

УДК: 612.42: 618.25: 616

СОСТОЯНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКОГО РУСЛА МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭКЗОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ (АНАТОМО- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© 2010 В.В. Греф¹, Е.В. Старкова^{1,2}, В.В. Асташов^{1,2}, П.М. Ларионов²¹ Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, г. Новосибирск² Новосибирский государственный университет

Поступила в редакцию 01.10.2010

Изучено состояние лимфатического русла матки, подвздошного и почечного лимфатических узлов у животных с осложненной хронической экзогенной интоксикацией беременностью. Модель – животным до беременности вводился раствор ацетата свинца, способ коррекции – энтеральное введение наноуглеродного сорбента НУМС. Показано, что интоксикация ацетатом свинца приводит к развитию эндотоксикоза и лимфотоксикоза – по данным гистохимии ухудшается маточно-плацентарное кровообращение, морфологические параметры в лимфатических узлах свидетельствуют об угнетении гуморального звена иммунного ответа на фоне активации клеточного. При использовании сорбента НУМС уменьшается лимфотоксикоз в регионе половых органов, в лимфатических узлах – лимфокорректирующий эффект.

Ключевые слова: *лимфатическая система, беременность, интоксикация*

Одной из актуальных проблем современной экологической медицины, экологической и восстановительной лимфологии является хроническая и острая экзогенная интоксикация. Круг промышленных токсикантов, с которыми может встретиться женщина до беременности и во время ее, достаточно широк, поэтому развитие хронической экзогенной интоксикации во время беременности приведет не только к нарушениям фетоплацентарных взаимоотношений, но и к повреждению основных экскреторных систем организма, в том числе и лимфатической системы, как важнейшего органа поддержания гомеостаза и детоксикации организма [1]. Тяжелые металлы занимают второе место (после пестицидов) среди главных загрязнителей среды обитания [2]. Их концентрации в биосфере в 30-600 раз превышают фоновый уровень, особенно токсичным среди тяжелых металлов считается свинец. По современному токсикологическим оценкам свинец причисляется к первому классу опасных для организма химических соединений. Репродуктивная токсичность свинца известна давно,

препараты свинца употреблялись как abortивное средство. Данные последних лет выявили также выраженную нефротоксичность свинца [3-5]. Свинец легко преодолевает гистогематические барьеры и плаценту, аккумулируясь тканями плода [5, 6]. Длительный контакт беременной с вредными химическими веществами даже подпороговых значений приводит не только к нарушениям в фетоплацентарном комплексе, но и к «вертикальной» трансляции патологических процессов организма матери на развивающийся плод. При этом внутриутробно формируются дизадаптивные процессы, которые в дальнейшем реализуются в иммунодефицитных состояниях у детей, способствуют быстрой хронизации патологических процессов и развитию заболеваний [5].

В соответствии с концепцией Ю.И. Бородина [1] морфофункциональный статус лимфатического региона может рассматриваться в качестве маркера средового прессинга на лимфатическую систему и компенсаторно-приспособительных реакций в организме. Лимфатическая система, являясь основным коллектором интерстициальной жидкости, участвует в регуляции клеточного метаболизма и тканевых обменных процессов. Расстройства микроциркуляции, возникающие во время беременности, приводят к изменению гистоархитектоники дренажного лимфатического русла и лимфатических капилляров в интерстиции

*Греф Виктор Викторович, аспирант
Старкова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник. E-mail: starlena2000@mail.ru*

*Асташов Вадим Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом
Ларионов Петр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор*

матки [7]. Следовательно, при оценке морфологических параметров сосудистой системы половых органов необходимо учитывать и характер структурной перестройки лимфатического русла. Исследования лимфатического звена проводят редко, что связано со сложностью дифференцировки эндотелиальных клеток лимфатических и кровеносных микрососудов [8]. В последние годы для этого активно используется ферментная гистохимия. Для лимфатического эндотелия характерна выраженная активность фермента 5'-нуклеотидазы (5Н), в эндотелиоцитах кровеносных сосудов – высокая гидролитическая активность щелочной фосфатазы (ЩФ). Таким образом, дифференцировка лимфатического эндотелия от кровеносного осуществляется при двойном гистохимическом окрашивании с определением в тканях неспецифической ЩФ и 5Н [8, 9]. Несмотря на развитие эфферентных методов лечения в токсикологии и акушерстве, использование сорбентов для снижения токсической нагрузки на организм является чрезвычайно актуальным, так как многие лекарственные препараты не рекомендуются или противопоказаны во время беременности [10]. Показано, что сорбенты в комплексе методов дренажа интерстиция обладают выраженными лимфо-корректирующими и лимфостимулирующими свойствами [11]. Сорбент НУМС (наноглеродный минеральный сорбент) разработан и получен в Институте неорганической химии СО РАН, г. Новосибирск.

Цель работы: выявить морфофункциональные преобразования в регионарном лимфатическом русле матки при беременности, осложненной хронической экзогенной интоксикацией ацетатом свинца на фоне энтеральной коррекции сорбентом НУМС.

Материалы и методы. Исследование проведено на 120 экспериментальных животных: крысы-самки популяции Вистар репродуктивного возраста, весом 300-400 гр. Эксперимент проводили в соответствии с «Правилами гуманного обращения с животными» [12]. Забор материала у беременных животных проводится на 21-е сутки беременности под эфирным наркозом. Объекты исследования – матка, почечный и подвздошный лимфатические узлы. Моделирование хронической экзогенной интоксикации проводилось животным до беременности посредством энтерального введения раствора ацетата свинца ежедневно в дозе 20 мг/кг веса в течение 18 суток [13]. Сорбент НУМС вводился также энтерально из расчета на вес животного в течение 14 суток (с 4 по 18 день введения ацетата свинца). Проводилось морфологическое исследование (морфометрия,

цитология) матки и лимфатических узлов – почечный и подвздошный, гистохимическое исследование кровеносных и лимфатических капилляров в подслизистом слое миометрия матки (определение 5'-нуклеотидазы и щелочной фосфатазы при крио – фиксации) [9]. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с использованием критериев Фишера и Стьюдента.

Результаты исследования. Одним из значимых показателей стабильности гомеостаза является наступление, течение и исход беременности, а оценить сано- или патогенное действие эндо- или экзогенных факторов возможно с помощью показателей перинатальной смертности. Результаты исследования выявили, что у интактных крыс беременность наступила в 100% случаев. У животных при моделировании хронической экзогенной интоксикации беременность наступила у 67% животных, при энтеральном приеме НУМС в 73% случаев. При исследовании течения беременности самая высокая предимплантационная (17%) и общая эмбриональная смертность (23%) отмечена у животных с хронической экзогенной интоксикацией.

Морфометрическое исследование матки выявило, что при осложненной беременности увеличивается относительная площадь собственной пластинки эндометрия на 15,7%, преимущественно за счет отека, среди волокнистых структур увеличивается количество клеток фибробластического ряда. Выявленные изменения претерпевает сосудистое русло – на 46% уменьшаются относительные площади артериальных сосудов в миометрии и, как следствие, на 21,7% уменьшается плотность кровеносных капилляров при гистохимическом окрашивании в подслизистом слое миометрия.

При физиологическом течении беременности в регионарном к половым органам подвздошном лимфатическом узле отмечается уменьшение относительной площади паракортикальной (Т-зависимой) зоны, что свидетельствует о развивающейся относительной иммуносупрессии во время беременности и не противоречит литературным данным [7, 14]. Однако более филогенетически молодая В-зависимая зона в подвздошном лимфатическом узле увеличивается, причем преимущественно за счет увеличения площади лимфоидных фолликулов, в которых активны процессы бластотрансформации. Все морфологические изменения в регионарном лимфатическом узле являются эволюционно закрепленным приспособительным механизмом для поддержки развивающейся беременности [14, 15].

При моделировании хронической экзогенной интоксикации в подвздошном лимфатическом узле отмечено увеличение относительной площади Т-зависимой паракортикальной зоны (на 31%) на фоне значительного уменьшения (по сравнению с аналогичным показателем при физиологическом течении беременности) В-зависимой зоны (на 23,6%), что свидетельствует о возможном переключении во время беременности при развивающемся эндо- и лимфотоксикозе иммунного ответа и активации клеточного его звена. Увеличение относительной площади – на 19,9% мозговых синусов и в них количества незрелых форм плазматических клеток, макрофагов, является морфологическим подтверждением перераспределения притекающей лимфы внутри лимфатического узла для более полноценной ее обработки [16].

Почечный лимфатический узел, не являясь регионарным к половым органам, тем не менее является «маркерным» узлом при данной модели, т.к. введение ацетата свинца подразумевает развитие токсической нефропатии и поражение почек [13]. В структуре лимфатического узла при физиологическом течении беременности отмечено незначительное увеличение В-зависимой зоны как морфологическое отражение активации гуморального звена иммунного ответа за счет мозговых тяжей, где активизируются процессы плазматизации. У животных вне беременности с моделируемой экзогенной интоксикацией в лимфатическом узле значительно увеличиваются относительные площади лимфоидных фолликулов (в 2,7 раза), в них повышается количество бластных форм клеток, как и во всех зонах узла [17].

Энтеральное использование наноглиродного сорбента НУМС во время моделирования хронической экзогенной интоксикации до беременности приводит к специфическим изменениям как в тканях половых органах, так и в лимфатических узлах – отмечена активация процессов бласттрансформации и плазматизации в лимфатических узлах. В матке увеличивается на 36% относительная площадь собственной пластинки слизистой оболочки, преимущественно за счет увеличения площади, занимаемой децидуальными клетками, уменьшается площадь миометрия (на 42%) за счет уменьшения отека, наблюдаемого при осложненной беременности. По данным гистохимического исследования восстанавливается до показателей у интактных беременных животных плотность микрососудистого русла в подслизистом слое миометрия, причем выявлено увеличение плотности кровеносных капилляров на 32,7%.

Выводы:

Развитие хронической экзогенной интоксикации при введении экспериментальным животным до беременности ацетата свинца приводит к увеличению процента интранатальных потерь, как вследствие развивающегося эндо- и лимфотоксикоза, так и ухудшения маточно-плацентарного кровообращения, что подтверждается гистохимическим исследованием плотности кровеносных капилляров в подслизистом слое миометрия. В регионарном подвздошном лимфатическом узле морфологические показатели свидетельствуют об угнетении гуморального звена иммунного ответа на фоне активизации клеточного звена и перераспределения внутриузловой лимфы. Применение сорбента НУМС способствует уменьшению интоксикации за счет энтеральной сорбции эндо- и экзогенных токсинов, опосредованно улучшает маточно-плацентарное кровообращение, стимулирует процессы бласттрансформации в лимфатических узлах.

Выводы: представлено анатомо-экспериментальное обоснование использования сорбента НУМС при хронической экзогенной интоксикации ацетатом свинца во время беременности, что, возможно, будет являться основой для применения его в программах профилактики и коррекции состояния здоровья беременных женщин из экологически неблагоприятных районов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Бородин, Ю.И.* Лимфатический узел как маркер срезового прессинга на биосистему // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 1993. №2. С. 5-9.
2. *Снакин, В.В.* Загрязнение биосферы свинцом: масштабы и перспективы для России // Медицина труда и промышленная экология. 1999. №5. С. 21-27.
3. *Корбакова, А.И.* Свинец и его действия на организм / *А.И. Корбакова, Н.С. Соркина* // Медицина труда и промышленная экология. 2001. №5. С. 29-34.
4. *Шешунов, И.В.* Влияние антропогенных факторов на биохимическую систему адаптации беременных // Гигиена и санитария. 2002. №4. С. 20-23.
5. *Колесников, С.И.* Беременность и токсиканты / *С.И. Колесников, В.В. Иванов, А.В. Семенюк.* – Новосибирск, 1986. 158 с.
6. *Динерман, А.А.* Накопление свинца в плаценте и эмбрионе при его введении беременным самкам / *А.А. Динерман, Н.А. Рождественская, С.И. Храмова* // Свинец в окружающей среде (гигиенические аспекты). М., 1978. № 86. С. 63-65.
7. *Бородин, Ю.И.* Функциональная морфология лимфатической системы матки у крысы при беременности / *Ю.И. Бородин, Н.А. Склянова, Ю.И. Склянов, С.В. Патрушева* // Архив анатомии. 1986. Т. 90, вып. 4. С. 18-23.
8. *Werner, J.* Histochemical Visualization of Lymphatic Capillaries in the Rat / *J. Werner, B. Schunke, B. Tillman* // Archives of Histology and Cytology. 1987. V. 50. No. 5. P. 505-514.

9. Ллойда, З. Гистохимия ферментов (лабораторные методы). – М.: Мир, 1982. 211 с.
10. Серов, В.Н. Руководство по практическому акушерству. – М.: Медицина, 2001. 424 с.
11. Бородин, Ю.И. Проблемы лимфодетоксикации и лимфосанации // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии: Матер. Международного симпозиума, 28-29 ноября. – Новосибирск, 2000. С. 5-9.
12. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденные приказом МЗ СССР № 775 от 12.09.1979, основывающиеся на Хельсинской декларации Всемирной медицинской организации от 1964 года, дополненной в 1975, 1983 и 1989 г.г.
13. Способ моделирования хронической токсической нефропатии. Рег. номер.2005109451/14 от 2006.10.27, авторы Датиева Л.Р., Дзугоева Ф.С.
14. Mc Lean, J.N. Changes in the thymus spleen and lymphatic nodes during pregnancy and lactation in the rat / J.N. Mc Lean, J.G. Mosley, A.C. Gibbs // J. Anat. 1974. V. 118, № 2. P. 223-229.
15. Ветров, В.В. Синдром эндогенной интоксикации в системе мать-плод // Эфферентная терапия. СПб. 2001. Т. 7, № 2. С. 3-6.
16. Normal Structure, Function, and Histology of Lymph Nodes. Toxicologic Pathology. 2006. V. 34, No.5. P. 409-424.
17. Lawrence, D.A. Heavy metal modulation of lymphocyte activities. II. Lead an *in vitro* mediator of B-cell activation // Int. J. Immunopharmacology. 1981. V. 3. P. 153-161.

STATE OF LYMPHATIC CHANNEL OF UTERUS AT THE PREGNANCY COMPLICATED BY CHRONIC EXOGENOUS INTOXICATION (ANATOMIC-EXPERIMENTAL RESEARCH)

© 2010 V.V. Gref¹, E.V. Starkova^{1,2}, V.V. Astashov^{1,2}, P.M. Larionov²

¹ Scientific Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology SB RAMS,
Novosibirsk

² Novosibirsk State University

The state of lymphatic channel of uterus, ileal and renal lymph nodes at animals with the complicated chronic exogenous intoxication pregnancy is studied. Model - the animal up to pregnancy entered a solution of lead acetate, way of correction - enteral introduction of nanocarbon sorbent NCS. It is shown, that intoxication of lead acetate leads to development of endotoxiosis and lymphotoxicosis - according to histochemistry the uteroplacental circulation worsens, morphological parameters in lymph nodes testify to oppression of humoral part of the immune answer on a background of activation cellular. At use the sorbent NCS decreases lymphotoxicosis in region of genitals, in lymph nodes - lymphocorrection effect.

Key words: *lymphatic system, pregnancy, intoxication*

Viktor Gref, Post-graduate Student

Elena Starkova, Candidate of Medicine, Leading Research Fellow. E-mail: starlena2000@mail.ru

Vadim Astashov, Doctor of Medicine, Professor. Head of the Department

Petr Larionov, Doctor of Medicine, Professor