

Проникність судинної системи в цілому та різних судинно-тканинних бар'єрів для альбуміну, міченого J-131

А. Ф. Карчевський, В. Ф. Філатов, І. І. Кулик

Кафедра рентгенології і радіології Харківського медичного інституту

Питання обміну речовин між кров'ю і тканинами досі стоїть в центрі проблем проникності судинно-тканинних бар'єрів, як найбільш актуальне. Це пов'язано з надзвичайною складністю механізмів переходу речовин крізь судинно-тканинні бар'єри до клітин, які поки що остаточно не з'ясовані.

Якщо механізм переходу дрібнодисперсних сполук крізь судинно-тканинні бар'єри вивчений більш докладно, то характер виходу з крові у тканини крупномолекулярних сполук і, особливо, білкових, вимагає уваги дослідників.

В літературі є ряд суперечливих даних щодо переходу білка з судинного русла в тканини.

Є думка про те, що кровоносні капіляри майже непроникні для білка [9, 18], за винятком капілярів печінки і кишечника [11, 16].

В літературі описано, що і в нормальних умовах кровоносні капіляри певною мірою прохідні для білків [5].

Із застосуванням мічених білків створились умови для більш детального вивчення цього питання.

Так Баканська [1] виявила, що у здорових кроликів через 1 год після внутрішнього введення вихід із судин альбуміну, міченого J-131 становить 25% від введенного в кров.

За даними Варена та ін. [19], концентрація білка в лімфі, що відтікає від легень, досить висока (3,66 г% при концентрації в плазмі 5—6 г%).

З допомогою визначення міченого альбуміну в лімфі правого лімфатичного і грудного протоку Ширлі та ін. [17] показали, що капіляри легень і серця значно менш проникні, ніж печінки і кишечника.

Фрідман [8], вводячи мишам внутрішньо альбумін, мічений J-131, визначив різну проникність судинно-тканинних бар'єрів окремих органів. Він встановив, що рівновага активності плазми, печінки і кишечника настає на 45-й хвилині; в м'язі — через 1,5 год; в нирках, селезінці і легенях — через 2 год, у шкірі рівноваги не настає навіть через 12 год.

Дункан та ін. (1958) досліджували вихід альбуміну, міченого J-131, з крові кроликів у шкіру, сухожилля, склеру і рогівку та показали, що в цьому процесі велику роль відіграють дифузія, фільтрація і лімфатичний обмін у тканинах. Автори довели, що вихід альбуміну в тканини кролика відбувається швидше, ніж у людини.

На регіонарну відмінність проникності капілярів окремих органів до макромолекул, зокрема і білкових, вказують дослідження Меерсона та ін. [13], Чілна та ін. [6].

Отже, на підставі короткого літературного огляду можна зробити висновок, що бар'єрні системи різних органів мають селективну проникність для білкових молекул, проте механізм цієї здатності бар'єрів ще не цілком з'ясований.

Між тим, з'ясування особливостей їх фізіологічного стану як у нормі, так і при впливі на окремі ланки можливих механізмів проникності сприятиме розширенню уявлення про цей процес.

Ми вивчали проникність біологічних бар'єрів у нормальних кроликів до білкових сполук, а також досліджували, як змінюється вміст міченого білка в органах після їх перфузії та блокади РЕС.

Досліди проведені на 22 здорових кроликах-самцях вагою 1,5—2,6 кг. Як індикатор проникності використаний альбумін людської сироватки, мічений J-131, який вводять внутрішньо з розрахунку 30 мкС/кг.

Проникність судинної системи в цілому вивчали за зменшенням концентрації міченого альбуміну в крові, на підставі чого обчислювали: 1) константу швидкості видалення за формулою $K=2,3 \frac{\lg x_1 - \lg x_2}{t_1 - t_2}$ і 2) час напіввидалення за формулою $T = \frac{0,693}{K}$ [19].

Про проникність бар'єрних систем органів і тканин судили за визначенням відношення активності 1 г тканини до активності 1 мл плазми через 1 год після введення альбуміну в кровострумін. Тварин вбивали повітряною емболією і для дослідження брали такі органи і тканини (середовища): печінка, нирки, селезінка, надниркові залози, серце, діафрагма, великі півкулі головного мозку, волога передньої камери ока, тонка кишка, кістковий мозок стегна, язик, глотка, мигдалини, стравохід, гортань, трахея, носові раковини, ліквор.

Активність проб крові, плазми, органів (тканин, середовищ) визначали на установці ПС-5М («Волна») сцинтиляційним лічильником у свинцевій камері протягом 100 сек тричі; малоактивні наважки обчислювали протягом 10 хв. Одержані дані оброблені статистично.

Результати досліджень наведені в табл. 1, з якої видно, що мічений альбумін меншає в крові відносно повільно і нерівномірно. Зокрема, привертає увагу висока константа зменшення концентрації індикатора між 5-ю і 15-ю хвилинами. В наступні строки дослідження вихід індикатора з судинного русла уповільнюється. Через 1 год тільки 23,5% індикатора зникає з судинного русла. Тривалість напіввидалення в зв'язку з цим становила 141,5 хв.

Таблиця 1

Процент виходу альбуміну, міченого J-131, з судинного русла, середні значення констант убування концентрації його в крові та часу напіввидалення

Показники	Процент альбуміну в крові через 1 год	K=1 5—15 хв	K=2 5—30 хв	K=3 30—60 хв	K=4 5—60 хв	K=5 середня	Час напіввидалення (в хв)
M	76,5	0,0096	0,0062	0,0045	0,0045	0,0061	141,5
$\sigma \pm$	22,6	0,0026	0,0024	0,0023	0,0011	0,0021	45,29
m ±	5,83	0,00067	0,00061	0,00059	0,00028	0,00053	17,11

Для прикладу наводимо протокол дослідів. Кролик № 9, вага 2600 г. 7. IV 1965 р. внутрішньо введено 78 мкС альбуміну, міченого J-131. Активність крові через 5 хв після введення становила 32 100 імп. за 100 сек, через 15 хв — 28 900 імп., через 30 хв — 27 350 імп., через 60 хв — 24 930 імп. Активність плазми крові через 1 год становила 38 640 імп. Процент концентрації альбуміну в крові через 60 хв щодо концентрації на п'ятій хвилині становив 76,7. Отже, вихід альбуміну з судинного русла становив 22,1%.

Отже, результати даних дослідів свідчать про вихід міченого альбуміну з судинного русла.

Цікаво розглянути, як розподіляється індикатор в досліджуваних органах (табл. 2).

Встановлено, що нагромадження органами індикатора відносно невелике і розподіл нерівномірний. Найбільший процент його спостерігається в нирках, печінці, носовій раковині, піднебінній мигдалині, наймен-

ший — в лікворі, великих півкулях головного мозку, волозі передньої камери ока, тонкій кишці, язика, стравоході, діафрагмі. Проміжне місце належить селезінці, глотці, наднирковим залозам, серцю, гортані, кістковому мозку, стегновій кістці тощо.

Таблиця 2

Грам-процентний вміст альбуміну, міченого J-131, в органах і тканинах (середовищах) кроликів

Показники	Печінка	Нирки	Селезінка	Надниркові залози	Серце	Діафрагма	Мозок	Волога ока	Кишка	Кістковий мозок
<i>M</i>	19,1	26,7	11,2	12,0	12,5	4,7	1,0	1,45	5,7	12,0
$\sigma \pm$	4,89	5,09	3,41	3,10	2,34	1,34	0,48	0,33	1,86	3,15
$m \pm$	1,26	1,31	0,88	0,80	0,60	0,34	0,12	0,08	0,48	0,81

Показники	Язик	Мигдалина	Глотка	Стравохід	Гортань	Трахея	Носові раковини	Слинна залоза	Ліквор
<i>M</i>	3,5	18,0	13,5	3,4	11,2	6,8	19,5	6,0	0,8
$\sigma \pm$	1,43	4,59	4,90	1,25	3,88	2,41	6,13	2,07	0,2
$m \pm$	0,38	1,22	1,31	0,33	1,03	0,64	1,63	0,55	0,03

Таблиця 3

Нагромадження альбуміну в органах після перфузії

Показники	Мигдалина	Слинна залоза	Печінка	Нирки	Носові раковини	Язик
<i>M</i>	17,2	5,2	15,2	20,1	15,9	3,2
$\sigma \pm$	3,0	1,18	2,98	5,25	4,65	0,64
$m \pm$	1,2	0,48	1,2	2,1	1,9	0,2

Нагромадження альбуміну в органах після блокади РЕС трипан блау

Показники	Мигдалина	Слинна залоза	Печінка	Носові раковини	Селезінка	Глотка	Язик	Діафрагма
<i>M</i>	4,4	4,50	5,40	9,10	2,7	4,7	3,9	3,8
$\sigma \pm$	1,26	0,77	2,84	1,88	1,4	0,99	1,09	0,83
$m \pm$	0,5	0,29	1,1	0,7	0,57	0,36	0,44	0,34

Отже, за зменшенням кількості нагромадженого індикатора органи можна розподілити в такому порядку: нирки, печінка, носові раковини, піднебінні мигдалини, глотка, серце, надниркові залози, селезінка, гортань, кістковий мозок, тонка кишка, слинна залоза, діафрагма, язик, волога ока, мозок, ліквор.

Виходячи з цього було висловлено припущення, чи не залежить такий характер розподілу індикатора в тканині від стану кровопостачання органа, а також від функції його ретикулоендотеліальної системи.

Для встановлення можливого значення особливостей кровообігу в регіонарній відмінності проникності бар'єрів для білка ми провели порівняння активності наважок тканини різних за кровонаповненням ор-

ганів до і після перфузії їх розчином Рінгера. Перфузії зазнавали носові раковини, мигдалини, слинна залоза (через а. carotis), печінка, нирки (через відповідні їм артерії) до повного їх знекровлення. Як видно з табл. 2, невелике зменшення вмісту альбуміну після перфузії спостерігалось в тканинах печінки і нирок ($p < 0,05$), тоді як інші органи не мали статистичних відмінностей щодо їх доперфузійної радіоактивності ($p > 0,05$).

Блокада РЕС 1%-ним розчином трипан блау, який вводили семи кроликам внутрівено протягом двох днів до визначення проникності показала, що нагромадження радіоальбуміну органами істотно змінилось, причому в органах з добре розвинутою РЕС альбумін нагромаджувався в меншій кількості (мигдалини, печінка, селезінка, носова раковина, глотка; $p < 0,05$), тоді як у слинній залозі, язика, діафрагмі змін активності не спостерігалось (див. табл. 3; $p > 0,05$).

Обговорення результатів досліджень

Аналізуючи одержані дані, слід гадати, що швидке зменшення індикатора в крові протягом перших 15 хв, видимо, зумовлено як виходом нез'язаного з альбуміном йоду, так і неоднаковим ступенем йодування різних за величиною молекул білка [21].

Чін та ін. [6], вивчаючи одночасно проникність капілярів до макромолекул різної величини (декстран з молекулярною вагою 250 000, альбумін, мічений J-131 з молекулярною вагою 69 000 і декстран С-14 з молекулярною вагою 16 000), показав, що найбільш швидко з'являється в лімфі грудного протоку декстран С-14, потім альбумін J-131 і найповільніше — декстран з молекулярною вагою 250 000.

Отже, виходячи з цього, початкове прискорення виходу з крові індикатора в наших дослідах можна пов'язати з убаванням з крові домішок дрібнодисперсного альбуміну, тоді як основна маса альбуміну убаває з крові за експоненціальною залежністю.

Такий характер убавання індикатора з крові вказує на різний механізм проникності, і якщо убавання дрібнодисперсних сполук пов'язано з процесами дифузії, то у виході крупномолекулярних речовин поряд з цим беруть участь й інші механізми проникності судинної стінки, що забезпечують неоднакове надходження альбуміну в той чи інший орган.

Дійсно, процент нагромадження альбуміну тканинами істотно відрізняється у кількісному відношенні в різних органах. Досить низький вміст індикатора в лікворі, головному мозку і волозі передньої камери ока свідчить про значну стійкість гемато-енцефалічного і гемато-офтальмічного бар'єрів у проникності для білка. Природно, відносно високе щодо інших органів нагромадження альбумінів у печінці, нирках, носовій раковині, селезінці, серці, кістковому мозку можна було поставити в залежність від кровонаповнення. Проте, незважаючи на досить інтенсивне кровопостачання селезінка, серце, кістковий мозок, слинні залози відрізняються меншим нагромадженням індикатора, ніж печінка, нирки, носові раковини. Крім того ряд органів, що не мають такого інтенсивного кровопостачання, містили досить високий процент включення радіоальбуміну (мигдалини, глотка, надниркові залози, гортань).

Досліди з перфузією показали, що кровонаповнення лише незначною мірою впливає на зміну радіоактивності тканини, та й те в найбільш повнокровних органах.

Звідси випливає, що інтенсивність кровопостачання і кровонаповнення не відіграють певної ролі в кількісній відмінності нагромадження органами радіоальбуміну.

До деякої міри регіонарні відмінності нагромадження альбуміну в органах можна пояснити з точки зору теорії «пор». Дослідження, проведені рядом авторів [13, 17, 20], дозволили їм висловити припущення про наявність у капілярах органів «великих» і «малих» пор, причому, в тих органах, де процентне співвідношення «великих пор» вище, ніж «малих», наприклад у печінці, тонкій кишці, там більше нагромаджується альбуміну, тобто крупномолекулярних сполук. Хоч електронна мікроскопія цих «пор» не виявила [4, 7], проте літературні дані знову вказують на їх значення у проникності бар'єрів. Видимо, говорячи про «пори», їх не слід розглядати, як постійно існуючі в стінках капілярів отвори з певним розміром [15], а слід гадати лише про функціональні особливості ендотеліальних клітин утворювати різні за розміром отвори і щілини в процесі життєдіяльності тканин. Можливість утворення таких щілин між ендотеліальними клітинами при запаленні показана Марчезі [13] з допомогою електронної мікроскопії.

Як видно з наших дослідів, здатність бар'єрів пропускати білок більш виражена в органах з добре розвиненою РЕС, яка, безсумнівно, відіграє істотну роль у проникності тканин для крупномолекулярних сполук, сприяючи їх розщепленню і резорбції по лімфатичних судинах, які значно більш проникні для білка, ніж кровоносні [10].

Отже, і в нормальних умовах судинна система проникна для білкових речовин, проте в різних судинно-тканинних бар'єрах її характер має свої особливості, і ці особливості залежать від багатьох факторів, серед яких насамперед, видимо, мають значення стан «пор» кровоносних і лімфатичних капілярів, що зумовлюють надходження альбуміну в той або інший орган та особливості РЕС.

Література

1. Баканская В. В.—В кн.: Матер. по патоген. восп. и патол. сосуд. проницаемости. Душанбе, 1954, 13, 2, 65.
2. Ойвин И. А.—В кн.: Матер. по патоген. восп. и патол. сосуд. проницаемости. Душанбе, 1956, 3, 5.
3. Филатов В. В.—В сб. конфер. молодых ученых, посвящ. 160-летию ХМИ. Реф. докл., Харьков, 1956, 201.
4. Alksne J. F.—Quart., J. Exp. Physiol., 1959, 44, 51, 5.
5. Best C. H., Taylor N. B.—The physiol. basis of Medical Practice. Baltimor, 1950.
6. Ghien S., Sinclair D., Chang C., et al.—Am. J. Physiol., 1964, 207, 513.
7. Chinard F. P., Vosburgh G. J., Enns T.—Am. J. Physiol., 1955, 183, 2, 221.
8. Friedman J. J.—Am. J. Physiol., 1958, 191, 1, 115.
9. Хоблер Ц.—Физико-химические проблемы в хирургии. Пер. с немецк. М., 1935.
10. Joffey J. M., Courtice F. C.—Lymphatic, Lymph and Lymphoid Tissue. 2-nd ed. London, 1956.
11. Kühn H. A., Hildebrand G.—Arch. Exp. Path., 1953, 217, 366.
12. Landis E. M.—In: The acute inflammatory response Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, 116, 3, 747.
13. Marchesi—In: The acute inflammatory response. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, 116, 3, 757.
14. Mayerson H. S., Wolfram C. G., Shirley H. H. et al.—Am. J. Physiol., 1960, 198, 1, 155.
15. Parrenheimer J. K.—Physiol. Rev., 1953, 33, 3, 387—423.
16. Русняк, Фельди, Сабо—Физиол. и патол. лимфообращения. Изд. АН Венгрии, 1957.
17. Shirley H. H., Wolfram C. G., Wasserman H. et al.—Am. J. Physiol., 1957, 90, 2, 189.
18. Starling E. H.—J. Physiol. 1896, 19, 312.
19. Warren S. L., Drinker C. K.—Am. J. Physiol., 1942, 136, 207.
20. Wasserman H., Mayerson H. S.—Цит. за [2].
21. Wormal D. S.—Цит. за [2].

Надійшла до редакції
12.IV 1967 р.