

ВЛИЯНИЕ НИТРОСОДИМЕТИЛАМИНА НА МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Саспугаева Г.Е., Хантурин М.Р., Бейсенова Р.Р.

*Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана,
e-mail: gulnur_erzhanovna@mail.ru*

По результатам экспериментов при острой и хронической интоксикации НДМА наблюдалось повышение активности аминотрансфераз, положительная тимоловая проба, билирубинемия, что свидетельствует о неблагоприятных изменениях в клетках паренхимы печени. Патоморфологические изменения, которые начались с гемомикроциркуляторных нарушений в виде полнокровия вен, нарушения проницаемости стенки сосудов, кровоизлияний в окружающие ткани с дальнейшим развитием деструктивных изменений в функциональной паренхиме. При введении препарата «Салсоколлин» степень выраженности морфо-функциональных изменений печени была значительно меньше, чем при интоксикации НДМА, что свидетельствует о благоприятном влиянии данного препарата на печень. Результаты, полученные при использовании препарата «Салсоколлин» имеет практическую значимость при лечении интоксикации населения, подвергнутого влиянию производными гидразина.

Ключевые слова: гидразин, НДМА-нитрозодиметиламин, салсоколлин, интоксикация, патоморфологические изменения, гемолимфоциркуляторные нарушения

THE INFLUENCE OF NITROSODIMETHYLAMENE ON MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

Saspugayeva G.E., Khanturin M.R., Beysenova R.R.

L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, e-mail: gulnur_erzhanovna@mail.ru

As a result of the experiment under acute and chronic intoxication by nitrosodimethylamene have been observed the increase of aminotransferases, positive thymol test, bilirubinemia which indicates an unfavorable change in parenchyma liver's cells. Patomorphological changes which began with hemocirculation imbalance as a plethora, permeability of the vessel walls, hemorrhages in surrounding tissues with the further development of destructive changes in functional parenchyma. Under injection the preparation «Salsokollin» the degree of morpho-functional change in liver was more less than under intoxication by hydrazines that indicates the favorable influence given preparation on liver. The results obtained from the use of the drug «Salsokollin» has a practical value in the treatment of intoxication of the population subjected to the influence of hydrazine derivatives.

Keywords: hydrazine, NDMA-nitrosodimethylamene, salsokollin, intoxication, pathomorphological changes, hemolymph circulatory disorders

Производные гидразина используются в различных отраслях промышленности, в качестве ракетного топлива, лекарственных препаратов, противокоррозионных материалов, поэтому изучение токсических влияний производных гидразина является актуальным.

При хронических интоксикациях гидразинами преобладают признаки поражения печени и в меньшей степени других систем (центральной нервной, сердечно-сосудистой, выделительной, кроветворной) [5]. Патогенез поражений производными гидразина очень сложный и реализуется путем повреждения биохимических реакций почти всех изученных видов обмена. Однако среди множества биохимических процессов, повреждаемых гидразинами, можно выделить круг реакций, имеющих непосредственную связь с возникновением и развитием ведущих патогенетических эффектов отравления. К ним в первую очередь следует отнести ферменты, катализирующие процессы окисления, переаминирования, дезаминирования и фосфорилирования.

Блокирование ферментов опосредовано взаимодействием гидразинов с кофакторами по типу образования гидрозонов, хелатов и восстановления активных функциональных групп [2]. Кроме вышеперечисленных механизмов, реализация токсического эффекта производных гидразина также осуществляется благодаря промежуточным соединениям радикальной природы. Главным из них являются супероксидные радикалы, которые образуются при биотрансформации гидразинов в микросомах печени. Эти радикалы могут давать различные токсические эффекты, в том числе и усиливать процессы ПОЛ [1]. Несмотря на распространенность в природе, широкое применение гидразинов и изученность острых и хронических отравлений производными гидразина, их влияние на морфологическую структуру печени недостаточно изучено.

По мнению казахстанских ученых, на сегодняшний день научная и производственная составляющие фармацевтической отрасли республики достигли такой степени развития, когда можно и нужно гово-

речь о планомерном снижении зависимости страны от импорта лекарственных средств. Подтверждением тому является разработка и подготовка к промышленному производству казахстанским Институтом фитохимии более 20 оригинальных фитопрепаратов. Шесть из них включены в Список основных жизненно важных лекарственных средств и средств дезинфекции [4]. Одним из таких препаратов является гепатопротекторный препарат «Салсоколлин», разработанный в Институте фитохимии под руководством академика Адекенова на основе экстракта солянки холмовой (*Salsola collina* Pall). По данным ряда авторов, показана выраженная эффективность препарата «Салсоколлин» для лечения заболевания печени и желчевыводящих путей [3, 6].

Цель исследования: исследовать воздействие производного гидразина – нитрозодиметиламина на морфо-функциональную характеристику гепатобилиарной системы организма.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проводились на 60 белых беспородных крысах массой 250–300 г. Были проведены 2 серии опытов, в первой серии было изучено действие острых доз нитрозодиметиламина (НДМА) и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» во второй серии экспериментов было изучено действие хронических доз нитрозодиметиламина, а также на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин».

Экспериментальные животные в каждой серии были разделены на 3 группы. Первая группа ($n = 20$) получала воду в объеме 1мл., второй группе ($n = 20$) внутривенно вводили 40 мг/кг НДМА однократно при острой и 4 мг/кг НДМА при хронической интоксикации в течение 3-х месяцев, третью группу ($n = 20$) составляли животные, которым вводили препарат «Салсоколлин» в дозе 50 и 40 мг/кг НДМА однократно при острой и 4мг/кг НДМА при хронической интоксикации в течение 3-х месяцев.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам экспериментов тимоловая проба, которая показывает патологию печени, была умеренно увеличена в затравленных НДМА группах. При острой интоксикации НДМА увеличена на 20%. При введении «Салсоколлина» на фоне острой интоксикации в третьей группе было выше на 16%. При хронической интоксикации НДМА тимоловая проба была положительной, во второй группе на 55,4% ($P < 0,01$) выше контрольных данных. При введении препарата «Салсоколлин» на фоне хронической интоксикации тимоловая проба была немного приближена к контрольным данным. Положительная тимоловая проба при интоксикации НДМА свидетельствует о значительных изменениях в паренхиме печени.

Коэффициент де Ритиса, который показывает соотношение аминотрансфераз, в группах при острой интоксикации НДМА выше 1, что может свидетельствовать о значительных поражениях сердечной мышцы наряду с поражениями печени. Увеличение активности названных ферментов при хронической интоксикации и коэффициент де Ритиса ниже 1 могут свидетельствовать о значительных неблагоприятных изменениях в клетках паренхимы печени. Препарат «Салсоколлин» корректирует изменения в печени, о чем свидетельствуют данные об активности трансфераз плазмы крови.

На фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» заметных улучшений в обмене билирубина не отмечено. Эти сдвиги в обмене билирубина, то есть билирубинемия показывает поражение паренхимы печени, билирубин проникает в кровь через разрушенные печеночные клетки. Общеизвестно, что при застое желчи переполненные желчные каналцы травмируются и пропускают билирубин в кровь, а значительные изменения биохимических показателей крови свидетельствуют о развитии токсического гепатита, когда происходят тяжелые изменения в белковообразовательной, желчеобразовательной функции печени. «Салсоколлин» лишь при острой интоксикации НДМА оказывает благоприятное воздействие на эти сдвиги.

При микроскопическом исследовании печени экспериментальных животных, получавших в течение 3 месяцев различные химические соединения гидразина выявлялись стереотипные патоморфологические изменения, которые варьировали только по степени выраженности тяжести патологического процесса и зависели от вида использованного химического вещества. В целом они характеризовались гемолимфоциркуляторными нарушениями, воспалительной инфильтрацией как портальных трактов, так и внутри долек мононуклеарными клетками, дистрофическими и деструктивными изменениями в клетках функциональной паренхимы, что в конечном итоге проявлялось нарушением гистоархитектоники органа, а также развитием различной степени выраженности фибропластических процессов. Так, микроскопический и морфометрический анализ гистологических препаратов показал, что в случае использования в опыте фенилгидразина на первый план выступали гемомикроциркуляторные нарушения, особенно, в системе оттока крови из паренхимы.

Центральные вены и прилежащие к ним синусоидные капилляры были расширены, заполнены эритроцитами, нередко были очаги диапедезных кровоизлияний (рис. 1).

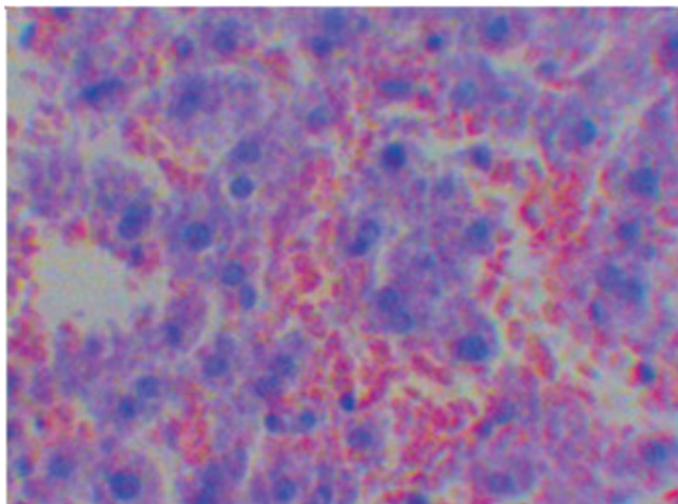


Рис. 1. Полнокровие синусоидных капилляров очаги диапедезных кровоизлияний в паренхиме печени. Окраска: Гематокселином и Эозином. Ув. Ок. 10., Об. 40

В паренхиме печени преобладали деструктивные изменения, особенно в центральных отделах дольки, что выражалось мелко-среднекапельной жировой дистрофией и гидропической (рис. 2).

Очаги некроза гепатоцитов носили мозаичный характер. Альтеративные измене-

ния гепатоцитов соответственно сопровождалось развитием как портального, так и перипортального, а в дольке перинекротических воспалительных инфильтратов, которые в основном носили лимфоцитарный характер с примесью полиморфноядерных лейкоцитов и плазматических клеток.

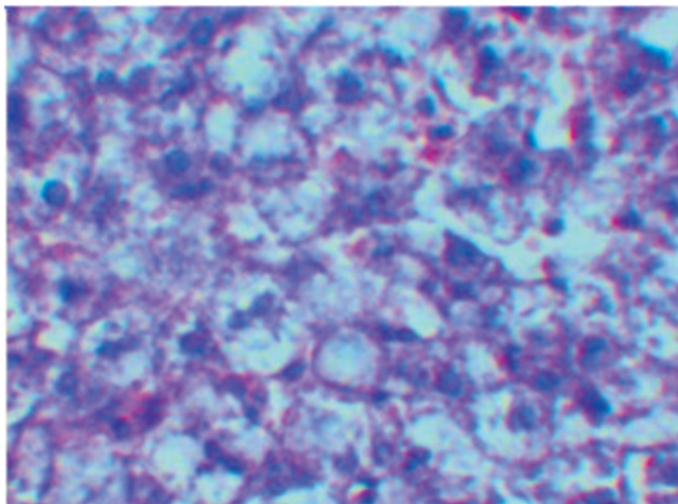


Рис. 2. Жировая и гидропическая дистрофия гепатоцитов печени. Очаги колликвационного некроза. Окраска: Гематокселином и Эозином. Ув. Ок. 10., Об. 40

Портальные тракты были расширены, лимфоцитарный инфильтрат проникал в окружающую печеночную паренхиму, где были видны ступенчатые некрозы (рис. 3).

Наряду с морфологическими признаками повреждения органа отмечались разрастания грануляционной ткани на месте некротизированных гепатоцитов с выраженной фибробластической реакцией (рис. 4).

К концу эксперимента с введением лечебной дозы «Салсоколлина» наше ком-

плексное исследование гистологических препаратов показала достоверное снижение объемных показателей, отражающих деструктивные изменения в паренхиме органа, и возрастание показателей, отражающих репаративные процессы в ткани печени. Так существенным образом возросло количество двухъядерных гепатоцитов. Появлялось большое количество гипертрофированных печеночных клеток, что отражало внутриклеточные репаративные процессы.

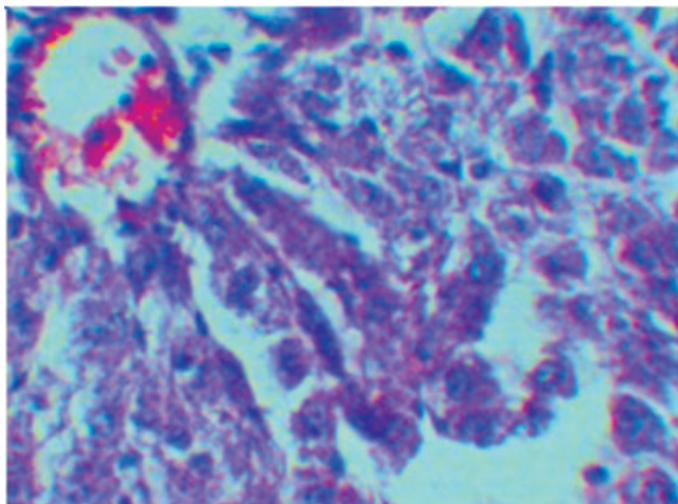


Рис. 3. Ступенчатые некрозы перипортальной зоны. Отек стромы и воспалительно-клеточная инфильтрация. Окраска: Гематокселином и Эозином. Ув. Ок. 10, Об. 40

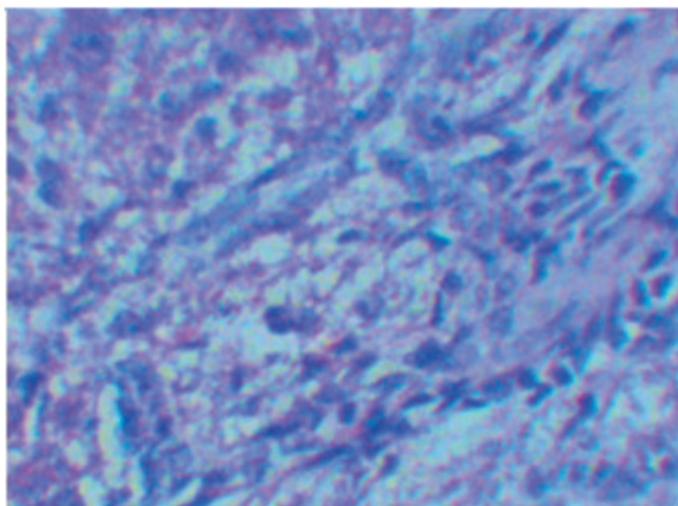


Рис. 4. Грануляционная ткань в центральном отделе печеночной дольки. Проплиферация фибробластов. Окраска: Гематокселином и Эозином. Ув. Ок. 10., Об. 40

При микроскопическом исследовании ткани печени по сравнению с нелеченой группой патоморфологические изменения были менее выражены. Некрозы паренхимы в группе, получавшей фенилгидразин носили мелкоочаговый или локальный характер, объемная доля которых была значительно меньше группы сравнения, а в группах, получавших нитрозодиметиламин и изониазид не выявлялись. Портальные тракты выглядели несколько расширенными умеренно или скудно инфильтрированными. В инфильтрате преимущественно определялись клетки лимфоцитарного ряда. Инфильтраты как правило не выходили за пределы портальной стромы, которая была в этой группе очагово – склерозировано. Существенно снижались

объемные показатели воспалительно клеточной инфильтрации как в портальных трактах, так и внутри долек.

Выводы

Итак, при острой и хронической интоксикации НДМА наблюдалось повышение активности аминотрансфераз, что свидетельствует о неблагоприятных изменениях в клетках паренхимы печени. Положительная тимоловая проба при интоксикации гидразинами свидетельствует о значительных изменениях в паренхиме печени.

При интоксикации нитрозодиметиламином обнаруживались наиболее выраженные деструктивные изменения печени, сопровождающиеся интенсивной инфильтрацией портальных трактов и внутри дольки моно-

нуклеарными клетками, а также развитием постнекротического фиброза. С введением «Салсоколлина» исследование гистологических препаратов показало достоверное снижение объемных показателей, отражающих деструктивные изменения в паренхиме печени, и возрастание показателей, отражающих репаративные процессы в ткани печени.

При введении препарата «Салсоколлин» степень выраженности морфологических изменений печени была значительно меньше, чем при интоксикации НДМА, что свидетельствует о благоприятном влиянии данного препарата на печень. Сравнительный анализ изученных нами экотоксикантов показал, что наибольшее влияние на морфо-функциональные показатели организма крыс оказал нитрозодиметиламин. На фоне введения препарата «Салсоколлин» комплексное исследование гистологических препаратов показало достоверное снижение токсических явлений.

Список литературы

1. Авакян А.Х. Новые молекулярные критерии оценки токсического действия производных гидразина. Активные формы кислорода как ключевые агенты в механизме токсичности // Фармакол. и токсикол. – 1990. – Т. 53, №1. – С. 70–73.
2. Богданов Н.А. Патология, клиника и терапия поражений жидкими ракетными топливами. – Л.: ВМОЛА, 1990. – С. 36–38.
3. Жабаева А.Н. Разработка технологии и биофармацевтическое исследование капсулированных лекарственных форм препаратов «Арглабин», «Салсоколлин» и их стандартизация: автореф. дис. ... – Караганда, 2009. – 27 с.
4. Кусаинова Д.Д. Фармакологическая характеристика «Салсоколлина» // Фармация Казахстана. Специальный выпуск. – Сентябрь, 2004. – С. 31–33.
5. К биохимическому механизму токсического действия гидразинов / Н.И. Портянная, Б.Г. Осипенко, Г.А. Москадынова, Н.К. Новохатский и др. // 1-й съезд токсикологов России: тезисы докладов. – М., 1998. – С. 306.
6. Рахимов К.Д., Адекенов С.М., Мусулманбеков К.Ж. Использование салсоколлина в клинике // Здравоохранение Казахстана. – 1995. – №11. – С. 20–21.
7. Тутельян В.А., Лашаева Н.В. О механизме острого токсического действия N-нитрозодиметиламина / Фармакол. и токсикол. – 1983. – Т. 46, N 2. – С. 111–114.