

Структурно-функциональные изменения клеток системы мононуклеарных фагоцитов в периферических лимфоидных органах при экспериментальном синдроме длительного раздавливания

А.В. Азнаурян, А.Л. Торгомян

Кафедра гистологии ЕРГМУ им. Гегаря

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: синдром длительного раздавливания, система мононуклеарных фагоцитов, клетки, изменения

В связи со Спитакским землетрясением (1988г.) синдром длительного раздавливания (СДР) привлек к себе особое внимание, так как является одним из наиболее тяжелых приобретенных патологических состояний травматической этиологии [11, 12].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза и органопатологии СДР как одной из разновидностей стресса, вопросы, связанные с участием и ролью отдельных звеньев иммунной системы, не до конца выяснены. Проблема иммунного статуса в динамике развития СДР представляет интерес с разных позиций. Важным представляется выяснение роли ауто-сенсibilизации в патогенезе СДР, так как на разных этапах в условиях обсуждаемой патологии образуются вещества, которые могут выступать в роли аутоантигена – сначала из зоны повреждения, прежде всего мышечной ткани, далее из разных органов (сердце, почки, печень и др.), вовлекающихся в патологический процесс [1, 4]. В связи с этим, вполне вероятным представляется включение в патогенез СДР аутоиммунного механизма и формирование вследствие этого одного из порочных кругов, столь характерных для данной патологии [5, 6].

Кроме того, нет четкого представления о морфо-функциональных проявлениях системы мононуклеарных фагоцитов (СМФ) как основного связующего звена между иммунной, нервной и эндокринной системами. Система макрофагов – один из главных защитных механизмов в реакциях иммунитета. Подвергая процессингу антиген и представляя его другим иммунокомпетентным клеткам, макрофаги индуцируют синтез специфических антител и клеток иммунной памяти [7, 9]. Кроме того, макрофаги СМФ обладают способностью к секреции обширного круга биологически активных веществ широкого спектра действия, в том числе медиаторов иммунного ответа, реакции воспаления. Разнообразные продукты этих клеток

(монокины) действуют на многие клетки других типов [8, 10]. Вместе с тем, СМФ при СДР практически не исследована. Исходя из этого, представляет интерес изучение структурно-функциональных изменений клеток СМФ в динамике при экспериментальном СДР и при коррекции иммуномодулятором тималином.

Целью настоящей работы является изучение гистологических, гистохимических и ультраструктурных изменений в системе мононуклеарных фагоцитов при экспериментальном СДР в динамике на 1, 7, 20-е сутки после декомпрессии, а также влияния на характер развития структурных изменений и иммуноморфологических реакций иммуномодулятора тималина.

Материал и методы

Работа выполнена на 50 беспородных крысах массой 130–150г. Животные были подвергнуты экспериментальному воздействию на специальной установке в виде локальной компрессии одной тазовой конечности. Площадь поражения занимала всю внутреннюю поверхность бедра (3,14 см², давление равное 140 кПа). Длительность экспозиции составляла 1 час. Контролем служили животные, которые находились в установке в течение такого же времени, но без груза.

Материалом для гистологического исследования явились кусочки из селезенки и лимфатических узлов.

Результаты и обсуждение

При гистологическом исследовании в периферических лимфоидных органах распределение макрофагов носит определенный характер. В лимфатических узлах они выявляются в синусах и мозговых тяжах, в паракортикальной области и кортикальном слое.

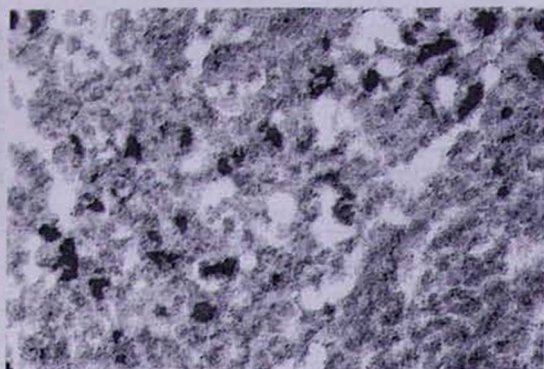


Рис. 1. Селезенка.
Контрольная группа животных.
Окр. гематоксилин-эозином, х 400

Более постоянные скопления макрофагов отмечаются в центральных частях фолликулов. То же свойственно и В-зонам фолликулов селезенки и их периартериальным участкам Т-зоны. Много макрофагов и в красной пульпе – в перегородках между венозными синусами, а часть и в самих синусах (рис. 1).

Нередко встречаются многоядерные макрофаги, причем число ядер может достигать 10–12 в плоскости среза. Такие многоядерные клетки часто локализуются в венозных синусах селезенки, а также синусах и мозговых тяжах лимфатических узлов. Число макрофагов – величина непостоянная и зависит прежде всего от степени антигенного воздействия и фазы иммунного ответа. В процессе формирования иммунного ответа изменяется и число, и функциональная активность макрофагов в различных зонах периферических лимфоидных органов. На основании проведенных морфометрических исследований при индуцированном СДР в селезенке через 1 сутки после раздавливания отмечается резкое уменьшение количества активных макрофагов по сравнению с количеством макрофагов в контрольной группе интактных животных. Подавление количества макрофагов продолжается и на 7- и 20-е сутки (рис. 2). На 7-е сутки у животных по сравнению с контролем количество макрофагов уменьшается почти в 13,9 раз. У животных, получивших иммуномодулятор тималин, отмечается возрастание количества и функциональной активности макрофагов (по сравнению с животными, получавшими тималин после индуцированного СДР). Через 24 часа особенно хорошо данный процесс прослеживается в синусах лимфатических узлов. В это время здесь довольно часто встречаются делящиеся макрофаги. Это более молодые формы клеток. Возможно, при стимуляции тималином из костного мозга могут выходить предшественники моноцитов, еще сохранившие способность к делению. Прослеживаются контакты макрофагов с лимфоцитами. В свете современных представлений о клеточных взаимодействиях в процессе

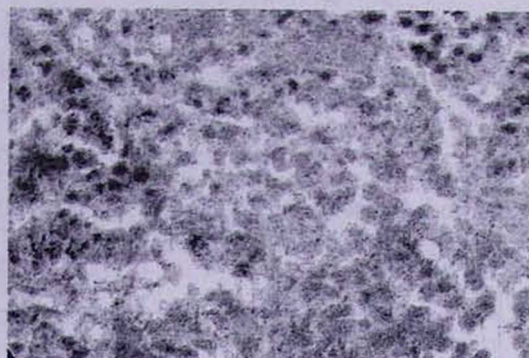


Рис. 2. Селезенка.
На 7-е сутки СДР. Окр. гематоксилин-эозином, х 400

иммунного ответа следует считать, что во время этих контактов происходит стимуляция лимфоцитов антигеном, расположенным на поверхности макрофага, и, возможно, кооперация лимфоидных клеток [13, 14]. Эти взаимодействия осуществляются преимущественно в паракортикальной зоне лимфатических узлов и в периартериальной зоне селезеночных фолликулов. Увеличение размеров макрофагов является скорее всего рабочей гипертрофией клеток и обеспечивает расширение площади контактов. Возможно, это связано с нарастанием числа рецепторов макрофагов после иммуностимуляции тималином.

Большое количество макрофагов отмечается и на 7-й день после введения тималина и в мозговых тяжах лимфатических узлов, и в красной пульпе селезенки, где в тесных взаимоотношениях с макрофагами находятся предшественники антителосинтезирующих клеток – плазмобласты и юные плазмциты. На 20-е сутки отмечается спад иммунного ответа, по мере созревания плазматических клеток количество макрофагов в красной пульпе селезенки и мозговых тяжах лимфатических узлов уменьшается. В фолликулах число макрофагов достигает максимума в стадии формирования их центров размножения (табл.).

Гистоэнзимологическое исследование лимфатических узлов и селезенки показало очаговые скопления клеток с активностью кислой фосфатазы в светлых центрах фолликулов, синусах и паракортикальной зоне (рис. 3), которые в основном представлены макрофагами – крупными клетками, имеющими отростчатую форму, округлое ядро и пиронинофильную цитоплазму. Обнаруживались контакты макрофагов с предшественниками плазмцитов. Кислая фосфатаза обнаруживается в клетках Т- и В- зон с одинаковой частотой. Клетки синусов лимфоузлов обладают большей активностью.

У животных, получавших иммуномодулятор тималин, после однократного сдавливания и забитых соответственно на 1,7 и 20-е сутки отмечается постепенное

Количество макрофагов и активность кислой фосфатазы в макрофагах периферических лимфоидных органов

Сроки (в сутках)	Группа животных	Количество макрофагов ($M \pm m$) (усл.ед.)		Активность кислой фосфатазы (усл.ед.)	
		Селезенка	Лимфоузлы	Селезенка	Лимфоузлы
	I контроль	$26,45 \pm 2,13$	$32,7 \pm 2,4$	$0,618 \pm 0,119$	$0,304 \pm 0,01$
1	СДР-	$12,45 \pm 2,06$ $P < 0,005$	$21,6 \pm 1,03$ $P < 0,005$	$0,293 \pm 0,063$ $P < 0,05$	$0,103 \pm 0,072$ $P < 0,05$
	СДР+ тималин	$36,54 \pm 3,07$ $P < 0,005$	$40,5 \pm 1,07$ $P < 0,05$	$0,985 \pm 0,061$ $P < 0,05$	$0,691 \pm 0,09$ $P < 0,05$
7	СДР	$9,15 \pm 2,02$ $P < 0,005$	$5,7 \pm 0,12$ $P < 0,005$	$0,151 \pm 0,132$ $P > 0,01$	$0,201 \pm 0,012$ $P > 0,01$
	СДР + тималин	$35,8 \pm 0,09$ $P < 0,05$	$39,4 \pm 2,15$ $P > 0,05$	$0,961 \pm 0,103$ $P < 0,05$	$0,651 \pm 0,031$ $P < 0,05$
20	СДР	$1,9 \pm 0,63$ $P < 0,005$	$11,7 \pm 1,51$ $P < 0,05$	$0,352 \pm 0,071$ $P < 0,05$	$0,289 \pm 0,131$ $P > 0,05$
	СДР+тималин	$30,71 \pm 0,21$ $P > 0,05$	$35,4 \pm 0,31$ $P > 0,05$	$0,543 \pm 0,153$ $P > 0,05$	$0,341 \pm 0,013$ $P > 0,05$

нарастание активности кислой фосфатазы, что связано с утилизацией погибших в процессе индуцированного СДР клеток, а также может расцениваться как функциональное напряжение периферических органов иммуногенеза, которое обеспечивается тималином (рис. 4, табл.).

Результаты проведенных исследований показали, что при индуцированном СДР возникающие факторы повреждения (стресс, гипоксия, токсемия и др.) активно влияют на клетки, ответственные за иммунный ответ. При этом клетки СМФ также подвержены структурно-функциональным изменениям. Таким

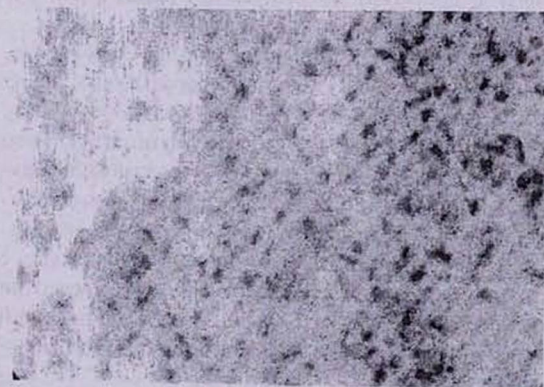


Рис. 3. Лимфатический узел.
Активность кислой фосфатазы в паракортикальной зоне. Контрольная группа животных, х 400

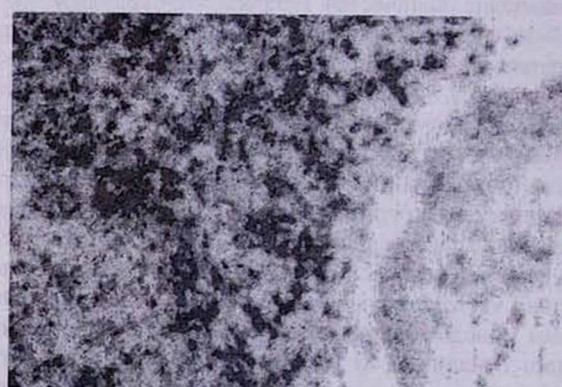


Рис. 4. Лимфатический узел.
На 20-е сутки СДР при введении тималина. Активность кислой фосфатазы в паракортикальной зоне, х 400

образом, иммунодепрессивный эффект при СДР и возможность его коррекции с помощью иммуномоду-

лятора тималина может реализоваться через макрофагальное звено иммуногенеза.

Поступила 05.07.06

Ծայրամասային արյունաստեղծ օրգանների մոնոնուկլեար ֆագոցիտների համակարգի կառուցվածքաֆունկցիոնալ փոփոխությունները փորձարարական երկարատև ճգման համախտանիշի ժամանակ

Ա.Վ. Ազնաուրյան, Ա.Լ. Թորգոմյան

Ներկայացված աշխատանքի նպատակն է եղել փորձարարական երկարատև ճգման համախտանիշի (ԵՃՀ) պայմաններում հետազոտել փոփոխությունները մոնոնուկլեար ֆագոցիտների համակարգում (ՄՖՀ), ինչպես նաև թիմալինի ազդեցությունը ՄՖՀ-ի կառուցվածքային փոփոխությունների վրա:

Փորձերի արդյունքները ցույց են տվել, որ փայծաղում և ավշային հանգույցներում տեղի է ունենում մակրոֆագների քանակի նվազում և թթու ֆոսֆատազի ակտիվության անկում: ԵՃՀ-ի մոդելավորումից 7 օր անց փայծաղում շարունակում է նվազել մակրոֆագների քանակը (3 անգամ) և ավշային հանգույցներում

(6 անգամ):

Թթու ֆոսֆատազի ակտիվությունը հետազոտվող օրգաններում նվազում է 4-5 անգամ: Փորձի 20-րդ օրը մակրոֆագների քանակը մեծանում է և թթու ֆոսֆատազի ակտիվությունը սկսում է բարձրանալ:

Այսպիսով, մեր հետազոտությունների արդյունքում ստացված տվյալները վկայում են այն մասին, որ փորձարարական ԵՃՀ-ի ժամանակ վնասող գործոնները ակտիվորեն ազդում են մակրոֆագների վրա, իսկ թիմալինը կանխում է ԵՃՀ-ի իմունադեպրեսիվ ազդեցությունը:

The structural and functional changes in cells of the system of mononuclear phagocytes in peripheral organs of immune response during prolonged experimental crush syndrome

A.V. Aznauryan, A.L. Torgomyan

The aim of the present research has been the investigation of peculiarities of the cells in the system of mononuclear phagocytes (SMF) in conditions of prolonged experimental crush syndrome (PECS), and the influence of tymalin on the structural changes in this system.

The results of the experiments have shown that in spleen and lymph nodes there takes place a decrease in the number of macrophages, and also in the activity of acid phosphatase. In spleen the number of macrophages decreases 3 times, and in lymph nodes it decreases 6 times compared with the first group of animals.

The activity of acid phosphatase in the studied organs decreases 4-5 times.

On the 20-th day of the experiment the quantity of macrophages and activity of acid phosphatase increase.

Injection of tymalin after PECS leads to the structural and functional increase in the activity of macrophages: increase in the number of macrophages and increase in the activity of acid phosphatase.

So, the results of our research show that during PECS damaging factors actively influence macrophages. Tymalin prevents immunodepressive influence of PECS.

Литература

1. Азнаурян А.В., Шахламов В.А., Белоусова Т.А., Азнаурян А.С., Петросян Н.Р. Ультраструктурная характеристика реактивных изменений в почках, печени в ранней стадии синдрома длительного раздавливания, Вестник хирургии, 1996, 1.
2. Ашмарин И.П. и др. Изв. АН СССР. Сер. биол., 1972, 4, с. 502-508.
3. Кокряков В.Н., Ашмарин И.П., Пигаревский В.Е. Биохимия, 1973, 6, с. 1276-1280.
4. Кокряков В.Н., Толыбеков А.С., Ашмарин И.П. и др. Ж. микробиол., 1977, 9, с. 94-96.

1. *Першин Б.Б.* Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. М., 1994.
2. *Першин С.Б.* Стресс и иммунитет. М., 1996.
3. *Пигаревский В.Е.* Зернистые лейкоциты и их свойства. М., 1978.
4. *Пигаревский В.Е., Хмельницкий О.К.* Труды Ленинград. науч. о-ва патологоанатомов, 1977, вып. 18, с. 51-54.
5. *Нечаев Э.А., Раевский А.К., Савицкий Г.Г.* Синдром длительного сдавления (руководство для врачей). М., 1993.
6. *Bainton D.F., Ulliyot J.L., Farguhar M.G.* J. Exp. Med., 1971, vol. 134, p. 907-934.
7. *Bywaters E.C.* Crush injuries with impairment of renal function, Brit. Med. J., 1941, 1, p.427-432.
8. *Dunkan C.W., Blalock A.B.* The uniform production of experimental shock by crush injury: possible relationship to clinical crush syndrome, Ann. Surg., 1942, vol. 115, p. 584-637.
9. *Erek E., Vanholder R. et al.* Marmara Earthquake Study Group. Serum potassium in the crush syndrome victims of the Marmara disaster, Clin.Nephrol., 2003, May 59 (5), 326-333.
10. *Tomassini N., Renaud F.L., Roy S., Loh H.H.* Mu and delta receptors mediate morphine effects on phagocytosis by murine peritoneal macrophages, J. Neuroimmunol., 2003, vol. 136, 1-2, p. 9-16.