Основна речовина сполучної тканини при експериментальному токсичному набряку легень і попередньому введенні гормональних препаратів

Є. Д. Геніс

Лабораторія морфології нервової системи Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця Академії наук УРСР, Київ

Як відомо з літературних даних, глюкокортикоїди й адренокортикотропний гормон (АКТГ) роблять значний вплив на функціональний і морфологічний стан сполучної тканини — як її клітин, так і безклітинної основної речовини.

Дія цих гормонів, застосовуваних у великих дозах, проявляється в пригніченні загоювання ран і росту грануляцій, зменшенні відкладення екстрацелюлярної речовини й утворення волокон (С. Раган, А. Грокест, Р. Бутс, 1949), в зменшенні продукції кислих мукополісахаридів сполучної тканини, в зниженні ефекту розповсюдження гіалуронідази, ослабленні активності макрофагів (Асбо-Хансен, К. Іверсен, 1951), в блокаді вироблення антитіл, ослабленні імунних властивостей тканин (В. Г. Єлисєєв, 1961). АКТГ і кортизон сприяють зменшенню судинної проникності і гальмують розвиток гострого токсичного набряку легень (Н. П. Смирнов, 1956; С. М. Лейтес і Н. П. Смирнов, 1956), ослаблюють ексудацію при запальних артритах (О. В. Строганова, 1956).

Дезоксикортикостерон-ацетат (ДОКА), за даними тих самих авторів, справляє протилежну дію, посилюючи явища токсичного набряку легень, що зумовлюється його участю у водно-сольовому обміні (Н. П. Смирнов, 1956) і здатністю справляти деполімеризуючу дію на мукополісахариди основної речовини (Полікар, 1954). На думку Полікара, питання капілярної проникності невіддільні від фізичного стану основної речовини, яка оточує просвіт судини. Підвищення капілярної проникності частіше виникає не від пошкодження ендотелію капілярів, а від зменшення в'язкості основної речовини внаслідок деполімеризації її мукополісахаридів, що також може відбуватись під впливом гормонів.

До деполімеризуючих гормонів слід віднести естрогени, ДОКА і тиреотропний гормон. Андрогени, АКТГ, глюкокортикоїди і тироксин справляють полімеризуючу дію (де Брюкс, 1951).

Досліджуючи зміни основної речовини при введенні великих доз різних гормональних препаратів, ми поставили перед собою завдання вивчити участь змін неклітинних структур сполучної тканини в патогенезі набряку легень. В досліді, проведеному Н. П. Смирновим і С. М. Лейтесом, попереднє введення гормональних препаратів (АКТГ, кортизону, ДОКА) змінювало ступінь розвитку набряку легень. Слід гадати, що така дія гормонів пов'язана з їх впливом на основну речовину.

Використавши методику створення гострого токсичного набряку легень, яку застосовують згадані автори, ми провели такі серії досліджень: 1) вивчення стану основної речовини при гострому токсичному набряку легень у щурів (20 тварин); 2) вивчення впливу АКТГ на основну речовину при розвитку гострого токсичного набряку легень (10 щурів); 3) вплив ДОКА на розвиток гострого токсичного набряку легень (10 щурів); 4) вивчення в паралельних дослідах змін основної речовини легень у щурів під впливом тільки одного введення АКТГ або ДОКА (20 щурів).

Для контролю була досліджена гістологічна картина легень нормальних щурів (5 щурів).

Всього нами було використано в дослідженнях 65 тварин.

В усіх зазначених серіях дослідів були застосовані методики виявлення як білкової, так і полісахаридної частини основної речовини — сріблення аргірофільних волокон за Снєсаревим, виявлення мукополісахаридів перійодат-ШИК-методом. Крім того, препарати фарбували гематоксилін-еозином і фосфорно-вольфрамовим гематоксиліном. Гострий набряк легень викликали внутріочеревинним введенням 0,6 *мл* 6%-ного розчину хлористого амонію (NH_4Cl) на 100 *г* ваги тіла тварини.

Щурів розтинали під час легкого ефірного наркозу через одну годину після введення хлористого амонію. На трахею накладали лігатуру і зважували легені. Інтенсивність розвитку набряку визначали за величиною легеневого коефіцієнта — відношення ваги легень у грамах до 100 *г* ваги тіла щура, а також за гістологічною картиною. Легеневий коефіцієнт визначали у всіх досліджуваних тварин.

В таблиці наведені дані, що характеризують зміни легеневого коефіцієнта у щурів різних серій дослідів.

Легеневий коефіцієнт у щурів різних серій дослідів

Норма	NH_4Cl	АКТГ і NH_4Cl	ДОКА і NH_4Cl	АКТГ	ДОКА
0,89	1,5	2,2	1,6	1,0	1,0
0,9	1,3	0,8	1,8	0,75	0,9
0,9	1,1	1,8	2,0	1,1	1,3
1,0	1,8	1,5	1,87	1,1	0,7
0,9	1,4	3,2	2,0	1,0	0,7
	1,4	1,1	1,77	1,0	0,87
	1,2	1,0	1,6	1,0	0,9
	1,2	2,2	1,3	1,0	1,0
	1,3	1,0	1,2	0,86	0,9
	1,5	2,0	1,0	0,98	0,9

Якщо у інтактних щурів відношення ваги легень до 100 *г* ваги тіла становить 0,8—0,9 і не перевищує 1,0, то в досліді з відтворенням набряку легень введенням хлористого амонію легеневий коефіцієнт значно підвищується, досягаючи величин 1,4—1,8. При попередньому дворазовому введенні АКТГ в дозі 2,5 *мг* на 100 *г* ваги тіла щура за 18 і за 3 години до введення хлористого амонію в чотирьох випадках з десяти легеневий коефіцієнт залишався в межах норми і дорівнював 0,8—1,1. В решті шести випадках він підвищувався до 1,5—2,0—3,2.

Попереднє введення ДОКА в дев'яти випадках привело до значного збільшення легеневого коефіцієнта (1,2—1,8—2,0).

При введенні щурам одних тільки гормональних препаратів без відтворення набряку легень легеневий коефіцієнт наближався до вихідних величин. У щурів, яким вводили АКТГ, він трохи вищий, ніж при введенні ДОКА.

Одержані дані при вивченні легеневого коефіцієнта збігаються з результатами досліджень С. М. Лейтеса і Н. П. Смирнова і свідчать

про те, що АКТГ майже в половині випадків відвертає набряк легень, а ДОКА призводить до його значного посилення.

Проте при вивченні гістологічної картини зміна легеневого коефіцієнта в багатьох випадках не відповідала інтенсивності розвитку набряку легень. Це особливо стосується групи тварин, яким давали АКТГ. Так, у щура № 6 з найбільшим легеневим коефіцієнтом, який дорівнював 3,2, морфологічно набряк був виражений незначно. В гістологічній картині переважала гіперемія тканини легені (розширені, заповнені кров'ю капіляри альвеолярної стінки і судини міжальвеолярної тканини). Перегородки альвеол потовщені внаслідок різкого розширення капілярів. Просвіти більшості альвеол вільні від ексудату. І, навпаки, у щура № 8 при легеневому коефіцієнті 1,0 спостерігалась картина дуже інтенсивного набряку. Майже всі альвеоли заповнені набряковою рідиною, в інтерстиціальній тканині різко виражений периваскулярний набряк. Це дає можливість висловити думку, що тільки на підставі показника легеневого коефіцієнта не можна судити про ступінь розвитку гострого токсичного набряку легень.

В ряді випадків збільшення легеневого коефіцієнта може бути зумовлене повнокровністю легень.

Механізм утворення гострого токсичного набряку легень дуже складний і залежить від багатьох факторів. За даними А. В. Тонких (1949), в його виникненні бере участь симпатична нервова система (адреналін у великих дозах викликає смертельний набряк легень).

При отруєнні організму тварин (в нашому випадку введення NH_4Cl) збуджується симпатична нервова система, а це приводить до підвищення секреторної діяльності гіпофіза, збільшеного виходу його гормонів, які беруть участь у розвитку або відверненні патологічних процесів у легенях, в тому числі і набряку. Це ті гормони, які впливають на водно-сольовий обмін (АКТГ і ДОКА) і судинний гормон вазопресин.

Порушення водно-сольового обміну і несприятливий перерозподіл крові між великим і малим колом кровообігу приводять до застою крові в легенях і наступного їх набрякання.

При вивченні гістологічного матеріалу нас цікавило також питання про участь білкової і полісахаридної частини основної речовини сполучної тканини, яка оточує легеневі капіляри, в розвитку набряку легень і в здійсненні впливу на нього гормональних препаратів. Адже, як зазначено вище, проникність капілярів залежить не тільки від стану їх ендотелію, а й від зменшення в'язкості основної речовини внаслідок деполімеризації її мукополісахаридів.

За даними О. І. Смирнової-Замкової і В. Д. Мельниченка (1959), процеси деполімеризації мукополісахаридів основної речовини відбуваються при явищах розрідження аргірофільної речовини.

В наших дослідженнях виявлена така гістологічна картина здобутого нами матеріалу. В нормі у інтактних щурів легеневі альвеоли вільні від ексудату, стінки їх безперервні. Чітко виражена сітка ніжних, тонкопетлистих аргірофільних волокон, що обплітають капіляри альвеолярної стінки розташованих у перегородці альвеол, навколо міжальвеолярних судин і бронхів. ШИК-реакція виявляє чітку, забарвлену в яскраво-рожевий колір мембрану, розташовану в капілярах перегородок, у стінках судин і бронхів.

Введення щурам NH_4Cl в зазначених дозах призводить до розвитку набряку легень, який займає більшу частину альвеол. Альвеоли заповнені ексудатом, подекуди з домішкою еритроцитів.

Стінки альвеол потовщені, капіляри різко розширені, заповнені

кров'ю. В частині альвеол стінки розірвані. Відзначається посилена лімфоцитарна інфільтрація стінок альвеол, дрібних бронхів і інтерстиціальної тканини, спостерігається різкий периваскулярний набряк.

В ділянках розвитку набряку легень ШИК-реакція значно ослаблена. В рожевий колір забарвлений ексудат, стінки ж альвеол і судин розпушені, блідо-рожевого кольору, нечітко виражені. Сріблення за

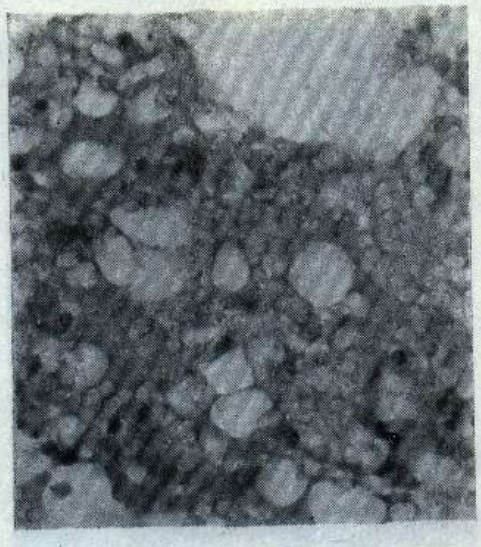

Рис. 1. Щур № 19. Набряк легень, викликаний введенням хлористого амонію.

Мікрофото. Гематоксилін-еозин. Збільшення 600.

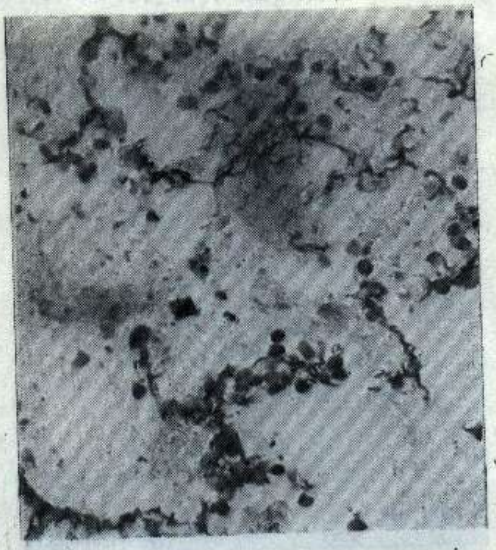

Рис. 2. Щур № 19. Зменшення кількості аргірофільних волокон у набряклій легені.

Мікрофото. Пофарбування за Снєсаревим. Збільшення 600.

Снєсаревим виявляє різке зменшення кількості аргірофільних волокон. В ділянках набряку в стінках альвеол визначаються гомогенні сірі муфти й обривки тонких волокнинок, що обплітають капіляри альвеол. Місцями аргірофільні волокна повністю відсутні. В ділянках легень, де набряк не виражений, аргірофільних волокон більше і вони товстіші.

Введення АКТГ в чотирьох випадках з десяти привело до відвернення розвитку набряку легень. В цих випадках переважає гіперемія органу. Невелика частина альвеол містить ексудат з домішкою еритроцитів. Більшість же альвеол вільна від ексудату. Периваскулярні набряки відсутні. В інших шести випадках набряк виражений то більш, то менш інтенсивно. Зменшення вираженості набряку легень, яке ми спостерігали в ряді випадків при попередньому введенні АКТГ, супроводжувалось характерними змінами білкової і мукополісахаридної частини основної речовини легень.

Поряд із зменшенням кількості аргірофільних волокон в ділянках набряку спостерігалось їх збільшення і потовщення у вільних від набряку ділянках. Тут волокна чітко імпрегновані, розташовуються густо, у вигляді сітки, що обплітає стінки легеневих капілярів, альвеол і судин інтерстиціальної тканини. ШИК-реакція, яка виявляє мукополісахариди основної речовини, ослаблена. У випадках, коли введення АКТГ сприяло відверненню набряку, спостерігалось більш чітке забарвлення мембран. ШИК-позитивна речовина рожевого кольору визначається навколо капілярів, в інтерстиціальній тканині, в стінках судин і бронхів.

Введення щурам тільки одного АКТГ, без наступного відтворення набряку легень в усіх випадках привело до збільшення кількості чітко

імпрегнованих аргірофільних волокон. Волокна ці тонкі, гіллясті, анастомозують одне з одним, утворюючи густі сітки в місцях стикання альвеол і в мембранах судин. ШИК-реакція виявляє волокна рожевого кольору, які обплітають капіляри альвеолярної стінки. Спостерігається різка гіперемія органу, потовщення стінок альвеол внаслідок розширення легеневих капілярів. Просвіти альвеол вільні від ексудату, крововиливів; периваскулярних набряків нема.

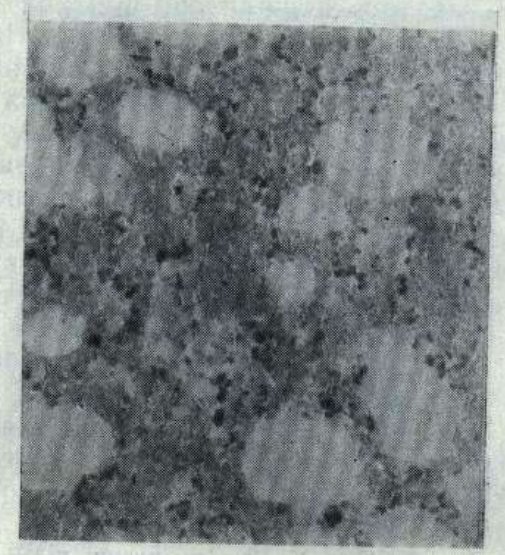

Рис. 3. Щур № 2. Зменшення інтенсивності розвитку набряку легень після попереднього введення АКТГ. Застійна повнокровність.
Мікрофото. Гематоксилін-еозин. Збільшення 600.

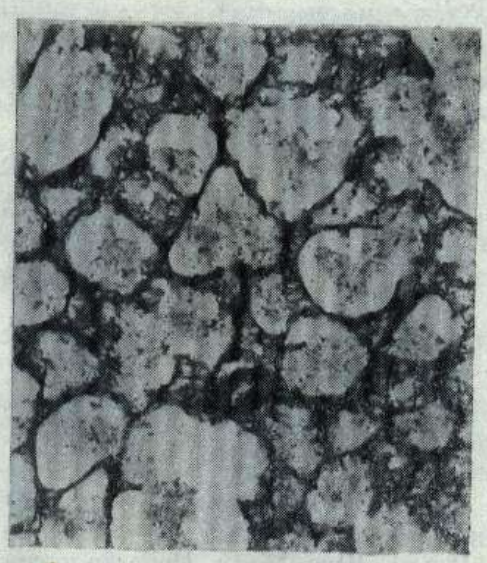

Рис. 4. Щур № 2. Ущільнення аргірофільних волокон після введення АКТГ.
Мікрофото. Пофарбування за Снесаревим. Збільшення 600.

В досліді, коли щурам перед відтворенням набряку легень попередньо вводили ДОКА, який має властивість збільшувати проникність судин, в усіх випадках відзначалось різке посилення набряку легень. Набрякова рідина заповнює майже всі альвеоли в препараті. Різко виражені крововиливи, периваскулярний і перибронхіальний набряк.

ШИК-реакція виявляє блідо забарвлені, розпушені, нечіткі мембрани стінок альвеол, судин і бронхів. Кількість аргірофільних волокон різко зменшена. Зовсім відсутні волокна, які обплітають капіляри альвеол.

Введення щурам тільки одного ДОКА призводить до розвитку різкого повнокров'я легень, появи навколосудинних клітинних інфільтратів. Ознаки набряку відсутні. ШИК-реакція дещо ослаблена. Кількість аргірофільних волокон в ряді випадків значно зменшена. В місцях розташування легеневих капілярів вони важко визначаються, мають вигляд тонких, звивистих обривків волокнинок.

Аналіз одержаного гістологічного матеріалу вказує на те, що основна речовина сполучної тканини, її білкова і полісахаридна частини зазнають значних змін як в процесі розвитку набряку легень, так і в результаті введення гормональних препаратів. Зменшення інтенсивності розвитку набряку легень, яке ми спостерігали при попередньому введенні АКТГ, супроводжувалось вираженим ущільненням основної аргірофільної речовини (утворюється густа сітка чітко імпрегнованих аргірофільних волокон).

Попереднє введення ДОКА, поряд з посиленням набряку легень, в усіх випадках викликало різко виражене розрідження основної аргірофільної речовини, яке проявляється у зменшенні кількості аргірофільних волокон і в цілковитому їх зникненні. Зміни білкової частини основної речовини відповідали змінам, що сталися в її полісахаридній частині, що виявляються ШИК-реакцією. В усіх випадках розвитку різкого набряку легень (введення ДОКА і NH_4Cl), поряд з розріджен-

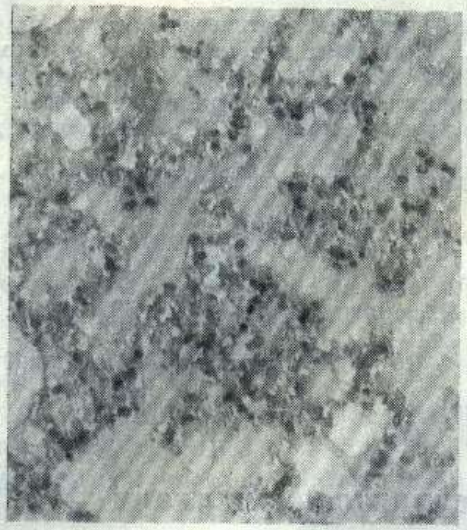

Рис. 5. Щур № 35. Різко виражений набряк легень після попереднього введення ДОКА.

Мікрофото. Гематоксилін-еозин. Збільшення 600.

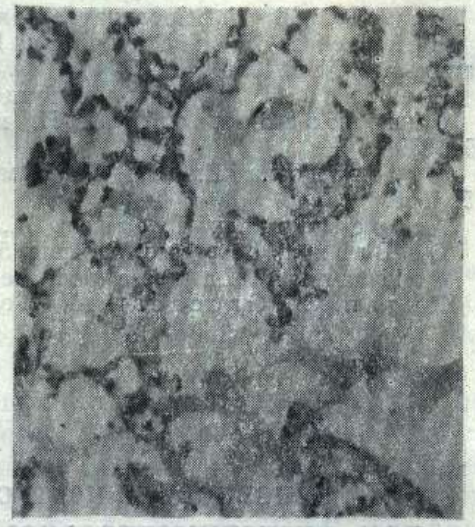

Рис. 6. Щур № 35. Той самий дослід. Зменшення кількості аргірофільних волокон.

Мікрофото. Пофарбування за Снєсаревим. Збільшення 600.

ням аргірофільних волокон, спостерігалося зменшення кількості ШИК-позитивної речовини, розпушування і нечіткість судинних мембран, що свідчить про деполімеризацію полісахаридів основної речовини.

В білково-мукополісахаридному комплексі основної речовини виявляються аналогічні зміни і в дослідах з введенням одних тільки гормональних препаратів, при цьому відзначаються ущільнення аргірофільних волокон при введенні АКТГ і деяке їх розрідження при введенні ДОКА. Найбільш чутливими до дії зазначених факторів виявились мембрани, що оточують капіляри альвеолярної стінки.

Висновки

1. Гострий токсичний набряк легень, спричинений введенням щурам розчину хлористого амонію, морфологічно характеризується розрідженням аргірофільних мембран в ділянках набряку і деполімеризацією мукополісахаридів основної речовини.

2. Зміни легеневого коефіцієнта в ряді випадків не відповідають інтенсивності набряку легень, визначуваного гістологічно. Тому тільки один легеневий коефіцієнт не може служити критерієм розвитку гострого токсичного набряку легень.

3. Попереднє введення АКТГ в ряді випадків призводить до чітко вираженого ущільнення аргірофільних мембран, яке поєднується з позитивною ШИК-реакцією.

4. Дезоксикортикостерон-ацетат (ДОКА) справляє протилежну дію, викликаючи значне розрідження аргірофільних волокон, яке поєд-

нується з різкою деполімеризацією мукополісахаридів основної речовини і тим самим посилюючи розвиток набряку легень в усіх випадках.

5. Зміни основної речовини легень у щурів під впливом введення тільки гормональних препаратів (АКТГ, ДОКА) аналогічні попереднім, але при введенні ДОКА виражені менш інтенсивно.

ЛІТЕРАТУРА

Елисеев В. Г., Соединительная ткань. Гистофизиологический очерк, М., 1961.
Лейтес С. М. и Смирнов Н. П., Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, т. 2, № 5, 1956.
Смирнов Н. П., Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, т. 2, № 1, 1956.
Смирнова-Замкова А. И. и Мельниченко В. Д., Врачебное дело, № 6, 1959.
Строганова Е. В., Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, т. 2, № 5, 1956.
Asboe-Hansen, Iversen A., Acta endocrin., 8, 90, 1951.
De Brüx J., La presse Medicale, 59, 31, 1951.
Policard A., La presse Medicale, 62, 16, 1954.
Ragan C., Grocaest A., Boots R., Amer. J. Med., 7, 1949, p. 741.

Надійшла до редакції
16.V 1962 р.

Основное вещество соединительной ткани при экспериментальном токсическом отеке легких и предварительном введении гормональных препаратов

Е. Д. Генис

Лаборатория морфологии нервной системы Института физиологии им. А. А. Богомольца Академии наук УССР, Киев

Резюме

В опыте с экспериментальным токсическим отеком легких у крыс изучалось состояние основного вещества соединительной ткани, его белково-мукополисахаридных структур под влиянием введения гормональных препаратов.

Острый токсический отек легкого, вызванный внутрибрюшинным введением раствора хлористого аммония, наряду с выраженной эксудативной реакцией, наличием кровоизлияний и периваскулярного отека, характеризуется разжижением аргирофильных мембран и деполимеризацией мукополисахаридов.

Указанные изменения как белкового, так и полисахаридного компонентов основного вещества усиливались после предварительного введения препарата гормона коры надпочечников — дезоксикортикостеронацетата (ДОКА) и в ряде случаев значительно уменьшались при предварительном введении адренокортикотропного гормона (АКТГ).

Полученные данные указывают на то, что гормональный фактор играет большую роль в регуляции функционального состояния неклеточных структур соединительной ткани.