

УДК 576+612-112+51672-002-576+615-835.3

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНДУКЦИИ ГИПЕРБАРИЧЕСКОГО СИНДРОМА В СВЕТЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО И РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

А.В.Азнаурян, К.Т.Саакян, Г.Л.Мелитонян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци,
кафедра гистологии/
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: гипербарический синдром, гипофизарно-надпочечниковая система, микроциркуляция, акцидентальная инволюция тимуса

Известно, что пребывание человека в условиях искусственной среды сопряжено с влиянием на организм широкого спектра разнонаправленных экстремальных факторов. Однако в изучении указанной проблемы отсутствует четкий системный подход при определении функционального состояния многих интегративных систем организма.

Изучение патогенетических звеньев в инициации стресс-синдрома и становлении адаптивных влияний в условиях экспериментальной гипербарии имеет немаловажное прикладное значение, т.к. оно направлено на определение оптимальных сроков пребывания человека, животных в чужеродной среде, на изыскание средств коррекции нарушенных расстройств, поскольку профилактика стрессорных повреждений является определяющим этапом в решении ключевой проблемы современной медицины — повышения резистентности здорового организма, находящегося в экстремальных условиях.

Материал и методы

Опыты проводились на 240 белых крысах-самцах и 60 крысах-самцах породы Вистар массой 160–180 г. Животных помещали в стерильную барокамеру с последующей герметизацией и компрессией. Продолжительность компрессии и декомпрессии составляла 15 мин, экспозиция в барокамере — 1 и 2 часа при 6 кгс/см². Парциальное давление кислорода на протяжении всей экспозиции поддерживалось в пределах 1,25 кгс/см², относительная влажность — на уровне 65–70%, температура — 18°C.

Взятие материала осуществлялось сразу же после 1- и 2-часовой компрессии. Морфологическому анализу подвергались тимус, брыжейка, надпочечники и печень. Параметры определялись следующим образом:

активность кислой фосфатазы в свежемороженых срезах тимуса — методом количественного анализа; содержание гистамина — количественного флюоресцентно-микроскопического анализа; сосудистая проницаемость — методом "меченых микрососудов"; содержание антителообразующих клеток (АТОК) в селезенке — по общепринятой схеме; содержание кортикостерона — методом флюороспектрометрии; содержание адренокортикотропного гормона (АКТГ), альдостерона и инсулина в крови — радиоиммунологическим методом с использованием КИТ-наборов Sorin (Италия) и Oris (Франция).

Результаты и обсуждение

У животных, подвергнутых влиянию повышенного атмосферного давления, через 2 ч в отдельных зонах коры надпочечников наблюдалось заметное сужение клубочковой зоны, в которой четко прослеживались признаки дисконфлексии и дистрофии адренокортикоцитов. В отличие от клубочковой пучковая зона выглядела расширенной и была представлена как светлыми, так и темными секреторными клетками. По сравнению с одночасовой экспозицией более четко прослеживались явления дисконфлексии эпителиальных тяжей, а также кумуляции в адренокортикоцитах и перикапиллярных участках суданофильного материала (рис. 1).

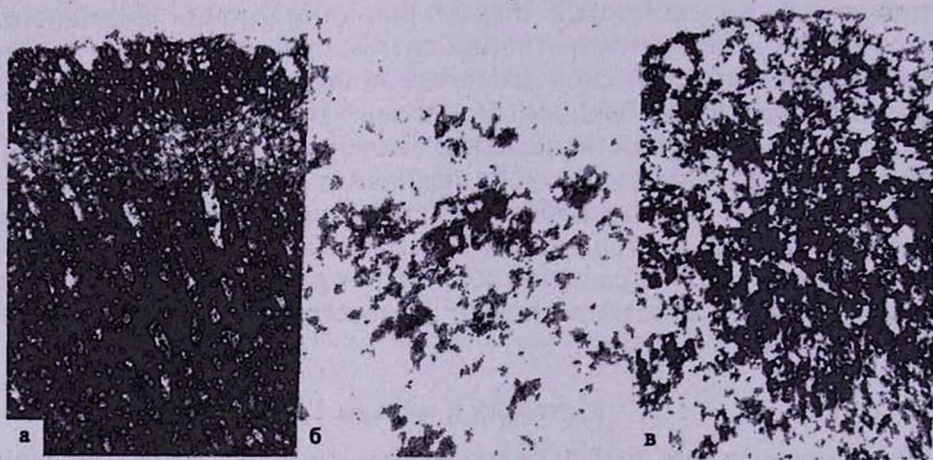


Рис. 1. Содержание липидов в корковом слое надпочечников крыс, подвергнутых гипербарии.

- а. Контроль. Характерная топическая локализация липидов с наличием суданобонной зоны. Об. 20, ок. 10;
- б. Резкое обеднение липидами адренокортикоцитов пучковой зоны (часовая экспозиция). Об. 40, ок. 10;
- в. Перераспределение липидов с преимущественным накоплением суданофильного материала в пучковой зоне (двухчасовая экспозиция). Об. 10, ок. 10.
Окраска суданом черным.

Результаты радиоиммунологического анализа показали, что структурно-метаболическая перестройка обеих зон коры надпочечников, ответственных за выработку глюко- и минералокортикоидов, сопровождалась понижением в крови уровня АКТГ (57.6 ± 6.2 против 168.1 ± 28.4 pg/ml в контроле). Показатели альдостерона в обеих опытных группах практически не отличались от контрольных. Заслуживает внимания тот факт, что несмотря на низкий уровень содержания АКТГ, уровень кортикостерона продолжал оставаться на высоких цифрах (33.2 ± 1.6 против 17.2 ± 0.6 $mg\%$ в контроле).

Функциональное напряжение органа через 2 ч после пребывания животных в барокамере приводило к существенной структурно-метаболической перестройке коры надпочечников, сопровождающейся развитием дисгармонального состояния в организме животных, о чем свидетельствовали также разнонаправленные сдвиги в содержании АКТГ и кортикостерона в крови животных данной группы.

Высокий уровень кортикостерона может рассматриваться в качестве стресс-провоцирующего фактора, вызывающего глубокие сдвиги в органах иммуногенеза. В вилочковой железе четко прослеживалась динамика морфогистохимических сдвигов, свидетельствующих в пользу возникновения акцидентальной инволюции — одного из кардинальных признаков острого стресса. Через 2 ч после пребывания животных в барокамере происходило дальнейшее сужение коркового вещества, площадный показатель которого почти в 3 раза превышал контрольный уровень (30.0 ± 2.5 против 82.8 ± 2.9 в контроле). Заметно снижался и относительный вес вилочковой железы (1.06 ± 0.04 против 1.55 ± 0.06 в контроле).

Как правило, процесс акцидентальной инволюции сопровождался резким опустошением коркового вещества лимфоидными элементами, дистрофией и деструкцией лимфоцитов, эпителиоцитов, эндотелия синусов и межлобулярных микрососудов (рис. 2). При количественном гистохимическом анализе в корковом веществе резко повышалась активность кислой фосфатазы, которая определялась преимущественно в очагах дистрофией лимфоцитов (56.4 ± 4.5 против 18.0 ± 1.3 УЕ в контроле). На этом фоне резко снижалась (более чем в 3 раза) активность сукцинатдегидрогеназы (21.0 ± 2.5 против 65.0 ± 2.8 в контроле). Установлено также угнетение функции антителообразования, что выражалось ингибированием процессов накопления АТОК при иммунизации стандартным антигеном (211.0 ± 19.21 против 38.0 ± 23.7 в контроле, индекс супрессии — 2.267).

В патогенезе развития акцидентальной инволюции и подавления процессов антителообразования, возникших в условиях гипербарии, немаловажная роль уделяется эндокринным расстройствам в системе ГНС, проявляющимся усиленным поступлением в кровь кортикостерона, цитопатическое действие которого на отдельные популяции лимфоцитов тимуса и лимфатических узлов неоспоримо.

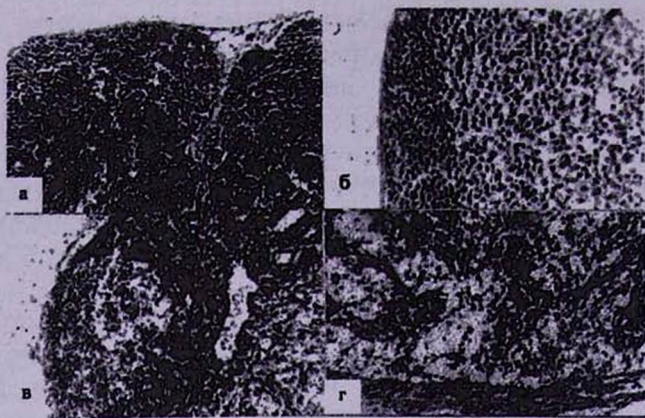


Рис. 2. Структурные сдвиги в тимусе крыс, подвергнутых гипербарии.
Гематоксилин-эозин.

- а. Контроль. Тимус интактной крысы;
- б. Признаки частичного опустошения коркового слоя лимфоидными клетками (часовая экспозиция). Об. 20, ок. 10;
- в, г. Наличие обширных оптически светлых очагов, признаки отека и дистрофии в лимфоцитах коркового слоя (двухчасовая экспозиция). Об. 20, ок. 10.

В брыжейке крыс при одно- и двухчасовой экспозиции в целом наблюдалась картина, которая проявлялась признаками констрикции микрососудов, артериолярного звена (венулы, посткапилляры), сладжа эритроцитов, дистрофией эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, плазморрагией (рис. 3).

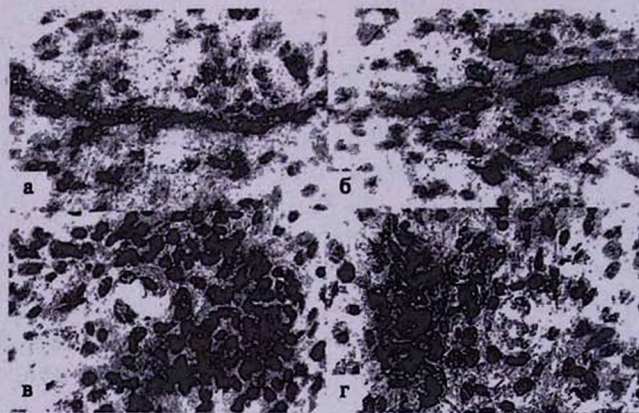


Рис. 3. Микрогемодициркуляторные нарушения в брыжейке крыс, подвергнутых гипербарии (двухчасовая экспозиция). Азур-П-эозин, об. 40, ок. 10.

- а. Резко выраженное набухание эндотелиоцитов, признаки адгезии эритроцитов, периваскулярный отек;
- б. Периваскулярный отек, явления эритродиapedеза;
- в. Периваскулярная лимфогистiocитарная инфильтрация;
- г. Дистрофические изменения в клетках фибробластического ряда и периваскулярного инфильтрата.

Одночасовое пребывание животных в условиях повышенного атмосферного давления сопровождалось в брыжейке процессами дегрануляции и выброса в перикапиллярное пространство гистамина, вазодилатационный эффект которого на составные компоненты микрогемодикуляторного русла известен [2] (рис. 4).

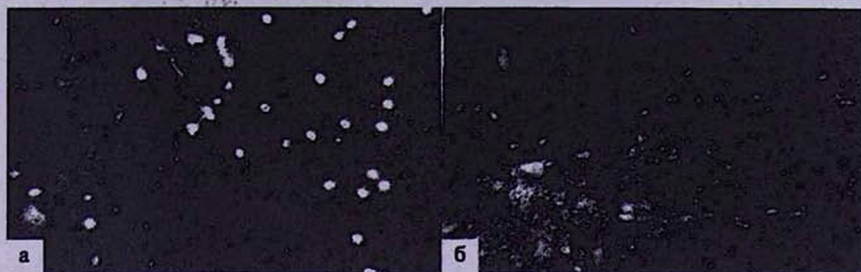


Рис. 4. Гистамин в тучных клетках брыжейки крыс, подвергнутых гипербарии. Люминисцентная микроскопия. Обработка ортофталевым альдегидом. Об. 20, ок. 7.

а. Контроль. Периваскулярно расположенные базофилы характеризуются высоким содержанием гистамина;

б. Дегрануляция тканевых базофилов сопровождается выбросом в периваскулярное пространство гистаминсодержащих гранул. Низкий уровень гистамина в "сохранившихся" базофилах (двухчасовая экспозиция).

Известно, что нарушение микроциркуляторного русла при стрессе носит однотипный характер [3]. Поскольку обнаруженные нами при одночасовой гипербарии изменения в системе микрогемодикуляции были идентичны таковым при остром стрессе [3], их нельзя считать специфическими.

Предметом специального изучения явилась также и печень, поскольку последняя рассматривается в качестве органа-мишени при различных стрессорных ситуациях [5,6]. Нашими исследованиями установлено, что одночасовое пребывание животных в барокамере сопровождалось выраженными сдвигами цитоархитектоники печени. Так, в печени доминировали катаболические процессы — дисконкомплексация печеночных балок, белково-липидная дистрофия, повышение почти в 2 раза активности кислой фосфатазы (рис. 5). На этом фоне происходила значительная кумуляция гликогена, который обнаруживается в виде PAS-позитивного материала как в цитоплазме гепатоцитов, так и экстрацеллюлярно — в очагах дистрофии и распада паренхимы.

Выявленный в печени морфологический симптомокомплекс свидетельствует о том, что гипербария в течение 1 ч должна рассматриваться в качестве острой стрессорной ситуации. Объективными предпосылками для подобного заключения служит избыточное накопление гликогена в печени, что свидетельствует в пользу процесса глюконеогенеза, который, как известно, обеспечивает легкодоступный источник энергии при стрессе. Подтверждением данного обстоятельства является факт активности ключевых ферментов глюконеогенеза и одновременное понижение активности ключевых ферментов гликолиза.

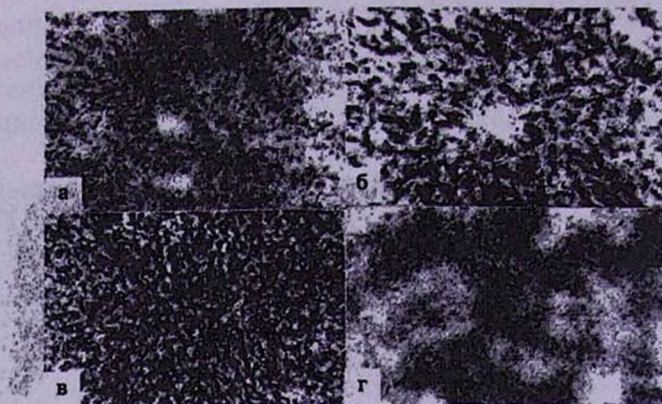


Рис. 5. Гистоэнзиматические сдвиги в печени крыс, подвергнутых гипербарии. Определение активности кислой фосфатазы методом азосочетания. Об. 20, ок. 10 (часовая гипербария).

- а. Контроль. Умеренная активность кислой фосфатазы в гепатоцитах дольки; б. Повышение активности фермента в гепатоцитах; в. Выраженная активность кислой фосфатазы в участках дискомплексации печеночных балок; г. Низкая активность фермента в участках дистрофии и распада гепатоцитов.

Таким образом, в условиях гипербарии так же, как и при остром стрессе, двукратное повышение уровня кортикостерона в крови сопровождается кумуляцией гликогена в печени. В то же время известно, что глюкокортикоиды, увеличивая глюконеогенез в печени, одновременно ингибируют периферическую утилизацию глюкозы [9]. В этой связи определенный интерес представляют полученные нами данные, касающиеся содержания инсулина в крови крыс, подвергнутых повышенному атмосферному давлению. Не исключено, что низкий уровень инсулина в крови крыс при гипербарии (2.41 ± 1.9 против 40.5 ± 4.5 мк ЕД/мл в контроле) является результатом ингибирования ее секреции глюкокортикоидами, тем более, что в исследованиях Barseghian J. et al. [8] показано, что блокирующий эффект глюкокортикоидов на секрецию инсулина реализуется через α -адренорецепторы β -клеток островков Лангерганса.

В пользу выдвинутого нами предположения, согласно которому однок часовую гипербария следует рассматривать как стресс-синдром, свидетельствуют также и полученные нами результаты количественного гистохимического анализа по определению активности кислой фосфатазы печеночной ткани, поскольку активация лизосомальных ферментов, в том числе и кислой фосфатазы печени, является как постоянным спутником острого стресса, так и одним из признаков изучаемого нами гипербарического синдрома.

На основании проведенных исследований можно сделать заключение, согласно которому однок часовое пребывание организма в условиях повышенного атмосферного давления должно сопровождаться обязательным осуществлением ряда мероприятий корригирующей и профилактической направленности.

1. Необходимо применять средства, корригирующие секрецию стероидов в надпочечниках, поскольку одной из причин возникающих иммунных расстройств является высокий уровень кортикостерона, оказывающий цитопатический эффект на отдельные популяции тимоцитов.

2. Необходима также своевременная коррекция возникших при гипербарии иммунологических расстройств путем изыскания и внедрения в подводную медицину препаратов, индуцирующих и стимулирующих процессы антителообразования.

3. Для предотвращения микроциркуляторных расстройств рекомендуется водолазам до погружения применение антигистаминных препаратов, поскольку возникающая в условиях гипербарии повышенная сосудистая проницаемость является результатом непосредственного влияния гистамина на стенки микрососудов.

4. С целью нормализации углеводного и белкового обмена в водолазной медицине необходимо широко использовать препараты, направленные на восстановление функции печени.

Поступила 27.04.99

**ՀԻՊԵՐԲԱՐԻԿ ՀԱՍՏԱՆՏԱՆԻՇԻ ԻՆԴՈՒԿՑԻԱՅԻ ՊԱԹՈԳԵՆԵՏԻԿ
ԱՍԴԵԿՏԵՐԸ ԻՍՈՒՆԱՀԻՍՏԱՔԻՄԻԱԿԱՆ ԵՎ ՌԱԴԻՈԻՄՄՈՒՆԱԲԱՆԱԿԱՆ
ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅԱՆ ԼՈՒՍԱՐԱՆՈՒԹՅԱՐ**

Ա.Վ.Ազնաուրյան, Կ.Տ.Սահակյան, Գ.Լ.Մելիտոնյան

Ճնշախցիկում գտնվող առնետների մոտ հայտնաբերվել է քիմուսի և մակերիկամների կառուցվածքա-ֆունկցիոնալական վերակառուցում, իսկ որոշակի փուլում նաև աններդաշնակության վիճակ: Առնետների ճնշախցիկում գտնվելը գուցորվում է միկրոշրջանառության խանգարմամբ, լյարդում կառավարվող փոփոխություններով, ինչպես նաև հիպոֆիզար-մակերիկամային համակարգի գերլարվածությամբ:

**THE PATHOGENIC ASPECTS OF HYPERBARIC SYNDROME INDUCTION IN VIEW
OF IMMUNOHISTOCHEMICAL AND RADIOIMMUNE ANALYSIS**

A.V.Aznauryan, K.T.Sahakyan, G.L.Melityan

It is established that structural-metabolic changes in thymus and adrenal glands as well as a disharmony development are revealed in rats under conditions of hyperbaric chamber. We can also state a disturbance in microcirculatory system, some changes in liver as well as overexertion of hypophyseal-adrenal system.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Н. П. В кн.: Патогенез мембранной проницаемости. М., 1975, с. 111.
2. Александров Н. П., Горизонтова М. П., Сперанская Т. В. В кн.: Актуальные проблемы общей патологии и патофизиологии. М., 1976, с. 236.
3. Горизонтова М. П., Алексеев О. В., Чернух А. М. Бюлл. экпер. биол., 1975, 7, 3, с. 23.
4. Горизонтова М. П. Патол. физ. и экпер. терапия, 1966, 3, с. 79.
5. Кириллов О. И. Процессы клеточного обновления и роста в условиях стресса. М., 1977.
6. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. М., 1960.
7. Miles S. Подводная медицина (перевод с англ.), М., 1971.
8. Barseghian G., Levine R. Endocrinology, 1980, 106, p. 547.
9. Munck A., Foley K. Nature, 1979, 5706, p. 752.