

ференцировки мочепоолового синуса и формирование предстательной части мочеиспускательного канала в предплодном периоде развития человека // Труды Крым. мед. ин-та. – 1989. – Т.125. – С. 193-196. 7. Левина С.Е., Великанова К.М. Морфология гоноцита в зародышевой гонаде человека // Архив анат., гистол. и эмбриол. – 1967. – Т.53, вып.10. – С. 49-57. 8. Малишевская В.А., Круцяк В.Н., Бриндак О.И. и др. Пренатальный морфогенез некоторых органов человека // Матер. I Закавказской конф. морфологов. – Тбилиси. – 1975. – С. 143-144. 9. Нарушение полового развития / М.А. Жуковский, Н.Б.Лебедев., Т.В.Семичеева и др.: Под ред. проф. М.А. Жуковского. – М.: Медицина, 1989. – 272 с. 10. Патология полового развития девочек и девушек / Ю.А. Крупко-Большова, А.И. Корнилова, А.С. Егоров и др: Под ред. Ю.А. Крупко-Большовой, А.И. Корниловой; 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Здоров'я, 1990. – 232 с. 11. Шаповалов Ю.Н., Савчук Б.В. Развитие первичной почки у человека // Труды Крым. мед. ин-та. – 1978. – Т. 75. –С. 70-76. 12. Шевченко Е.А. Гемомикроциркуляторное русло яичников человека в пренатальном периоде морфогенеза // Сб. науч. тр. «Развитие сосудов эндокринных органов человека в пренат. периоде онтогенеза» / под ред.И.И.Бобрика. – Киев, 1987. – С. 57-68. 13.Minh H.N., Smadja A. Embryologie du col uterin: EPU pathol col uterin. Paris, mai 1991 // Rev. fr. lab. – 1992. – V. 20, №237. -P.21-24.

MORPHOGENESIS AND FORMATION OF THE TOPOGRAPHY OF THE GENITAL GLANDS AT EARLY STAGES OF PRENATAL ONTOGENESIS

V.M. Krutsiak, F.D.Marchuk, T.V.Khmara, V.F.Marchuk, M.D.Liutyk

Abstract. The peculiarities and regularities of the development and formation of the embryotopography of the genital glands and early stages of intrauterine life have been studied by means of a complex of morphologic methods of investigation. The time and source of the primordium of the genital glands are defined more precisely. Correlative interrelationships of the genital glands with the contiguous organs during the embryonic and at the beginning of the prefetal period of human ontogenesis have been determined.

Key words: genital glands, embryology, embryotopography, human being.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

УДК 612.438:616-007.16

О.Л. Кухарчук, О.В. Кузнецова, Л.О. Філіпова

АКЦИДЕНТАЛЬНА ІНВОЛЮЦІЯ ТИМУСА І СТАН ТКАНИННОГО ПРОТЕОЛІЗУ ТА ФІБРИНОЛІЗУ У ВИЛОЧКОВІЙ ЗАЛОЗІ

Кафедра нормальної фізіології (зав. – д.м.н. О.Л.Кухарчук),
кафедра патологічної фізіології (зав. – проф. В.Ф.Мислицький),
кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб (зав. – проф. О.І.Волошин)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. З метою визначення ролі ксенобіотиків у механізмах першої фази акцидентальної інволюції вилочкової залози проведено вивчення змін тканинного протеолізу і фібринолізу в тимусі за гострої (сулема) та хронічної (хлористий свинець) інтоксикації організму білих щурів важкими металами, а також при введенні суперантигену - ендотоксину грамнегативної мікрофлори (*Salmonella typhimurium*).

Встановлено, що хронічна свинцева інтоксикація призводить до збільшення інтенсивності деградації структурованих високомолекулярних протеїнів з одночасним лізисом низькомолекулярних інтегрованих регуляторних

пептидів. Ендотоксин як суперантиген викликає подібні зміни активності систем необмеженого протеолізу.

Ключові слова: тимус, інволюція, протеоліз, фібриноліз.

Вступ. Тимус належить до центральних органів імунної системи, забезпечуючи диференціювання і дозрівання Т-лімфоцитів. У тимусі існує безперервний симбіоз між лімфоцитами і клітинами мікрооточення, потрібний для повного дозрівання реструктурованого за власними молекулами основного комплексу гістосумісності і толерантного до своїх тканин Т-клітинного ансамблю. Головним фактором розвитку тимоцитів є індукція або захист від програмованої клітинної загибелі - апоптозу, а також негативна та позитивна селекція, що контролюється мікрооточенням. Фактори Т-лімфоцитів захищають епітеліальні клітини тимуса від апоптозу і є додатковим стимулом для їх функціонального дозрівання [11]. Поряд з цим, виличкова залоза може розглядатися як орган ендокринної системи, який продукує тимулін - сироватковий тимусовий фактор [8]. У літературі є чимало повідомлень щодо імунної та ендокринної ролі тимуса, але тимічна патологія розглядається, здебільшого, з позицій спадковості (вроджена аплазія виличкової залози) або констатується факт набутого ураження тимуса (гіперплазія виличкової залози - тимомегалія) з аналізом змін при цьому загальної імунної відповіді.

Разом з тим, в післянатальному періоді тимус може зазнавати акцидентальної інволюції, яка етіологічно пов'язана як з інфекційними агентами, так і з чинниками неінфекційної природи і призводить до атрофії виличкової залози за типом "автотимектомії" з розвитком імунодефіцитного стану у Т-системі імунного захисту [10]. У першій фазі акцидентальної інволюції в субкапсулярній зоні кори тимуса спостерігається проліферація лімфоцитів, у другій - збільшується кількість макрофагів, які секретують цитокіни, що призводить до спустошення кори на тлі набряку, стазів та крововиливів [6]. У літературі відомості щодо змін у тимусі біохімічних механізмів пошкодження клітин при ксенобіотичному навантаженні на організм відсутні.

Мета дослідження. Вивчити зміни тканинного протеолізу і фібринолізу у виличковій залозі під впливом ксенобіотиків антигенного і неантигенного характеру, здатних викликати акцидентальну інволюцію тимуса.

Матеріали і методи дослідження. Експерименти проведено на 45 нелінійних білих щурах обох статей масою від 0,13 до 0,15 кг. Як ксенобіотики неантигенного характеру використовували хлористі сполуки свинцю та ртуті. Сулему вводили одноразово внутрішньошлунково в дозі 5 мг на кг маси тіла. Хлористий свинець вводили per os у вигляді 0,001% розчину по 0,3 мл на кг маси тіла 1 раз на добу впродовж 42 діб, що викликає хронічну свинцеву інтоксикацію з порушенням регуляції агрегатного стану крові. Суперантиген - ендотоксин *Salmonella typhimurium* вводили одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 1 мг на кг маси тіла, що через 24 години призводило до внутрішньосудинної гемокоагуляції з порушенням функціонального стану нирок.

Всіх щурів забивали методом декапітації під легким ефірним наркозом. Тимус одразу після декапітації заморожували у рідкому азоті. Гомогенізацію проводили у скляному гомогенізаторі в охолодженому до 2-4°С боратному буфері (рН 9.0). Визначення тканинного протеолізу і фібринолізу проводили за допомогою азореактивів фірми Simko Ltd (Львів).

Статистична обробка отриманих даних виконана на РС IBM 586 за програмами Excel-7 і Statgrafics (США).

Результати досліджень та їх обговорення. Отримані дані наведено в таблиці. Сумарна фібринолітична активність тканин тимуса за хронічної свинцевої інтоксикації знижувалася на 20,4%, інтенсивність неферментативного фібринолізу достовірно не змінювалася, а ензиматичний лізис фібрину зменшувався в 1,43 рази. Отже, зниження сумарного тканинного фібринолізу в тимусі зумовлено пригніченням ферментативної фібринолітичної активності.

З боку систем необмеженого протеолізу, навпаки, спостерігалася активація: інтенсивність лізису низькомолекулярних білків збільшувалася на 71,8%, а деградація високомолекулярних протеїнів зростала в 1,72 рази. Колагеназна активність тканин тимуса не змінювалася.

Сумарна фібринолітична активність за гострої сулемової інтоксикації також знижувалася в 1,22 рази, але в цьому випадку спостерігалася переважно зменшення (на 20,8%) неферментативного фібринолізу, тоді як ферментативна фібринолітична активність від контрольного рівня вірогідно не відрізнялася.

Інтенсивність лізису азоальбуміну, азоказеїну і азоколу відповідала контрольним даним. Разом з тим, деградація низькомолекулярних білків була на 31,5% нижчою, ніж при хронічній свинцевій інтоксикації. В останньому випадку лізис азоказеїну в 2,28 рази перевищував відповідний показник у щурів із сулемовою інтоксикацією. Колагеназна активність тканин тимуса залишалася без змін.

Введення щурам ендотоксину призводило до зниження сумарної фібринолітичної активності відносно контрольних даних в 1,83 рази. Сумарний фібриноліз в тканинах тимуса був нижче відповідного показника за свинцевої інтоксикації на 31,4% і в 1,50 рази меншим, ніж у щурів, які отримували сулему. Зазначимо, що пригнічення ензиматичного і зменшення неферментативного лізису фібрину відбувалося майже в однаковій мірі.

Зменшення тканинного фібринолізу під впливом ендотоксину супроводжувалося зростанням інтенсивності деградації високо- і низькомолекулярних протеїнів тимуса: лізис азоказеїну відносно контролю підвищувався на 70,4%, а розпад азоальбуміну збільшувався в 1,60 рази. Як і в інших серіях експериментів, змін з боку колагеназної активності тканин вилочкової залози не відбувалося.

Відомо, що при пошкодженні тканин будь-якої етіології з уражених клітин звільняються тканинний активатор плазміногена та інгібітор активатора плазміногена тканинного типу. Від їх співвідношення залежить стан тканинного фібринолізу і, відповідно, мікроциркуляція та фіброзогенез. За хронічної свинцевої інтоксикації зниження сумарного фібринолізу було зумовлено пригніченням ензиматичного лізису фібрину, що вказує на великий масив пошкоджених клітин, бо фібринолітична система знаходиться під потужним інгібіторним контролем, потенціал якого значно перевищує активність активаторів плазміногену [2]. В той же час, гостра інтоксикація сулемою, яка також призводить до зниження сумарної фібринолітичної активності тканин тимуса, супроводжується зменшенням лише неферментативного фібринолізу, що може бути пов'язано з відсутністю адекватної реакції з боку

**Вплив ксенобіотиків на стан тканинного протеолізу і фібринолізу у
вилочковій залозі ($x \pm Sx$)**

Показники, що вивчалися	Контроль n=11	Хлористий свинець n=19 1 група	Сулема n=9 2 група	Ендотоксин n=6 3 група
Сумарний фібриноліз, E ₄₄₀ /г/год	21,87±0,75	17,41±1,23 p<0,01	17,96±1,16 p<0,02	11,95±0,89 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
Неферментативний фібриноліз, E ₄₄₀ /г/год	11,68±0,95	10,29±0,82	9,25±0,47 p<0,05	6,34±0,45 p<0,001 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Ферментативний фібриноліз, E ₄₄₀ /г/год	10,17±0,70	7,12±0,50 p<0,01	8,71±0,92	5,61±0,45 p<0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
Лізис азоальбуміну, E ₄₄₀ /г/год	14,04±0,83	24,12±1,17 p<0,001	16,53±1,44 p ₁ <0,001	22,53±2,33 p<0,01 p ₂ <0,05
Лізис азоказеїну, E ₄₄₀ /г/год	10,64±0,62	20,49±1,51 p<0,001	8,97±0,72 p ₁ <0,001	18,13±1,45 p<0,001 p ₂ <0,001
Лізис азоколу, E ₄₄₀ /г/год	7,39±0,95	6,71±0,43	7,81±0,28	8,41±1,06

Примітка: p - вірогідність різниць показників в порівнянні з контролем;
p₁ - вірогідність різниць показників в порівнянні з даними першої групи щурів;
p₂ - вірогідність різниць показників в порівнянні з даними другої групи щурів;
n - кількість тварин.

лаброцитів або зменшенням пулу вільного гепарину в тучних клітинах. Ендотоксин “поєднує” ефекти впливу на фібриноліз гострої і хронічної інтоксикації важкими металами.

Відомо, що до етіологічних чинників патології вилочкової залози (переважно тимомегалії) відносяться фізичні і хімічні впливи на плід та вірусно-бактеріальні, алергічні, автоалергічні, ендокринні, неврологічні захворювання [5]. У дітей перших 3 років життя нерідко спостерігається синдром транзиторного збільшення вилочкової залози, в основі якого лежить антигенна стимуляція. Він розвивається в перші години або доби після антигенного впливу і характеризується п’ятидесятивідсотковим збільшенням тимуса за рахунок підвищення проліферації Т-лімфоцитів [4]. Інша клінічна ситуація - гіпоплазія тимуса - спостерігається при уремії, коли зменшення маси вилочкової залози супроводжується зниженням секреції тимічних регуляторних факторів [9]. Особливу увагу привертають імунopatологічні стани, при яких автоантитіла спрямовані проти епітеліальних клітин тимуса, адже зміна їх антигенної структури може бути наслідком ксенобіотичного навантаження

як на дитячий організм, так і на дорослу людину [7].

Відомо, що незалежно від етіологічного чинника загальним механізмом клітинного пошкодження (на певних етапах його розвитку) є активація протеолітичних систем лізосом - кислих протеаз, які руйнують білкові структури клітин, особливо за одночасної пероксидації мембранних фосфоліпідів [1].

Однак, за даними наших досліджень, хронічній вплив свинцю на тимоцити призводить до активації нелізосомальних протеолітичних систем, які набувають максимальної активності в лужному і нормальному середовищі. При цьому спостерігається значна інтенсифікація деградації структурованих білків - високомолекулярних протеїнів з одночасним лізисом низькомолекулярних інтегрованих регуляторних пептидів. Це вказує на розвиток програмованої загибелі тимоцитів з порушенням функціональних структур вилочкової залози. Зазначимо, що за гострої сулемової інтоксикації цих змін не відбувається. Разом з тим, ендотоксин як суперантиген викликає подібні хронічній свинцевій інтоксикації зміни активності систем необмеженого протеолізу. Цей факт дає можливість припустити, що в основі акцидентальної інволюції вилочкової залози лежать імунологічні механізми ініціації апоптозу тимоцитів.

Таким чином, тимопатичні впливи важких металів переважають за хронічної дії на організм малих доз цих ксенобіотиків і набувають високого ступеня в ранні строки масивної ендотоксинемії.

Висновки.

1. Хронічна свинцева інтоксикація призводить до активації необмеженого протеолізу за зменшення ферментативного фібринолізу в тканині тимуса.

2. Гостра свинцева інтоксикація не змінює інтенсивності протеолітичної деградації білків у вилочковій залозі, але зменшує неензиматичний лізис фібрину.

3. Ендотоксин *Salmonella typhimurium* знижує інтенсивність тканинного фібринолізу у вилочковій залозі без порушення його структури, що супроводжується зростанням інтенсивності деградації високо- і низькомолекулярних протеїнів тимуса.

Література. 1. *Бережков Н.В.* Апоптоз - управляемая смерть клетки // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1990. - Т.99, № 12. - С.68-76. 2. *Братчик А.М.* Клинические проблемы фибринолиза. - К.: Здоров'я, 1993. - 433 с. 3. *Зайратьянц О.В.* Гиперплазия тимуса: классификация, вопросы пато- и морфогенеза, место в патологии человека // Архив патологии. - 1991. - № 10. - С.3-12. 4. *Кузьменко Л.Г., Зайратьянц О.В.* Гетерогенность и полиморфизм синдрома увеличенной вилочковой железы у детей первых 3 лет жизни // Педиатрия. - 1991. - № 10. - С.16-20. 5. *Матковская Т.В.* К патогенезу тимомегалии у детей // Проблемы эндокринологии. - 1988. - № 2. - С.34-37. 6. *Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшилев П.С. и др.* Болезни вилочковой железы. - М.: Триада-Х, 1998. - 232 с. 7. *Шумилина Е.С., Гриневич Ю.А., Шарова Н.И., Ярилин А.А.* Содержание гормонов тимуса и аутоантител к его эпителиальным клеткам в сыворотке крови больных тимомой и миастенией // Иммунология. - 1995. - № 5. - С.50-52. 8. *Ярилин А.А., Беляков И.М.* Тимус как орган эндокринной системы // Иммунология. - 1996. - № 1. - С.4-9. 9. *Ikemoto S., Kamirusu M., Hayahara N. et al.* Thymus lymphocytes in uraemic rats and the effect of thymosin fraction 5 in vivo // Clin. and Exp. Immunol. - 1992. - V.87, № 2. - P.220-223. 10. *Janosy G., Bofill M., Tredosiewicz L. et al.* Cellular differentiation of lymphoid subpopulations and their microinvirom // The Human Thymus / Ed. H.Muller-Hermellink. - Berlin: Springer Verlag. - 1986. - P.89-127. 11. *Ritter M.A., Boyd R.L.* Development in the thymus: it takes two to tango // Immunol. Today. - 1993. - V.14, № 9. - P.462-469.

ACCIDENTAL INVOLUTION OF THE THYMUS AND THE STATE OF TISSUE PROTEOLYSIS AND FIBRINOLYSIS IN THE THYMUS

O.L.Kukharchuk, O.V.Kuznetsova, L.O.Filipova

Abstract. To define the role of xenobiotics in the mechanisms of the first phase of accidental involution of the thymus a study of changes of tissue proteolysis and fibrinolysis in the thymus was carried out after acute (HgCl_2) and chronic (PbCl_2) intoxication injection of the organism of albino rats by heavy metals and after an the administration of superantigen-endotoxin of gramnegative microflora (*Salmonella typhimurium*).

It was found out that chronic lead intoxication resulted in an increase of the degradation in tensity of high-molecular structurised proteins and simultaneous lysis of low-molecular integrated proteins. Endotoxin, as a superantigen, causes similar changes of the activity of the systems of unlimited proteolysis.

Key words: thymus, involution, proteolysis, fibrinolysis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)
