

РЕАКЦІЯ КАПІЛЯРІВ ТА ДРІБНИХ СУДИН НА ВВЕДЕННЯ АНТИКАРДІАЛЬНОЇ ЦИТОТОКСИЧНОЇ СИРОВАТКИ

М. Ф. Сиротіна

*Відділ експериментальної кардіології Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

Відомо, що введення різних органних цитосироваток, поряд зі специфічним впливом на паренхіму органа, проти якого вона спрямована, викликає виражену реакцію сполучнотканинної стромы всього організму, реакцію безпосередньо судинних стінок [3, 5, 12, 15]. Цей вплив пов'язаний не тільки з токсичною дією чужорідного білка або появою в організмі біологічно активних речовин типу гістаміну та кініну [1, 14], але й значною мірою з вмістом в імунних цитотоксичних сироватках антитіл проти судинної стінки [10]. Ці факти зумовлені тим, що при імунізації до складу антигенного комплексу, як правило, входять складові частини судинної стінки [9].

Ці погляди підтверджуються працями Пресмана [16]. Застосовуючи метод мічених антитіл, автор переконливо показав вибірковий вплив ангіоцитотоксичної сироватки на стінки судин та можливість органної специфічності ангіоцитотоксинів [16].

Було відзначено підвищення капілярної проникності після введення сироватки, яка містить антитіла проти судинної стінки [8].

Патогістоморфологічно в уражених судинах спостерігався перикапілярний набряк, наявність екстравазатів та значне накопичення кислих мукополісахаридів.

Питання про вплив цитосироваток на стінку судини, про наявність в органних антисироватках антитіл, які специфічно впливають на стінку дрібних судин, досі не розв'язане, не зовсім зрозумілий механізм руйнівного впливу цитосироваток.

Ми вивчали етап капілярів та дрібних судин серця та інших органів при різних методах введення антикардіальної сироватки.

Методика досліджень

Дослідження проведені на 40 собаках. Антикардіальну сироватку одержували імунізацією кроликів водно-сольовим екстрактом тканини серця собак [6, 7]. Тваринам однієї групи (10 собак) 30—60 мл сироватки вводили внутрішньо, тваринам іншої (30 собак) — від 1—2 мл інфузували з допомогою спеціально сконструйованого зонда безпосередньо в устя лівої низхідної та огинаючої артерії серця без розтину грудної клітки.

У тварин, що загинули або були забиті в різні строки (від кількох хвилин до десяти днів) після введення цитосироватки, що містить антитіла проти тканини серця, проводили гістоморфологічні дослідження тканини серця, легені, селезінки, нирки, скелетного м'яза. У частини собак досліджували проникність капілярних мембран після введення гематоксилін-еозином за Ван Гізоном, імпрегнація сріблом за Футом, визначення кислих та нейтральних мукополісахаридів, альціановий синій-Шифф, визначення кислих мукополісахаридів альціановим синім за Сидменом. Досліджуючи тканину міокарда, застосовували, крім того, Шик-реакцію та реакцію Браше з відповідними ферментативними контролями, виявлення фуксинофільної дегенерації за Сельє. Була застосована реакція Фалька в оригінальній постановці.

Водночас проведені електронномікроскопічні дослідження капілярів серця, скелетного м'яза. Для вивчення ультраструктури тканину фіксували в глутаральдегіді і осмієвій кислоті.

Зрізи одержані на ультрамікротомі ІКВ-8800 та розглянуті на електронному мікроскопі Jem-7a, Tesla BS-513A. Контрастування було проведено ураніл-ацетатом та оптовокислим свинцем. Функціональні дослідження проводились з допомогою синього Еванса [11] та альбуміну, міченого I^{131} [2, 13].

Результати досліджень та їх обговорення

При мікроскопічному дослідженні тканин тварин, що загинули або були забиті в різні строки після внутрішнього введення цитосироватки (30—60 мм), привертала увагу, поряд з дистрофічним ушкодженням



Рис. 1. Ультраструктура капіляра міокарда через 6 год після внутрішнього введення 30 мл антикардіальної сироватки. Базальна мембрана розпушена, набрякла. $\times 48\,000$.

клітин серцевого м'яза, різкі зміни стінок дрібних судин та сполучної тканини в органах. Розширення перикапілярних просторів, наявність екстравазатів, нерідко повна деструкція судинної стінки виявляють в усіх органах, з найбільшою виразністю в міокарді. Ступінь аргірофілії основної субстанції знижувався. При ультраструктурному дослідженні капілярів забитої на протязі першої доби тварин, як правило, виявлялось

зниження електронної щільності базальних мембран. Здебільшого це поєднувалось з розширенням міжендотеліальних просторів, дегенеративними змінами в ядрах та порушенням мембранних структур ендотелію (рис. 1). Введення невеликих доз антикардіальної сироватки (1,2 мл) безпосередньо в систему низхідної або огинаючої артерії серця супроводжувалось дуже ранньою і виразною реакцією капілярів серця. За



Рис. 2. Ультраструктура капіляра міокарда (лівий шлуночок) через 20 хв після внутрікоронарного введення 1 мл антикардіальної сироватки. Зниження електронної щільності базальної мембрани, перикапілярний набряк. $\times 48\,000$.

даними світлової мікроскопії, через 5—15 хв (в період різкого зниження артеріального тиску) не виявлено змін клітин серцевого м'яза. Вміст глікогену та рибонуклеїнової кислоти не змінюється. Окремі волокна міокарда лівого шлуночка вказують на нечітко виражену фуксинофілну дегенерацію за Сельє, в інших відділах серця фуксинофільне переродження зовсім не виявлене. Некробиологічних процесів, за даними реакції Гейденгайна, не встановлено, але в міокарді є чіткі зрушення найдрібніших судин з виразним перикапілярним набряком.

В сполучнотканинній стромі найдрібніших судин інших органів (легені, печінки, селезінки, нирки) відзначені такі ж зміни, проте менш виразні.

Ці факти найбільш чітко виявляються при електронномікроскопічних дослідженнях. Вже через 2—5 хв в ендотеліальному шарі виявляються досить виразні зміни: підвищення електронної щільності деяких клітин, наявність крупних «вакуолей» в цитоплазмі, часткове або повне зруйнування крист мітохондрій, зниження електронної щільності базальних мембран капілярів. Через 10—20 хв інтерцелюлярні простори значно

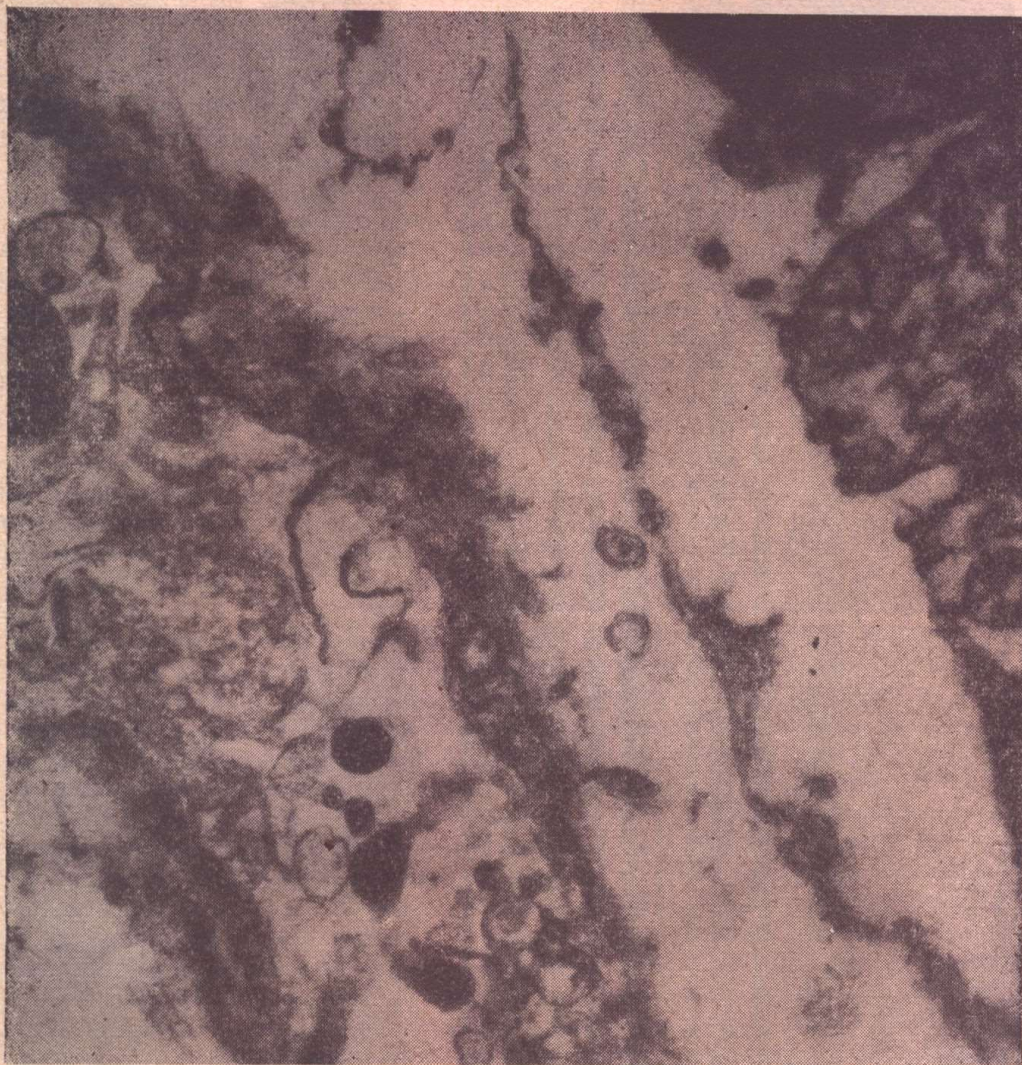


Рис. 3. Електронограма. Гомогенізація цитоплазми та порушення мембранних структур ендотелію стінки капіляра, деструкція саркомера в місарді лівого шлуночка через добу після внутрікоронарного введення 1 мл АКС. $\times 48\,000$.

розширюються, перикапілярний набряк різко виражений, базальних мембран майже нема (рис. 2).

При постановці реакції Фалька вже через кілька хвилин виявлено значне накопичення навколо судин гранул, що люмінують оранжево-рожевим світлом, які, очевидно, зв'язані з накопиченням серотоніну.

Проведені дослідження функціонального стану капілярних мембран в цей період вказували на посилення транспортних процесів через капілярно-сполучнотканинні простори білкових комплексів.

Введені в судинне русло синій Еванса та альбумін, мічений I^{131} , скоріше виводились з крові ($p < 0,05$), спостерігалось переважне накопичення міченого йоду в тканині міокарда ($p < 0,05$). В серці тварин, забитих через кілька днів після внутрікоронарного введення сироватки, виявляли поряд з деструкцією м'язових клітин (рис. 3) виразну гіперплазію

сполучної тканини, а в стінці дрібних судин — кислі мукополісахариди. Виявлено велику кількість активних фібробластів та колагенових волокон. В інших внутрішніх органах також встановлені зміни стінки капілярів.

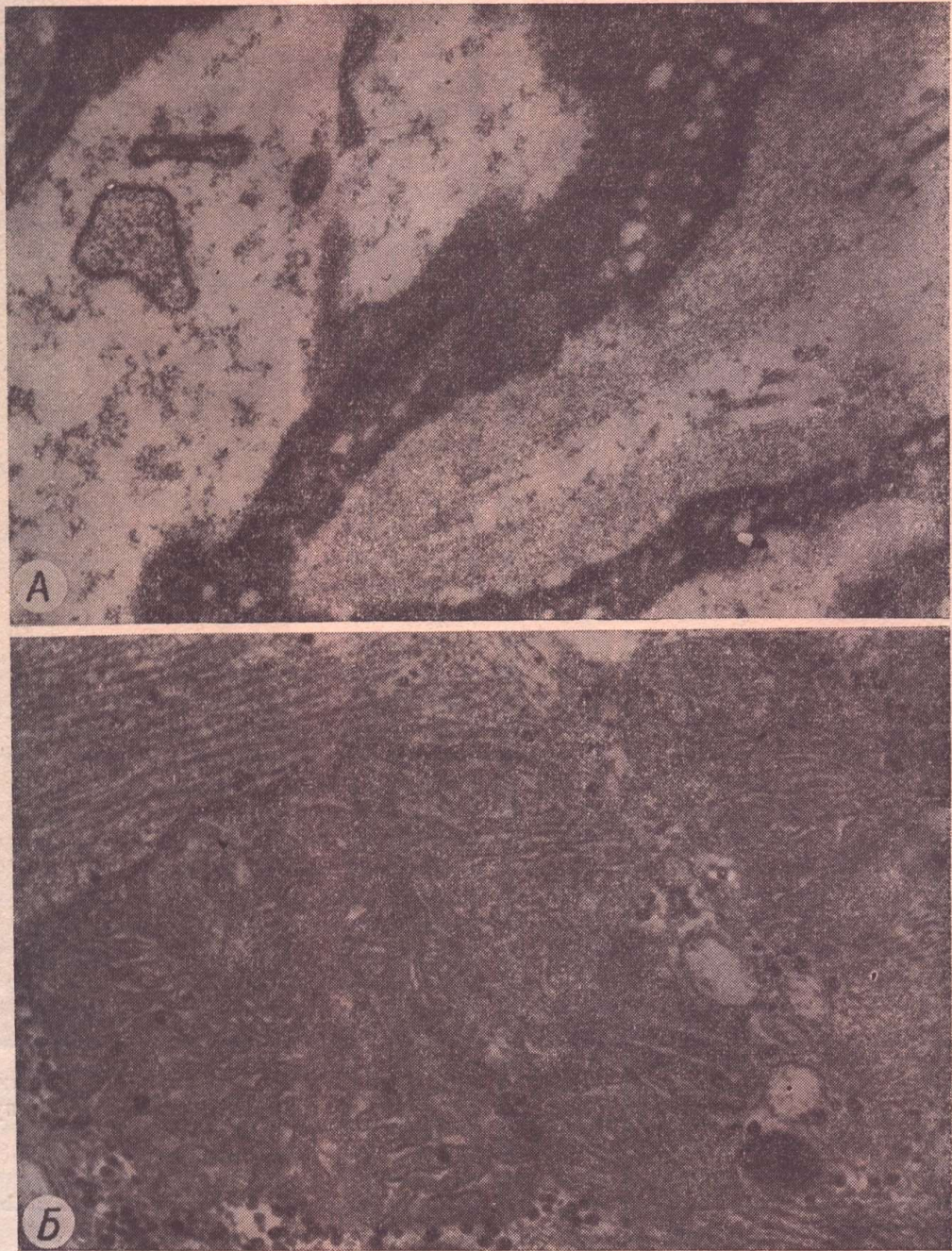


Рис. 4. Ультраструктура капіляра та скоротливого апарата скелетного м'яза (*m. biceps femor.*) через добу після введення 1 мл АКС в *art. circum femor.*
А — зниження електронної щільності, перикапілярний набряк, Б — гіперплазія мітохондріального апарата м'язових клітин. $\times 48\,000$.

При мікроскопічному дослідженні міокарда двох контрольних собак, яким внутрікоронарно вводили нормальну кролячу сироватку, через добу відзначали нечітко виражене розпушення сполучної тканини судинної стінки лівого шлуночка, міжшлуночкової перегородки та верхівки серця; екстравазатів та перикапілярного набряку не було. При електронномік-

роскопічному дослідженні серця цих тварин в окремих ділянках міокарда лівого шлуночка виявлена дезорганізація крист мітохондрій.

В другій серії контрольних досліджень (5 собак) вводили антикардіальну сироватку (1—1,2 мл) в іншу регіонарну ділянку — в *art. circumfl. femor.* Світлооптичними та електронномікроскопічними спостереженнями протягом доби не вдалось відзначити ушкодження клітинних елементів скелетного м'яза *m. biceps femor* (рис. 4). Спостерігалась помітна реакція сполучнотканинної стромы з значним зниженням імпрегнаційних властивостей основної субстанції (рис. 4) та волокнистих структур судинної стінки з перикапілярним набряком, деструкцією ендотелію капілярів.

Активна реакція сполучнотканинних структур стінки дрібних судин і ендотелію на введення антикардіальної сироватки в різні регіонарні ділянки, на відміну від інфузії лише гетерогенної сироватки, дає підставу вважати, що зміни стінок капілярних мембран можуть бути віднесені на рахунок цитотоксичної дії сироватки. Беручи до уваги, що для одержання антигенів використали цільну тканину міокарда, багату на капіляри, то, звичайно, в одержаній АКС містились антитіла проти стінки найдрібніших судин.

Крім того, результати проведених досліджень вказували на посилення транспортних процесів через капілярні мембрани, що має певне значення в патогенезі шоку та наступних гемодинамічних розладах.

Вибіркова ушкоджуюча дія АКС на судини серця пов'язана, на наш погляд, перш за все з присутністю в цитосироватці антитіл, найбільш специфічних для капілярів цього органа [16]. Можна припустити, що введені з цитосироваткою інші види імунних глобулінів, маючи проникну властивість, можуть вибірково впливати на судини органа, проти якого вони вироблені. Необхідно враховувати дію на судинну стінку біологічно активних речовин, що утворюються в результаті протікання неспецифічних та імунологічних реакцій [1, 14].

Експерименти з введенням кардіцитотоксичної сироватки свідчили про безсумнівну наявність у застосовуваній сироватці ангіоцитотоксинів. Водночас досліди з введенням цієї сироватки можуть імутовати аутоімунні процеси, що протікають в організмі при наявності ангіоцитотоксинів. Враховуючи надзвичайно високу уразливість та чутливість судин мікроциркуляції на різні впливи, можна припускати значення аутоімунних реакцій при цілому ряді патологічних процесів.

Висновки

1. Антикардіальна цитотоксична сироватка поряд зі специфічним впливом на клітини серцевого м'яза активно впливає на судинну стінку.

2. Електронномікроскопічними дослідженнями капілярів серця встановлено, що одноразове введення цієї сироватки (внутрішнє та внутрікоронарне) згубно впливає на ендотелій, базальні мембрани капілярів та оточуючу сполучну тканину.

Введення антикардіальної сироватки в систему *art. femor.* викликало дистрофічні зміни структурних компонентів найдрібніших судин і не мало помітної згубної дії на м'язові клітини *m. biceps femor.*

4. Проведені дослідження дають підставу припускати наявність в антикардіальній сироватці, поряд з антитілами проти клітин серцевого м'яза, антитіл, що мають цитотоксичну дію на стінку капілярів та найдрібніших судин.

Література

1. Адо А. Д., Ишимова Л. Н.—Патол. физиол. и exper. терап., 1969, 3, 3.
2. Баканская В. В.—В кн.: Матер. по патогенезу воспал. и патол. сосуд. проницаем., Сталинабад, 1954, 2, 56.
3. Барштейн Ю. А.—Цитотоксины в соврем. мед., К., 1967, IV, 31.
4. Богомолец А. А.—В сб.: Труды, посвящ. 50-летию деят. В. В. Воронцова, 1941, 79.
5. Вишнеvский А. В.—Русский врач, 1907, 42.
6. Горев Н. Н., Мельниченко А. В., Сиротина М. Ф., Погорелая Н. Х.—Кардиология, 1973, 12.
7. Горев Н. Н., Повжитков М. И., Король С. А., Зайченко А. П.—Кардиология, 1973, 2, 11.
8. Кишев М. Г.—В сб.: Цитотоксины в соврем. мед., К., 1967, IV.
9. Король С. А.—В сб.: Цитотоксины в соврем. мед., К., 1967, IV.
10. Марчук П. Д., Бережная Н. М., Король С. А.—В сб.: Вопросы геронтол. и гериатр., 1962, 80.
11. Ойвин И. А., Ойвин В. А., Юшина Г. Н.—В сб.: Матер. патогенеза воспал. и патол. белков крови, Душанбе, 1961, 5, 175.
12. Сивре А. В.—Русский врач, 1904, 24.
13. Forker L., Chaikof J., Reinhart W.—Biol. Chem., 1952, 197, 625.
14. Henson P.—The Journ. of Immunol., 1970, 105, 2, 476.
15. Masugi M.—J. of Med. Scien., 1931, V—VI, 90.
16. Pressman D.—Allergology, Oxf.—London—N Y.—Paris. Pergam. press, 1962

Надійшла до редакції
28.VI 1973 р.

RESPONSE OF CAPILLARIES AND SMALL VESSELS TO ADMINISTRATION OF ANTICARDIAL CYTOTOXIC SERUM

M. F. Sirotna

*Department of Circulation Physiology, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

Morphological studies (using the electron-microscopic and histochemical methods) were performed for the dog heart capillaries and other viscera after administration of anticardial serum. Cytotoxic serum is established to have an active effect on the vascular wall besides a specific action on the myocardium cells. The studies conducted give reason to assume the presence in the ACS of the antibodies producing a cytotoxic effect on the wall of capillaries and small vessels, side by side with the antibodies against the myocardium cells.