в различных концентрациях на спонтанные ритмические сокращения грудного лимфатического протока

В следующей серии экспериментов было изучено влияние адреналина на сократительную активность грудного лимфатического протока крыс. Адреналин в концентрациях $1x10^{-9}$ – $1x10^{-5}$ М/л вызывал дозозависимое увеличение частоты ритмических сокращений, увеличение амплитуды на малые и уменьшение на большие концентрации адреналина в изолированных препаратах у контрольных животных (Рис 3).



Буквами обозначены группы животных: а- 1-группа, б- 2-группа, в – 3-группа, г- 4-группа, д- 5-группа.

Рисунок 2. Спонтанные ритмические сокращения грудного лимфатического протока контрольных и затравленных животных



Буквами указаны возрастающие концентрации адреналина а - $5x10^{-9}$, б – $1x10^{-8}$, в - $5x10^{-8}$, г – $1x10^{-7}$, д – $5x10^{-7}$, е – $1x10^{-6}$, ж - $5x10^{-5}$, з - $1x10^{-5}$ М/л), стрелками – момент введения.

Рисунок 3. Ответная реакция грудного лимфатического протока крыс на адреналин в различных концентрациях

Адреналин в концентрации $5x10^{-9}$ М учащал ритмические сокращения на 9,6%±0,1 и увеличивал амплитуду на 16,45%±1,2;

в концентрации $1x10^{-8}$ М учащает ритмические сокращения на 15,44%±1,1 и увеличивает амплитуду на 9,45%±0,3;

в концентрации $5x10^{-8}$ М учащает ритмические сокращения на 47,37%±0,9 и увеличивает амплитуду на 8,88%±0,75;

в концентрации $1x10^{-7}$ М учащает ритмические сокращения на 64,46%2,64 и увеличивает амплитуду на 6,69%±1,21;

в концентрации $5x10^{-7}$ М учащает ритмические сокращения на 73,78%±5,3 и уменьшает амплитуду на 18,37%±2,6;

в концентрации $1x10^{-6}$ М учащает ритмические сокращения на 130,07%±5,7 и уменьшает амплитуду на 20,31%±3,13;

в концентрации $5x10^{-6}$ М учащает ритмические сокращения на 62,11%±2,6 и уменьшает амплитуду на 36,84%±2,1;

в концентрации $1x10^{-5}$ М учащает ритмические сокращения на 61,27%±6,4 и уменьшает амплитуду на 31,36%±2,1 (Рисунок 3).

При острой затравке животных нитрозодиметиламином в концентрации 40 мг/кг частота ритмических сокращений в ответ на адреналин увеличивается в меньшей степени, а амплитуда ниже уровня ответных реакции контрольных препаратов (Рис 4 а, б).

При острой интоксикации нитрозодиметиламином на фоне коррекции препаратом «Цитафат» наблюдалось увеличение частоты в пределах контрольных данных и увеличение амплитуды сокращений выше уровня контрольных данных (Рисунок 4 а, в).

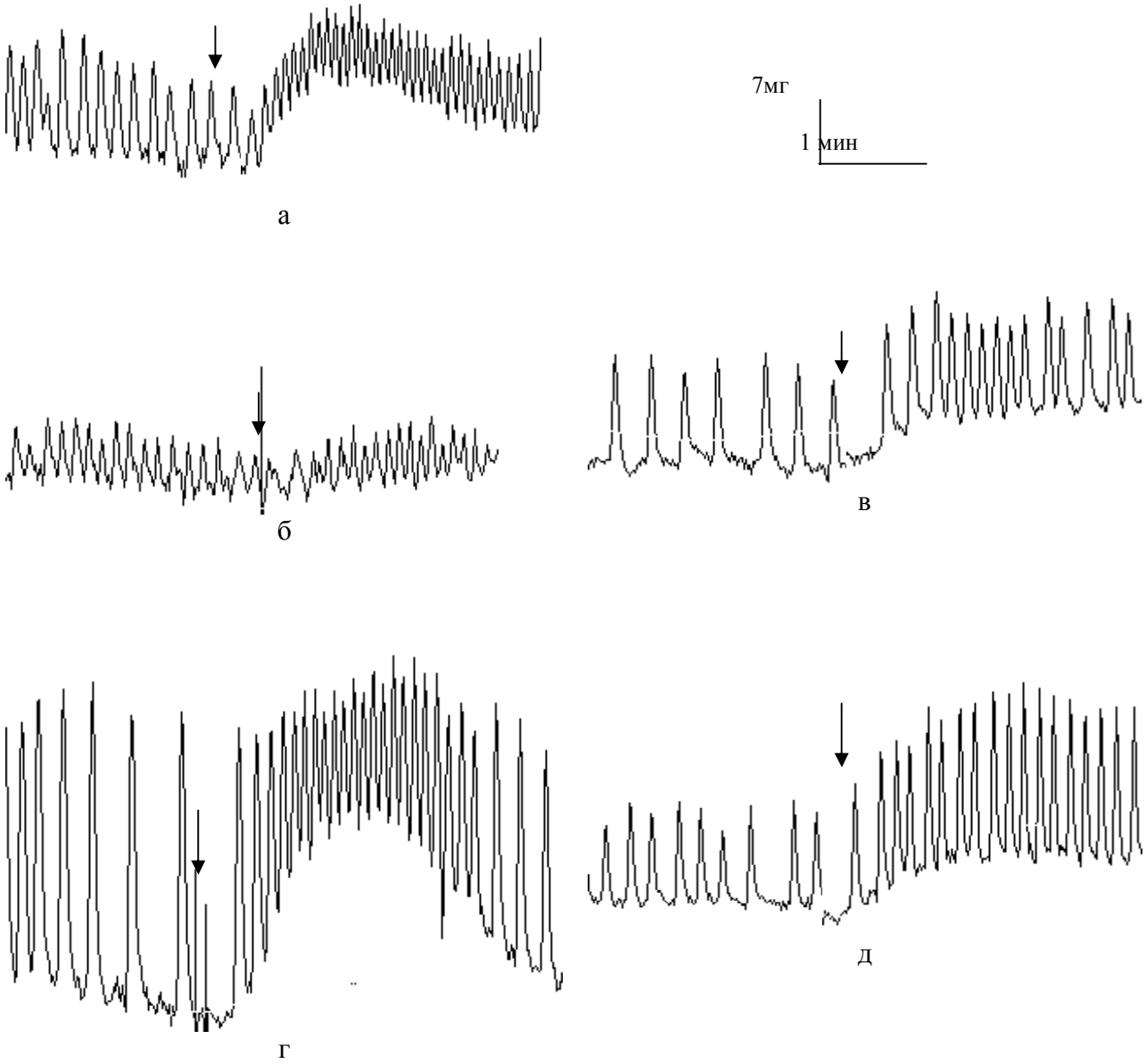
Частота ритмических сокращений лимфатического протока при хронической затравке нитрозодиметиламином в дозе 4 мг/кг в ответ на адреналин повышается в большей степени, чем у контрольных животных. Амплитуда ритмических сокращений в этой группе экспериментальных животных подавлялась в ответ на адреналин (Рис 5, 6 а, г).

У пятой группы животных частота ритмических сокращений лимфатического протока в ответ на адреналин увеличивается в большей степени, чем у контрольной группы, но в меньшей степени, чем у затравленных нитрозодиметиламином животных. Амплитуда ритмических сокращений протока в этой группе животных выше по сравнению с препаратами контрольных и затравленных животных (Рисунок 4 а, д).

При действии адреналина $1x10^{-6}$ М/л на фоне β-адреноблокатора обзидана ($1x10^{-5}$М/л) наблюдалось тоническое сокращение. Одновременно урежалась частота спонтанных фазных сокращений грудного протока контрольной группы животных на 27,5% ($p<0,05$), у подвергшихся острому воздействию нитрозодиметиламина учащалась на 79,4% ($p<0,01$) и у подвергшихся хроническому воздействию нитрозодиметиламина учащалась на 20,5%. Амплитуда при этом повышалась на 56,89% ($p<0,01$) у грудного протока интактных крыс, понижалась на 21,67% ($p<0,05$) у 2-группы животных и понижалась на 40,48% ($p<0,001$) у 4-группы животных. В третьей группе животных адреналин на фоне обзидана вызывал учащение на 60% ($p<0,01$) и незначительное увеличение амплитуды (5,97%) ритмических сокращении отрезков лимфатического протока. При введении препарата «Цитафат» в пятой группе животных адреналин на фоне обзидана вызывал увеличение частоты ритмических сокращений лимфатического протока на 19,2% ($p<0,05$) и незначительное увеличение амплитуды (Рисунок 5 а, б).

Действие адреналина $1x10^{-6}$ М/л на фоне блокады α-адренорецепторов пирроксаном ($1x10^{-5}$М/л) приводило к снижению тонуса гладкомышечных препаратов как интактных животных, так и подвергшихся действию нитрозодиметиламина. Адреналин на фоне

пирроксана ($1x10^{-5}$М/л) учащал ритмические сокращения лимфатического протока контрольных животных на 87,27% ($p<0,01$) и подавлял амплитуду сокращений на 22,41% ($p<0,05$).



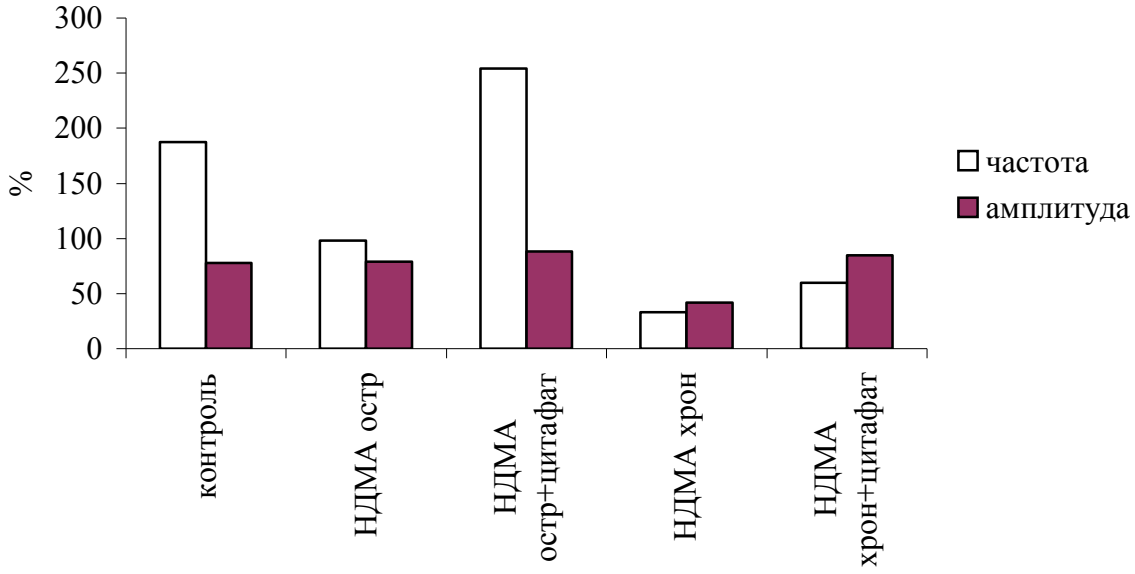
Буквами обозначены группы животных: а- 1-группа, б- 2-группа, в – 3-группа, 4-группа, 5-группа.

Рисунок 4. Влияние адреналина $1x10^{-6}$М/л на сократительную активность грудного лимфатического протока у 1-5 групп животных (стрелкой отмечен момент введения).

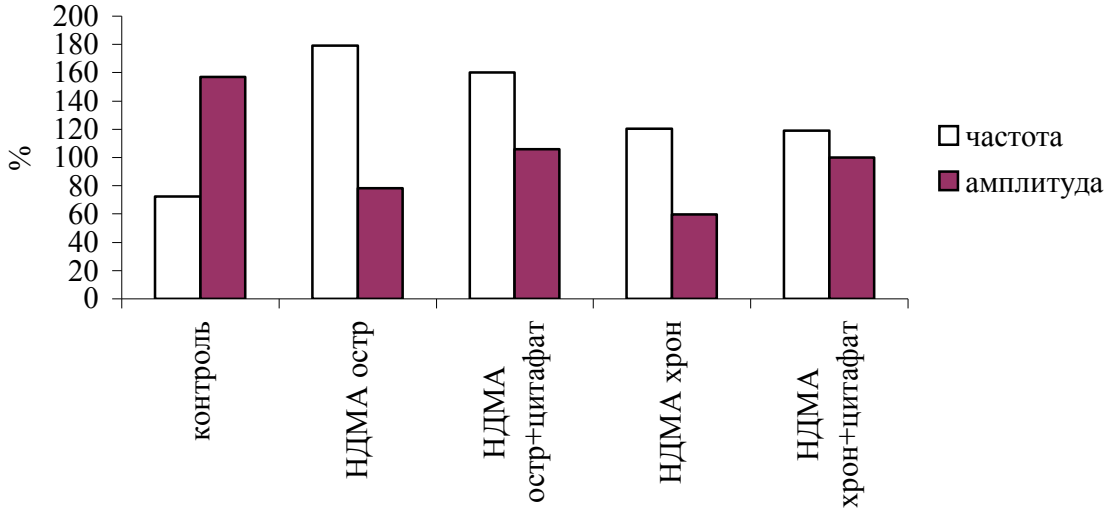
При острой интоксикации нитрозодиметиламином наблюдалось незначительное подавление частоты и умеренное подавление амплитуды (20,99%) ритмических сокращений протока в ответ на адреналин на фоне пирроксана. При хронической интоксикации

нитрозодиметиламином адреналин на фоне пирроксана подавлял и амплитуду (на 58,14% ($p<0,01$)), и частоту (на 66,7% ($p<0,001$)) ритмических сокращений лимфатического протока животных. В третьей группе животных у изолированных препаратов лимфатического протока адреналин на фоне пирроксана вызывал учащение фазной ритмической активности на 154,09% ($p<0,05$) и подавление амплитуды на 11,59%. В пятой группе животных адреналин на фоне пирроксана вызывал подавление и частоты (40%), и амплитуды (15%) ритмических сокращений грудного лимфатического протока.

Эксперименты с антагонистами адренорецепторов свидетельствуют о том, что при хронической интоксикации нитрозодиметиламином выявлены угнетения функции преимущественно α -адренорецепторов, при введении цитафата функция данных структур миоцитов улучшалась, но не восстановливалась полностью. При острой интоксикации выявлены изменения функции и α- и β-адренорецепторов. В третьей группе животных при введении цитафата наблюдалось урегулирование данных изменений в рецепторном аппарате миоцитов лимфатического протока (Рисунок 5 а,б).



а



б

Рисунок 5. Действие адреналина на грудной проток на фоне действия адреноблокаторов (а-пирроксана, б-обзидана)

Из вышесказанного следует, что нитрозодиметиламин в умеренных дозах при хронической затравке оказывал влияние на функциональное состояние лимфатического протока, понижая частоту и амплитуду спонтанных ритмических сокращений, а при острой затравке животных нитрозодиметиламином наблюдалось подавление амплитуды и некоторое увеличение частоты спонтанных ритмических сокращений. Применение препарата «Цитафат» нормализовало частотно-амплитудную характеристику грудного лимфатического протока.

Адреналин в возрастающих концентрациях дозозависимо увеличивал частоту. В малых концентрациях увеличивал, а в больших уменьшал амплитуду спонтанных ритмических сокращений грудного лимфатического протока. Под действием нитрозодиметиламина понижается аффинность грудного лимфатического протока крыс на адреналин.

Эксперименты с антагонистами адренорецепторов свидетельствует о том, что возбуждение α-адренорецепторов вызывает увеличение амплитуды, а β-адреноблокатора увеличение частоты фазных сокращений лимфатического протока контрольных животных. При острой интоксикации более значительно угнетение α- адренорецепторов. При введении препарата «Цитафат» в третьей группе животных изменения в рецепторном аппарате миоцитов лимфатического протока были менее выражены. При хронической интоксикации нитрозодиметиламином выявлены нарушения функции адренорецепторов, при введении препарата «Цитафат» функция данных структур миоцитов улучшалась, но не восстановливалась полностью.

Из всего вышеописанного можно заключить, что сократительная активность грудного лимфатического протока затравленных нитрозодиметиламином животных подавляется. Эти изменения происходят из-за нарушений нейро-гуморальной регуляции данного сосуда, о чем свидетельствуют изменения функциональной активности грудного лимфатического протока затравленных животных при введении вазоактивных веществ и их антагонистов.

Под действием нитрозодиметиламина транспортная функция грудного лимфатического протока угнеталась более чем на 40%, следовательно, уменьшается возврат белков из тканей в лимфу. Так, амплитуда спонтанных сокращений грудного лимфатического протока подавлялась на 46% при острой и хронической интоксикации НДМА, в остальных группах отмечалось подавление силы сокращения грудного лимфатического протока от 20 до 37%.

Об этом также можно утверждать по уменьшению концентрации общего белка в плазме крови и повышению его количества в лимфе, а также по показаниям гематокрита, которые в наших экспериментах показали уменьшение объема плазмы крови по отношению к клеточной фракции крови. Это может быть из-за значительного уменьшения общего белка в плазме и, следовательно, увеличения его в интерстиции, так содержание общего белка в плазме крови понижено в группе, затравленной нитрозодиметиламином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлов Р.С., Борисов А.В. ,Борисова Р.П. Лимфатические сосуды. Л; «Наука».-1963. – с.253.
2. Нурмухамбетова Б.Н. Лимфатический регион тонкой кишки в условиях нормальной жизнидеятельности при экзотоксикозе в эндоэкологической реабилитации: Автореферат диссертации на соискание ученой степени докт. мед. Наук. – Новосибирск, 1998. – 45 с.

3. Савченков М.Ф., Денисов В.Б., Бенеманский В.М. Отдаленные последствия НДМГ и гидразина. НДМГ. Токсикология, гигиена и профпатология. – Москва, 1982. – С.39-46.
4. Ермекбаев К.К., Сраубаев Е.Н., Токбергенов Е.Т. Актуальные проблемы влияния космодрома «Байконур» на состояние здоровья населения // Вестник КарГУ. 2001. - №1 (21). – С.193-198.
5. Бенеманский В.В. Зависимость морфофункциональных изменений печени и почек крыс на ранних этапах канцерогенеза от возраста животных и ритма поступления N – нитрозодиметиламина // Цитология. – 1982. – Т. 24, №9. – С. 1091.
6. Бенеманский В.В. О канцерогенной опасности НДМА для человека // Гигиена и санитария. – 1989. - №8. – С. 4-7.
7. Айтуллина А.А. Экспериментальная фармокинетика нового потенциального гепатопротектора – «Цитафат»: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кан. мед. наук: Караганда, 1998. – 22 с.
8. Алимбаев Е.А., Гуляев А.Е., Михайлова С.С., Мусин Н.О., Толеухан Н.Ж. Первый опыт клинического применения нового отечественного препарата «Цитафат» в лечении токсической гепатопатии при острых экзогенных отравлениях // Материалы сети интернет. - Сайт http://critical.onego.ru/critical/forum/resp18.htm/

***

Тәжірибеде ақ тұқымды емес егеуқұйрықтарды нитрозодиметиламинмен өткір және ұдайы уландыру, сонымен бірге бөлектелген кеуденің сөл тармақтар кесінділерінің жиырылу белсенділігінің өзгерісі зерттелген және функционал бұзушылық түзету үшін «Цитафат» дәріні пайдалануының мүмкіндігі қарастырылған.

***

At the experiments on the isolated parts of the chest lymph duct of the white not purebred rats the NDMA influence to the contraction activity under the action of the acute and chronic intoxication was researched; the possible using of the «Cytafat» preparation for the dysfunction correction was also researched.

УДК 581. 526. 3; 574.1; 574.2

Н.В. ШАДРИНА

ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА МОРФОЛОГИЮ НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ ВОДОЕМОВ ЗАПАДНО-КАЗАХСТАНСКОЙ СТЕПНОЙ ПРОВИНЦИИ

(Институт ботаники и фитоинтродукции МОН РК)

В статье излагаются результаты изучения морфологии некоторых растений водоемов Западно-Казахстанской степной провинции. В связи с изменениями глубины водоемов и степени высыхания отмечена разнолистность (гетерофиллия) у Batrachium circinatum, B. trichophyllum, Rorippa amphibia, Oenanthe aquatica, Sagittaria sagittifolia, Alisma gramineum, A. lanceolatum, Sparganium emersum. Приводятся рекомендации по сбору растений водоемов.