

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ТИМУСА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ХВОРОБИ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЇЇ ЛІКУВАННЯ ШЛЯХОМ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ ІНФУЗІЇ ЛАКТОПРОТЕЇНУ-С

Черкасов Е.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: опікова хвороба, тимус, електронна мікроскопія.

Вступ.

Роботами останніх років показано [2], що в основі патогенезу опікової хвороби лежить генералізована катаболічна реакція в осередку травми та в усіх внутрішніх органах, морфологічним проявом якої, зокрема, є загибель клітин тимуса [1]. На теперішній час також доведена [4,5,6,7] ефективність інфузійної терапії опікової хвороби колоїдно-гіперосмолярним розчином дезінтоксикаційної, реологічної, енергетичної та протишокової дії лактопротеїном з сорбітолом. Актуальність даного дослідження обумовлена тим, що до цього часу структурні зміни тимуса при опіковій хворобі за умов її лікування шляхом інфузії лактопротеїну з сорбітолом 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 лактопротеїну з сорбітолом.

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-ЛХ-5% та лактопротеїну з сорбітолом (фірмова назва препарату – “Лактопротеїн – С”) було виконано на 90 щурах-самцях ліній Вістар масою 155-160 грам.

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 реко-

ментаціями “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-ЛХ-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.

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 перешкоджала загибелі тварин упродовж усього спостереження.

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 загальноприйнятною методикою.

Ультратонкі зрізи готували на ультрамікромомі "LKB", і вивчали та фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи забарвлювали толуїдиновим синім, вивчали та фотографували за допомогою світлового мікроскопа Olympus Bx15.

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 (рис. 1; рис. 2).

Типовим для зазначених тварин було розширення просвіту артеріол тимуса та поява біля їх стінки мастоцитів (тучних клітин), які мали ознаки дегрануляції і, навіть, руйнації цитоплазми (рис. 1). Реакція розслаблення міоцитів судинної стінки описана у науковій літературі, як типова при дії гістаміну мастоцитів [8]. Відомо, що мастоцит продукує також 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 природною 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].

Просвіт венул тимуса також був розширеним і заповненим великою кількістю варіабельних за формою і різноманітних за щільністю цитоплазматичного матрикса еритроцитів (рис. 2).

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 (рис. 3). У стінці деяких кровоносних капілярів ендотеліальне покриття стає тонким, в ділянках простих за формою і невеликих за довжиною міжендотеліальних контактів з'являються розширені міжендотеліальні щілини або трансендотеліальні канали, які в зонах відповідних до них локусів руйнації базальної мембрани мають вигляд наскрізних трансмуральних дефектів (рис. 4). Описані трансмуральні дефекти разом з прилеглими і розширеними (у результаті розвитку набряку) міжклітинними просторами часточок тимуса є місцями протікання

Таблиця 1

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

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

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).

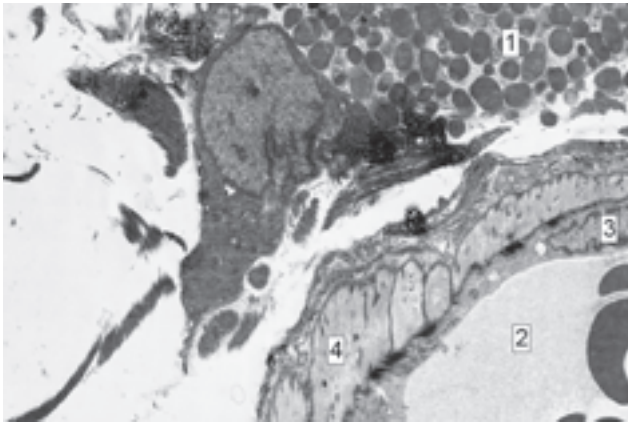


Рис.1. Дегрануляція мастоцита і розширення просвіту артеріоли тимуса через 3 доби розвитку опікової хвороби за умов введення 0,9% розчину NaCl. 1 – гранули мастоцита; 2 – просвіт артеріоли; 3 – ядро ендотеліоцита; 4 – цитоплазма міоцита стінки артеріоли. Зб. 6000.

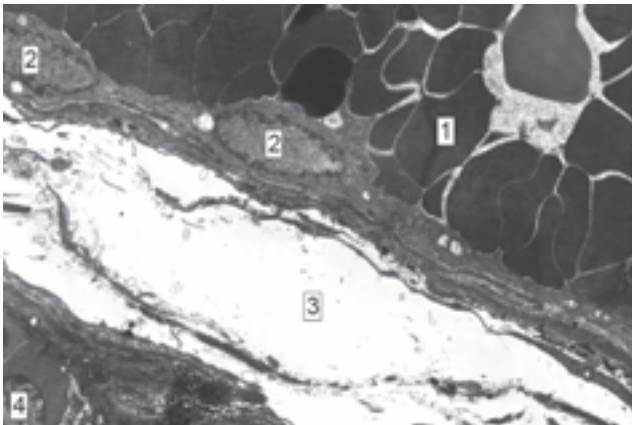


Рис. 2. Стаз еритроцитів у просвіті венули тимуса щура через 3 доби розвитку опікової хвороби за умов введення 0,9% розчину NaCl. 1 – еритроцит у просвіті венули; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – просвітлений матрикс набряклої паравазальної сполучної тканини; 4 – ядро тимоцита. Зб. 6000.

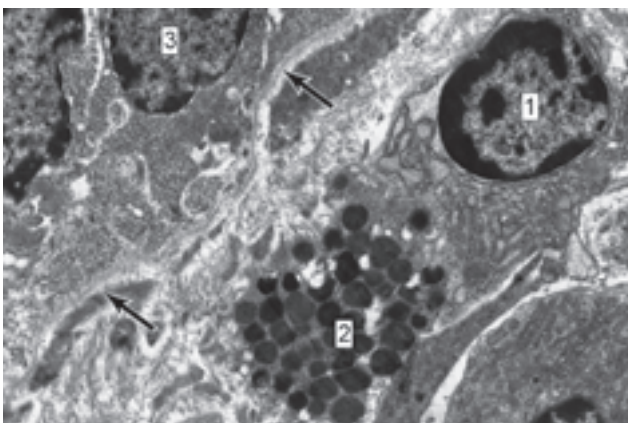


Рис. 3. Утворення та екструзія гранул мастоцита, розташованого біля стінки кровоносного капіляра тимуса щура, через 3 доби розвитку опікової хвороби за умов введення 0,9% розчину NaCl. Стрілочками відмічено частково збережена базальна мембрана кровоносного капіляра. 1 – ядро мастоцита; 2 – гранули мастоцита; 3 – ядро ендотеліоцита зі зруйнованою цитоплазмою. Зб. 15000.

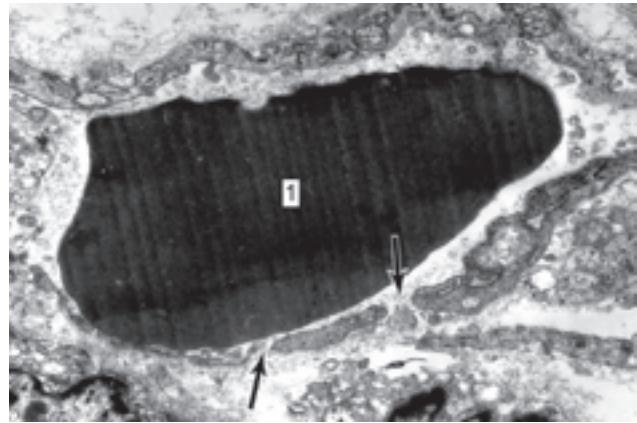


Рис. 4. Утворення наскрізних дефектів (трансендотеліальних каналів та відповідних до них локусів зникнення базальної мембрани) в стінці кровоносного капіляра тимуса щура через 7 діб розвитку опікової хвороби за умов введення 0,9% розчину NaCl. Стрілочками відмічені наскрізні дефекти кровоносного капіляра. 1 – еритроцит у просвіті кровоносного капіляра. Зб. 15000.

і внутрішньоорганного проникнення плазми та клітин крові, що призводить до прогресування набряку та до появи крапкових крововиливів і паравазальних зон некрозу клітин (рис. 5). 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 міжендотеліальні щілини та трансендотеліальні канали) та сформовані трансмуральні дефекти терміном “протіканнями”, а потенційні шляхи міжклітинного внутрішньоорганного розповсюдження плазми крові – терміном “проникнення”.

Слід зазначити, що у щурів з опіковою травмою шкіри, яким за схемою експерименту був введений лактопротеїн-С в капсулі та часточках тимуса в значній кількості виявляються мастоцити типової будови (рис. 6). В їх цитоплазмі розташовуються специфічні гранули різноманітної, частіше сферичної форми. Ці гранули оточені мембраною і заповнені дрібнозернистою речовиною, щільність якої варіює в окремих гранулах від помірної до високої. Вміст деяких гранул неоднорідної (включає щільні часточки, занурені у більш світлий матрикс). Мастоцити характеризуються, як правило, непошкодженою плазмолемою. При цьому можна бачити дрібні перигранулярні везикули, які поодинокі (або утворюючи ланцюжки) здійснюють транспорт речовин з мастоцита назовні.

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'я-

зані 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 лактопротейн-С (VII експериментальна група), навколо кровонесних судин та в зоні базальної мембрани судинної стінки відзначене (рис. 7) нерівномірне накопичення гетероморфного електроннощільного матеріалу (складається з неоднаково розподілених в аморфному матриксі дрібних фібрил та гранул). Загальна електронна щільність цього матеріалу є меншою ніж щільність матриксу еритроцитів у судинному просвіті. Цей матеріал на електроннограмах відрізняється від розташованого у судинному просвіті лактопротейну-С, який візуально є гомогенним і аморфним.

Паравазальний характер розташування зазначеного електроннощільного матеріалу свідчить, що його поява пов'язана з специфікою транспорту складових лактопротейну-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 лактопротейну-С (які на електроннограмах мають низьку

щільність), транспортуються через систему мікропіноцитозних пухирців, але беззаперечних структурних свідочств на користь цього нами не виявлено.

Складові лактопротейну-С, що потрапили у судинну стінку та розповсюдились через "проникнення" паравазально, частково підлягають фагоцитозу з боку макрофагів (рис. 7), а частково модифікуються за рахунок синтезуючої діяльності прилеглих епітеліоретикулоцитів (рис. 8). Про останнє свідчать ознаки активації органел синтетичного апарату паравазальних епітеліоретикулоцитів (більшою мірою розширення розгалужених каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та їх заповнення пилоподібним 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 матриксі (рис. 8).

За рахунок міжклітинного просякнення компонентів лактопротейну-С і утворення мембраноподібних структур судинна стінка деяких кровонесних капілярів стає багатшаровою (рис. 9). З огляду на те, що до стінки кровонесних капілярів тимуса у нормі прилягають навколосудинні епітеліоретикулоцити, можна вважати, що саме вони (разом з ендотеліоцитами та перицитами) перетворюються на інтрамуральний клітинний компонент колової мембраноподібної структури. За цих обставин бар'єрна функція судинної стінки зростає, що заважає проникненню в орган цитотоксичних чинників, а також запобігає розвитку набряків і крововиливів. Одночасно слід визнати, що для цих судин функція трансендотеліального газообміну та транспорту речовин стає значно утрудненою. Однак вона залишається, про що свідчить структурна збереженість компонентів судин-

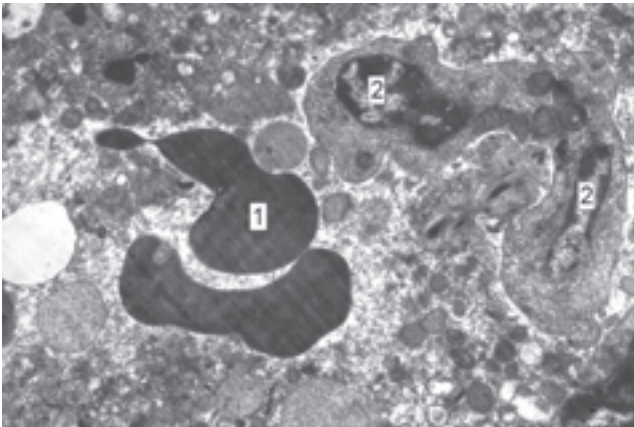


Рис. 5. Крапковий крововилив та зона некроза в тимусі щура через 7 діб розвитку опікової хвороби за умов введення 0,9% розчину NaCl. 1 – структурно збережений еритроцит в осередку клітинного детриту; 2 – ядро двоядерного тимоцита. Зб. 15000.

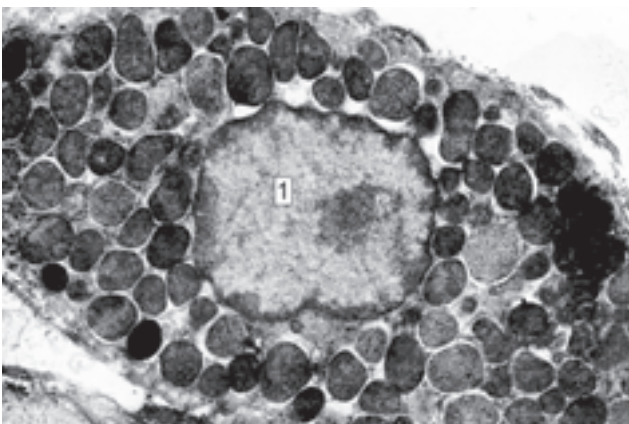


Рис. 6. Мастоцит в тимусі щура через 3 доби розвитку опікової хвороби за умов введення лактопротейну-С. 1 – ядро мастоцита. Зб. 20000.

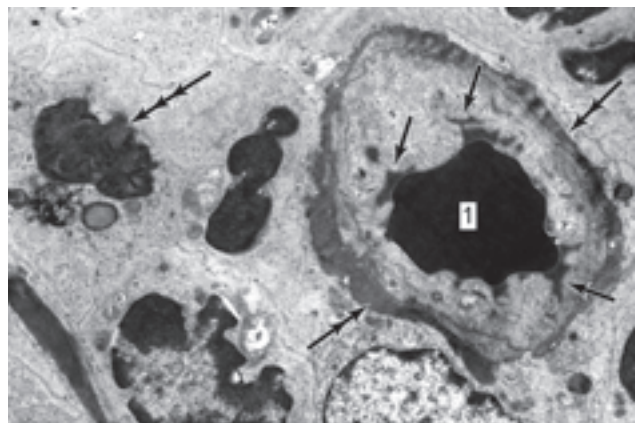


Рис. 7. Розташування електроннощільного вмісту судинного просвіту в заглибинах люмінального контура ендотеліоцитів (відмічене одинарними стрілочками), нерівномірне накопичення гетероморфного електроннощільного матеріалу (відмічене подвійними стрілочками) в зоні базальної мембрани кровонесного капіляра та формування специфічних мембраноподібних структур в тимусі щура через 3 доби розвитку опікової хвороби за умов введення лактопротейну-С. Потрійною стрілочкою відмічені фагоцитований гетероморфний матеріал в цитоплазмі паравазального макрофага. 1- еритроцит у просвіті кровонесного капіляра. Зб. 1000.

ної стінки навіть у плазматичних кровеносних капілярів зі замкненим судинним просвітом, який виглядає як тонка щілина (рис. 10). Не виключено, що у подібних кровеносних капілярів опорна (каркасна) функція переважає транспортну. Зважаючи на практичну відсутність просвіту та можливу ригідність (негнучкість) багатошарової стінки (яка не може забезпечити розширення судинного просвіту), можна припустити, що ці судини (як шляхи коаксіального транспорту та трансмуральної міграції тимоцитів) виключаються з кола шляхів рециркуляції тимоцитів.

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 днів). 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. 11).

Через 21 та 30 днів експерименту специфічні мембраноподібні структури в судинній стінці, в кірковій та мозковій речовині часточок тимуса, утворюють розгалужений мембраноподібний комплекс, в комірках якого локалізовані клітини тимуса, що мають типові ознаки морфологічної норми (рис. 12; 13).

Частина відгалужень мембраноподібного комплексу у цей період оточується підковоподібно або колоподібно цитоплазмою окремих епітеліоретикулоцитів, що, іноді, нагадує картину внутрішньоклітинного розташування овальних, полігональних і пластинчастих за формою поперечного перерізу відгалужень (рис. 14). Складається враження, що деякі фрагменти дрібних відгалужень мембраноподібного комплексу дійсно розташовані безпосе-

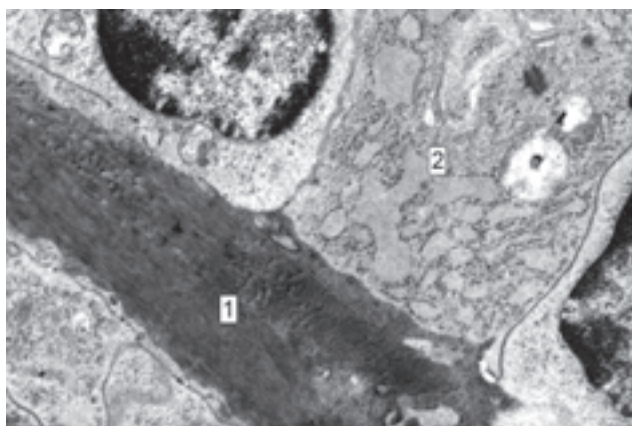


Рис. 8. Формування специфічної мембраноподібної структури щура через 7 доби розвитку опікової хвороби за умов введення лактопротеїну-С. 1- специфічна мембраноподібна структура. 2- розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки в цитоплазмі епітеліоретикулоцита. Зб. 32000.

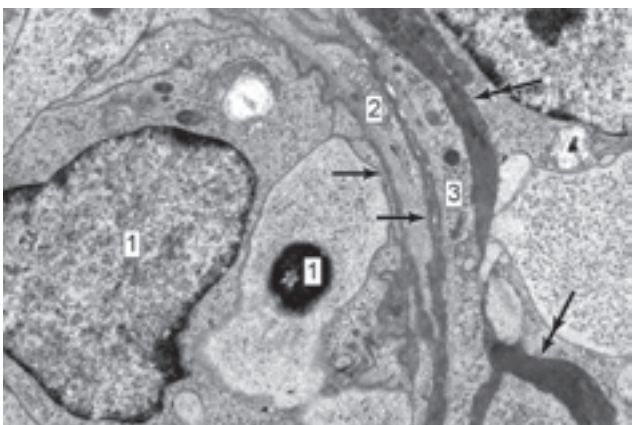


Рис. 9. Утворення мембраноподібних структур (відмічені одинарними стрілочками) і формування багатошарової судинної стінки кровеносного капіляра в тимусі щура через 14 днів розвитку опікової хвороби за умов введення лактопротеїну-С. Подвійними стрілочками відмічені відгалуження мембраноподібних структур і місця їх розподілу поза межами судинної стінки. 1 – ядро ендотеліоцита; 2 – цитоплазма перицита; 3 – цитоплазма епітеліоретикулоцита, долученого до складу судинної стінки. Зб. 20000.

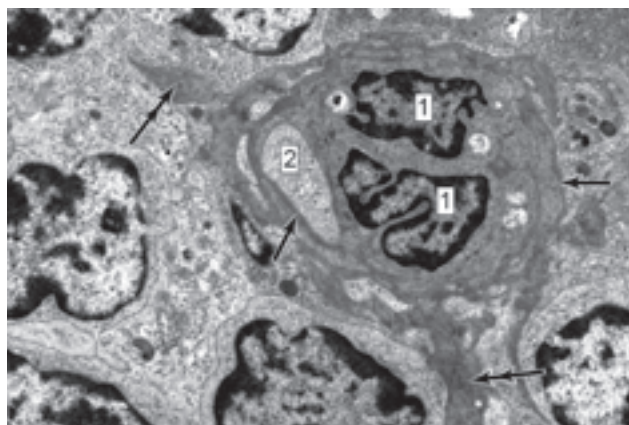


Рис. 10. Кровеносний капіляр зі замкненим судинним просвітом в тимусі щура через 21 днів розвитку опікової хвороби за умов введення лактопротеїну-С. Одинарними стрілочками відмічені мембраноподібні структури судинної стінки; подвійними стрілочками відмічені їх відгалуження. 1 – ядро ендотеліоцита; 2 – цитоплазма епітеліоретикулоцита, долученого до складу судинної стінки. Зб. 10000.

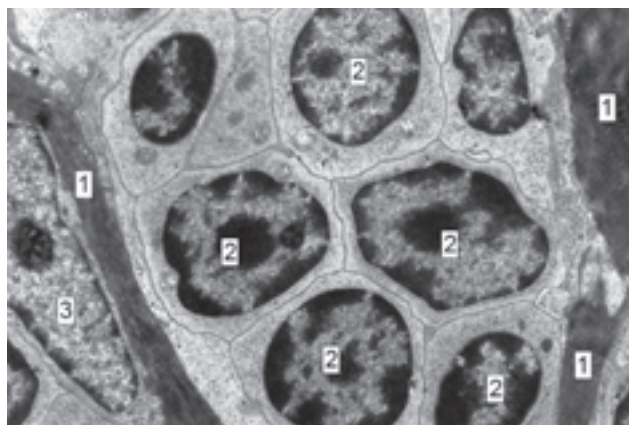


Рис. 11. Кластер тимоцитів, оточений специфічною мембраноподібною структурою, в тимусі щура через 14 днів розвитку опікової хвороби за умов введення лактопротеїну-С. 1 – специфічна мембраноподібна структура. 2 – ядро тимоцита. 3 – ядро епітеліоретикулоцита. Зб. 12000.

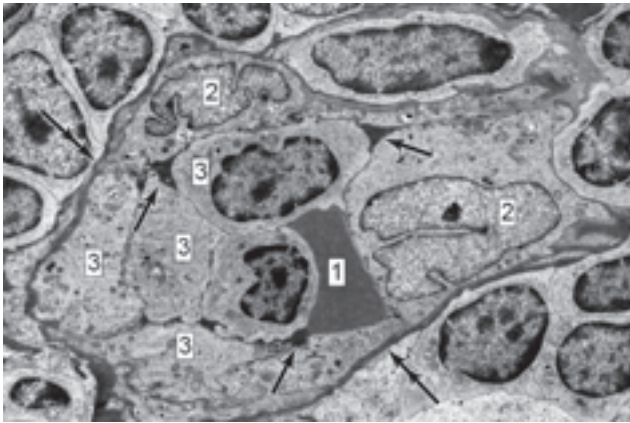


Рис. 12. Специфічна мембраноподібна структура в стінці посткапілярної венули з високим ендотелієм тимуса щура через 21 добу розвитку опікової хвороби за умов введення лактопротеїну-С. Одиначними стрілочками відмічена мембраноподібна структура між високими ендотеліоцитами. Подвійними стрілочками відмічена мембраноподібна структура в зоні базальної мембрани венули. 1 – еритроцит у просвіті венули; 2 – ядро високого ендотеліоцита; 3 – цитоплазма високого ендотеліоцита. Зб. 6000.

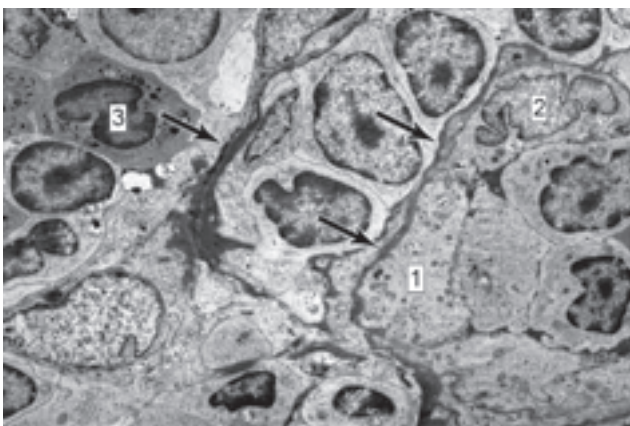


Рис. 13. Розгалужений мембраноподібний комплекс (відмічений одиначними стрілочками) в тимусі щура через 21 добу розвитку опікової хвороби за умов введення лактопротеїну-С (паравазальна ділянка речовини тимуса з рис. 12). 1 – цитоплазма високого ендотеліоцита венули; 2 – ядро високого ендотеліоцита венули; 3 – ядро макрофага. Зб. 6000.

редньо в цитоплазмі, що супроводжується підвищенням синтезуючої активності відповідного епітеліоретикулоцита, але не супроводжується появою лізосом. У цьому випадку вміст розширених каналців гранулярної ендоплазматичної сітки частково відкривається в зону локалізації відгалуження, що надає останньому вигляд плями з глибокими зубчастими інвагінаціями.

Підеумовуючи, одержані дані можна заключити, що ангиопротекторний 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.

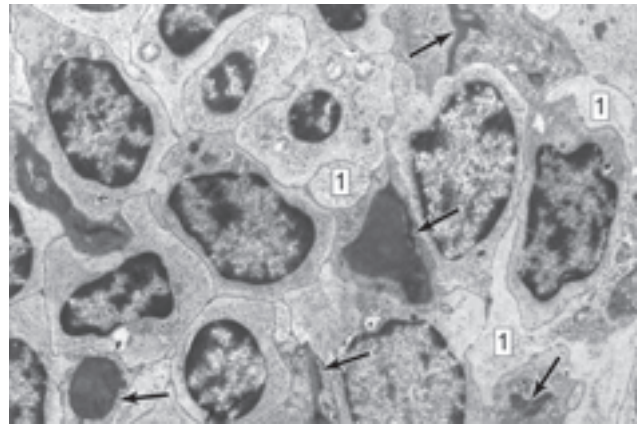


Рис. 14. Відгалуження мембраноподібного комплексу (відмічені одиначними стрілочками), що оточені цитоплазмою епітеліоретикулоцитів, в тимусі щура через 21 добу розвитку опікової хвороби за умов введення лактопротеїну-С. 1- цитоплазматичні відростки дендритних клітин. Зб. 10000.

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 короткорангових 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 комплексу повністю або частково, підковоподібно або колоподібно оточуються цитоплазмою відповідного епітеліоретикулоцита). Зрозуміло, що у останньому випадку “новий сполучнотканинний каркас” (крім захисної, опорної, розділяючої та розподіляючої функції) виконує функцію підлеглої 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”.

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 – пластичних) потреб органу. Особливістю лактопротеїну-С є те, що він, завдяки своїй електронній щільності, маркує зони “протікання” та “проникнення” в тимусі, в яких компоненти розчину доволі швидко підлягають активній переробці та / або модифікації за рахунок синтезуючої активності клітин судинної стінки і епітеліоретикулоцитів, а також за рахунок фагоцитарної активності макрофагів. Властивості розчину НАЕС-LX-5% як маркера зон “протікання” та “проникнення” в тимусі не є достатньо виразними, але показники летальності (табл. 2) і результати проведеного морфологічного аналізу свідчать, що він, як цито- і ангіопротектор, діє ефективно і гармонійно, і не викликає суттєвих змін цитоархітектоніки тимуса.

Висновки

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 внутрішньоорганих міжклітинних розширень (“проникнень”), маркером яких є електроннощільний лактопротеїн-С. Лактопротеїн-С та НАЕС-LX-5% за умов розвитку опікової хвороби проявляють цито- та ангіопротекторні властивості, гальмують розвиток набряку, попереджають альтерацію клітин тимуса і сприяють репарації органу. Лактопротеїн-С за умов розвитку опікової хвороби проявляє уперше описані мембранопластичні властивості, що полягають в утворенні у зонах “протікань” та “проникнень” системи взаємозв’язаних мембраноподібних структур. Ці структури відрізняються гетерогенністю і гетероморфністю, і є результатом активної переробки та/або модифікації компонентів лактопротеїну-С за рахунок синтезуючої активності клітин судинної стінки і епіте-

ліоретикулоцитів, а також за рахунок фагоцитарної активності макрофагів. Поява системи мембраноподібних структур в тимусі при опіковій хворобі за умов застосування інфузії лактопротеїну-С призводить до конформативних змін стінки судин гемомікроциркуляторного русла, а також до відокремлення та ізоляції кластерів клітин тимуса, а відтак – до розвитку “ нової цитоархітектоніки” тимуса. Перспектива подальших досліджень у даному напрямку полягає у вивченні змін імунологічних показників організму тварин при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузії НАЕС-LX-5% та лактопротеїну-С.

Рецензент: д.мед.н., професор Благодаров В.М.

ЛІТЕРАТУРА

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 Anthropology*. – 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. Феценко Ю.И. Инфузионная терапия в клинике внутренних болезней / Ю.И. Феценко, 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 // *G. 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.

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНИ
У КРЫС ПРИ ЕЁ ЛЕЧЕНИИ ПУТЁМ
ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ЛАКТОПРОТЕИНА-С**

Черкасов Э.В.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев, Украина*

Резюме. В статье приведены данные о структурных изменениях тимуса при экспериментальной ожоговой болезни у крыс при её лечении путём внутривенной инфузии лактопротеина-С. Выяснено, что лактопротеин-С действует как протектор сосудистой стенки и оказывает мембранопластическое влияние на структуру тимуса.

Ключевые слова: ожоговая болезнь, тимус, электронная микроскопия.

**CHANGES OF THYMIC STRUCTURE DURING
EXPERIMENTAL BURN DISEASE IN RAT UNDER
THE CONDITION OF ITS TREATMENT BY THE
INTRAVENOUS INFUSION OF LACTOPROTEINUM-S**

Cherkasov E.V.

*O.O. Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine*

Summary. 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 lactoproteinum-S. Lactoproteinum-S protects the damage of vessel wall and has a membranoplastic influence on the thymic structure.

Key words: burn disease, thymus, electronic microscopy.