

УДК 615.919:591

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ КРЫС
ПРИ ДЕЙСТВИИ ГЕПАРИНА И ЗООТОКСИНОВ
В УСЛОВИЯХ ГИПЕРТЕРМИИ**

© 2007 г.

А.Е. Хомутов, К.А. Пурсанов, О.О. Данилова

Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского

vestnik_nngu@mail.ru

Поступила в редакцию 23.11.2007

В экспериментах на крысах было установлено, что при повышении внешней температуры до 50°C в ткани легкого регистрируются патологические изменения. При действии ядов кобры, пчелы, эфы и щитомордника в условиях гипертермии эти изменения проявляются в значительно меньшей степени.

Введение

В настоящее время общепринятой является точка зрения, согласно которой основные биологические свойства животных ядов определяются неэнзиматическими полипептидами, наряду с ними в ядах содержатся мощные ферментные системы, природа и специфичность которых в большинстве случаев определяют своеобразие интегральной картины отравления. На кафедре физиологии и биохимии человека и животных ННГУ было выявлено принципиально новое термопротекторное свойство зоотоксинов, которое авторы связывают с основными полипептидами ядов [1, 2].

В то же время установлено, что экзогенный и эндогенный гепарин способен в значительной степени снижать токсические свойства таких ядов, как яд кобры, гюрзы, гадюки, пчелы, скорпиона, не влияя на токсическую активность яда щитомордника, эфы и жабы *in vivo*. Яды кобры, гюрзы, гадюки, пчелы и скорпиона *in vitro* взаимодействуют с гепарином с образованием нефелометрических соединений и увеличением, таким образом, оптической плотности растворов. При тех же условиях эксперимента яды щитомордника, эфы и жабы с гепарином не взаимодействуют [3].

В связи с этим целью настоящей работы явилась оценка состояния ткани легкого крыс при высокой внешней температуре (50°C), при действии зоотоксинов, гепарина и сочетанном применении всех трех факторов.

Материал и методы

Объектом исследования служили лабораторные крысы массой 200±10 г. В работе использовались яды пчелы, эфы, кобры и щитомордника, а

также гепарин отечественного производства, содержащий в 1 мл 5000 МЕ. Крысам внутривенно вводили 0.5 мл физиологического раствора (контроль), 0.5 мл раствора зоотоксинов, 0.5 мл гепарина (50 МЕ) или 0.5 мл смеси гепарина с ядами. Во всех случаях через 10 минут после инъекции животных помещали в климатическую камеру при стабилизированной температуре 50°C. Предварительно было выяснено, что продолжительность жизни в климатической камере соответствует 40±2.2 минутам, поэтому через 30 минут (3/4 продолжительности жизни) животных забирали из камеры и декапитировали.

Светоскопическую микроскопию проводили в гистологических препаратах легкого, приготовленных после 72–96 часов фиксации в 10% буферном растворе водного нейтрального формалина. Материал, залитый в парафиновые блоки, резали на санном микротоме МС-2. Срезы толщиной 7 мкм окрашивались гематоксилин-эозином, железным гематоксилином, ставилась РА-реакция как с предварительной обработкой амилазой, так и без нее. С каждого блока делали по 10 ступенчатых срезов каждой окраски. Обсчет объектов проводили с помощью системы «Интеграл-2МГ». Поле зрения на срезах выбирали по методу случайных чисел. Осмотр и микрофотографирование гистологических препаратов осуществляли на микроскопе МБИ-15.

Результаты и их обсуждение

Процесс артериализации крови в легких обеспечивается системой легочного дыхания, аппаратом легочного кровообращения и комплексом нейрогуморальной регуляции. Дренажная функция дыхательных путей гарантирует процессы газообмена между воздухом и кровью, стерильность респираторных отделов и т.п.

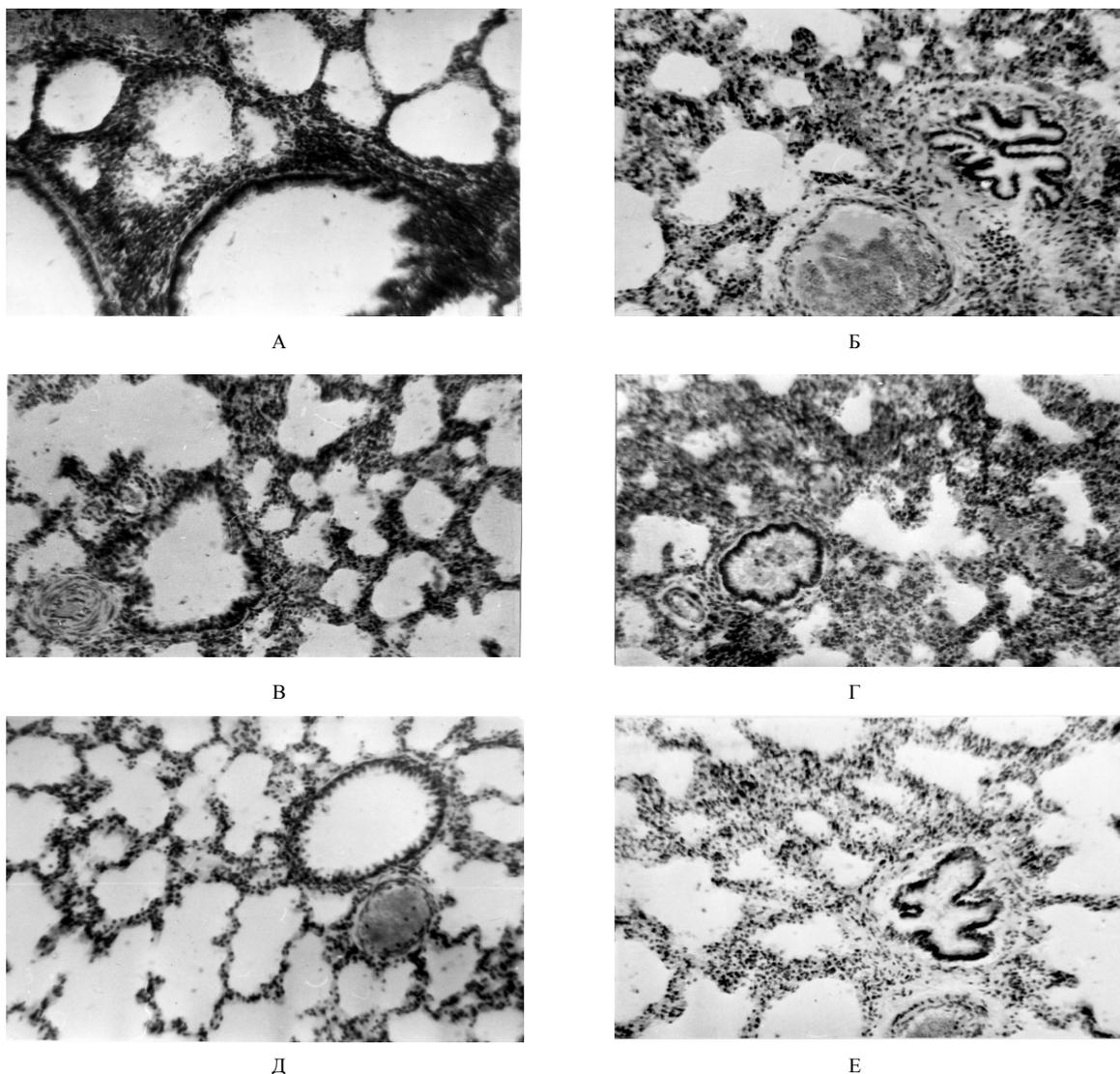


Рис. 1. Изменение гистологической картины легкого при действии гипертермии, яда кобры и смеси яда с гепарином (1:0.05):

А – микроскопическая картина при нормотермии («интактная» группа, высота эфирно-кислородного наркоза);
 Б – гистологические изменения при гипертермии («интактная» группа, высота эфирно-кислородного наркоза);
 В – микроскопическая картина при нормотермии на фоне введения яда кобры;
 Г – гистологические изменения при гипертермии на фоне введения яда кобры;
 Д – микроскопическая картина при нормотермии на фоне введения гепарина;
 Е – гистологические изменения при гипертермии на фоне введения яда кобры в смеси с гепарином. Окр.: гематоксилин-эозин, ув.: об. 20^х, ок. 10^х

Отличительной особенностью морфологической организации легочного кровотока является его двухкомпонентный состав, включающий сосуды легочного (малого) кровообращения и бронхиальные. Первые участвуют главным образом в поддержании адекватного легочного газообмена, обеспечивая тем самым снабжение всех тканей кислородом и удаление из организма избытка углекислоты, а бронхиальные служат питанию тканей самих легких.

На фоне кислородно-эфирного наркоза при нормальной температуре (37.0°C) тела экспериментальных животных гистологическая картина легких близка к норме. Следует отметить лишь

некоторое венозное полнокровие с умеренным утолщением межальвеолярных перегородок за счет интерстициального отека (рис. 1А). Определяется незначительный периваскулярный отек. Несколько более выраженные изменения этого плана дифференцируются в субплевральных зонах. Здесь же встречаются и эмфизематозно измененные фокусы (по-видимому, компенсаторного характера).

Общая острая гипертермия без каких-либо защитных мероприятий приводит к заметным изменениям в легких. На первый план выступают нарушения кровообращения: венозное полнокровие в сосудах среднего и крупного ка-

либра, отдельные диапедезные экстравазаты, интерстициальный и периваскулярный отек, утолщение межальвеолярных перегородок (рис. 1Б). Расстройства кровообращения на микроциркуляторном уровне проявляются в стазах и плазматизации некоторых капилляров. На этом фоне со стороны бронхиального дерева гистологических изменений не определяется. В просвете отдельных альвеол обнаруживается трансудат.

Экспериментальное применение яда кобры в дозе 0.5 мг/кг в условиях нормотермии (20°C) показало, что в целом гистологическая организация нижних дыхательных путей и паренхимы легкого в пределах нормы. Однако встречаются, несколько чаще в субплевральных зонах, фокусы с утолщенной межальвеолярной перегородкой, состоящие из лимфогистоцитарных инфильтратов с примесью эритроцитов (рис. 1В). В просвете бронхов и бронхиол непостоянно определяется слизь с отдельными слущившимися эпителиальными клетками. Повсеместно отмечается выраженное кровенаполнение по типу венозного полнокровия.

Использование гипертермии на фоне яда кобры в дозе 0.5 мг/кг оказывает невыраженный защитный эффект. Морфологическое изучение легких в этой серии экспериментов показало, что гистологическая организация соответствует легкому. Однако отмечаются довольно выраженные нарушения кровообращения. Так, в резко утолщенных межальвеолярных перегородках наблюдается полнокровие и наличие лимфогистоцитарных инфильтратов.

Часть альвеол находится в спавшем состоянии (нарушения в системе сурфактант), в других определяется белковая жидкость (трансудат – отек легкого). Значительные аналогичные изменения развиваются в субплевральных зонах. Структуры бронхиального дерева изменены в меньшей мере. Лишь в просвете отдельных бронхиол определяется слизистая жидкость с примесью слущенных клеток эпителия (рис. 1Г).

Использование гипертермии на фоне яда пчелы в дозе 5 мг/кг, так же как и яд кобры, оказывает невыраженный защитный эффект, и картина альтерации ткани легкого сходна с гистологической картиной при гипертермии на фоне действия яда кобры.

Иная картина наблюдается при тех же условиях опыта с использованием гипертермии на фоне введения яда эфы (6 мг/кг) и особенно яда щитомордника (4 мг/кг). Предварительное введение яда эфы и щитомордника уменьшало повреждающее влияние гипертермии. Гистологические исследования показали, что плевра слегка утолщена за счет межлужочного отека, вызванного полнокровием прилежащих сосудов и

лимфогистоцитарной инфильтрацией. Эти явления распространяются и на прилежащие межальвеолярные перегородки. Последние повсеместно утолщены, отечны, иногда полностью облитерируют просвет альвеол. Встречаются довольно крупные фокусы ателектазов. Бронхи и бронхиолы в состоянии спадения, в их просвете слизисто-геморрагическая жидкость с примесью слущенного эпителия. Определяется выраженное полнокровие как в бассейне сосудов среднего и крупного диаметров, так и в микроциркуляторном русле.

Введение гепарина в дозе 500 МЕ/кг в условиях гипертермии не влияет на течение процесса в ткани легкого (рис. 1Д). Введение яда кобры с гепарином в соотношении 1:0.05 и яда пчелы с гепарином в соотношении 1:0.5 сопровождается снижением термопротекторного действия токсинов (рис. 1Е).

При совместном применении яда эфы и щитомордника с гепарином их термопротекторный эффект не снижается и гистологическая картина характеризуется теми же параметрами, что и при введении ядов эфы и щитомордника в условиях гипертермии.

Заключение

Таким образом, повреждающее действие гипертермии уменьшалось при использовании зоотоксинов. Однако уровень альтерации был выражен неоднозначно при различных ядах. Так, использование ядов пчелы и кобры защищало жизненно важные органы минимально. На микроскопическом уровне можно было обнаружить дистрофические, а иногда и некротические явления в паренхимных клетках, а также нарушения кровообращения. Применение ядов эфы и, особенно, щитомордника оказывало более выраженный протективный эффект: гистологическая организация легких в большинстве случаев была близка к норме.

Другой особенностью изученных зоотоксинов явилось их профилизирующее действие. Так, если яды кобры и пчелы, обладая нейротоксическим механизмом действия, мало защищали паренхиму легких от повреждения гипертермией, то яды эфы и щитомордника, реализующие свое влияние на уровне гемодинамики и гемореологии, успешно защищали жизненно важные органы.

Введение зоотоксинов в смеси с гепарином в условиях гипертермии разнопланово воздействовало на ткань легкого. Гепарин блокировал термопротекторное действие ядов пчелы и кобры, не влияя на термоадаптивный эффект ядов эфы и щитомордника.

Список литературы

1. Хомутов А.Е., Ягин В.В. // Вестник Нижегородского университета. Серия Биология. Н. Новгород: ННГУ, 2005. Вып. 2(10). С. 152–156.
2. Хомутов А.Е., Пурсанов К.А., Данилова О.О. // Актуальные проблемы герпетологии и токсикологии. Вып. 9. Тольятти, 2006. С. 182–188.
3. Хомутов А.Е. // Механизмы действия зоотоксинов. Межвузовский сборник. Горький: ГГУ, 1987. С. 14–31.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN RAT LUNGS AFFECTED BY HEPARIN AND ZOOTOXINS UNDER HYPERTHERMIC CONDITIONS

A.E. Khomutov, K.A. Pursanov, O.O. Danilova

Experiments with rats have shown pathologic changes in lung tissue with ambient temperature increasing up to 50°C. These changes appear substantially less if toxins of cobra, bee, carpet viper and copperhead snake are applied under hyperthermic conditions.