

Значення досліджень українських вчених в розвитку проблеми запалення

Д. О. Альперн

Кафедра патофізіології Харківського медичного інституту

Майже до останнього часу в ученні про запалення фігурували три основних напрямки: морфологічний, біологічний і фізико-хімічний. Перший склався на базі клітинної патології і відзначається переважно описовим характером. З морфологічної точки зору запалення являє собою комплекс місцевих змін: альтерації, судинно-ексудативних і проліферативних явищ, які виникають переважно в сполучній тканині і характеризуються процесами клітинного розпаду, протеолізу, виділення, всмоктування і новоутворення клітин. Ці явища лежать в основі загальновідомих клінічних симптомів запалення.

У протипагу механістичним концепціям клітинної і судинної теорій, які вбачали у запаленні лише суму тканинних і судинних змін, на початку нашого століття виникла біологічна теорія І. І. Мечникова [23], яка вперше визначила запалення як захисно-фізіологічну реакцію, вироблену в процесі еволюції і пристосування організму до зовнішнього середовища. В центр запальної реакції були поставлені фагоцитоз і парентеральне травлення. В свій час такий погляд зустрів ряд заперечень від зарубіжних і частини вітчизняних вчених [12].

Хоч фагоцитоз і не вичерпує запалення в цілому, все ж біологічна теорія розкрила важливу роль реактивності організму в його боротьбі із запальним агентом. Основна ідея І. І. Мечникова про запалення як захисно-фізіологічну реакцію була прийнята як зарубіжними вченими (Рессле, Ашоф), так і вітчизняними дослідниками [13, 29].

За О. О. Богомольцем [6], запалення являє собою місцеву захисну реакцію мезодермальних елементів ділянки тканини на вплив агента, який спочатку викликає в ній регресивні, а потім прогресивні явища. Принцип реактивності і захисту виразно фігурує і в більш нових працях радянських дослідників [14].

Визнання запалення як реакції захисту і пристосування останнім часом дістало найбільш широке визначення саме у нас завдяки методологічно правильному, марксистсько-ленінському аналізу поняття біологічного захисту як одного з найважливіших явищ у боротьбі організму із зовнішніми, переважно інфекційними шкідливостями, що складалось в процесі еволюції та адаптації організму до навколишнього середовища.

Зміни обміну речовин і фізико-хімічні порушення при запаленні

В двадцятих роках виникла фізико-хімічна теорія запалення, представники якої прагнули пояснити виникнення запальних явищ розвитком у тканині ацидозу, гіперіонії і гіперосмії. Ці закономірності послу-

жили
і набу
тозу.

П
шення
них.
ного
зниже
лення
Г

ному
ли, п
печін
них е
ку за
пален

І
ку а
підви
інші
алерг

А
обмін
явив
кисл

го об
запа
проти
вини

рема
ві, ос
ленн

на у
трол
тати
симп

фізи
кін
прич
осер
никі
вже
то в
хімі

утво
ного
хімі

жили для пояснення підвищення судинної проникності, розвитку набряку і набухання сполучної тканини, судинної реакції, еміграції і фагоцитозу.

Питанню про фізико-хімічні зміни при запаленні, викликані порушеннями обміну речовин, були присвячені праці ряду українських вчених. Так, були одержані дані про підвищення при запаленні анаеробного гліколізу та зменшення утворення вуглекислоти [8, 9], про помітне зниження дихального коефіцієнта і нагромадження в осередку запалення недоокислених продуктів обміну [7].

Порушення вуглеводного обміну чітко виражені також при алергічному запаленні. Дослідження Д. О. Альперна і співробітників показали, що на висоті гіперергічного запалення спостерігається збіднення печінки і м'язів глікогеном [2]. Вміст глікогену збільшується у формених елементах крові, зокрема в лейкоцитах, наростаючи в міру розвитку запалення [4, 31]. В період максимального розвитку алергічного запалення в крові підвищується вміст молочної кислоти.

На підставі цих даних можна було зробити висновок, що в осередку алергічного запалення, так само, як і при вульгарному запаленні, підвищені процеси гліколізу і розвивається ацидоз. Про це свідчать і інші явища, які вказували на зниження оксиредукційних процесів при алергічному запаленні.

А. Т. Стецюра з лабораторії Б. О. Татаринова дослідив жировий обмін при запаленні і в крові, яка відтікає з осередку запалення, виявив наростання кількості кетонових тіл і підвищення вмісту жирних кислот [30].

Біохімічні дослідження при запаленні виявили порушення білкового обміну. Ще Мечников визнавав значення посиленого протеолізу при запаленні, зокрема роль протеїназ мікро- і макрофагів. Підвищений протеоліз пов'язаний з посиленням гліколізу, а разом вони пояснюють виникнення ацидозу.

Ацидоз супроводжується порушеннями електролітного обміну. Зокрема, при запаленні підвищується концентрація калію в сироватці крові, особливо при гнійному запаленні. Кров, що відтікає з осередку запалення, містить калію більше, ніж у нормі [32].

Пояснюючи електролітні зрушення при запаленні, слід також мати на увазі зв'язок електролітів з функцією нервової системи. Вміст електролітів в ексудатах запальних пухирців, викликаних у хворих з вегетативними асиметріями, змінюється у відповідності із зміною функції симпатичної нервової системи [5].

Спроба багатьох авторів звести виникнення запалення тільки до фізико-хімічних порушень, як і можна було чекати, виявилась кінець-кінцем неспроможною. Незабаром стало очевидним, що ацидоз є не причиною, а результатом запалення, оскільки він виявляється лише в осередку процесу, який уже сформувався. На думку більшості дослідників, ацидоз відіграє роль в розвитку та поглибленні запалення, яке вже виникло. Що ж до первинного механізму виникнення запалення, то в ньому мають значення фактори, які лежать поза межами фізико-хімічних явищ.

Ендогенні фактори запалення

Під цими факторами розуміють фізіологічно активні речовини, які утворюються в осередку ураження при безпосередньому впливі запального агента (первинна альтерація) або в результаті наступних патохімічних тканинних порушень (вторинна альтерація). За сучасними

даними, основними медіаторами запалення є гістамін, ацетилхолін, серотонін, активні поліпептиди і глобуліни, аденінуклеотиди і деякі інші фактори. З дією медіаторів пов'язане виникнення запальних явищ — судинної реакції, підвищення проникності судин, ексудації, еміграції лейкоцитів і проліферації.

Одні з них відіграють роль на більш ранніх, інші — на пізніших етапах розвитку запалення. Одні з них переважно впливають на кровообіг, інші посилюють еміграцію і фагоцитоз.

Виявлення гістаміну в осередку запалення, судинорозширюючі властивості гістаміну, здатність антигістамінових речовин пригнічувати запалення, роль лібераторів гістаміну в розвитку запалення дають підставу вважати гістамін медіатором запалення, зокрема запальної судинної реакції. Серотонін в малих концентраціях розширює артерії і прекапіляри, посилює судинну проникність. Препарати, які руйнують серотонін, гальмують його вазоактивні властивості, тоді як лібератори серотоніну посилюють судинну проникність.

Значення гістаміну і серотоніну в проникності судин тепер встановлено також електронною мікроскопією, яка показала вплив цих речовин на посилення інтер- і інтраендотеліального транспорту колоїдів з крові в тканину.

Як показали дослідження Д. О. Альперна, на ранньому етапі розвитку запалення вазоактивну роль відіграє також ацетилхолін [1, 1-а]. Він рано виявляється в крові, яка відтікає з осередку запалення, а також в ексудатах і в запаленій тканині. Його було виявлено і при патологічних процесах, що характеризуються участю в них запалення, при трофічних виразках, при виразках, що протягом тривалого часу не загоюються, хімічних опіках.

Відповідно до нагромадження ацетилхоліну спостерігається підвищення активності холінестерази. Проте при тяжких процесах активність холінестерази виявляється зниженою і, за нашими даними, настає так звана гуморальна декомпенсація, яка супроводжується ослабленням захисно-фізіологічної ролі запалення, наприклад, при ранах і виразках, які тривало не загоюються, або при хронічних гнійних процесах. Те саме було підтверджене при асептичному запаленні в зв'язку із сильним ушкодженням тканини. Підвищення вмісту ацетилхоліну і відповідну зміну активності холінестерази неодноразово відзначали при туберкульозному запаленні [11, 24].

Було також досліджено питання про значення в патогенезі запалення активних поліпептидів і білків, виявлених в ексудаті Менкіним. Ці дані показали початок вивченню ролі ендогенних факторів запалення, проте вони викликали багато критичних зауважень, в тому числі ряду радянських вчених. В кінцевому підсумку активність лейкотоксину та інших поліпептидів була значною мірою спростована.

Широке визнання дістали дані про медіаторну роль при запаленні — кінінів, особливо брадикініну, який утворюється при впливі протеолітичного ферменту на цільну сироватку або β_2 -глобулін плазми. З білків активну роль при запаленні приписують β_2 -глобуліну, який підвищує судинну проникність і стимулює еміграцію лейкоцитів.

А втім у різних тварин активні властивості притаманні різним фракціям глобулінів. Активні поліпептиди і глобуліни відіграють роль медіаторів на пізніших стадіях розвитку запалення.

Серед ендогенних факторів запалення слід назвати деривати нуклеїнових кислот або аденилові сполуки. Значення аденінуклеотидів як ендогенних факторів запалення тепер доведено дослідженнями Р. У. Ліпшиц, виконаними на кафедрі патофізіології Харківського мед-

інституту [21]. Вміст аденілових кислот збільшується в крові, яка відтікає з осередку запалення; кількість їх зростає вдвоє, іноді втриє в самій запаленій тканині.

За даними того ж автора, при введенні зовні аденіннуклеотиди посилюють проникність судин, еміграцію лейкоцитів та їх фагоцитарну діяльність. Встановлено також важливий факт сумісної дії АТФ та інших фізіологічно активних речовин як ендогенних факторів запалення. Різні види запалення характеризуються переважаючим значенням тієї чи іншої групи медіаторів. Проте до патогенезу будь-якого запалення причетний весь комплекс цих речовин. Саме в цьому напрямку ми розгортаємо далші дослідження про медіатори запалення.

Нервово-ендокринна система в патогенезі запалення

Крім хімічних регуляторів місцевого походження велике значення в патогенезі запалення мають також нервова та ендокринна системи.

На підставі експериментальних спостережень уже давно зроблено висновок про те, що первинна судинна реакція при запаленні має в своїй основі аксонрефлекс. Великим зрушенням у поглядах на значення нервової системи в патогенезі запалення з'явилися дослідження радянських патологів, згідно з якими функція нервової системи оцінюється не тільки в аспекті її вазомоторних, а й трофічних властивостей. Першим цей погляд висловив І. П. Павлов, який показав значення рефлексорних нейротрофічних процесів у виникненні у собак на шкірі розладів після оперативних втручань у черевній порожнині. Точка зору про значення трофічної функції нервової системи в патогенезі запалення дістала найбільш повного виразу в працях О. Д. Сперанського та його співробітників [29]. В них запалення розглядається як нервово-трофічний процес, патогенез якого залежить від перебудови нервової системи. З позиції нервової трофіки питання про патогенез запалення висвітлюється в працях багатьох українських вчених. В цьому аспекті вивчали наслідки перерізання та ушкодження різних відділів нервової системи і визначали вплив цих втручань на розвиток запалення [1-а, 32].

Перерізання спинного мозку на різних рівнях впливало на інтенсивність і якість запального процесу [20], що, на думку автора, пов'язано з впливом порушеної функції центральної нервової системи на реактивність тканини.

Перерізання спинного мозку і випадіння функції симпатичної іннервації посилюють запальну реакцію, тоді як збудження її викликає сповільнений розвиток процесу [1-а]. Те саме спостерігалось і в розвитку гіперергічного запалення [18]. Експериментально-морфологічні дані показали, що розвиток нейродистрофічного кератиту настає в результаті перерізання трійчастого нерва [17]. Про те саме свідчать дані дослідів з перерізанням блукаючого нерва, яке спричиняє виникнення пневмонії.

Клінічні спостереження підтверджують значення розладів функції нервової системи в розвитку запалення. Так, дослідження, виконані в Українському психоневрологічному інституті [5, 1-а], показали, що при вегетативних асиметриях в зв'язку з центральними ушкодженнями запалення на боці вегетативно-нервового розладу має інший перебіг, ніж на відносно здоровому боці. Значення нервової системи у виникненні трофічних розладів впливає також із спостережень над сирингомієлією і хворобою Рейно.

В значній частині праць С. М. Метальникова [22] було встановлено значення викликаних в експерименті функціональних розладів вищої нервової діяльності в патогенезі запалення. Клінічні спостереження

підтвердили можливість виникнення умовнорефлекторних дерматитів і кропив'янки, а також розвитку запальної реакції на шкірі у людей при гіпнотичному навіянні дотику до тіла розпеченого предмета [25].

Значення нервової системи в патогенезі запалення впливає також з численних спостережень М. М. Сиротиніна і співробітників [27] над виникненням і перебігом запалення у зимосплячих тварин, тобто при сильному загальмуванні центральної нервової системи. Запалення у таких тварин проявляється значно слабкіше, ніж під час неспання. За тими самими даними, розвиток запалення виражений тим слабкіше, чим нижче положення тварин в еволюційному ряді. В основі такої ослабленої реакції лежить зниження реактивності тварин на дію антигену або такої активної речовини, як гістамін. Загалом, чим тварина та її нервова система більш диференційовані, тим виразніше проходить у неї запальна реакція. Так, в ембріональному періоді запальна реакція при інфекціях виражена дуже слабо або зовсім відсутня [Н. В. Колпиков в лабораторії М. М. Сиротиніна — 19]. Вона починає формуватись лише пізніше.

На значення нервової системи в патогенезі запалення вказують також результати дослідження впливу на організм різних речовин, здатних гальмувати або збуджувати функцію нервової системи. Результати цих досліджень показали, що гальмування центральної нервової системи, викликане медикаментозним сном або наркозом, змінює характер запальної реакції. Найбільш сприятливо впливає на перебіг запалення медикаментозний сон, який наближається до природного, тоді як глибокий наркоз різко погіршує перебіг запалення. Тривалий сон, близький до природного, мобілізує можливості розвитку захисного гальмування і тим самим сприяє посиленню захисно-фізіологічних реакцій. Наркотичний же сон, який характеризується глибоким та іррадіючим гальмуванням центральної нервової системи, пригнічує прояв захисного гальмування та ослаблює захисно-фізіологічні реакції [10, 15, 28, 33].

Місцеві анестезуючі та блокуючі речовини пригнічують розвиток запалення в зв'язку з виключенням ними аферентації тканини і функції аферентної ланки. Загалом вплив медикаментозних і наркотичних речовин, незважаючи на нерідко суперечливі результати, підтверджує основний висновок про значення нервового фактора в патогенезі запалення. При цьому порушення рефлекторної нервової системи проявляється не тільки в судинній реакції, а й в регуляції трофіки тканин при запаленні. Дослідження, в яких було встановлено місце нервового фактора в патогенезі запалення, зробили це на широкій і глибокій основі павловського вчення.

В тісному зв'язку з нервовою — перебуває ендокринна регуляція. Участь гормонів гіпофіза і кори надниркових залоз в реакціях організму на дію різноманітних патогенних подразників відома вже давно. Так, О. О. Богомолець [6] спостерігав розвиток гіпертрофії кори надниркових залоз в зв'язку з інфекцією та інтоксикацією. Відомі також дані про протизапальний і протиалергічний вплив різних безбілкових екстрактів гіпофіза [1-а, 2].

За адаптаційною теорією Сельє, під впливом гормонів передньої частки гіпофіза і кори надниркових залоз формується комплекс неспецифічних стереотипних реакцій, зокрема, при впливі на організм запальних агентів. У формуванні адаптаційного синдрому головна роль належить глюко- і мінералокортикоїдам. Глюкокортикоїдна функція кори надниркових залоз регулюється адренокортикотропним гормоном гіпофіза. АКТГ і виділювані під його контролем глюкокортикоїди пригнічують запалення, тобто є протизапальними гормонами, тоді як СТГ

і мінералокортикоїди посилюють запалення, тобто відіграють роль про-запальних гормонів.

Гіпотеза про значення гіпофізарно-наднирникової системи в адаптаційному синдромі і, зокрема, питання про прозапальні і протизапальні гормони були піддані критиці. Визнаючи в основному цінним розкриття ролі гіпофізарно-наднирникової системи в адаптаційному синдромі, ряд вчених і, насамперед, вітчизняних звернули увагу на недооцінку значення нервової системи, зокрема, симпатико-адреналової системи. Вказувалось також на зв'язок функцій гіпофіза з гіпоталамусом. На функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи впливають вищі відділи центральної нервової системи. Крім того, необхідно визнати, що у формуванні адаптаційного синдрому та його впливу на запалення беруть участь не тільки гормони гіпофіза і надниркових залоз, а й інші залози внутрішньої секреції, а також інсулярний апарат. При запаленні поряд з підвищенням кортикотропної функції спостерігається ослаблення продукції тиреотропного і гонадотропного гормонів. Нарешті, відсутня повна підстава для різкого розмежування механізму дії про- і протизапальних гормонів, слабкі ж за інтенсивністю запальні реакції можуть проходити і без будь-яких певних змін в ендокринних залозах.

Незважаючи на численні дані про вплив протизапальних гормонів на проникність судин, еміграцію, фагоцитоз і проліферацію, питання про більш інтимний механізм їх впливу на основні сторони запальної реакції вивчені ще недостатньо. Ряд даних [1-а, 16, 21] вказує на вплив гормонів через ендогенні фактори запалення, такі, як гістамін, ацетилхолін, аденілові сполуки, а також, можливо, завдяки змінам активності холінестерази. В цьому напрямку потрібні додаткові поглиблені дослідження.

Фізіологічні і біохімічні дослідження запалення в динаміці його виникнення необхідні не тільки для пояснення патогенезу запалення, а й для визначення шляхів терапії. Результати вивчення ролі нервової системи при запаленні розкривають нервово-рефлекторні механізми дії багатьох протизапальних засобів.

Визначення ролі ендогенних факторів запалення дозволяє глибше обґрунтувати застосування цілого ряду засобів — таких, як антигістамінні препарати, речовини, що підвищують активність холінестерази, аденіннуклеотиди, які впливають на захисні функції організму, тощо. Вивчення дії гормонів на запальну реакцію розширює і поглиблює відомості про гормональну терапію. Всі ці дані дослідження патофізіології і патохімії запалення відкривають нові перспективи для розуміння механізму дії різних засобів протизапальної терапії, в тому числі антибіотикотерапії.

В свій час І. І. Мечников вказував на тісний зв'язок між запаленням і імунітетом. Вивчення імунних реакцій організму при запаленні і тепер є дуже перспективним.

Радянські і, зокрема, українські дослідники тепер все більше розширюють і поглиблюють вчення про запалення. З позицій сучасної молекулярної біології вчення про запалення збагачується новими важливими відомостями про патогенез цього процесу, який дозволяють перекинути міст між структурними і функціональними явищами, які виникають у тканині під впливом запального агента, а також поза осередком запалення в усьому організмі.

Література

1. Альперн Д. Е.—Химические факторы нервного возбуждения в организме человека, М., 1944, 1; а) Альперн Д. Е.—Воспаление, М., 1959.
2. Альперн Д. Е., Пошелюжная З. Н.—Архив патанатомии и патофизиологии, 1935, 1, 4.
3. Альперн Д. Е., Липшиц Р. У.—Архив патологии, 1966.
4. Альперн Д. Е., Транквилитати Н. Н.—Архив патанатомии и патофизиологии, 1936, 2, 6, 13.
5. Альперн Д. Е., Черников В. В.—Труды ВУПНА, Харьков, 1935, 2.
6. Богомолец А. А.—Патологическая физиология, М., 1930.
7. Боровська В. Д.—Праці каф. патофізіол., Київ, 1938.
8. Бриккер Ф. М., Чарный А. М.—Журн. exper. биол. и мед., 1926, 10—11, 63.
9. Бриккер Ф. М., Супоницкая Ф. М.—Журн. exper. биол. и мед., 1928, 9, 23.
10. Бромберг Э. Д.—Физиол. журн. АН УРСР, 1955, 1—2.
11. Бунина Б. З., Белозоров П. Т.—Проблемы туберкулеза, 1952, 6, 3.
12. Воронин В. В.—Исследования о воспалении, Моногр., М., 1897, 13.
13. Высокович В. К.—Патологическая анатомия, 1911.
14. Давыдовский И. В.—Общая патология человека, М., 1961.
15. Драбкина Р. О., Кучак Е. Ф.—Проблемы туберкулеза, 1952, 6, 36.
16. Єщенко В. Е.—Физиол. журн. АН УРСР, 1963, 9, 3, 396.
17. Зайко Н. Н.—В кн.: Проблемы физиологии Ц. Н. С., М.—Л., 1957, 259.
18. Колпаков Е. В.—В кн.: Аллергия, Изд-во АН УССР, 1938, 204.
19. Колпиков Н. В.—Материалы по изучению инфекции у эмбрионов. Дисс. К., 1939.
20. Лауэр Н. В.—Экспер. медицина, 1935, 11, 78; Мед. журн. АН УРСР, 1939, IX, 1.
21. Липшиц Р. У.—Дисс., 1949; Бюлл. exper. биол. и мед., 1960, 8, 67; в кн.: Роль эндокринных желез в патогенезе различных заболеваний, Харьков, 1960, 51.
22. Метальников С. М.—Журн. exper. биол. и мед., 1927, 7, 18.
23. Мечников И. И.—Лекции по сравнительной теории воспаления, М., 1917.
24. Пешковский Е. В. и Брусникин М. А.—Архив патологии, 1949, 5, 15.
25. Платонов К. И.—Слово как физиол. и лечебный фактор, М., 1957.
26. Подвысоцкий В. В.—Основы общей и exper. патологии, 1905.
27. Сиротинин Н. Н.—«Воспаление». Руководство патол. физиол. (ред. А. А. Богомолец), 1940, 1, 1.
28. Смик М. М.—Физиол. журн. АН УРСР, 1960, 6, 1.
29. Сперанский Д. А.—Элементы построения теории медицины, М., 1935, 30.
30. Стецюра А. Т.—Праці каф. патол. фізіології, К., 1938.
31. Транквилитати Н. Н.—Динамика гликогена в организме при аллергических реакциях. Дисс. Харьков, 1952.
32. Туткевич Л. М.—Zeit. exp. Med., 1927, 54.
33. Чередниченко В. М.—К вопросу о влиянии новокаиновой блокады и некоторых других воздействий на нервную систему при воспалительных реакциях. Дисс. Харьков, 1957.

Значение исследований украинских ученых в развитии проблемы воспаления

Д. Е. Альперн

Кафедра патофизиологии Харьковского медицинского института

Резюме

В статье рассматриваются разные этапы развития учения о воспалении. Показано значение трудов украинских ученых в раскрытии сущности морфологических, биологических и физико-химических явлений, патохимии и нейрогормональной регуляции воспалительного процесса. Намечены перспективы исследования воспаления с позиций молекулярной биологии.