

УДК: 616.438-091.8-003.9:616-001.17:616-092.4
 © Черкасов Е.В., 2012

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ТИМУСА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЇЇ ЛІКУВАННЯ ШЛЯХОМ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ ІНФУЗІЇ НАЕС-LX-5% Черкасов Е.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Термічні ураження різного генезу та різного ступеня виразності на сьогоднішній день вважаються однією з найбільш значущих медико-соціальних проблем сучасної медицини як у світі загалом, так і в Україні. Саме тому проблеми, пов'язані з лікуванням опікової хвороби, були і залишаються актуальними для комбустіологів [1, 2]. На сьогодні доведена [4, 5, 6, 7] ефективність інфузійної терапії опікової хвороби колоїдно-гіперосмолярними розчинами дезінтоксикаційної, реологічної, енергетичної та протишокової дії. Актуальність даного дослідження обумовлена тим, що до цього часу структурні зміни тимуса при опіковій хворобі за умов її лікування шляхом інфузії колоїдно-гіперосмолярного розчину НАЕС-LX-5% не були предметом спеціальних досліджень.

Метою даного дослідження стало вивчення структурних змін тимуса при експериментальній опіковій хворобі у щурів за умов її лікування шляхом внутрішньовенної інфузії НАЕС-LX-5%.

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження морфологічних змін в тимусі при опіковій хворобі (через 1, через 3, через 7, через 14, через 21, через 30 діб) та за умов дії інфузійних колоїдно-гіперосмолярних препаратів дезінтоксикаційної, реологічної, енергетичної, протишокової дії НАЕС-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом (фірмова назва препарату – «Лактопротеїн-С») було виконано на 90 щурах-самцях лінії Вістар масою 155-160 грам.

Колоїдно-гіперосмолярний препарат НАЕС-LX-5% розроблений в ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів). Препарат містить в якості колоїдної основи полі (0-2 гідроксигетил) крохмаль (середня молекулярна маса 130000 Дальтон, ступінь молекулярного заміщення 0,4) – 5%, а також багатоатомний спирт ксилітол – 5%, залужнювальний компонент натрію лактат – 1,5%, натрію хлорид – 0,8%, калію хлорид – 0,03%, кальцію хлорид – 0,02%, магнію хлорид – 0,01%. Іонний склад препарату: Na^+ - 270,7 ммоль/л, K^+ - 4,0 ммоль/л, Ca^{++} - 1,8 ммоль/л, Mg^{++} - 1,1 ммоль/л, Cl^- - 146,6 ммоль/л, CH_3COO^- (ОН)СОО - 133,8 ммоль/л. Теоретична осмолярність препарату - 890 мОсм/л.

Лактопротеїн-С – це інфузійний колоїдно-гіперосмолярний препарат, який містить альбумін (5%), сорбітол (6%), натрію лактат (2,1%), а також електроліти в збалансованих кількостях. Теоретична осмолярність препарату – 1020 мОсм/л. Лактопротеїн-С показаний до застосування як засіб корекції кислотно-лужного стану і гіпопротеїнемії, покращення мікроциркуляції, зменшення інтоксикації, покращення гемодинаміки при травматичному, операційному, гемолітичному та опіковому шоку, при опіковій хворобі; в післяопераційному періоді

після порожнинних операцій; при гіпопротеїнемії різноманітного походження, хронічних гепатитах, при різних інфекційних захворюваннях [5,6].

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) і положеннями «Правил до клінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)».

Тварини були розділені на 7 груп: I – інтактні тварини, II, III, IV – щури без термічної травми, яким проводилась окрема інфузія 0,9% розчину NaCl, НАЕС-LX-5% та лактопротеїну-С відповідно у дозі 10 мл/кг; V; VI; VII – тварини з опіком, яким за аналогічною схемою та у такому ж дозовому режимі проводили окреме введення досліджуваних речовин.

Опік (після відповідної премедикації) викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100 °С. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку II ступеня – дермального поверхневого опіку (колишній III А ступінь) та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості.

Досліджувані розчини вводили внутрішньовенно протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг маси тіла. Інфузію проводили у нижню порожнисту вену, для чого виконували її катетеризацію в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер, встановлений у стегновій вені, підшивали під шкіру. Його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9% розчину NaCl) після кожного введення речовин. Перше введення розчинів здійснювали через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували щоденно загалом впродовж 7 діб.

Проведені нами попередні дослідження показали (табл. 1), що щури-самці без будь-якої фармакокорекції на фоні опікової травми шкіри гинули всі на 9-у добу експерименту, а на 7-у добу летальність складала 80%, в зв'язку з чим (враховуючи питання біоетики), практично неможливим було набрати коректну, у кількісному відношенні, групу контролю з чистим опіком шкіри без лікування. Тому задля контролю лікувальної дії гіперосмолярних розчинів ми спиралися на групу тварин, які на фоні опіку шкіри отримували 0,9 % розчин NaCl.

Таблиця 1. Летальність щурів після опікової травми шкіри без введення будь-яких фармакологічних розчинів

Кількість щурів n=10	Термін спостереження (доба)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	n=3	n=1	n=2	n=0	n=1	n=0	n=1	n=0	n=2

У групі тварин з опіковою травмою шкіри, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, виявлене (табл. 2) прогресуюче збільшення показника летальності від 5% через 1-у добу до 11% у проміжку від 4-ї до 7-ї доби з наступним поступовим зменшенням величини даного показника до 3% у проміжку від 22-ї до 30-ї доби після опіку шкіри.

Загальний показник летальності в групі щурів самців, яким після опіку шкіри вводили 0,9% розчин NaCl склав 43,5%. Окрема лікувальна курсова терапія щурів з опіковою травмою шкіри розчином HAES-LX-5% подібно до такої лактопротеїном-С суттєво перешкождала загибелі тварин упродовж усього спостереження.

Таблиця 2. Вплив фармакотерапії 0,9% розчином NaCl, лактопротеїном-С та HAES-LX-5% на показники летальності щурів з опіковою травмою шкіри

Умови досліджу	Летальність тварин (n- %)					
	Термін спостереження (доба)					
	1	2-3	4-7	8-14	15-21	22-30
Опік + 0,9 % розчин NaCl (n=200)	n=10 (5 %)	n=21 (10,5 %)	n=22 (11 %)	n=17 (8,5 %)	n=11 (5,5 %)	n=6 (3 %)
Опік + HAES-LX-5 % (n=120)	n=2 (1,7 %)	n=4 (3,3 %)	n=5 (4,2 %)	n=4 (3,3 %)	n=2 (1,7 %)	n=1 (0,8 %)
Опік + лактопротеїн-С (n=120)	n=1 (0,8 %)	n=4 (3,3 %)	n=3 (2,5 %)	n=3 (2,5 %)	n=1 (0,8 %)	n=3 (1,7 %)

Примітки: 1. * - достовірна різниця відносно контролю (опік + 0,9 % NaCl); 2. # - тенденція різниці відносно контролю (опік + 0,9 % NaCl).

Забір матеріалу проводився під наркозом. У тварин після декапітації робили розтин грудної порожнини і вирізали за допомогою леза невеликі шматочки тимуса. Матеріал для морфологічних досліджень обробляли за загальноприйнятою методикою.

Ультратонкі зрізи готували на ультрамікросомі «ЛКВ», і вивчали та фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи забарвлювали толуїдиновим синім, вивчали та фотографували за допомогою світлового мікроскопа Olympus Vx15.

Експеримент був здійснений на базі Науково-дослідного центру (директор – професор І.В.Гунас) Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова. Електронномікроскопічне дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії (науковий керівник – професор Л.О.Стеченко) Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

Результати. Обговорення. Для тимуса щурів з опіковою травмою шкіри, яким вводили 0,9% розчин NaCl, через 1, 3, 7 та 14 діб експерименту (терміни, коли зареєстроване збільшення та стабілізація величини показника летальності) найбільш характерним загальним проявом патоморфологічних змін була альтерація функціонально різних клітин органа та стінок судин гемомікроциркуляторного русла на тлі виразного міжклітинного та паравазального набряку.

Типовим для зазначених тварин була поява біля судин гемомікроциркуляторного русла стінки мастоцитів (тучних клітин), які мали ознаки дегрануляції і, навіть, руйнації цитоплазми. Відомо, що мастоцит продукує гістамін, гепарин, протеази, хімази, певні цитокіни, що дає змогу розглядати його у якості мультимодального ефектора і чинника підвищення судинної проникності та розвитку запального процесу [9], або вважати [8] «унікальною за своєю природою ефекторною клітиною»

(«a unique innate effector cell»). При цьому, визнається, що зазначені біологічно активні речовини, медіатори та ферменти знаходяться в гранулах мастоцита у преформованому вигляді та здатні при дегрануляції швидко (упродовж секунд або кількох хвилин) реалізувати свої якості у позаклітинному матриксі [9].

У цей період у зонах безпосереднього прилягання мастоцитів до стінки кровоносних капілярів спостерігається набряк ендотеліоцитів, їх парціальний і тотальний некроз, відбувається потоншення та локальна руйнація базальної мембрани. У стінці деяких кровоносних капілярів ендотеліальне покриття стає тонким, в ділянках простих за формою і невеликих за довжиною міжэндотеліальних контактів з'являються розширені міжэндотеліальні щілини або трансэндотеліальні канали, які в зонах відповідних до них локусів руйнації базальної мембрани мають вигляд наскрізних трансмуральних дефектів. Описані трансмуральні дефекти разом з прилеглими і розширеними (у результаті розвитку набряку) міжклітинними просторами часточок тимуса є місцями протікання і внутрішньоорганного проникнення плазми та клітин крові, що призводить до прогресування набряку та до появи крапкових крововиливів і паравазальних зон некрозу клітин. В таких зонах можна спостерігати також скупчення плазмоцитів, що свідчить про суттєве порушення гематотимічного бар'єру [3].

Визначені нами вище особливості розвитку набряку в тимусі при опіковій хворобі є настільки невід'ємною частиною решти послідовних змін, що (для спрощення викладення і з метою уникнення термінологічних непорозумінь) ми в подальшому будемо позначати ймовірні (розширенні міжэндотеліальні щілини та трансэндотеліальні канали) та сформовані трансмуральні дефекти терміном «протіканнями», а потенційні шляхи міжклітинного внутрішньоорганного розповсюдження плазми крові – терміном «проникнення».

У щурів з опіковою травмою, яким за схемою

експерименту були введені гіперосмолярні розчини (VI та VII групи тварин), в тимусі не виявлені суттєві пошкодження стінки кровоносних судин та крововиливи, а також відповідно не зареєстровані структурні ознаки паравазального та міжклітинного набряку. Це свідчить про ангіопротекторні властивості застосованих комбінованих гіперосмолярних розчинів, які за умов застосування лактопротеїну-С пов'язані з доволі специфічною і до теперішнього часу не описаною мембранопластичною дією цього препарату.

Вже через 3 доби в тимусі тварин з опіковою травмою, яким був введений лактопротеїн-С (VII експериментальна група), навколо кровоносних судин та в зоні базальної мембрани судинної стінки відзначено нерівномірне накопичення гетероморфного електроннощільного матеріалу (складається з неоднаково розподілених в аморфному матриці дрібних фібрил та гранул).

Паравазальний характер розташування зазначеного електроннощільного матеріалу свідчить, що його поява пов'язана з специфікою транспорту складових лактопротеїну-С після опікової травми через «протікання» судинної стінки, які вони чітко декорують. За рахунок цього контури міжендотеліальних щілин виглядають ніби намальованими чорною фарбою. Не виключено, що деякі складові лактопротеїну-С (які на електронограмах мають низьку щільність), транспортуються через систему мікропіноцитозних пухирців, але беззаперечних структурних свідочств на користь цього нами не виявлено.

Складові лактопротеїну-С, що потрапили у судинну стінку та розповсюдились через «проникнення» паравазально, частково підлягають фагоцитозу з боку макрофагів, а частково модифікуються за рахунок синтезуючої діяльності прилеглих епітеліоретикулоцитів. Про останнє свідчать ознаки активації органел синтетичного апарату паравазальних епітеліоретикулоцитів (більшою мірою розширення розгалужених каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та їх заповнення пілоподібним вмістом середньої електронної щільності). Результатом співдружньої діяльності ендотеліоцитів, макрофагів та епітеліоретикулоцитів є формування специфічних мембраноподібних структур в тимусі щурів тільки і винятково VII експериментальної групи. Ці специфічні мембраноподібні структури складаються з паралельних пучків фібрил, розміщених в щільному аморфному матриці.

Специфічні мембраноподібні структури в тимусі не є тимчасовими реактивними утворами в тимусі, що зникають через деякий час після інфузії лактопротеїну-С (остання здійснюється лише упродовж 7 діб). Окремі описані специфічні мембраноподібні структури об'єднуються і відокремлюють групи (кластери) клітин, сприяють їх ізоляції від решти клітин тимуса та, можливо, забезпечують їх захист від шкідливих впливів цитотоксичних чинників. Тимоцити, що об'єднані у кластери (по 3-12 клітин), характеризуються збереженістю структур цитоплазми та ядра (Рис. 1).

Через 21 та 30 діб експерименту специфічні мембраноподібні структури в судинній стінці, в кірковій та мозковій речовині часточок тимуса, утворюють розгалужений мембраноподібний ком-

плекс, в комірках якого локалізовані клітини тимуса, що мають типові ознаки морфологічної норми.

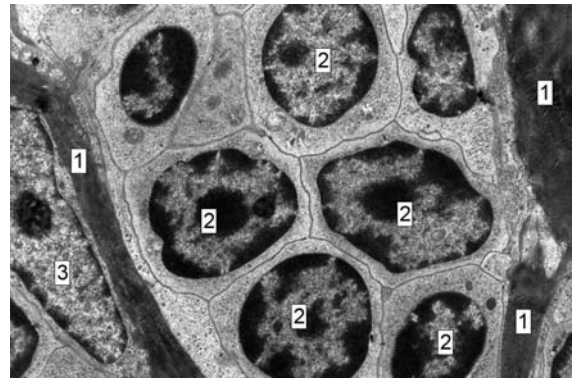


Рис. 1. Кластер тимоцитів, оточений специфічною мембраноподібною структурою, в тимусі щура через 14 діб розвитку опікової хвороби за умов введення лактопротеїну-С. 1 – специфічна мембраноподібна структура; 2 – ядро тимоцита; 3 – ядро епітеліоретикулоцита. Зб. 12000.

Підсумовуючи, одержані дані можна заключити, що ангіопротекторний та цитопротекторний вплив лактопротеїну-С на структуру тимуса при опіковій травмі є довоготривалим, але парадоксальним. Парадокс дії лактопротеїну-С полягає у тому, що клітини тимуса в комірках мембраноподібного комплексу упродовж усього терміну після опікової травми залишаються структурно збереженими у той час, коли цитоархітектоніка тимуса стає істотно іншою.

Між тим, саме упорядковане розташування клітин (цитоархітектоніка) за усталеною точкою зору [3] забезпечує можливість необхідного для функціонування кожної клітини тимуса молекулярного комунікаційного діалогу. Загальновідомо, що епітеліоретикулоцити виконують функцію «епітеліального каркасу» (кіркова та мозкова клітинні сітки) і є джерелом сигналів для тимоцитів, що реалізуються за рахунок прямих клітинних контактів. В тимусі тварин з опіком, яким була здійснена інфузія лактопротеїну-С, функцію каркасу частково виконує новоутворений мембраноподібний комплекс, який порушує старі і одночасно створює нові просторові відповідності секреції власне тимічних гормонів та коротколангових пептидних месенджерів до місць реалізації їх дії. Взаємодія тимоцитів з клітинами мікрооточення слугує важливим чинником процесів позитивної та негативної селекції, які за умов формування «нового каркасу» (останній можна умовно назвати «сполучнотканинним») мають бути істотно зміненими.

Частина «нового сполучнотканинного каркасу», як свідчать одержані дані, підлягає руйнації та перемодельованню за рахунок фагоцитарної активності макрофагів; частина залишається незмінною; ще одна «вмонтовується» в «епітеліальний каркас» тимуса (в якому відгалуження мембраноподібного або колоподібно оточуються цитоплазмово відповідного епітеліоретикулоцита). Зрозуміло, що у останньому випадку «новий сполучнотканинний каркас» (крім захисної, опорної, розділяючої та розподіляючої функції) виконує функцію підлеглого матриксу для епітеліоретикулоцитів (які повинні

налагодити порушені міжклітинні молекулярні взаємодії).

Логічно припустити, що застосування інфузії лактопротеїну-С призводить до індукованого терапевтичного патоморфозу опікової хвороби (сукупності суттєвих і стійких змін характеру захворювання під впливом терапевтичного лікування). Зазначений патоморфоз є дуже своєрідним з огляду на те, що значна частина клітин тимуса є структурно збереженою, а показники летальності (табл. 2) відносно контролю є суттєво зменшеними. У той же час «нова цитоархітектоніка» тимуса є мінливою, багатоваріантною, і навіть, випадковою, але усе ж таки передбаченою і упорядкованою, тому що ступінь розповсюдження (обмежене чи широке розповсюдження) та характер розподілу складових лактопротеїну-С визначаються характером розташування та ступенем розповсюдження зон «протікання» та «проникнення».

Динамічні морфологічні часові та просторові зміни «нового сполучнотканинного каркасу» не можна пояснити тільки потребами реорганізації його позаклітинної та внутрішньоклітинної (утвореної у разі транслокації або поглинання деяких конструкторних елементів) складових, що визначає появу «нової цитоархітектоніки» тимуса. Цілком логічно буде стверджувати, що цей «каркас» є також своєрідно структурованим «сховищем» запасів нутрієнтів, що забезпечують живлення клітин тимуса за умов притаманного опіковій хворобі гіперметаболізму. У міру необхідності клітини тимуса мають змогу одержати певні порції накопичених у міжклітинних просторах «харчових запасів», що, наприклад гальмує розвиток макроавтофагії як явища «self – eating and self – killing». Варто підкреслити, що одним з відомих чинників макроавтофагії є нестача поживних речовин і наступне клітинне голодування. Саме у цьому, на нашу думку, полягає особливість біохімічного впливу лактопротеїну-С та HAES-LX-5% як комплексу речовин, що гальмують генералізовану катаболічну реакцію в тимусі і діють як протектори і речовини, що сприяють репарації клітин [1].

Крім того, застосування вивчених гіперосмолярних розчинів гальмує розвиток некрозу клітин як окремого типу клітинної загибелі і як складової апонекрозу. Особливо важливим, у цьому сенсі, є збереження структурної цілісності макрофагів і мастоцитів (і тим самим збереження контролю над виділенням ними факторів запалення) та поновлення кислотно-лужної рівноваги (постійна підтримка якої забезпечується тривалою персистенцією залужнюючих субстратів, що потрапили до складу «нового сполучнотканинного каркасу»).

Слід підкреслити, що за умов застосування лактопротеїну-С нам вдалось найкращим чином візуалізувати і дослідити зазначені процеси, але є морфологічно засвідчені підстави вважати, що дія HAES-LX-5% реалізується за таким же сценарієм.

Складові HAES-LX-5% визначаються в тканині тимуса як дифузний дрібно гранулярний матеріал середньої електронної щільності, що іноді утворює міжклітинні скупчення (які ми за структурними ознаками поділяємо на «прості» та «складні»). Ці «прості» та «складні» скупчення відрізняються овальною формою (іноді мають вигляд тяжка скла-

дної конфігурації) і складаються з дрібних гранул і гранул дещо більшого розміру (які, напевно, утворюються за рахунок агрегації кількох дрібних гранул). Гранули та їх агрегати в зазначених скупченнях ніби «склеїні» пілоподібними «сірим» матриксом і, мабуть, тому скупчення мають чіткі закруглені краї, що відокремлюють їх від решти оточуючого електроннопрозорого міжклітинного матриксу. «Складні» скупчення мають вигляд розташованих у аморфній речовині дрібних, але різноманітних за розмірами та електронною щільністю гранул та дрібних фібрил. Деколи ці «складні» скупчення оточуються відростками епітеліоретикулоцитів (Рис. 2). Відростки епітеліоретикулоцитів майже повністю вкривають «складні» міжклітинні скупчення і формують навколо них ажурну обгортку. Сімбіотичні взаємодії між трансформованим (описаним чином) підлеглим позаклітинним матриксом та епітеліоретикулоцитами, ймовірно, відзеркалюють процеси, що забезпечують підтримку гомеостазу в тимусі. У цьому випадку, бар'єрна функція епітеліоретикулоцитів спрямована на ізоляцію матеріалу позатимусного походження.

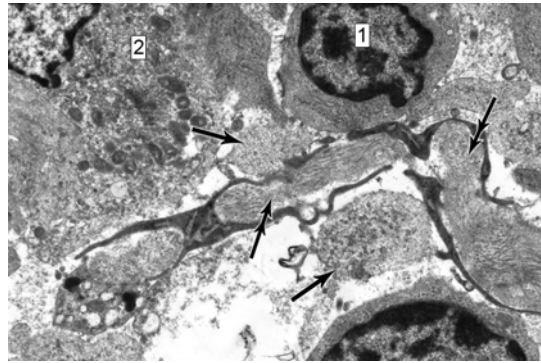


Рис. 2. «Прості» (відмічені одинарною стрілкою) та «складні» (відмічені подвійною стрілкою) скупчення, що формують трабекулярний комплекс в тимусі щура через 14 днів розвитку опікової хвороби за умов введення HAES-LX-5%. 1 – ядро тимоцита; 2 – цитоплазма напівзруйнованого епітеліоретикулоцита. Зб. 20000.

Логічно припустити, що складові HAES-LX-5% вступають у біохімічну взаємодію з продуктами секреції епітеліоретикулоцитів та/або складовими клітинного детриту, що утворився внаслідок некрозу клітин (при цьому відбувається процес вилучення та перетворення пов'язаних з некрозом факторів запалення). Однак, беззаперечних структурних підтверджень цих подій нам виявити не вдалося.

Зазначені «прості» та «складні» скупчення зазвичай локалізовані пара-та перивазально, подібно до того як розміщуються складові описаного при інфузії лактопротеїну-С мембраноподібного комплексу в тимусі (Рис. 3). З метою уникнення термінологічних непорозумінь систему «простих» та «складних» скупчень в тимусі за умов інфузії HAES-LX-5% при опіковій хворобі ми в подальшому будемо позначати терміном «трабекулярний комплекс».

Складові HAES-LX-5% у тварин з опіком (VI експериментальна група) не декорують (і, відповідно, чітко не виявляють) «протікання» судинної стінки, але місця розташування компонентів трабе-

кулярного комплексу та мембраноподібного комплексу відповідають можливим зонам «проникнення». У цілому, є підстави вважати, що загальний план архітекτονіки трабекулярного комплексу та мембраноподібного комплексу подібні, а їх ізольюючі, бар'єрні, формоутворюючі властивості є співставними. Про останнє, зокрема, свідчить утворення кластерів тимоцитів (Рис. 4) практично тотожних до таких, утворених за умов введення лактопротеїну-С (Рис. 1). Враховуючі різний склад речовин, що входять до лактопротеїну-С та HAES-LX-5%, можна впевнено казати про їх різні фізико-хімічні особливості. Ультраструктурним проявом цього явища є, зокрема, варіабельність впливу компонентів розчинів на клітини та міжклітинний матрикс тимуса, результатом якого є біохімічні та пластичні трансформації структур, що виявляють різний афінитет до осмію. Слід однак зауважити, що більший ступінь осмієфілії мембраноподібного комплексу не є однозначним свідченням його переваги щодо формоутворюючих властивостей. Не включено, що (з цієї точки зору) мембраноподібний комплекс відрізняється від трабекулярного комплексу як непрозоре скло від прозорого (тобто, головним чином, оптично). Мабуть тому на світлооптичному рівні (у межах застосованих методів та барвників) нам не вдалося відразу чітко зареєструвати вперше описані мембраноподібний та трабекулярний комплекси, хоча схильність до кластеризації клітин тимуса при опіковій хворобі за умов застосування лактопротеїну-С та HAES-LX-5% є наявною в усіх випадках. Більш того, здійснений у даному дослідженні опис трабекулярного комплексу був би значно утрудненим (або взагалі неможливим) без визнання наявності мембраноподібного комплексу, який утворюється за подібним (або, навіть, ідентичним) сценарієм подій.

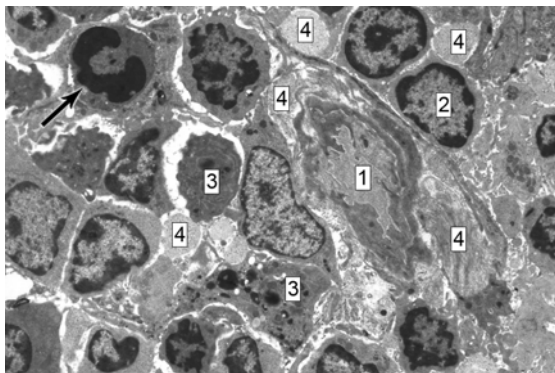


Рис. 3. Трабекулярний комплекс в тимусі щура через 21 добу розвитку опікової хвороби за умов введення HAES-LX-5%. Стрілочкою відмічений мітоз тимоцита. 1 – просвіт кровоносного капіляра; 2 – ядро тимоцита; 3 – цитоплазма макрофага; 4 – компоненти трабекулярного комплексу. Зб. 6000.

Якщо розглядати описані структурні зміни тимуса при опіковій хворобі за умов дії застосованих колоїдно-гіперосмолярних розчинів як прояви довготривалої адаптації, то слід визнати наявність її двох чітко окреслених фаз: 1) функціональної адаптації (1 – 3 доба експерименту), під час якої відбувається тільки протекція, деструкція та репарація клітин; 2) трофо-пластичної адаптації (7-30 доба експерименту), під час якої відбувається форму-

вання «нового сполучнотканинного каркасу» та «нвової цитоархітектоніки» тимуса.

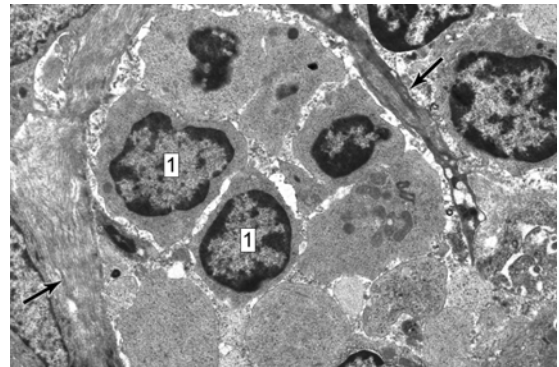


Рис. 4. Кластер тимоцитів, оточений трабекулярним комплексом (відмічений стрілочками), в тимусі щура через 30 дів у розвитку опікової хвороби за умов введення HAES-LX-5%. 1 – ядро тимоцита. Зб. 12000.

Узагальнюючи можна сказати, що терапевтична дія застосованих гіперосмолярних розчинів в умовах появи зон «протікання» та «проникнення» в тимусі при опіковій хворобі не обмежується ефектами (дезінтоксикаційним, реологічним, протишоковим) їх власне інфузійного впливу, але й проявляється їх цитопротекторним та ангіопротекторним ефектами, що обумовлені можливостями залучення компонентів розчинів для репаративних (а в широкому сенсі: трофопластичних) потреб органу.

Висновки:

1. Загальним проявом патоморфологічних змін в тимусі при опіковій хворобі є альтерація функціонально різних клітин органа та стінок судин гемомікроциркуляторного русла на тлі виразного паравазального та міжклітинного набряку. Суттєвим чинником розвитку набряку в тимусі при опіковій хворобі є утворення наскрізних трансмуральних дефектів у стінці кровоносних судин («протікань») і відповідних внутрішньоорганних міжклітинних розширень («проникнень»), маркером яких є електроннощільний лактопротеїн-С. Лактопротеїн-С та HAES-LX-5% при опіковій хворобі проявляють розвиток набряку, попереджають альтерацію клітин тимуса і сприяють репарації органу.

2. Лактопротеїн-С за умов розвитку опікової хвороби проявляє уперше описані мембранопластичні властивості, що полягають в утворенні у зонах «протікань» та «проникнень» системи взаємоз'язаних мембраноподібних структур (мембраноподібного комплексу). Ці структури відрізняються підвищеною осмієфілією, гетерогенністю і гетероморфністю, і є результатом активної переробки та/або модифікації компонентів лактопротеїну-С за рахунок синтезуючої активності клітин судинної стінки і епітеліоретикулоцитів, а також за рахунок активності макрофагів.

3. HAES-LX-5% за умов розвитку опікової хвороби проявляє уперше описані внутрішньоорганні пластичні властивості (здатність набувати й зберігати певну структурну організацію), що полягають в утворенні та динамічному перетворенні трабекулярного комплексу, який складається з системи пара- та перивазальних гетерогенних і гете-

роморфних скупчень дрібногранулярного та фібрилярного міжклітинного матеріалу помірної осмієфілії. Частина цих скупчень («складні» скупчення) щільно оточені відростками епітеліоретикулоцитів.

4. Поява в тимусі при опіковій хворобі мембраноподібного комплексу (за умов застосування інфузії лактопротеїну-С) та трабекулярного комплексу (за умов застосування інфузії HAES-LX-5%) призводить до розвитку «нового сполучнотканинного каркасу» та появи «нової цитоархітекtonіки» тимуса (конформативних змін стінки судин гемомікроциркуляторного русла, відокремлення та ізоляції кластерів клітин тимуса).

5. Динамічні морфологічні часові та просторові

зміни описаного «нового сполучнотканинного каркасу» не тільки визначають цитоархітекtonічне remodelювання тимуса при опіковій хворобі за умов інфузії лактопротеїну-С та HAES-LX-5%, але й свідчать про його значення як структурованого (у вигляді «кiстiвного дерева») сховища запасів нутрієнтів, що забезпечують тривале (понад 3 тижні) живлення клітин і гальмують макроавтофагію та некроз, які пов'язані з клітинним голодуванням.

Перспектива подальших досліджень у даному напрямку полягає у вивченні змін імунологічних показників організму тварин при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузії HAES-LX-5% та лактопротеїну-С.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Благодаров В. М.** Типи клітинної смерті в тимусі щурів при опіковій хворобі та її терапевтичному лікуванні / В. М. Благодаров, Е. В. Черкасов, О. В. Благодарова // *Biomedical and Biosocial Antropology*. – 2011. - №16. – С. 64-68
2. **Григорьева Т.Г.** Ожоговая болезнь / Т. Г. Григорьева // *Междун. мед. журн.* – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 53-60.
3. **Кветной И.М.** Нейроиммуноэндокринология тимуса / И.М. Кветной, А.А. Ярыгин, В.О. Полякова, И.В. Князькин. – СПб: Издательство ДЕАН, 2005. – 160 с.
4. **Козинець Г.П.** Ефективність застосування препарату лактопротеїн з сорбітолом для профілактики порушень гомеостазу хворих з глибокими та поширеними опіками / Г.П. Козинець, О.І. Осадча, Г.М. Боярська [та ін.] // *Матеріали I міжнар. конгресу: Сучасні досягнення інфузійної терапії.* – Черкаси. – 2008. – С. 80.
5. **Кондрацький Б. О.** Обґрунтування розробки білкового-сольового препарату «Лактопротеїн з

- сорбітолом» / Б. О. Кондрацький, М.В. Миндюк, М. Й. Винарчик [та ін.] // *Український журнал гематології та трансфузіології.* – 2004. – №2(4). – С. 43-47.
6. **Кондрацький Б.О.** Трансфузійний препарат Лактопротеїн з сорбітолом – фармакотоксикологічна характеристика / Б.О. Кондрацький, М.В. Миндюк, М.Й. Винарчик [та ін.] // *Український журнал гематології та трансфузіології.* – 2004. – №4 (4). – С. 36-39.
7. **Фещенко Ю.И.** Инфузионная терапия в клинике внутренних болезней / Ю.И. Фещенко, Н.И. Гуменюк // *Укр. хіміотерапевт. журн.* – 2008. - № 1-2 (22). - С. 1-5.
8. **Gurish M. F.** Mast cells: ontogeny, homing and recruitment of a unique innate effector cell / M.F. Gurish, Y.A. Boyce // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 1285-1291.
9. **Pejler G.** Mast cell proteases: multifaceted regulators of inflammatory disease / G. Pejler, E. Ronnberg, I. Waern, S. Wernersson // *Blood.* – 2010. – Vol. 115. – P. 4981-4990.

Черкасов Е.В. Структурні зміни тимуса при експериментальній опіковій хворобі у щурів за умов її лікування шляхом внутрішньовенної інфузії HAES-LX-5% // *Український медичний альманах.* – 2012. – Том 15, № 3. – С. 225-230.

В статті наведені дані щодо структурних змін тимуса при експериментальній опіковій хворобі у щурів за умов її лікування шляхом внутрішньовенної інфузії HAES-LX-5%. Встановлено, що HAES-LX-5% чинить пластичний вплив на структуру тимуса.

Ключові слова: опікова хвороба, тимус, електронна мікроскопія.

Черкасов Э.В. Структурные изменения тимуса при экспериментальной ожоговой болезни у крыс в условиях её лечения путём внутривенной инфузии HAES-LX-5% // *Український медичний альманах.* – 2012. – Том 15, № 3. – С. 225-230.

В статье приведены данные о структурных изменениях тимуса при экспериментальной ожоговой болезни у крыс в условиях её лечения путём внутривенной инфузии препарата HAES-LX-5%. Выяснено, что HAES-LX-5% оказывает пластическое влияние на структуру тимуса.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, тимус, электронная микроскопия.

Cherkasov E.V. Changes of thymic structure during experimental burn disease in rat under the condition of its treatment by the intravenous infusion of HAES-LX-5% // *Український медичний альманах.* – 2012. – Том 15, № 3. – С. 225-230.

The article presents data in relation to the changes of thymic structure during experimental burn disease in rat under the condition of its treatment by the intravenous infusion of HAES-LX-5%. HAES-LX-5% has a plastic influence on the thymic structure.

Key words: burn disease, thymus, electronic microscopy.

*Надійшла 03.03.2012 р.
Рецензент: проф. В.І.Лузін*