

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 611.814.3:611-018]:616-001.17-092.4-08

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ГІПОФІЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ ПРИ ТЕРМІЧНІЙ ТРАВМІ



Ковальчук Олександр,
al@nmu.kiev.ua

Ковальчук О.І., Черкасов В.Г., Дзевульська І.В., Титаренко В.М., Маліков О.В.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: опік, аденогіпофіз, надниркова залоза, структурні зміни.

Вступ. Пошкодження шкіри вважається головним патогенетичним чинником, що зумовлює розвиток опікової хвороби [1]. Глибокі опіки характеризуються не лише пошкодженням шкіри, а й викликають тривалі структурно-функціональні зміни внутрішніх органів, розвитку поліорганної недостатності, що об'єднані в нозологічну форму "опікова хвороба" [2].

В формуванні опікового шоку важливу роль відіграє гіпофізарно-адреналова система, що ініціює стресорні реакції організму. Проте на сьогодні недостатньо досліджень присвячених вивченню їх гормональної секреції та ультрамікроскопічних змін в різні періоди опікової хвороби [3, 4].

В клінічних дослідженнях встановлено, що після тяжкої термічної травми розвивається гіперфункція надниркової залози з наростаючою продукцією гідрокортикоїдів, анаболічних гормонів і мінералокортикоїдів, а в період токсемії – пригнічування секреторної функції [5, 6]. Ці зміни в свою чергу контролюються секреторною активністю аденогіпофіза в період опікового шоку за рахунок виділення тропних гормонів [7, 24]. Вірогідно, функціональне виснаження нейроендокринної регуляції залучене до формування синдрому поліорганної недостатності, зокрема розвитку вторинного імунodefіциту і судинної дисфункції. Припускається, що в складному і недостатньо вивченому патогенезі опікового шоку одне з головних місць належить ендогенній інтоксикації та гемоконцентрації на тлі значної плазмовтрати [8, 9]. На сьогодні досліджено морфологічні зміни в багатьох органах, проте динаміка структурних змін гіпофізарно-адреналової системи залишається недостатньо вивченою. В зв'язку із цим ми досліджували структурні зміни

аденогіпофіза і надниркової залози, їх мікроциркуляторного русла при експериментальному термічному опіку.

Матеріали і методи. Експериментальне дослідження морфологічних змін в аденогіпофізі та надниркових залозах при опіковій хворобі (через 1, через 3, через 7, через 14, через 21, через 30 діб) та за умов дії інфузійних колоїдно-гіперосмолярних препаратів дезінтоксикаційної, реологічної, енергетичної, протишокової дії HAES-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом було виконано на 90 щурах-самцях лінії Вістар масою 155-160 грам.

Лактопротеїн з сорбітолом – це інфузійний колоїдно-гіперосмолярний препарат, який містить альбумін (5%), сорбітол (6%), натрію лактат (2,1%), а також електроліти в збалансованих кількостях. Теоретична осмолярність препарату – 1020 мОсм/л. Лактопротеїн з сорбітолом показаний до застосування як засіб корекції кислотно-лужного стану і гіпопротеїнемії, покращення мікроциркуляції, зменшення інтоксикації, покращення гемодинаміки при травматичному, операційному, гемолітичному та опіковому шоку, при опіковій хворобі; в післяопераційному періоді після порожнинних операцій; при гіпопротеїнемії різноманітного походження, хронічних гепатитах, при різних інфекційних захворюваннях [4, 6, 7].

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985) і

положеннями “Правил до клінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)”.

Тварини були розділені на 7 груп: I – інтактні тварини, II, III, IV – шури без термічної травми, яким проводилась окрема інфузія 0,9% розчину NaCl, HAES-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом відповідно у дозі 10 мл/кг; V; VI; VII – тварини з опіком, яким за аналогічною схемою та у такому ж дозовому режимі проводили окреме введення досліджуваних речовин.

Опік (після відповідної премедикації) викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100 °С. Загальна площа опіку у шурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку II ступеня – дермального поверхневого опіку (колишній III А ступінь) та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості.

Досліджувані розчини вводили внутрішньовенно протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг маси тіла. Інфузію проводили у нижню порожнисту вену, для чого виконували її катетеризацію в асептичних умовах через стегнову вену. Катетер, встановлений у стегновій вені, підшивали під шкіру. Його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9% розчину NaCl) після кожного введення речовин. Перше введення розчинів здійснювали через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували щоденно загалом упродовж 7 діб.

Проведені нами попередні дослідження показали (табл. 1), що шури-самці без будь-якої фармакокорекції на фоні опікової травми шкіри гинеули всі на 9-у добу експерименту, а на 7-у добу летальність складала 80%, в зв'язку з чим (враховуючи питання біоетики), практично неможливим було набрати коректну, у кількісному відношенні, групу контролю з чистим опіком шкіри без лікування. Тому задля контролю лікувальної дії гіперосмолярних

розчинів ми спиралися на групу тварин, які на фоні опіку шкіри отримували 0,9 % розчин NaCl.

У групі тварин з опіковою травмою шкіри, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, виявлене (табл. 2) прогресуюче збільшення показника летальності від 5% через 1-у добу до 11% у проміжку від 4-ї до 7-ї доби з наступним поступовим зменшенням величини даного показника до 3% у проміжку від 22-ї до 30-ї доби після опіку шкіри. Загальний показник летальності в групі шурів самців, яким після опіку шкіри вводили 0,9% розчин NaCl склав 43,5%. Окрема лікувальна курсова терапія шурів з опіковою травмою шкіри розчином HAES-LX-5% подібно до такої лактопротеїном з сорбітолом суттєво перешкождала загибелі тварин упродовж усього спостереження.

Через 1, 3, 7, 14, 21 і 30 добу після опіку здійснювали забір фрагментів аденогіпофіза, надниркової залози, тимуса для ультраструктурного та світломікроскопічного дослідження (під тіопенталом натрію в дозі 60 мг/кг). У тварин після декапітації робили розтин порожнини черепа, черевної та грудної порожнини і вирізували за допомогою леза невеликі шматочки органів. Для електронномікроскопічного дослідження фрагменти тканин органів фіксували 2,5% розчином глутарового альдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією у 1% забуференому розчині чотириокису осмію. Зневоднювання проводили у спиртах зростаючої концентрації (70%, 80%, 90%, 100%) та ацетоні. Просочували та заливали у суміш епон-аралдит, згідно загальноприйнятій методиці. Для прицільної орієнтації напівтонкі зрізи забарвлювали толуїдиновим синім, після чого на ультратомі LKB III (Швеція) та Reihart (Австрія) виготовляли ультратонкі зрізи. Контрастування проводили 2% розчином уранілацетату та цитратом свинцю. Препарати досліджували та фотографували під електронним мікроскопом Tescan MiRa 3 LMU (Чехія) та ПЕМ-125К при збільшеннях в 6–70 тисяч. Для світлооптичного дослідження фрагменти тканин після стандартної методики фіксації та заливки в парафін гістологічні

Таблиця 1.

Летальність шурів після опікової травми шкіри без введення будь-яких фармакологічних розчинів

Кількість шурів	Термін спостереження (доба)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
n=10	n=3	n=1	n=2	n=0	n=1	n=0	n=1	n=0	n=2

Таблиця 2.

Вплив фармакотерапії 0,9% розчином NaCl, лактопротеїном-С та HAES-LX-5% на показники летальності шурів з опіковою травмою шкіри

Умови дослід.	Летальність тварин (n, %)					
	Термін спостереження (доба)					
	1	2-3	4-7	8-14	15-21	22-30
Опік + 0,9 % розчин NaCl (n=200)	n=10 (5 %)	n=21 (10,5 %)	n=22 (11 %)	n=17 (8,5 %)*	n=11 (5,5 %)	n=6 (3 %)
Опік + HAES-LX-5 % (n=120)	n=2 (1,7 %)	n=4 (3,3 %)*	n=5 (4,2 %)*	n=4 (3,3 %)#	n=2 (1,7 %)	n=1 (0,8 %)
Опік + лактопротеїн-С (n=120)	n=1 (0,8 %)*	n=4 (3,3 %)*	n=3 (2,5 %)*	n=3 (2,5 %)*	n=1 (0,8 %)*	n=3 (2,5 %)

Примітки:

- * – достовірна різниця відносно контролю (опік + 0,9 % NaCl);
- # – тенденція різниці відносно контролю (опік + 0,9 % NaCl).

зрізи профарбовували методом гематоксилін-пікрофуксін, гематоксилін-еозин. Морфометричне дослідження було проведено із використання мікроскопу Olympus BX51 (Японія). Отримані результати дослідження статистично обробляли з використанням t-критерію Стьюдента.

Експеримент був здійснений на базі Науково-дослідного центру (директор – професор І.В. Гунас) Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова. Електронномікроскопічне дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії (науковий керівник – професор Л.О. Стеченко) Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Результати досліджень. При гістологічному та електронномікроскопічному дослідженні встановлено неспецифічні деструктивні зміни паренхіми та стромальних елементів аденогіпофіза і надниркової залози. В табл. 3 і 4 представлено зміни морфометричних параметрів ендокриноцитів і гемокапілярів досліджуваних нейроендокринних залоз. Описуючи гістологічні порушення встановлено стадійність розвитку системних змін організму після термічної травми: 1-3 доба – мікроциркуляторні розлади і ініціація дистрофічних змін; 7-14 доба – прогресування і стабілізація дистрофічних змін; 21-30 доба – активація відновних процесів та гемодинаміки.

При аналізі змін аденогіпофіза спостерігались різка дилатація та кровонаповнення гемокапілярів вже на першу добу спостереження, однак периваскулярного набряку, діapedезу формених елементів крові та лейкоцитарного інфільтрату не відмічено. Середня площа поперечного перерізу гемокапілярів аденогіпофіза на 1-3 добу після

опіку збільшилась на 60% і 180% порівняно із контролем ($p<0,001$). Загальним проявом ультраструктурних порушень є набряк цистерн ендоплазматичної сітки, набряк матриксу мітохондрій і кристоліз, капіопікноз та редукція органел. Збільшення розмірів мітохондрій на 1 добу пояснюється частковою функціональною гіпертрофією органел, проте головною причиною є набряк матриксу мітохондрій, що різко виражений на 3 добу дослідів і реєструється впродовж всього терміну спостереження. Це, в свою чергу, асоційовано із деструкцією органел вакуолярної системи, результатом чого є різке збільшення атипичних поліморфних везикул в цитоплазмі uszkodжених соматотропів та тиреотропів (рис. 1). Критична вакуолізація цитоплазми клітин аденогіпофіза призвела до їх деструкції і некрозу. Одночасно з цим відмічено апоптично змінені соматотропи. Тиротропи і кортикотропи характеризуються зменшенням кількості секреторних гранул та різкою вакуолізацією органел. Ультраструктура інших хромофільних клітин (гонадотропів, тиреотропів, кортикотропів) та хромофобних клітин також перебуває в дистрофічних процесах.

На 7-21 добу в аденогіпофізі встановлено тромбоз гемокапілярів (рис. 2), просвіт яких збільшився на 90–100% і майже не змінювався до 30 доби спостереження. В порівнянні з попереднім періодом спостереження, в багатьох ендокриноцитах спостерігалось суттєве зменшення кількості та розподілу секреторних гранул. Особливо виражену дегрануляцію відмічено у тиреотропах і кортикотропах. При цьому елімінація дистрофічних ендокриноцитів на 14-30 добу відбувається за рахунок апоптозу і аутофагії.

Таблиця 3.

Зміни просвіту (μm^2) гемокапілярів аденогіпофіза і надниркової залози щурів при опіковій травмі

№	Показник	Контроль	Доби спостереження					
			1	3	7	14	21	30
1	Аденогіпофіз	254,8 ± 39,2	404,1 ± 59,9*	736,5 ± 130,8**,†	530,8 ± 106,5*	492,2 ± 65,8*	589,2 ± 65,1*	519,7 ± 77,2*
2	Кіркова речовина надниркової залози	101,4 ± 8,1	105,9 ± 7,2	121,0 ± 10,1**,†	183,0 ± 24,3**,†	180,3 ± 11,6*	155,2 ± 11,3*	148,3 ± 23,3*
3	Міжкова речовина надниркової залози	128,3 ± 15,1	165,2 ± 19,6*	791,1 ± 159,2**,†	639,5 ± 82,6*	905,1 ± 204,6**,†	1033,1 ± 210,0*	707,7 ± 85,8**,†

Умовні позначення: * – достовірно по відношенню до показників контрольної (інтактної) групи щурів ($p<0,05$); ** – достовірно порівняно із попереднім терміном спостереження ($p<0,05$).

Таблиця 4.

Морфометричні параметри клітин аденогіпофіза і надниркової залози щурів при опіковій травмі

№	Показник	Контроль	Доби спостереження					
			1	3	7	14	21	30
Площа ядер клітин, μm^2								
1	Аденогіпофіз	25,5 ± 2,1	27,3 ± 2,1*	30,2 ± 2,8**,†	35,7 ± 2,5*	34,6 ± 2,8*	34,2 ± 2,1*	33,8 ± 2,6*
2	Кіркова речовина надниркової залози	57,2 ± 1,8	55,4 ± 1,5*	61,2 ± 2,4**,†	68,7 ± 2,5**,†	64,6 ± 1,8*	61,1 ± 2,0*	63,2 ± 2,2*
3	Міжкова речовина надниркової залози	59,3 ± 2,3	67,6 ± 2,4*	79,2 ± 4,1**,†	99,2 ± 3,5**,†	93,8 ± 4,0**,†	98,2 ± 3,8*	80,6 ± 3,8**,†
Площа цит. клітин, μm^2								
1	Аденогіпофіз	115,2 ± 6,2	116,8 ± 7,1*	118,6 ± 7,6*	130,7 ± 6,5*	119,3 ± 4,9*	120,1 ± 6,5*	117,6 ± 6,5*
2	Кіркова речовина надниркової залози	174,2 ± 4,8	165,5 ± 10,3*	217,2 ± 16,7**,†	206,3 ± 9,6*	207,7 ± 10,2*	199,5 ± 9,2*	202,1 ± 11,3*
3	Нейроцит міжкової речовини надниркової залози	249,3 ± 12,6	309,2 ± 19,6*	313,1 ± 21,2*	278,2 ± 15,9**,†	291,3 ± 14,3*	299,1 ± 25,3*	265,2 ± 13,9**,†

Умовні позначення: * – достовірно по відношенню до показників контрольної (інтактної) групи щурів ($p<0,05$); ** – достовірно порівняно із попереднім терміном спостереження ($p<0,05$).

Слід зазначити, що розвиток морфологічних змін в наднирковій залозі щурів після опіку не корелює з секреторною активністю кортикотропів аденогіпофіза і обумовлені регіонарними дисциркуляторними порушеннями. Проведені електронно-мікроскопічні дослідження надниркових залоз тварин після термічної травми шкіри за умов застоювання розчину NaCl через 1 добу після термічної травми встановили, що для структурних компонентів кіркової речовини характерна початкова їх реорганізація, що характеризує реактивні зміни органу на пошкоджуючий фактор. Перш за все спостерігається перебудова кровоносних капілярів. Збільшення просвітів мікросудин супроводжується їх кровонаповненням. Довгастої форми ядра ендотеліоцитів виглядають збільшеними, ядерна оболонка має чіткі контури мембран, утворює поодинокі інвагінації. В каріоплазмі переважає еухроматин, грудки гетерохроматину локалізовані переважно біля каріолеми. Цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів добре фенестровані, а парануклеарно у потовщених ділянках цитоплазми виявляються гіпертрофовані мітохондрії, непротяжні каналця ендоплазматичної сітки та піноцитозні пухирці. Базальна мембрана гемокапілярів нерівномірно потовщена, наявний помірний периваскулярний набряк (рис. 3).

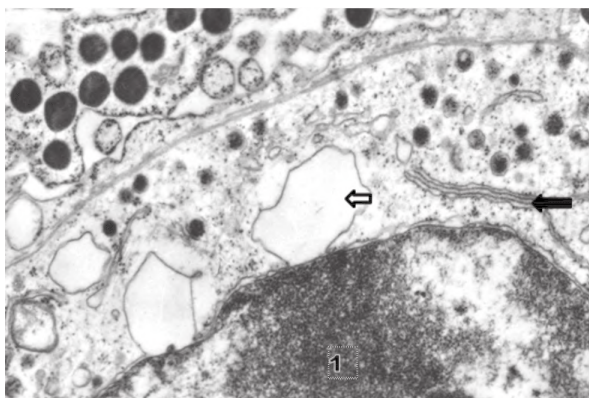


Рис. 1. Дистрофічно змінений тиреотроп аденогіпофіза щура через 7 діб після опіку. Перинуклеарний набряк, редукція органел. Умовні позначення: 1 – ядро; 2 – мітохондрії; 3 – ендоплазматична сітка. Електроннограма. Зб. 52000.

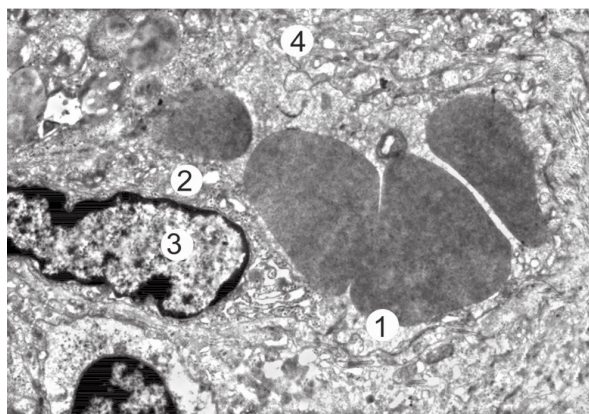


Рис. 3. Субмікроскопічні зміни гемокапіляра клубочкової зони надниркової залози тварини через 1 добу після опікової травми при введенні розчину NaCl. Просвіт гемокапіляра з еритроцитами (1), цитоплазма (2) та ядро (3) ендотеліоцита, базальна мембрана (4). x 8 000.

Ознак перичелюлярного та периваскулярного набряку в кірковій і мозковій речовині надниркових залоз не відмічено. Виявлені ультраструктурні зміни гемокапілярів кіркової речовини надниркових залоз свідчать про зростання трансапілярного обміну як відповідь на стресорний термічний фактор.

В цей термін досліду субмікроскопічно також спостерігаються реактивні зміни адренкортикоцитів клубочкової зони. Їх ядра виглядають збільшеними, зберігають округлу форму, проте контури ядерних мембран стають дещо нерівними та збільшується перинуклеарний простір. В каріоплазмі переважає еухроматин, осміофільні скупчення гетерохроматину відмічаються переважно біля каріолеми. У цитоплазмі виявляються потовщені каналці та пухирці ендоплазматичної сітки, а також цистерни комплексу Гольджі. Частина мітохондрій гіпертрофована, в інших спостерігається пошкодження крист та гомогенізація матриксу. Ліпідних включень небагато, окремі мають збільшені розміри, наявний їх гідроліз (рис. 4). Такий ультраструктурний стан адренкортикоцитів клубочкової зони свідчить про активацію їх функціональної активності у

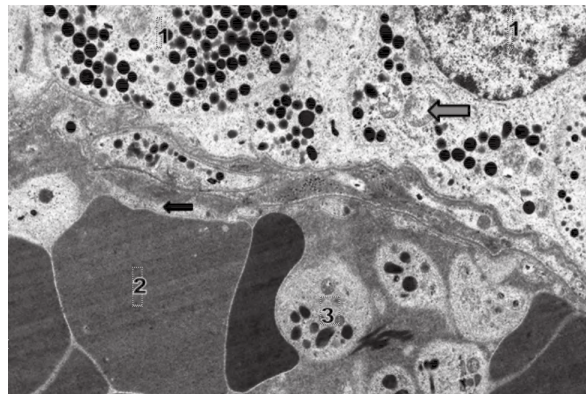


Рис. 2. Тромбоз гемокапіляра аденогіпофіза щура на 21 добу після опіку. Периваскулярні соматотропи без ознак різких патологічних змін, зустрічаються лише окремі органели з ознаками набряку. Умовні позначення: 1 – неушкоджений соматотроп; 2 – еритроцит; 3 – тромбоцит; 4 – набряк органел; 5 – ендотелій. Електроннограма. Зб. 10000.

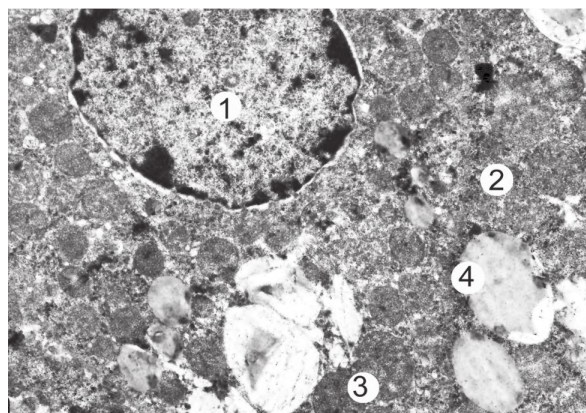


Рис. 4. Ультраструктурний стан ендокриноцита клубочкової зони надниркової залози тварини через 1 добу після опікової травми при введенні 0,9 % розчину NaCl. Ядро (1), цитоплазма (2), гіпертрофована мітохондрія (3), ліпідне включення (4). x 12 000.

відповідь на порушення водносолевого та мінерального обміну після термічної травми. Електронномікроскопічні дослідження адренкортикоцитів пучкової зони показали, що в стадії опікового шоку відбуваються реактивні зміни більшості ендокриноцитів. Встановлена субмікроскопічно реорганізація кортикоцитів пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз характеризує зростання їх функціональної активності у відповідь на термічний фактор, що носить стресорний характер.

На 3 добу після опіку в просвіті гемокапілярах відмічено продукти некрозу клітин, що свідчить про розвиток дистрофічних змін та порушення цілісності гістогематичних бар'єрів в органах. Навколо уражених і стазованих кровонесних судин встановлено набряком та редукцією органел адренкортикоцитів та епінефроцитів. Просвіт гемокапілярів збільшився кіркової речовини на 20%, а синусоїдних венул мозкової речовини – майже на 517% ($p < 0,001$).

В період 7-14 доби спостереження встановлено стабілізацію темпу розвитку деструктивних процесів в наднирковій залозі. Більшість гемокапілярів (збільшення просвіту на 80%) і синусоїдних венул (збільшення просвіту на 607%)

були стазованими з ознаками тромбозу і гемоконцентрації ($p < 0,001$). На тлі розладів регіонарної гемодинаміки відмічено некроз і апоптоз адренкортикоцитів, епінефроцитів і норепінефроцитів мозкової речовини надниркових залоз (рис. 5, 6, 7, 8), що знайшло своє відображення в збільшенні площі ядер і соми клітин (табл. 2).

На 21-30 добу після опіку структурні зміни досягли тотального характеру, деривати некротизованих клітин потрапляють в кровотік крізь структурно ушкоджені гемокапіляри, деякі з них також перебувають в стані ангіонекрозу. Стінка гемокапіляра втрачає цілісність, що підтверджується локальним відшарування ендотелію від базальної мембрани та діapedезом еритроцитів в периваскулярний простір та паренхіму залози. В окремих зонах кіркової речовини встановлено вогнища крововиливу за типом геморагічного просочування. Крововиливи спостерігались головним чином в субгермінативній та рідше в сітчастій зоні кіркової речовини надниркових залоз (рис. 9). При цьому явищ дислокації клітинних утворень структурно-функціональних зон кіркової речовини не відмічено, порушення цілісності капсули залози або проявів лейкоцитарного

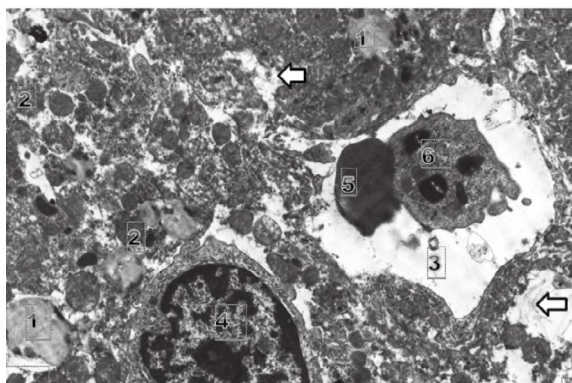


Рис. 5. Набряк периваскулярних ендокриноцитів кіркової речовини надниркової залози щура на 3 добу після опіку. Порушення стінки гемокапіляра, в просвіті реєструються стази формених елементів. Деструкція органел в ендокриноцитах, їх дегрануляція. Умовні позначення: 1 – ліпідні гранули; 2 – мітохондрії; 3 – просвіт гемокапіляра; 4 – ядро ендокриноцита; 5 – еритроцит; 6 – тромбоцит; \blacktriangleleft набряк цитоплазми. Електроннограма. Зб. 8200.

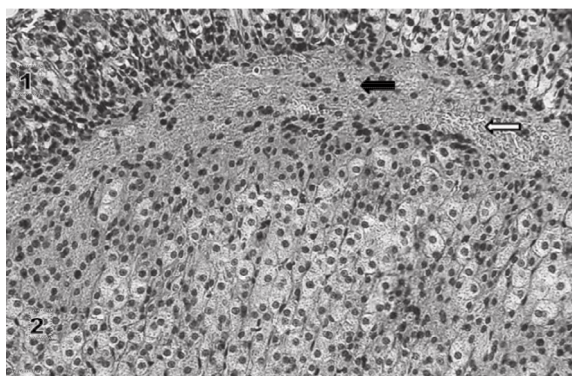


Рис. 7. Надниркова залоза щури на 30 добу після опіку. Сполучнотканинна організація, геморагічне просочування субгермінативної зони, окремі дистрофічні зміни кіркової речовини. Умовні позначення: \blacktriangleleft крововилив; \blacktriangleleft явище сполучнотканинної організації; 1 – клубочкова зона; 2 – пучкова зона. Гематоксилін-пікрофуксин. Об. 10, ок. 20.

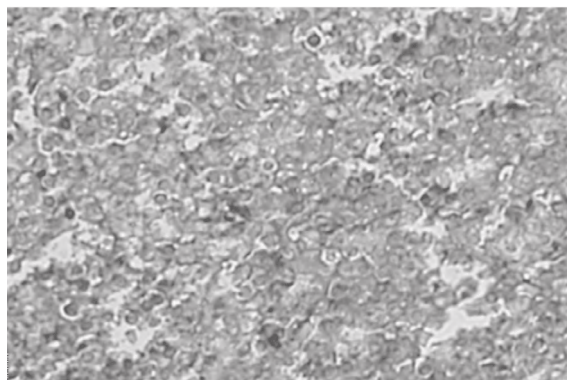


Рис. 6. Надниркова залоза щури на 7 добу після опіку і введення фізіологічного розчину. Порушена гістоархітектоніка і некроз кіркової речовини. Гематоксилін-пікрофуксин. Об. 10, ок. 20.

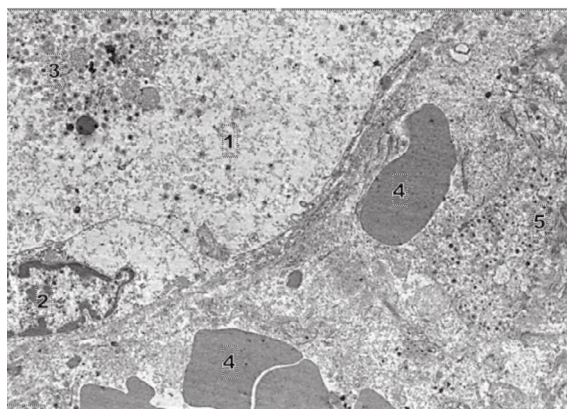


Рис. 8. Зміни мікроциркуляції в мозковій речовині надниркової залози на 21 добу щура після опіку. Дистрофічні зміни ендотелію гемокапіляра, зміни плазми крові, діapedез еритроцитів в хромофільну тканину. Умовні позначення: 1 – просвіт гемокапіляра; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – фрагменти некрозу клітин в плазмі крові; 4 – еритроцити; 5 – епінефроцит. Електроннограма. Зб. 19800.

інфільтрату також не спостерігались. Такі порушення можуть свідчити про вогнищеве ураження цілісності окремих гемокапілярів, саме в період 21-30 доби, що підтверджується відсутністю явища гемолізу. В субгермінативній зоні кіркової речовини надниркової залози також встановлено явище організації, що морфологічно можна охарактеризувати у вигляді збільшення щільності стромальних елементів і адренкортикоцитів залози. Структурна цілісність кіркової речовини відновлюється за рахунок проліферативних процесів. Проте навіть через 30 діб після опіку структурно-функціональні елементи нервової системи в наднирковій залозі не відновлюються. Зокрема, неушкоджені мієлінові та безмієлінові нервові волокна відмічено лише в мозковій речовині контрольної групи щурів (рис. 10). При опіковій травмі встановлено деструктивні зміни, що ультраструктурно реєструються у вигляді дезорганізації осевого циліндра, відшарування і набряку мієлінової оболонки, що очевидно пов'язано із розвитком трофічних порушень.

Висновки. В нашому дослідженні ми аналізували перебіг структурних змін гіпофізарно-адреналової системи при термічній травмі. В патогенезі опікової хвороби виділяють три періоди: опіковий шок (перший тиждень опіку), токсемія (до 21 доби), септикококсемія (до відновлення уражених покривів). Як свідчать отримані нами результати, експериментальна модель опікової травми також характеризується стадійним перебігом. Перші сім діб характеризуються прогресуванням дисциркуляторних змін і відповідних дистрофічних порушень, що, починаючи з 14 доби, стабілізуються і на 30 добу переходять до відновних процесів [9]. Гістологічні і ультраструктурні методи обмежені дослідженням структурних змін в органах і опосередковано свідчать про секреторну активність аденгіпофіза і надниркової залози. Однак нами встановлено різку дегрануляцію соматотропів і кортикотропів аденгіпофіза в гострий період опікової травми, що ймовірно пов'язано із активацією стресової реакції симпатно-адреналової системи (адренергічних нейронів мозкової речовини і адренкортикоцитів) і відновних процесів в термічно уражених тканинах [24]. Проте аналіз ультраструктурних змін надниркової залози свідчить про швидкий розвиток дистрофічних процесів на тлі порушень системної і регіонарної гемодинаміки. Як вже згадувалось вище саме цей патогенетичний чинник лежить в основі структурно-

функціональних порушень досліджуваної нейроендокринної системи.

На сьогоднішній день відомо дві основні причини гемодинамічних порушень при термічних опіках – гемоконцентрація після значної плазмолізати і вазоконстрикція внаслідок різкого виділення катехоламінів. Різка гіперкатехоламінемія спостерігається в стадії опікового шоку і децю знижується по закінченні гострого періоду опікової хвороби, але знову зростає в період септикококсемії [10, 11]. Системні реакції адреналіну, що проявляються у вигляді тахікардії, збільшення систолічного артеріального тиску, збільшення споживання кисню й посиленням теплопродукції [6], супроводжують всі стадії опікової хвороби і пригнічуються лише після загоюванням опікової рани [12]. Негативним наслідком вазоконстрикції є циркуляторна гіпоксія, що викликає дистрофічні зміни в органах, поліорганну недостатність [13]. Таким чином, адаптаційні реакції організму на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової і симпатно-адреналової системи реалізуються як на місцевому, так і системному рівні. В свою чергу АКТГ здійснює потужний вплив на кору надниркових залоз, що продукують альдостерон, кортизол та кортикостерон і впливають на систему регуляції водно-електролітного балансу [5].

Кортизол стимулює процеси глікококсемії, збільшуючи рівень стійкої і тривалої гіперглікемії [14, 15]. В свою чергу больовий синдром і зниження об'єму крові як фактори опікового стресу підвищують секрецію антидіуретичного гормону (АДГ) нейрогіпофізом. Впливаючи на печінку, АДГ стимулює глікогеноліз і глікококсемію, що спричинює негативний азотистий баланс після опіку [16].

Під час довготривалого періоду реконвалесценції при тяжких опіках відомі випадки дисоціації між високим рівнем кортизолу в плазмі і низький рівні АКТГ, що, на думку авторів, свідчить про активацію інших механізмів регуляції кіркової речовини надниркових залоз (зокрема, дії прозапальних цитокінів) [17, 18, 19].

Рівень циркулюючого кортикостерону не тільки визначає формування стресорної реакції при термічному опіку, але і пов'язаний з формуванням імунної реакції [14]. Високий рівень кортикостерону та катехоламінів після опіку негативно впливає на функцію макрофагів і Т-лімфоцитів, як відомо, інгібуючи синтез значної кількості цитокінів, включаючи клас ІІ і TNF [20, 21, 22]. В окремих дослідженнях

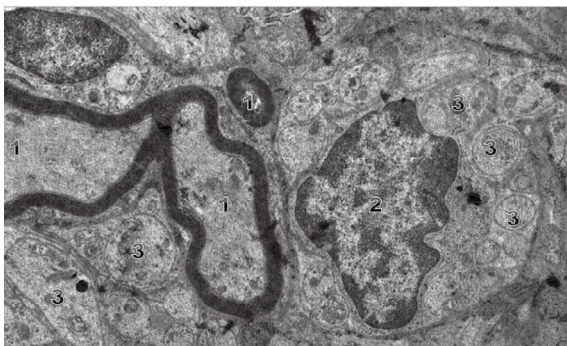


Рис. 9. Неушкоджені мієлінові нервові волокна та нейролемоцити надниркової залози у щурів контрольної групи. Умовні позначення: 1 – мієлінові нервові волокна; 2 – ядро адренкортикоцита; 3 – безмієлінові нервові волокна. Електронограма. Зб. 12000.



Рис. 10. Деструкція осевого циліндра і мієлінової оболонки нервових волокон мозкової речовини надниркових залоз у щурів із опіком. Електронограма. Зб. 36000.

встановлено, що вже на 1 добу після опіку в тимоцитах відбувається збільшення презентування рецепторів до глюкокортикоїдів та розвиток апоптозу клітин тимусу [23]. При цьому втрачається функція розпізнавання антигенів, що є передумовою розвитку вторинного імунodefіциту і сепсису. Зрозуміло, що для відновлення гемодинаміки та зменшення розвитку поліорганної недостатності необхідні подальші спеціальні дослідження з використанням інфузійних фармакологічних засобів, що відновлюють реологічні властивості крові та мікроциркуляцію, а можливо і розробку інноваційного лікарського засобу.

Рецензент: член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор Чайковський Ю.Б.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афонин А.Н. Тяжелая сочетанная травма и её осложнения. Современное состояние проблемы / А.Н. Афонин // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 1(2). – С. 50–53.
2. Григорьева Т. Г. Ожоговая болезнь / Т. Г. Григорьева // Междунар. мед. журн. – 2000. – № 6. – С. 53–60.
3. Neuroendocrine system response modulates oxidative cellular damage in burn patients / X. Q. Xie, Y. Shinozawa, J. Sasaki [et al.] // Tohoku. J. Exp. Med. – 2007. – Vol. 211. – P. 161–169.
4. Phenylephrine tumescence in split-thickness skin graft donor sites in surgery for burn injury – a concentration finding study / R. T. Mitchell, D. Funk, R. Spiwak [et al.] // J. Burn Care Res. – 2011. – Vol. 32. – P. 129–134.
5. Cortisol in severely burned patients: investigations on disturbance of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / P. Fuchs, A. Groger, A. Bozkurt [et al.] // Shock. – 2007. – Vol. 28. – P. 662–667.
6. Expression of secretions of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human hypertrophic scar / S. J. Liu, Y. F. Xie, L. B. Dai [et al.] // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2011. – Vol. 27. – P. 432–435.
7. Li H. M. Clinical study on the postburn change in the hypothalamus-pituitary-adrenal hormones in severely burned patients / H. M. Li, Z. Q. Liang, Z. J. Luo // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2003. – Vol. 19. – P. 169–171.
8. Лецов Д. П. Влияние препарата перфторан на кишечный статус у хворих із тотальними опіками / Д. П. Лецов // Медичні перспективи. – 2000. – С. 5, 24–27.
9. Лавров В. А. Ожоговый шок: патогенез, клиника, лечение. / В. А. Лавров, В. Л. Виноградов // Науч. практ. журн. Ин-та хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. – 2000. – № 2. – С. 1–5.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Ковальчук А.И., Черкасов В.Г., Дзевульська И.В., Титаренко В.Н., Маликов А.В.

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме: на модели экспериментального локального термического ожога исследовали реактивные изменения гипофизарно-адреналовой системы крыс. При ожоге установлены неспецифические деструктивные изменения паренхимы и стромальных элементов аденогипофиза и надпочечников. Нарушения имеют стадийный характер развития органной дисфункции: 1-3 сутки - микроциркуляторные расстройства и инициация дистрофических изменений; 7-14 сутки - прогрессирование и стабилизация дистрофических изменений; 21-30 сутки – активация восстановительных процессов и гемодинамики. В патогенезе ожогового поражения органов ведущее место занимают изменения регионарной гемодинамики. Нарушение микроциркуляции вызывают ишемическое поражение клеток, развитие дистрофических нарушений, а в случае критической гипоксии некроз ткани органов.

Ключевые слова: ожог, аденогипофиз, надпочечник, структурные изменения.

10. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury / M. G. Jeschke, G. G. Gauglitz, G. A. Kulp [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6. – P. e21245.

11. Samuelsson A. S. Implications for burn shock resuscitation of a new in vivo human vascular microdosing technique (microdialysis) for dermal administration of noradrenaline / A. Samuelsson, S. Farnebo, B. Magnusson // Burns. – 2012. – Vol. 38. – P. 975–983.

12. Hall K. L. Enteral nutrition support in burn care: a review of current recommendations as instituted in the Ross Tilley Burn Centre / K. L. Hall, S. Shahrokhi, M. G. Jeschke // Nutrients. – 2002. Vol. 4. – P. 1554–1565.

13. Williams F. N. The hypermetabolic response to burn injury and interventions to modify this response / F. N. Williams, D. N. Herndon, M. G. Jeschke // Clin. Plast. Surg. – 2009. – Vol. 36. – P. 583–596.

14. Serum levels of cortisol, immunoglobulin, and C-reactive protein in burn patients / D. Pileri, A. Accardo-Palumbo, L. D'Amelio [et al.] // Ann. Burns Fire Disasters. – 2009. – Vol. 22. – P. 3–5.

15. Measurement of tissue cortisol levels in patients with severe burns: a preliminary investigation / J. Cohen, R. Deans, A. Dalley [et al.] // Crit. Care. – 2009. – Vol. 13. – P. 189.

16. Effects of thermal injury on the reactivity of the neuroendocrine system / E. F. Barynov, O. E. Bondarenko [et al.] // Fiziol. Zh. – 2002. – Vol. 48. P. 43–46.

17. Schuetz P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness / P. Schuetz, B. Muller // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2006. –Vol. 35. – P. 823–838.

18. Adrenoceptor subtypes in the control of burn-induced plasma extravasation / J. Cassuto, P. Tarnow, L. Yregerd [et al.] // Burns. – 2005. Vol. 31. – P. 123–129.

19. Urinary cortisol and catecholamine excretion after burn injury in children", / W. B. Norbury, D. N. Herndon, L. K. Branski [et al.] // Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 1270–1275.

20. Increased norepinephrine production associated with burn injuries results in CCL2 production and type 2 T cell generation / H. Takahashi, Y. Tsuda, M. Kobayashi [et al.] // Burns. – 2004. – Vol. 30. – P. 317–321.

21. Bone marrow norepinephrine mediates development of functionally different macrophages after thermal injury and sepsis / M. J. Cohen, R. Shankar, J. Stevenson [et al.] // Ann. Surg. – 2004. – Vol. 240. – P. 132–141.

22. Abdel-Hafez N. M. A study of biomarkers, cytokines, and growth factors in children with burn injuries / N. M. Abdel-Hafez, S. Y. Hassan, T. H. El-Metwally // Ann. Burns Fire Disasters. – 2007. – Vol. 20. – P. 89–100.

23. D'Elia M. Regulation of glucocorticoid sensitivity in thymocytes from burn-injured mice. / M. D'Elia, J. Patenaude, J. Bernier // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 296. – P. 97–104.

24. Ковальчук О.І. Стан соматотропних клітин аденогіпофіза щурів при експериментальній опіковій травмі шкіри та його корекції коліноногіперосмолярними розчинами / О.І. Ковальчук // Український медичний альманах. – 2012. – № 2. – С. 132–136.

MORPHOLOGICAL CHANGES OF PITUITARY-ADRENAL SYSTEM OF RATS AFTER THERMAL INJURY

A.I. Kovalchuk, V.G. Cherkasov, I.V.Dzevulska, V.N. Titarenko, A.V. Malikov

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary: on the experimental model of the local thermal burn we investigated reactive changes of the pituitary-adrenal system in rats. In burned rat installed nonspecific destructive changes parenchymal and stromal elements of the adenohipophysis and adrenal glands. Changes characterized three phases of the development of organ dysfunction: 1-3 days - microcirculatory disorders and degenerative changes of initiation; 7-14 day - the progression of degenerative changes and stabilization; 21-30 day – activation of regenerative processes and hemodynamics. In the pathogenesis of burn injury leading place has regional hemodynamic changes. Microcirculation disturbance cause ischemic cell injury, development of dystrophic disorders and in critical hypoxia caused tissue necrosis.

Key words: burn, adenohipophysis, adrenal, structural changes.