

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

ПАВЛОВА Олена Олексіївна

УДК 616-001.26/29.-003.2

**ЕКСУДАТИВНІ ЯВИЩА ПРИ ЗАПАЛЕННІ
В ОПРОМІНЕНОМУ ОРГАНІЗМІ**

06
14.03.04 - патологічна фізіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ - 1997



Робота виконана в Харківському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
КЛИМЕНКО Микола Олексійович,
Харківський державний медичний університет,
зав. кафедрою патологічної фізіології

Офіційні опоненти:
доктор медичних наук, професор СЕРЕДЕНКО Михайло Михайлович,
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, завідувач
відділом по вивченню гіпоксичних станів

доктор медичних наук, професор КРИШТАЛЬ Микола Васильович, Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця, кафедра патологічної фізіології

Провідна установа:
Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ

Захист дисертації відбудеться "23" зруделя 1997 року о ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.016.15.02 при Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (252024, Київ, вул. Богомольця, 4).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (Київ, вул. Богомольця, 4).

Автореферат розісланий " ____ " _____ 1997 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук

Сорокіна-Маріна З.О.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми.

Запалення в опроміненому організмі визначається кількома обставинами.

Запалення, як типовий патологічний процес, що складає основу більшості хвороб людини, і найбільш розповсюджена патологія, є центральною та актуальною на всьому протязі історії вчення про хворобу проблемою медицини. Істотний теоретичний і практичний інтерес, поряд з подальшим з'ясуванням механізмів запалення, становить питання про взаємовідносини запалення з іншими патологічними процесами, про зміну закономірностей і механізмів запалення на фоні іншої патології. Зокрема, значний інтерес викликає питання про закономірності і механізми запалення в опроміненому організмі. Променеве ураження характеризується складним комплексом функціональних і структурних порушень на різних рівнях організації організму, які модулюють як фізіологічні, так і патологічні процеси. Серед останніх особливий інтерес становить запалення, як основний типовий патологічний процес, тим більш інтимно пов'язаний у своїй суті з системами організму, які в першу чергу вражаються іонізуючою радіацією, такими як система крові, імунна та ін. Крім того, саме аутоінфекційний процес у вигляді численних вогнищ запалення (госит, некротична ангіна, пневмонія та ін.) є провідним у клінічній картині типової гострої променевої хвороби. Нарешті, актуальність проблеми запалення в опроміненому організмі зростає в останній час у зв'язку з розширенням використання атомної енергії і відповідним забрудненням навколишнього середовища.

Враховуючи першочергове ураження при променевій хворобі системи крові, а також мікроциркуляторного русла і сполучної тканини, відомі реакції з боку яких у своїй триєдності складають суть запалення [Альперн Д.Е., 1959; Чернух А.М., 1979], цілком логічно припустити, що при запаленні в опроміненому організмі порушуються всі його кардинальні явища: альтерація, ексудация, лейкоцитарна інфільтрація і проліферація. Разом з тим закономірності і механізми запалення в опроміненому організмі вивчені недостатньо. Зокрема, недостатньо досліджені ексудативні явища. На цей час відомо, що при загальному опроміненні підвищується проникність судин (ПС) [Ойвин И.А. и др., 1971; Воробьев Е.И., Степанов Р.П., 1985], а при запаленні в опроміненому організмі помітно зменшується вираженість набряку в початковому періоді його розвитку [Цыран Н.И., 1972; Короле-

ва Л.В., Цыран Н.И., 1973]. Проте закономірності ексудації протягом усієї ексудативної фази запалення в опромінену організмі не досліджені.

Стосовно механізмів ексудації відомо, що в негайній фазі підвищення ПС вогнища провідну роль відіграють медіатори запалення, які продукуються тучними клітинами (ТК) [Липшиц Р.У., Клименко Н.А., 1977, 1980, 1981; Клименко Н.А., 1992; Клименко М.О., Татарко С.В., 1992]. Проте закономірності зміни морфофункціонального стану ТК при запаленні в опромінену організмі не вивчені. Виняткова реактивність та уразливість, а також імовірне кістковомозкове походження ТК дозволяють припускати, що в механізмах порушення ексудації при запаленні в опромінену організмі істотну роль можуть відігравати вихідні (внаслідок опромінення) кількісні та якісні зміни ТК. Разом з тим дані літератури про морфофункціональний стан ТК при променевої патології нечисленні та суперечливі. Повідомляється як про посилену дегрануляцію ТК [Даценко А.В., Шиходыров В.В., 1985], так і про відсутність у ТК післяпроменевої змін [Колганова Г.М. і др., 1985]. Закономірності морфофункціональних змін ТК як популяції в динаміці променевого ураження практично не вивчені.

На цей час припускається, що уповільнена фаза підвищення ПС зумовлена прямою пошкоджуючою дією на мікросудини лейкоцитарних факторів - лізосомальних ферментів, активних метаболітів кисню (АМК) [Wedmore C.V., Williams T.I., 1981; Movat H.Z., 1987; Harlan J.M., 1987; Клименко М.О., 1992]. Зокрема, показано, що її вираженість страждає при лейкопенії, викликаній вінбластином [Клименко Н.А., 1992]. Враховуючи порушення в системі крові при опроміненні, з метою з'ясування механізмів порушеної ексудації важливим уявляється дослідження особливостей лейкоцитарної реакції вогнища запалення та периферичної крові в опромінену організмі і встановлення дійсної ролі лейкоцитів у механізмах підвищеної ПС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Харківського державного медичного університету МОЗ України.

Мета і завдання дослідження.

Особливості ПС вогнища запалення в опромінену організмі протягом ексудативної фази запалення та їх механізми, пов'язані з роллю у регуляції ПС ТК та лейкоцитів.

1. Вивчити ПС вогнища запалення в опромінену організмі у динаміці ексудативної фази.

2. Дослідити реакцію ТК вогнища карагієнового гострого асептичного запалення.
3. Вивчити реакцію ТК на загальне опромінення.
4. Дослідити реакцію ТК вогнища запалення в опроміненому організмі.
5. Вивчити лейкоцитарну реакцію вогнища та периферичної крові при запаленні в опроміненому організмі.
6. Дослідити ПС вогнища запалення в умовах експериментального поповнення числа лейкоцитів у крові опромінених тварин і застосування блокаторів деяких основних лейкоцитарних продуктів.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше досліджені особливості ПС вогнища запалення в опроміненому організмі протягом ексудативної фази запалення та їх механізми, пов'язані з роллю у патогенезі запалення і променевої хвороби ТК та лейкоцитів. При цьому встановлені: помітна редукція в опроміненому організмі ПС вогнища запалення в негайній і на висоті уповільненої фази її підвищення та переважання ПС над тією, що спостерігається при природному розвитку запалення, у більш пізній період ексудативної фази; причетність ТК до патогенезу карагієнового запалення; залучення і закономірності реакції ТК на загальне опромінення; закономірності та запізнення або зниження в опроміненому організмі у другій її фазі реакції ТК вогнища запалення; особливості лейкоцитарної реакції вогнища запалення та периферичної крові в опроміненому організмі; опосередкування уповільненої фази підвищення ПС вогнища запалення лейкоцитами; причетність лейкоцитів до негайної фази підвищення ПС вогнища запалення; роль лізосомальних протеїназ, АМК, циклооксигеназних та ліпоксигеназних метаболітів арахідонової кислоти (МАК) в механізмах регуляції ПС лейкоцитами; вплив глюкокортикоїдів на ПС при запаленні.

Практичне значення одержаних результатів.

Результати дослідження поширюють існуючі уявлення про механізми запалення, променевої патології, про феноменологію та механізми запалення в опроміненому організмі і, таким чином, мають значення для радіобіології та загальної патології. Отримані результати становлять практичний інтерес з точки зору удосконалення патогенетичної терапії при запаленні, променевої хворобі та при запальних процесах у хворих із променевими ураженнями.

Особистий внесок здобувача.

Автором самостійно поставлена мета та завдання дослідження, проаналізована наукова література з даної проблеми. Самостійно про-

ведені експерименти, оброблені отримані результати, проведений їх аналіз та узагальнення, сформульовані висновки, написані та оформлені всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації.

Матеріали дисертації доповідалися і обговорювалися на конференції науково-медичного товариства патофізіологів України "Фундаментальні механізми розвитку патологічних процесів" (Дніпропетровськ, 1992), Пленумі науково-медичного товариства патофізіологів України (Львів, 1993), міжвузівських конференціях "Філософія виживання" (Харків, 1994, 1995), на урочистому засіданні, присвяченому 100-річчю з дня народження Д.О. Альперна (Харків, 1994), сесії Харківського державного медичного університету (1995), конференції молодих вчених ХТМУ (1995), на II Національному Конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Київ, 1996), I Російському Конгресі патофізіологів з міжнародною участю (Москва, 1996), засіданні Харківського товариства патофізіологів (1996), Всесвітньому Проміжному Конгресі з клінічної та експериментальної патофізіології (Софія, 1997).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 13 друкованих праць, у тому числі 5 статей у наукових журналах, 2 статті у збірках наукових праць, 6 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертація викладена на 131 сторінках машинопису і складається зі вступу, 4 розділів, висновків і списку використаної літератури. Робота ілюстрована 27 таблицями і 26 малюнками. Бібліографічний показник включає 237 джерел, в тому числі 138 - зарубіжних.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Загальна методика та основні методи досліджень.

Робота виконана на 636 щурах-самцях Вістар масою 180-200 г. Моделлю запалення був гострий асептичний перитоніт, викликаний внутрішньочеревним введенням 5 мг λ -карагінену ("Sigma", США) в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію [Клименко Н.А., 1993].

Загальне одноразове опромінення вчиняли на установці РУМ-17 у дозі 5,5 Гр при потужності дози 0,442 Гр/хв.

ПС визначали шляхом колориметричного визначення концентрації у перитонеальному змиві внутрішньовенно введеного 1%-го трипанового синього в дозі 5 мл/кг [Клименко Н.А., 1992]. Перитонеальний змив

отримували промиванням черевної порожнини 5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, що містив 5 Од/мл геларину.

Підрахунок і морфологічне вивчення ТК перитонеальної рідини проводили за допомогою камери Горяєва при забарвленні нейтральним червоним [Клименко Н.А., 1977], брижі - у плівкових препаратах, забарвлених толуїдиновим синім [Mota I., da Silva W., 1960]. Перитонеальні ТК отримували шляхом промивання черевної порожнини 5 мл охолодженого розчину Тіроде, що містив 5 Од/мл геларину. Ступені дегрануляції ТК визначали на підставі морфологічних критеріїв у залежності від типу дегрануляції (екзоцитоз чи секреторна дегрануляція) [Клименко Н.А., Татарко С.В., 1997].

Біохімічним маркером функціонального стану ТК був їх основний біологічно активний продукт - гістамін, який визначали модифікованим флюорометричним методом [Фримель Г., 1987] на спектрофлюорометрі "Hitachi" (Японія). Досліджували вміст вільного та клітинного гістаміну в ексудаті і брижі, а також концентрацію гістаміну в крові. Вміст вільного і клітинного гістаміну в ексудаті визначали шляхом аналізу центрифугата та ресуспензованої осадкової фракції перитонеального змиву. Вільний гістамін із брижі екстрагували інкубацією тканини у розчині Тіроде при 4⁰ С протягом 24 год. [Grof P., 1962], клітинний - кип'ятінням тих же шматочків у новій порції розчину Тіроде протягом 10 хв. [Assem E., Schild H., 1968].

Підрахунок загальної кількості лейкоцитів (ЗКЛ) та їх складу в ексудаті та крові проводили за стандартними методами [Меньшиков В.В. и др., 1987]. Маркером функціональної активності нейтрофілів ексудату та крові була мієлопероксидаза, моноцитів-макрофагів - α -нафтілацетат-естераза, які визначали цитохімічно за методами Грехема-Кнодля та Леффлера [Меньшиков В.В. и др., 1987].

Поповнення кількості лейкоцитів у крові здійснювали внутрішньовенним введенням 1 мл лейкоцитарної суспензії, що містила 3×10^6 нейтрофілів, за 2 год до відтворення запалення [Lemanske R.F. et al., 1983]. Нейтрофіли виділяли з крові інтактних щурів у градієнті твердості фікол-уротраст 1,073-1,079 г/мл.

У якості інгібітора лізосомальних протеїназ використовували контрикал, який вводили в дозі 10000 Од/кг внутрішньом'язово за 12 год і 60000 Од/кг внутрішньочеревно за 0,5 год до досліду [Проценко В.А. и др., 1984]. Для вилучення АМК O2[·] та OH[·], перекисів ліпідів використовували антиоксидант - токоферола ацетат, який вводили в дозі 50 мг/кг внутрішньом'язово, починаючи за 4 доби до експеримен-

ту, перед відтворенням запалення - за 30 хв [Левшина И.П. и др., 1988; Губский Ю.И. и др.; 1989]. Інгібітором циклооксигенази служив індометацин, який вводили в дозі 5 мг/кг перорально за 1 год до досліду. Як розчинник використовували твін-80 [Верезнякова А.И., Кузнецова В.Н., 1988]. У якості інгібітора ліпоксигенази використовували кверцетин, який вводили перорально за 1 год до початку експерименту в дозі 100 мг/кг [Колчин Ю.Н. и др., 1990; Лук'янчук В.Д., Висоцький І.Ю., 1992]. Дексаметазон вводили в дозі 500 мкг/кг внутрішньом'язово за 2,5 год до відтворення запалення [Вермеш И., Рыженков В.Е., 1974].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням критерія Стьюдента [Урбах В.Ю., 1975] на ПЕОМ ІЕМ АТ 486.

Експериментальні дослідження, аналіз і узагальнення результатів досліджень та їх обговорення.

На першому етапі дослідження вивчали ПС вогнища запалення в опромінену організм в динаміці ексудативної фази. При цьому було встановлено, що у опроміненіх тварин ПС черевної порожнини значно (у 6,6 раза) підвищена ще до відтворення перитоніту (4-та доба після опромінення), що узгоджується з даними літератури про те, що гостра променева хвороба (ГПХ) характеризується загальним збільшенням ПС [Ткаченко Э.Я. и др., 1978; Иванов А.Е., 1981; Жербин Е.А., Чухловин А.В., 1983; Воробьев А.И., 1986]. Як показує аналіз літератури, генез судинної патології при ГПХ є складним і недостатньо вивченим, так як він пов'язаний з кооперацією клітин різних типів, що відрізняються за характером реакції на променевий вплив. Разом з тим, виходячи з загальних механізмів регуляції транскапілярного обміну в нормі та патології, можна вважати, що підвищення ПС в опромінену організм багато в чому пов'язане, мабуть, з активацією відповідних медіаторних систем, результатом чого є власне посилення і порушення обміну речовин в опромінену організм. На користь цього свідчать дані про посилену дегрануляцію ТК, утворення АМК, вивільнення лізосомальних ферментів, активацію інших клітинних, а також гуморальних медіаторних систем при опроміненні.

Показано також, що динаміка ПС вогнища запалення в опромінену організм істотно не страждає - вершини негайної та уповільненої фаз її підвищення спостерігаються відповідно на 15-у хв і 5-у год, а на 5-у добу ПС повертається до вихідної (підвищеної порівняно з такою у інтактних тварин). Разом з тим зростання ПС в обох фазах її підвищення помітно пригнічується - на 15-у хв вона зростає всього в

3,1 раза і є в 2,7 раза меншою, ніж у природних умовах запалення, а через 5 год - відповідно в 5,3 і 1,6 раза. Проте, починаючи з 1-ї доби, ПС у опромінених тварин перевищує таку при звичайному розвитку запалення. Отримані результати дозволили зробити висновок про те, що при опроміненні помітно редукована ПС вогнища запалення в негайній і в початковий період уповільненої фази її підвищення. У той же час вихідне підвищення ПС в опроміненому організмі, а також переважання ПС вогнища запалення у опромінених тварин в більш пізній період уповільненої фази (2-а - 3-я доба) може пояснювати наступне зростання набряку, достатньо яскраву вираженість ексудативних явищ у вигляді наявності в ексудаті фібрину, великої кількості еритроцитів [Барабой В.А., Массен Н.С., 1970; Ойвин И.А. и др., 1971].

Враховуючи важливу захисну роль ексудації, що полягає, передусім, у постачанні з плазми до вогнища комплементу, ферментів та інших біологічно активних речовин, які забезпечують лізіс мікроорганізмів, регуляцію функцій і взаємодію клітин-ефекторів запалення, а також зважаючи на взаємозалежність запальних явищ, можна вважати, що порушення ексудації у опромінених вносить свій внесок до ослаблення і персистенції запалення і, таким чином, зменшення його захисно-приспосувальних властивостей і, відповідно, резистентності організму до флогогену.

Надалі було піддане уточненню питання про причетність ТК до патогенезу карагієнового запалення. У принципі на цей час причетність ТК до патогенезу гострого запалення, де вони є одними з основних ефекторів, не викликає сумніву. Виражена активація ТК, яка полягає в їх дегрануляції, зменшенні чисельності, зростанні вмісту вільного гістаміну та серотоніну в ексудаті, запаленій тканині та крові, показана багаторазо, в тому числі систематичними дослідженнями в нашій лабораторії при різних за етіологією запальних процесах - асептичному скипидарному, раньовому, інфекційному, алергічному. Докладно вивчена роль ТК у медіації судинно-ексудативних та модуляції інфільтративних і репаративних явищ вогнища запалення [Липшиц Р.У., Клименко Н.А., 1977, 1981, 1985, 1989; Липшиц Р.У. и др., 1984; Клименко Н.А. и др., 1991; Клименко Н.А., Татарко С.В., 1992; 1995, 1997; Клименко Н.А., Пышнов Г.Ю., 1993, 1997]. Разом з тим в літературі маються дані про те, що, на відміну від інших за етіологією видів гострого запалення, ТК та гістамін не мають значення при гострому асептичному запаленні, викликаному карагієном

[Horakova Z. et al., 1980]. Оскільки такий висновок суперечить уявленням про роль ТК в регуляції транскapілярного обміну, про типові патологічні процеси, основним з яких є запалення, а також у зв'язку з роботою на моделі карагієнового запалення, нами спочатку було вивчено морфофункціональний стан ТК у динаміці карагієнового перитоніту у щурів. Встановлено, що гострий асептичний карагієновий перитоніт характеризується вираженою фазною реакцією ТК, що полягає в їх дегрануляції, зниженні кількості, підвищенні змісту вільного гістаміну в ексудаті, запаленій тканині, зростанні концентрації гістаміну в крові. Вона розвивається услід за дією флогогену і триває, принаймні, протягом 10 діб. При цьому перша фаза - швидка, короткочасна - спостерігається протягом перших 30 хв після відтворення запалення, друга - поступова, тривала - починається після 1-ї год і продовжується, принаймні, до 10-ї доби.

Отримані дані однозначно свідчать про причетність ТК до патогенезу карагієнового запалення. При цьому протягом 1-ї доби закономірності реакції ТК були дуже подібними до таких при інфекційному перитоніті [Клименко М.О., Татарко С.В., 1992], що свідчить про спільність закономірностей участі ТК у розвитку різних за етіологією видів гострого запалення (асептичного та інфекційного) і узгоджується з типовістю запалення. Наведені дані також свідчать про те, що закономірності карагієнового запалення близькі до таких інфекційного і що, таким чином, карагієн відноситься до неподразнючих асептичних флогогенів, а також - що реакція ТК при асептичному запаленні залежить від властивостей флогогена. Так, при запаленні, викликаному скипидаром, який відноситься до роздратовуючих флогогенів, реакція ТК практично є однофазною і завершується протягом 15-30 хв їх зруйнуванням і майже повним зникненням [Липшиц Р.У., Клименко Н.А., 1977, 1981]. Властивості флогогена визначають тип дегрануляції ТК - цито- або нецитотоксичний. Для подразнючих флогогенів більш характерний перший тип, для відносно індиферентних - другий. Це витікає не тільки з різниці в динаміці кількості ТК і власне характері їх дегрануляції, але і з одержаних даних про збереження і навіть різку стимуляцію синтезу гістаміну активованими ТК при карагієновому запаленні, як і при алергічному [Липшиц Р.У., Клименко Н.А., 1985, 1989] та інфекційному, на відміну від скипидарного.

При дослідженні морфофункціонального стану популяцій перитонеальних та брижкових ТК щурів у динаміці загального променевого ура-

ження встановлено, що загальне опромінення характеризується вираженою реакцією ТК, яка розвивається слідом за опроміненням і є типовою, тобто полягає в їх дегрануляції, зниженні кількості, підвищеному вивільненні гістаміну, збільшенні концентрації його в крові. Їй, видно, належить істотна роль у патогенезі променевого ураження, особливо в компенсаторно-приспосувальних реакціях організму, якщо врахувати важливу фізіологічну роль ТК як локальних регуляторів транскapілярного обміну і, таким чином, місцевого і загального гомеостазу. Зокрема, відомо, що гістамін та серотонін, що продукуються ТК, є важливими природними (ендогенними) радіопротекторами [Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б., 1980; Граевская Е.Э., Гончаренко Е.Н., 1980]. Підвищення ПС, яке відбувається в опроміненому організмі ще до відтворення запалення, мабуть, багато в чому пов'язане з посиленою дегрануляцією ТК. Як витікає з наведених результатів і даних літератури [Чернух А.М., 1979], з одного боку, ТК реагують не тільки на місцеву, але і на загальну дію різноманітних факторів. З іншого боку, навіть при локальному прикладенні патогенів та місцевому тканинному uszkodженні ТК реагують системно [Липшиц Р.У., Клименко Н.А., 1980]. Це, а також наявність на ТК рецепторів до нейротрансмітерів, гормонів, лімфокінів [Дыгай А.М., Клименко Н.А., 1992] дозволяє вважати, що ТК становлять собою дифузну регуляторну систему, яка багато в чому забезпечує опосередкування компенсаторно-приспосувальних впливів вищих регуляторних систем (нервової, ендокринної, імунної) на транскapілярний обмін.

Встановлено також, що реакція ТК після загального опромінення є двофазовою. Перша фаза - короткочасна - спостерігається приблизно протягом 0,5 год після опромінення, друга - тривала - досягає вершини через 5-12 год і триває, принаймні, протягом 10 діб.

Перша фаза реакції ТК, мабуть, багато в чому, є їх ранньою стресорною відповіддю, що має рефлексорний характер. На цей час встановлено наявність мембранних контактів нервових та ТК, дегрануючий вплив нейропептидів на ТК [Bienenstock J. et al., 1987; Foreman J.C., 1987], модулюючий ефект холін- та адренергічних факторів на секрецію ТК [Bourne H.R., et al., 1974; Липшиц Р.У., Нечитайло Ю.Д., 1988].

В реакції ТК в обох її фазах можуть мати значення як специфічна (пряма і непряма) дія радіації, так і неспецифічні ефекти, що опосередковані продуктами інших клітин та рідких середовищ і відбивають внутрішньосистемні відносини каскаду біологічно активних ре-

човин. Як відомо, дегранулюючий вплив на ТК чинять такі компоненти медіаторної системи, як АМК, лізосомальні ферменти та неферментні катіонні білки (КБ), цито- (моно- та лімфо-)кіни, активні фрагменти комплементу тканинної рідини і плазми та ін. [Дыгай А.М., Клименко Н.А., 1992]. Відомо також, що, ТК, як і інші зрілі клітини, достатньо стійкі до прямої дії радіації [Гончаренко Е.Н., Кудряшов Ю.Б., 1980; Колганова Г.М. и др., 1985]. Проте, зважаючи на їх виняткову загальну реактивність та уразливість, ТК, видно, більш чутливі до специфічного непрямого впливу радіації у порівнянні з іншими типами клітин, принаймні - сполучної тканини.

Отримані дані однозначно вказують на причетність ТК до патогенезу променевого ураження.

При вивченні реакції ТК вогнища запалення, викликаного на фоні опромінення, встановлено, що вона також має фазний характер, як і в природних умовах запалення. При цьому в першій її фазі, яка відповідає негайній фазі підвищення ПС, реакція ТК за кількістю вивільнюваного гістаміну практично не страждає; у другій її фазі реакція ТК запізнюється або зменшена порівняно з такою в природних умовах запалення.

Отримані результати показують, що редукція ПС в негайній фазі її підвищення у опроміненних тварин не пов'язана зі зниженням вивільнення гістаміну ТК. Разом з тим вона, певно, зумовлена тахіфілаксією мікросудин до гістаміну [Movat H.Z., 1985; Colditz I.G., 1988], оскільки у опроміненних тварин ще до відтворення запалення посилена дегрануляція ТК і вивільнення гістаміну.

Наступним етапом досліджень стало вивчення лейкоцитарної реакції ексудату та периферичної крові при запаленні в опроміненому організмі. Встановлено, що при запаленні у опроміненних тварин значно страждають акумуляція та кінетика лейкоцитів в ексудаті та периферичній крові. Початкове зниження ЗКЛ в черевній порожнині, зумовлене убиттям резидентних клітин, є дуже тривалим (до 12-ї год) із-за відсутності належного підкріплення з боку лейкоцитів крові, і ЗКЛ не перевищує вихідну протягом 10 діб спостереження. Різко знижується інфлюкс до вогнища нейтрофілів, відстрочується їх вершина та затримується елімінація, зменшується вихід моноцитів. Транзиторна лейкопенія є більш тривалою, лейкоцитоз запізнюється і менш виражений. Спостерігається також посилена активація нейтрофілів та послаблена - моноцитів (за маркерними ферментами - мієлопероксидазою та α -нафтилацетат-естеразою).

Отримані результати показують, що редукція ПС вогнища запалення у опромінених тварин в уповільненій фазі її підвищення цілком може бути зумовленою порушенням звичайної для запалення динаміки лейкоцитів у вогнищі та крові - запізнюванням лейкоцитозу і зниженим інфлюксом лейкоцитів до вогнища. Це підтверджується і тією обставиною, що на 2-у - 3-ю добу перитоніту ПС у опромінених шурів перевищує таку в природних умовах запалення. Саме на цей строк перитоніту у опромінених тварин розвивається лейкоцитоз, на той час як при звичайному перебігу запалення він досягає максимуму на 12-у год та нівелюється до 2-ї доби.

Веручи до уваги залежність другої фази реакції ТК від лейкоцитарної інфільтрації [Клименко Н.А., 1993], можна вважати, що відставання реакції ТК (у другій її фазі) при запаленні у опромінених тварин зумовлене зниженою акумуляцією у вогнищі та в крові лейкоцитів. У свою чергу, враховуючи модулюючий вплив ТК на лейкоцити вогнища запалення (пригнічення нейтрофілів та стимуляція моноцитів) [Клименко Н.А. и др., 1991; Клименко Н.А., Пышнов Г.Ю., 1993, 1997], можна вважати, що при запаленні в опромінену організм запізнювання другої фази реакції ТК вносить певний внесок до лейкоцитарної реакції, стимулюючи нейтрофіли і пригноблюючи моноцити. Це може мати значення у зсуві вершини кількості нейтрофілів у вогнищі з 12-ї год на 1-у добу, послабленні репаративного процесу і персистенції запалення. Разом з тим в опромінену організм страждає і негайна фаза підвищення ПС, і це, крім тахіфілаксії мікросудин до гістаміну, може бути зумовлене зниженням кількості емігруючих лейкоцитів. Редукцію ПС в негайній фазі її підвищення встановлено також на моделі інфекційного перитоніту у шурів з вінбластиновою лейкопенією [Клименко М.О., 1992].

Наведені дані стали підставою для досліджування ролі лейкоцитів у підвищенні ПС вогнища запалення. Встановлено, що поповнення числа лейкоцитів у крові опромінених шурів практично повністю відновлює ПС вогнища запалення в уповільненій фазі її підвищення і частково - в негайній. Отримані дані свідчать про те, що уповільнена фаза підвищення ПС зумовлена саме лейкоцитарними факторами і що лейкоцити мають деяке значення в негайній фазі.

Оскільки уповільнена фаза підвищення ПС за тривалістю практично відповідає ексудативній фазі запалення, і лейкоцити також мають значення в негайній фазі, наведені дані вказують на головну роль лейкоцитів у регуляції ПС при запаленні. Вони поширюють уявлення

про єдність ушкодження і захисту в запаленні, про вирішальну роль системи крові в реалізації запалення [Дыгай А.М., Клименко Н.А., 1992; Клименко Н.А., 1997]. Останнє, в свою чергу, дозволяє вважати, що саме зміни в інтенсивності та кінетиці лейкоцитарної реакції зумовлюють спотворення та персистенцію запалення, зниження його захисно-приспосувальних властивостей при променевої хворобі. Зокрема, знижений інфлюкс нейтрофілів до вогнища, мабуть, лежить в основі посилення альтерації із-за випадіння захисної по відношенню до літичного ефекту мікробів їх функції; при цьому посилена активація нейтрофілів, скоріше всього, є їх компенсаторною реакцією на дефіцит гранулоцитів та результатом посиленої альтерації. Зменшені притік моноцитів та їх функціональна активність, певно, зумовлюють ослаблення репарації, враховуючи вирішальну роль моноцитів-макрофагів у раньовому очищенні вогнища запалення і стимуляції фібробластів.

Причетність лейкоцитів не тільки до уповільненої (яка корелює з накопичуванням їх у вогнищі), але і до негайної фази підвищення ПС при запаленні цілком пояснювана. Активація лейкоцитів починається у кровотоку внаслідок їх хемотаксичної стимуляції [Olsson I., Venge P., 1980]; маргінація лейкоцитів починає розвиватися слідом за дією запального агента, а мігруючому лейкоциту достатньо 2-12 хв, щоб пройти ендотелій, і появу помітного числа лейкоцитів у вогнищі можна спостерігати на 10-у хв запалення [Colditz I.G., 1988]. Не виключено, що більшу роль в регуляції ПС при запаленні відіграють ті, що емігрують, і меншу - ті, що імігрували, лейкоцити, оскільки до вогнища надходять вже досить спорожнені клітини, де завершується їх дегрануляція і відбувається елімінація. Інша справа, що результат дії лейкоцитів у різних фазах підвищення ПС може відрізнятися, оскільки він, видно, зумовлений переважним значенням в кожній з цих фаз різних лейкоцитарних факторів і, відповідно, різних механізмів підвищення ПС (контракція ендотелію в негайній фазі і ушкодження мікросудин - в уповільненій).

При вивченні механізмів впливу лейкоцитів на ПС вогнища запалення встановлено, що контрикал, кверцетин та дексаметазон вірогідно пригнічували зростання ПС в обох фазах її підвищення, токоферол та індометацин - лише в негайній фазі. Отримані дані свідчать про те, що в механізмі впливу лейкоцитів на ПС в негайній фазі її підвищення мають значення лізосомальні ферменти, АМК, циклооксигеназні та ліпоксигеназні МАК, в уповільненій - лізосомальні ферменти та ліпоксигеназні похідні. Глюкокортикоїди чинять найбільш сильний

вплив, кількісно близький до ефекту опромінення. Ефект токоферолу лише в негайній фазі підвищення ПС, мабуть, зумовлений тим, що АМК є тими, що виключно короткочасно живуть, медіаторами, і їх вплив на ПС, з урахуванням великих індивідуальних відмінностей цього показника, добре реєструється в період, коли швидкість акумуляції лейкоцитів у вогнищі є достатньо високою (вона найвища у перші 2 год запалення). Циклооксигеназні продукти, викликаючи артеріальну гіперемію, також мають значення в негайній фазі. Серед ліпоксигеназних продуктів LTC₄, D₄, E₄ здатні підвищувати ПС шляхом контракції ендотелію і, таким чином, можуть мати значення в негайній фазі, на той час як LTC₄, який є нейтрофілзалежним медіатором підвищеної ПС, - більш в уповільненій. Настільки сильний ефект глюкокортикоїдів, причому в обох фазах, скоріше всього, пояснюється тим, що вони одночасно здатні пригнічувати вивільнення і утворення багатьох медіаторів - тучноклітинних, лейкоцитарних та ін. На цей час встановлено, що дексаметазон та інші глюкокортикоїди є сильними інгібіторами макрофагальної NO-синтетази, і припускають, що їх потужний протизапальний ефект пов'язаний з особливо важливою роллю NO як медіатора запалення [Moncada S., Higgs A., 1993; Knowles P.G., 1994; Марков Х.М., 1996].

В негайній фазі підвищення ПС можуть також мати значення КБ нейтрофілів, здатні підвищувати ПС шляхом контракції ендотелію. Як вказувалося, КБ, лізосомальні ферменти, АМК можуть викликати дегрануляцію ТК. Показано, що лейкоцити в цілому контролюють вираженість дегрануляції ТК, вивільнення ними медіаторів-модуляторів, здійснюючи комбінований (захисний від літичної дії патогенних мікроорганізмів та активуючий) ефект [Клименко Н.А., 1993], і в природних умовах запалення має місце взаємодія ТК з лейкоцитами в підвищенні ПС, яка ґрунтується на взаєморегуляції секреції медіаторів [Клименко Н.А., 1992]. Лейкоцитарні продукти взаємодіють з іншими вазоактивними системами, що мають значення в негайній фазі підвищення ПС, такими як система комплементу, калікреїн-кінінова. В цій фазі можуть мати значення, нейропептиди, а також ферменти, АМК, NO, ейкованоїди з інших джерел (резидентні клітини).

ВИСНОВКИ

1. Закономірності та механізми запалення в опроміненому організмі вивчені недостатньо. Істотне наукове та практичне значення має виявлення закономірностей і механізмів ексудації при запаленні в опроміненому організмі.

2. Для вирішення цього питання важливе встановлення особливостей проникності судин вогнища запалення в опроміненому організмі протягом ексудативної фази запалення та їх механізмів, пов'язаних з роллю в регуляції судинної проникності тучних клітин та лейкоцитів.

3. Встановлено, що загальне променеве ураження характеризується значним збільшенням судинної проникності. Проникність судин черевної порожнини щурів на 4-у добу після загального рентгенівського опромінення в дозі 5,5 Гр підвищена в 6,6 раза.

У опроміненіх тварин помітно редукована проникність судин вогнища запалення у негайній та на висоті уповільненої фази її підвищення. Разом з тим у більш пізній період ексудативної фази вона вища, ніж при природному розвитку запалення.

Реакція тучних клітин у вогнищі карагієнового гострого асептичного запалення не відрізняється від типової. Вона розвивається слідом за дією флогогену і є фазною. Перша фаза - швидка, короткочасна - спостерігається протягом 0,5 год, друга - більш поступова, тривала - відзначається після першої години і триває, принаймні, протягом 10 діб.

Однією з перших реакцій організму на загальне опромінення є посилена дегрануляція тучних клітин. Реакція тучних клітин у динаміці променевого ураження є фазною. Перша фаза - короткочасна - відзначається протягом 0,5 год після закінчення сеансу опромінення; друга - тривала - досягає вершини через 5-12 год і триває, принаймні, протягом 10 діб.

В опроміненому організмі перша фаза реакції тучних клітин вогнища запалення за кількістю вивільнюваного гістаміну не страждає; у другій її фазі реакція тучних клітин запізнюється або знижена у порівнянні з тією, що спостерігається в природних умовах запалення.

В опроміненому організмі порушена лейкоцитарна реакція вогнища запалення та периферичної крові: зменшена акумуляція у вогнищі нейтрофілів та моноцитів, затримується їх елімінація, транзиторна лейкопенія більш тривала, лейкоцитоз запізнюється та виражений слабко; посилена функціональна активність нейтрофілів і послаблена - моноцитів вогнища та крові.

Поповнення числа лейкоцитів у крові при лейкопенії, викликаній опроміненням, практично повністю відновлює проникність судин вогнища запалення в уповільненій фазі її підвищення і частково - в негайній.

Зростання проникності судин вогнища запалення в негайній фазі

її підвищення пригнічується контрикалом, токоферолом, індометацином та кверцетином, в уповільненій - контрикалом та кверцетином. Дексаметазон найбільш сильно гальмує зростання проникності судин в обох фазах.

4. Отримані результати дозволили показати, що запалення в опромінену організмі характеризується значним пригніченням зростання проникності судин у негайній та на висоті уповільненої фази її підвищення і переважанням проникності судин над тією, що спостерігається при природному розвитку запалення, у більш пізній період ексудативної фази. Уповільнена фаза підвищення проникності судин вогнища запалення опосередкована лейкоцитами. Лейкоцити також мають значення в негайній фазі підвищення проникності судин при запаленні. В механізмі регуляції лейкоцитами проникності судин вогнища запалення в негайній фазі її підвищення мають значення лізосомальні ферменти, активні метаболіти кисню, циклооксигеназні та ліпоксигеназні метаболіти арахідонової кислоти, в уповільненій - лізосомальні ферменти та ліпоксигеназні похідні. Глюкокортикоїди сильно пригнічують зростання проникності судин в обох фазах її підвищення.

5. Результати досліджень поширюють існуючі уявлення про механізми запалення, променевої патології, про феноменологію та механізми запалення в опромінену організмі і, таким чином, мають значення для радіобіології та загальної патології.

6. Результати досліджень можуть бути використані для удосконалення патогенетичної терапії при запаленні, променевої хворобі та при запальних процесах у хворих з променевими ураженнями.

ДРУКОВАНІ РОБОТИ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Клименко Н.А., Павлова Е.А. Тучные клетки очага воспаления в облученном организме // Радиобиология. - 1996. - Т. 36, Вып. 1. - С. 78-81.

2. Клименко Н.А., Павлова Е.А. Реакция тучных клеток на общее облучение // Радиационная биология. Радиозэкология. - 1997. - Т. 37, Вып. 3. - С. 395-398.

3. Клименко Н.А., Павлова Е.А. Проницаемость сосудов очага воспаления в облученном организме // Радиационная биология. Радиозэкология. - 1997. - Т. 37, Вып. 5. - С. 51-53.

4. Клименко М.О., Павлова О.О. Тучні клітини у вогнищі карагіненового гострого асептичного запалення // Фізіол. журн. - 1997. - Т. 43, № 1-2. - С. 83-88.

5. Павлова Е.А. Лейкоциты экссудата и периферической крови при

воспалении на фоне лучевой болезни // Вестник проблем современной медицины. - 1994. - № 2. - С. 94-99.

6. Клименко Н.А., Павлова Е.А. Вовлекаются ли тучные клетки в патогенез карагиненового воспаления? // Нейрогуморальная регуляция в патологии: Сб. науч. тр. / Редкол.: Н.А. Клименко (отв. ред.) и др.; Харьк. гос. мед. ун-т. - Харьков, 1994. - С. 71-75.

7. Павлова Е.А. Экссудативные явления и их механизмы при воспалении в облученном организме // Нейрогуморальные механизмы патологических процессов: Сб. науч. тр. / Редкол.: Н.А. Клименко (отв. ред.) и др.; Харьк. гос. мед. ун-т. - Харьков, 1997. - С. 51-55.

8. Клименко М.О., Павлова О.О. Механізми зниження захисно-приспосувальних властивостей запалення у опромінених // Філософія виживання: Тез. доп. міжвуз. конф. - Харків, 1994. - С. 65-67.

9. Клименко М.О., Павлова О.О. Проникність судин та її механізми при запаленні в умовах порушеного гемопоезу // Актуальні проблеми сучасної медицини: Тез. доп. конф., присвяченої 190-річчю заснування ХДМУ. - Харків, 1995. - С. 27-28.

10. Реактивність клітин-ефекторів запалення та резистентність організму до флогогену / Клименко М.О., Татарко С.В., Пишинов Г.Ю., Павлова О.О., Шевченко О.М., Пришева І.О. // Матер. II Конгр. патофізіол. України: Фізіол. журн. - 1996. - Т. 42, № 3-4, - С. 84.

11. Роль лейкоцитів в екссудативно-инфільтративних явлениях при воспалении / Н.А. Клименко, Е.А. Павлова, А.Н. Шевченко, И.А. Пришева // Патофизиология органов и систем. Типовые патол. процессы (Эксперим. и клин. аспекты) / I Рос. Конгр. по патофизиол. с международным участием: Тез. докл. - М. 17-19 окт. 1996 г. - М., 1996. - С. 267.

12. Клименко М.О., Павлова О.О. Вплив іонізуючого випромінювання на тучні клітини // Філософія виживання у системі загальнолюдських цінностей: Матер. міжвуз. конф. - Харків, 1996. - С. 101-102.

13. Mediators of inflammation as modulators of vascular and cellular phenomena / Klimenko N.A., Lipshits R.U., Tatarko S.V., Pavlova Ye.A., Shevchenko A.N., Prisheva I.A. // World Intermed. Congr. of Clinical and Experim. Pathophysiol. (Sofia, 30 May - 1 June, 1997). - P. 12.

АННОТАЦІЯ

Павлова Е.А. Экссудативные явления при воспалении в облученном организме.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. - Харьковский государственный медицинский университет МЗ Украины, Харьков, 1997.

Диссертация посвящена исследованию особенностей проницаемости сосудов очага воспаления в облученном организме на протяжении экссудативной фазы воспаления и их механизмов, связанных с ролью тучных клеток и лейкоцитов в регуляции проницаемости сосудов. Установлено, что воспаление в облученном организме характеризуется значительным угнетением роста проницаемости сосудов в немедленной и на высоте замедленной фазы ее повышения и преобладанием проницаемости сосудов над наблюдаемой при естественном развитии воспаления в более поздний период экссудативной фазы. Замедленная фаза повышения проницаемости сосудов очага воспаления опосредована лейкоцитами. Лейкоциты также имеют значение в немедленной фазе повышения проницаемости сосудов при воспалении. В механизме регуляции лейкоцитами проницаемости сосудов очага воспаления в немедленной фазе ее повышения имеют значение лизосомальные ферменты, активные метаболиты кислорода, циклооксигеназные и липоксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты, в замедленной - лизосомальные ферменты и липоксигеназные производные. Глюкокортикоиды сильно угнетают рост проницаемости сосудов в обеих фазах ее повышения.

Ключевые слова: воспаление, облучение, проницаемость сосудов, тучные клетки, лейкоциты.

АННОТАЦІЯ

Павлова О.О. Екссудативні явища при запаленні в опромінену організмі.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 - патологічна фізіологія. - Харківський державний медичний університет МОЗ України, Харків, 1997.

Дисертація присвячена дослідженню особливостей проникності судин вогнища запалення в опромінену організмі протягом екссудативної фази запалення та їх механізмів, пов'язаних з роллю тучних клітин та лейкоцитів у регуляції проникності судин. Встановлено, що запалення в опромінену організмі характеризується значним пригніченням зростання проникності судин у негайній та на висоті уповіль-

неної фази її підвищення і переважанням проникності судин над тією, що спостерігається при природному розвитку запалення, у більш пізній період ексудативної фази. Уповільнена фаза підвищення проникності судин вогнища запалення опосередкована лейкоцитами. Лейкоцити також мають значення в негайній фазі підвищення проникності судин при запаленні. В механізмі регуляції лейкоцитами проникності судин вогнища запалення в негайній фазі її підвищення мають значення лізосомальні ферменти, активні метаболіти кисню, циклооксигеназні та ліпоксигеназні метаболіти арахідонової кислоти, в уповільненій - лізосомальні ферменти та ліпоксигеназні похідні. Глюкокортикоїди сильно пригнічують зростання проникності судин в обох фазах її підвищення.

Ключові слова: запалення, опромінення, проникність судин, тучні клітини, лейкоцити.

ABSTRACT

Pavlova E.A. Exudation phenomena at inflammation in an irradiated organism.

A dissertation - destined as a competition for a scientific degree of a medical sciences candidate according to the speciality 14.03.04. "Pathological physiology". - Kharkov State Medical University of Ukraine, Kharkov, 1997.

The dissertation is devoted to the investigation of the peculiarities of the vascular inflammation focus permeability in an irradiated organism during the exudation phase of the inflammation and their mechanisms, connected with the function of the mast cells and leukocytes in the vascular permeability regulation. It is ascertained that the inflammation in an irradiated organism is characterized by a considerable oppression of the vascular permeability increase in the immediate and at a delayed phase of its increase and the predominance of the vascular permeability over the observed one at a natural inflammation development in a later period of the exudation phase. The delayed phase of the increase of the vascular permeability of the inflammation focus is due to leukocytes. The leukocytes are also of importance in the immediate phase of the vascular permeability increase during an inflammation. Lysosomal enzymes, active metabolic matters of oxygen, cyclooxygenase and lipoxygenase metabolic matters of the arachidonic acid are of importance in the mechanism of the regulation by the leukocytes of the vascular

permeability of the inflammation focus in the immediate phase of its increase. In the delayed phase the lysosomal enzymes and the lypoxigenase derivatives are of importance. The glucocorticoides considerably oppress the increase of the vascular permeability in both phases of its increase.

Key words: inflammation, irradiation, vascular permeability, mast cells, leukocytes.

Під. до друку 20.11.97 р. Формат А5.Папір офсет.

Умовн. друк. арк. 2. Обл'їк.-вид. арк. 2. Тираж 100. Зам. № 4.

Друкарня ХДМУ. Харків, 310022, пр. Леніна, 4

130961

AB 39.079

AB 39.079