

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
БУХАРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ИМ.АБУ АЛИ ИБН СИНО**

**ДАВРОНОВ РАХМОН ДАВРОНОВИЧ**

**МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АДАПТИВНЫХ  
ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОРГАНОВ  
СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА ПРИ АНТИГЕННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ**

**МОНОГРАФИЯ**

**Предназначена для широкого круга морфологов, интересующихся  
вопросами функциональной морфологии органов иммунной системы**

**Бухара – 2020**

**Давронов Рахмон, кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой гистологии  
Бухарского медицинского института**

«Морфо – функциональные особенности адаптивных изменений  
центральных и периферических органов системы иммунитета при  
антигеном воздействию »

**Рецензенты: доктор медицинских наук, профессор Ш.Ж.Тешаев  
кандидат медицинских наук, доцент**

**Э.М.Мухторов**

Монография посвящена одной из актуальных проблем современной гистологии - структурно-функциональным изменениям органов иммунитета в динамике антигенного воздействия (экспериментального сольмонеллеза). В работе представлены современные данные об ультраструктуре клеток органов иммунитета и межклеточных взаимоотношениях стромальных и эффекторных клеток иммуногенеза.

Автором с благодарностью будут приняты предложения и пожелания читателей.

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1.1. Современные представления о структуре и функции органов иммунной системы.
- 1.2. Структурно - функциональные особенности реакции органов иммунной системы на антигенные воздействия.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **3.РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

- 3.1. Структурно - функциональные основы реакции клеток костного мозга и крови в динамике экспериментального сальмонеллезного воздействия.
- 3.2 Структурно - функциональные основы реакции вилочковой железы в динамике экспериментального сальмонеллеза.
- 3.3.Структурно - функциональные основы реакции мезентериальных лимфоузлов в динамике экспериментального сальмонеллеза.
- 3.4. Структурно - функциональные основы реакции селезенки в динамике экспериментального сальмонеллезного воздействия.

#### **4.ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

#### **ВЫВОДЫ**

## В В Е Д Е Н И Е

В последние годы в связи интенсивным развитием теоретической и прикладной иммунологии представления о структурных основах иммунитета значительно расширились. Выявлены клеточные и субклеточные основы иммунитета и основные механизмы кооперативных взаимодействий иммунокомпонентных клеток - Т-,В- лимфоцитов и макрофагов (А - клеток),благодаря которым обеспечивается иммунный ответ организма (Р.В. Петров 1976, 1982; В.А.Шахламов,Ю.А.Гайдар,1984; О.П.Рябчиков, З.С. Хлыстова, 1986; К.А.Зуфаров, К.Р. Тухтаев,1987; М.Р.Сапин, 1993; К. Zufarov et al., 1982,К.Р.Тухтаев и др., 1993; А.Ю. Юлдашев,1993).

Морфологическим субстратом иммунной системы являются органы системы иммунитета и содружественные с ними в функциональном отношении структуры - ткани, клетки,биологически активные вещества типа простогландинов, лимфокинов и другие (А.А. Михайлова,1982; М.С.Ломакин, И.Н.Майский,1985).

В настоящее время принято подразделять органы иммунитета на центральные и периферические. К центральным органам иммунитета относятся вилочковая железа (тимус) и костный мозг.К периферическим относятся лимфатические узлы,селезенка, лимфоидные образования пищеварительного и дыхательного трактов и стенки мочевыводящих путей.В центральных органах иммунитета лимфоциты проходят ряд трансформаций, вследствие чего они приобретают функции клеточного и гуморального иммунитета, поступают в периферические органы, образуя в них соответственно тимусзависимые (Т-зависимые), а также тимусы зависимые (бурсазависимые или В-зависимые) структурно- функциональные зоны.

Следовательно,иммунная система, включающая в себе центральные и периферические органы, а также синергически с ними структуры, в единстве и во взаимодействии друг с другом, обеспечивает иммунный гомеостаз организма.

До настоящего времени недостаточно выяснены структурнофункциональные основы реакции органов иммунитета при различных антигенных воздействиях. Имеющиеся в этом плане работы посвящены, главным образом, количественной характеристике того или иного органа данной системы и они выполнены,в

основном, в клеточных взвесах *in vitro* и поэтому не могут отражать сути межклеточных взаимодействий на тканевом, органном и межорганном уровнях (Р.М. Хаитов и др., 1982; Н.В. Медуницын, 1985).

6  
7  
Между тем исследование структурно - функциональных основ адаптивных изменений органов иммунной системы является одним из актуальных проблем современной медицины и биологии в целом. Выбор модели экспериментальной сальмонеллезной инфекции в известной мере определялся необходимостью проведения подобных исследований в связи с актуальностью проблемы сальмонеллез в нашем регионе (Т.К. Мусабаев, 1980, Р.А. Рашидова, 1982; Ф.Х. Азизова и др., 1993).

Все это обусловило актуальность и своевременность исследования динамику адаптивных реакций центральных (вилочковая железа, костный мозг) и периферических (брыжеечные лимфоузлы, селезенка) органов системы иммунитета при антигенном воздействии, в качестве модели которого избран экспериментальный сальмонеллез.

Настоящая работа является результатом комплексного исследования морфо-функциональных особенностей адаптивных реакций центральных и периферических органов системы иммунитета на различные антигенные воздействия, проводимой в течении ряда лет на кафедрах гистологии ТМА, Бухарского мединститута и Проблемной НИ клинико - экспериментальной биофизической лаборатории I -Таш Гос МИ (З.Б. Ботирова, 1983; А.М. Миклиев, 1986; У.Д. Джалалов, 1989).

Целью работы явилось выяснение морфо - функциональных особенностей адаптивных изменений центральных и периферических органов системы иммунитета в динамике экспериментальной сальмонеллезной инфекции.

Сочетанием комплекса методов морфо - функционального анализа определены периоды адаптивных изменений центральных и периферических органов иммунной системы в динамике экспериментального сальмонеллеза. Установлены периоды ранних изменений, выраженных иммуноморфологических перестроек и реконвалесценции, каждый из которых характеризуется определенными качественными и количественными изменениями клеток различных компонентов (компарментов) органов

иммунитета. Эти изменения, вместе взятые, определяют сущность адаптивных реакций центральных и периферических органов системы иммунитета в ответ на сальмонеллезное воздействие. Наиболее яркие показатели получены в периоде выраженных иммуноморфологических перестроек, который характеризуется активацией В - системы иммунитета. В основе этого лежит высокое число клеток плазматического ряда с функциональной напряженностью их субклеточных структур, увеличение числа и функциональной активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов (прежде всего моноцитов и макрофагов) и ретикулярных клеток.

Полученные данные о структурно - функциональных особенностях центральных и периферических органов иммунной системы дополняют и углубляют имеющиеся представления об их гистофизиологии. Данные о клеточных и субклеточных механизмах адаптивных изменений органов иммунитета позволяют уточнить ряд вопросов патогенеза сальмонеллезных инфекций и могут быть использованы при разработке патогенетических методов лечения.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современные представления о структуре и функции органов иммунной системы

К органам иммунной системы по современным представлениям относятся костный мозг, тимус (вилочковая железа), селезенка, лимфатические узлы и лимфоидные образования пищеварительного, дыхательного трактов и мочевыводящих путей (Ю.И.Афанасьев и др,1984, К.А.Зуфаров, К.Р.Тухтаев, 1987,К.А.Зуфаров,1991). Они образуют единую систему посредством крови и лимфы.

В настоящее время различают центральные и периферические органы кроветворения и иммунитета.

К центральным органам иммунной системы человека относятся красный костный мозг и тимус. Красный костный мозг является универсальным кроветворным органом и в нем образуются предшественники В - лимфоцитов. Последние, мигрируя в тимус превращаются в Т - лимфоциты. В центральных органах осуществляется антигенезависимая дифференцировка лимфоцитов (В.Л. Чертков, А.Н. Фриденштейн, 1977).

В периферических органах иммунной системы (селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные образования пищеварительного, дыхательного трактов и мочевыводящих путей) завершают свою дифференцировку приносимые сюда из центральных органов иммунитета предшественники Т- и В - лимфоцитов.Этот процесс происходит под влиянием антигенов и образующиеся в конечном итоге эффекторные клетки осуществляют иммунологический надзор.

Все компоненты иммунной системы функционируют содружественно, в тесной взаимосвязи между собой. Единство структуры и функции системы иммунитета определяется как внутрисистемными связями,так и нейроэндокринными механизмами регуляции.

## **КОСТНЫЙ МОЗГ - ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ОРГАН КРОВЕТВОРЕНИЯ И ИММУНОГЕНЕЗА**

Красный костный мозг взрослого человека в нормальных физиологических условиях содержит стволовых кроветворных клеток. В кроветворной ткани костного мозга осуществляется дифференцировка всех ростков гемопоэза (К.А.Зуфаров и др. 1979; Г.И.Козинец Л.Н.Гольдберг,1982; и др ).Красный костный мозг как полноценный орган кроветворения впервые формируется у амфибий ,однако кроветворение в нем активизируется в весенне — летний периоды жизни (Н.Г.Хрущов ,1986 ; Д.Х.Хамидов и др. 1986 г). У рептилий и птиц также универсальным кроветворным органом является красный костный мозг (К.Н.Нишанбаев , 1981).

Костный мозг практически всех представителей позвоночных построен одинаково. Строму его составляет ретикулярная ткань. Кроветворная ткань красного костного мозга представляет собой неоднородной популяцией клеток, где встречаются как недифференцированные, так и зрелые.

Ретикулярная ткань стромы костного мозга представляет сетью неоднородных в морфологическом и гистогенетическом отношениях. К ним относятся ретикулярные клетки , фибробласты, эндотелиальные и жировые клетки ,которые вместе создают микроокружение для дифференцировки клеток миелоидного и лимфоидного ростков (Ю.Л. Чертков, Н.Г. Гуревич, 1982).

Роль стромальных клеток вообще и костного мозга в частности является одним из далеко неясных вопросов современной гистологии. В этом вопросе имеются много противоречивых представлений. Они создают клеточное микроокружение и ответственны за специфичность дифференцировки клеток крови в различных органах кроветворной и иммунной системы. (Ю.Я. Чертков, Н.Г. Гуревич, 1984). Морфологические аспекты клеток стромы костного мозга изучены недостаточно (К.Р. Тухтаев и др ,1982; Goshimina et al,1983).Электромикроскопические исследования стромы костного мозга крыс позволили выявить Goshimina и др. (1983) 4 основных типов их : окоლოსинусные , межсинусные ретикулярные клетки, эндотелиальные клетки синусов и макрофаги. Последние различны по топографии, ультраструктуре и гистохимической характеристике. Так, авторами установлены, что макрофаги

стромы костного мозга дают положительную реакцию на щелочную фосфатазу, тогда как ретикулярные дают слабую реакцию на ацетатэстеразу.

Ультраструктура ретикулярных клеток костного мозга млекопитающих отличается наличием многочисленных цитоплазматических отростков, которые контактируя между собой формируют своеобразную сеть расстилающую между синусоидами. Цитоплазма их бедна клеточными органеллами, эндоплазматическая сеть развита слабо, митохондрий немного, хотя широко варьируют по форме – округлые, овальные, палочкообразные и др. (К.Р.Тухтаев и др ,1982; К.Р.Тухтаев ,1983).

Эндотелиальные клетки стенки синусоидных гемокапилляров костного мозга также тесно контактируют с вышеописанными ретикулярными клетками, тем самым участвуют в создании стромы. Цитоплазматические отростки соседних эндотелиальных клеток неплотно прилегают друг другу, что создает условия для миграции клеток крови через эти щели.

Особую популяцию клеток стромы костного мозга составляют макрофаги. Причем костный мозг является местом локализации и дифференцировки практически всех клеток системы мононуклеарных фагоцитов (А.Ф. Фрейдлин ,1984; К.А. Зуфаров и др., 1979).

Ретикулоэндотелиальным обществом в 1980 г. рекомендованы следующие виды макрофагов:

- резидентные или покоящиеся макрофаги, содержащиеся во всех органах кроветворения и иммунной защиты, не стимулированные химическими и биологическими веществами;

- индуцированные макрофаги, образующиеся в результате стимуляции различными агентами, приводящими увеличению числа макрофагов , а иногда их внутриклеточной перестройке;

- активированные макрофаги, характеризующиеся активацией, в основном, гидролитических ферментов в лизосомном аппарате. Активация макрофагов приводит к повышению фагоцитарной активности.

Функциональная неоднородность макрофагов определяется по их акцепторным и эффекторным функциям. К акцепторным функциям макрофагов относятся способность их распознавать объекты, воспринимать лимфокины,

гормоны и другие биологически - активные вещества. Эффекторными функциями их являются секреторные, бактериологические, цитотоксические функции, а также вспомогательная функция в специфических иммунных реакциях (Н.Allison. 1984).

Указанные функции макрофагов обеспечиваются благодаря наличия у них сложного рецепторного комплекса , лизосомального аппарата и особенности их цитоскелеты. В настоящее время достаточно подробно изучены рецепторы к фрагменту иммуноглобулинов, С 3 - компоненту комплемента, рецепторы к гормонам, медиаторам иммунитета, а особенно, рецепторы к лимфокином - веществам, усиливающим или тормозящим миграцию макрофагов (Н. Yoshida, G. Kobayshi, 1985; В. Jungi, D. Hafner ,1986).

В последние годы также большое внимание уделяется антиген представляющим детерминантам макрофагов (Ja - антигенным детерминантам). Ja - антигенные детерминанты макрофагов принимают активное участие в регуляции выработки лимфокинов и процессов пролиферации клеток, участвующих в иммунном ответе (В.А. Медуницын,1985). Характерно, что самое большое содержание Ja- антигена отмечается в дендритических клетках органов иммунной системы, что по-видимому, является одним из основных факторов лимфоцитопозеза. Макрофаги костного мозга снабжены достаточно мощным лизосомальным аппаратом.В них встречаются первичные и вторичные лизосомы, различающиеся по генезу, структуре и химическому составу. Ферментный состав лизосом макрофагов включает пероксидазу, кислую фосфатазу, В - глюкуронидазу,арилсульфатазу, галактозидазу и другие, участвующие во внутриклеточном и внеклеточном переваривании субстратов.

В последнее время более детально изучается и секреторная функция макрофагов-секреция во внеклеточную среду веществ, влияющих на реактивность окружающих клеток, а также, обладающих эффекторное действие на бактерии, вирусы и патологически - измененные клетки. К секреторным продуктам макрофагов относятся простогландины, циклические нуклеотиды, эндогенный пироген,факторы, регулирующие пролиферацию и дифференцировку клеток миелоидного и лимфоидного ряда ,также как колониестимулирующий фактор (КСФ), лимфоцитактивирующий фактор или

интерлейкин -1 (ЛАФ , или У 1Л -1) (U. Hounilton, 1986). В целом, на сегодняшний день известно более 40 веществ, продуцируемых макрофагами (И. Фрейдлин, 1984).

Одной из важных функций макрофагов, которая все больше привлекает внимание, является участие их в специфическом иммунном ответе (Fevrier, 1985). Данная функция включает как «представление» макрофагами антигена лимфоцитам в «удобоваримой» форме , так и выработку монокинов , регулирующих деятельность Т — и В — лимфоцитов.

Макрофаги костного мозга локализуются среди клеток стромы, тем самым функционируют в тесной взаимосвязи с другими стромальными клетками — ретикулярными, эндотелиальными клетками и фибробластами. Другая популяция макрофагов костного мозга находятся в основе «эритробластических отростков» и тесно контактируют с созревающими эритроидными клетками.

Таким образом, вопрос морфологического изучения стволовых кроветворных клеток является далеко нерешенным. Наличие лимфоцитоподобных клеток-"кандидатов" в стволовые клетки привлекает особое внимание исследователей.

### **Тимус (вилочковая железа) – центральный орган Т-лимфоцитопоэза**

Тимус - центральный орган Т – лимфоцитопоэза, в нем из костномозговых предшественников Т -лимфоцитов происходит антигеннезависимая дифференцировка в Т -лимфоциты, эффекторные клетки которых осуществляют реакцию клеточного иммунитета и регулируют гуморальный иммунитет. Тимус более интенсивно начала изучаться с классических опытов Y. Miller (1961), доказавшие главенствующее место ее в формировании иммунной системы и в иммунных реакциях.

Тимус как орган впервые выявляется у хрящевых рыб, у них же обнаруживается реакция Т - лимфоцитов на митогены (Borysenfco, 1979). У акул рыб тимус имеет дольки и в них хорошо выражены корковые и мозговые зоны. Тимус более совершенен у птиц, у которых она вместе с сумкой Фабрициуса обеспечивает иммунную реактивность (Bellamy, Mohaned 1982). Наибольшего структурного и функционального развития тимус достигает у млекопитающих. У млекопитающих тимус развивается из III пары, а иногда и IV

пар жаберных карманов. Из этого зачатка развивается эпителиальная строма органа, лимфоидные клетки образуются позже, появление их связано заселением в эпителиальный зачаток органа стволовых кроветворных клеток. В эмбриональном тимусе обнаруживаются также очаги миелоидного кроветворения. Позже, на 8-9-недели эпителиальные клетки стромы дифференцируются в интердигитирующие ретикулярные клетки, ответственные за создание микроокружения для дифференцирующимся лимфоцитам. (CauLecker, Muller-Hermelink 1980).

По данным О.П.Рябчикова (1983), количество лимфоидных клеток в тимусе эмбриона человека возрастает на 12-неделе эмбрионального развития. В данное время отчетливо различаются корковое и мозговое вещество, тельца Гассалья, количество Т-лимфоцитов достигает до 73 % и эти показатели мало изменяются до 34-недели. В этот же период в ядрах лимфоцитов тимуса площадь, занимаемая гетерохроматином составляет 52 % (А. Калинина, 1985). Следовательно, 12-неделя эмбриогенеза является критическим периодом развития тимуса человека.

К 18-неделям развития эмбриона человека структурное становление основных компонентов тимуса завершается, хотя увеличение массы и гиперплазия клеток продолжается. В данный период легко различить корковые, кортико-медулярные и мозговые зоны долек, различия между эпителиальными клетками этих зон. В мозговом веществе долек появляются слоистые тельца Гассалья (Golahetal, 1975)

В отношении гистотопографии отдельных зон тимуса существуют различные взгляды. По данным Clark (1973), каждая долька тимуса имеет 4 зоны: наружная субкапсулярная, внутренняя корковая, собственно-мозговая и периваскулярная. Данная точка зрения более гипотетична. Другие исследователи выделяют 3 зоны: наружная корковая, внутренняя корковая (кортико-медулярная) и мозговая зоны. Разделение тимуса на 3 указанные зоны более приемлима при светооптических и электронномикроскопических исследованиях. (Hwangetal, 1974; Duijvestijn, Hamit 1981, К.А.Зуфаров, К.Р.Тухтаев, 1987).

Капсула тимуса и соединительная ткань междольковых перегородок содержат кровеносные, лимфатические сосуды, нервные волокна. Из соединительной ткани кровеносные сосуды поступают в дольку тимуса. В корковой зоне капилляры образуют петли, идут в кортико-медулярные зоны и собираются в вены. Наиболее богата кровеносными сосудами кортико-медулярная зона. Далее кортико-медулярные вены вместе с медулярными покидают тимус (Raviola, Karnovsky, 1972). Гемокапилляры корковой зоны тимуса окружены относительно плотно-расположенными эпителиальными клетками, тем самым, последние участвуют в образовании гемато-тимического барьера, предохраняющего дифференцирующие тимоциты этой зоны от различных антигенов, идущих по кровотоку.

Лимфоидные клетки наружной части корковой зоны представлены преимущественно плотно-расположенными лимфобластами. Диаметр их около 7-8 мкм, содержат округлое ядро с ядрышками (Hwang et al, 1974). Довольно часто выявляются клетки на различных стадиях митотического деления. Во внутренней части корковой зоны лимфоциты расположены реже по сравнению с наружной частью. Лимфоциты этой зоны меньше по диаметру, содержат небольшое число внутриклеточных органелл-свободные рибосомы, митохондрии, каналцы зернистой эндоплазматической сети.

Корковая зона тимуса в нормальных физиологических условиях имеет меньшее число макрофагов. Макрофаги чаще встречаются в кортико-медулярной зоне. Форма их неправильная, что связано с большим числом выпячиваний и углублений плазмолеммы. Цитоплазма клеток заполнена многочисленными лизосомами и крупными фагосомами. В фагосомах макрофагов часто встречаются продукты распада дифференцирующихся лимфоцитов. В отдельных клетках цитоплазма их заполнена лизосомами на различных стадиях распада (Duijvestijn, Hoetsmin, 1981).

Эпителиальные клетки различных структурно-функциональных зон тимуса неоднородны по своим морфологическим особенностям. Корковые эпителиальные клетки имеют, в основном, звездчатую форму. Внутриклеточные органеллы их представлены многочисленными свободными рибосомами,

полисомами, равномерно распределенными, умеренным числом митохондрий (К.А. Зуфаров, К.Р. Тухтаев1987).

Эпителиальные клетки кортико-медулярной зоны несколько отличаются от клеток корковой зоны. Наряду с классическими звездчатыми, здесь встречаются эпителиоциты веретенообразной формы. Эти клетки содержат много тонофибрилл, единичные митохондрии и профили зернистой эндоплазматической сети. В кортико-медулярной зоне, кроме описанных выше видов эпителиальных клеток, встречаются “гипертрофированные” эпителиальные клетки (Haelst, Van, 1967). Характерной особенностью их является содержание в цитоплазме многочисленных вакуолей, имеющих гроздьевидное расположение. Размеры вакуолей варьирует в широких пределах - от 0,3 до 4-5 мкм в диаметре, нередко приобретают вид внутриклеточных секреторных канальцев с вдающимся в просвет короткими микроворсинками (К.А. Зуфаров, К.Р. Тухтаев, 1987).

В мозговой зоне эпителиальные клетки достоверно отличаются по форме и количеству. Работами Hwang и др., (1974) установлено, что с возрастом у крыс достоверно увеличивается число эпителиальных клеток в мозговой зоне. Так, если в наружной корковой зоне тимуса взрослых крыс лимфобласты составляют 62%, лимфоциты-26, эпителиальные клетки-12%, в мозговой зоне доля эпителиальных клеток больше в 7 раз (86,3%).

Таким образом, эпителиально-тканная строма тимуса представлена разнообразными по форме и субмикроскопической организации клетками, отличающимися в ее различных структурно-функциональных зонах.

Природа и биологические свойства факторов, вырабатываемых стромальными клетками тимуса обсуждаются во многочисленных работах (Грутенко, 1972; Goldstein, 1978; Traininetal, 1980; Goldstein, Lau, 1980; Bach 1984).

Уже в 1966 г. были получены вытяжки тимуса, которые оказывали заместительный эффект у тимэктомированных животных (Kleinetal, 1966). Из тимических гормонов, продуцируемых эпителиальными клетками стромы тимуса, наибольшего внимания заслуживают следующие:

-тимозин  $\alpha$  1;

- тимопоэтин;

-тимический гуморальный фактор;

-тимулин (сывороточный тимический фактор,СТФ);

Тимозин  $\alpha$  1 является пептидом, состоит из 28 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 3108 (Goldsteinetal,1977).Он увеличивает митогенную активность лимфоцитов, повышает продукцию фактора торможения миграции макрофагов и число клеток, несущих антигены Т-лимфоцитов.Иммуноцитохимическими методами установлены, что тимозин  $\alpha$  1 локализуется в эпителиальных клетках наружной корковой и мозговой зон(Haynegetal,1983).

Тимопоэтин является полипептидом из 49 аминокислот с молекулярной массой 5562.Существуют 2 формы его-тимопоэтин I и II,которые отличаются замещением только 2-х аминокислот.Тимопоэтин 18 раз активнее чем тимопоэтин II.Тимопоэтины избирательно действуют на дифференцировку Т-лимфоцитов(Andhyaetal,1981,Bach,1984).Тимопоэтин локализуется аналично тимозину I в эпителиальных клетках наружной корковой и мозговой зон.

Тимический гуморальный фактор также является полипептидом.Он содержит 31 аминокислоту, молекулярная масса его около 3000. В пользу влияния тимического гумарольного фактора на дифференцировку лимфоцитов свидетельствует способность его восстанавливать иммунокомпетентность лимфоцитов даже у неонатально тимэктомированных мышей и у людей со вторичными иммунодефицитными состояниями.На сегодняшний день в литературе отсутствуют данные о цитотопографии тимического гуморального фактора.

Тимулин является ноноептидом. Он способен связывать цинк,и наличие цинка является необходимым для проявления биологической активности гормона.Тимулин состоит из 9 аминокислот.Молекулярная масса его с связанным цинком - 922.

Тимулин оказывает действие исключительно на Т-клетки, индуцирует появление специфических рецепторов их. Данными В.П.Лозовой, С.М.Шергин(1981), установлены, что тимулин в физиологических условиях способствует дифференцировку Т-супрессоров. Результаты исследований с применением моноклональных антител показывает, что тимулин локализуется практически в 2-3% эпителиальных клетках корковой и мозговой зон. Электронномикроскопическая цитохимия показала, что тимулин более активно выявляется в вакуолярных образованиях эпителиальных клеток (Savinoetal,1982).

Таким образом, роль эпителиальных клеток тимуса в дифференцировке лимфоцитов не вызывает сомнений, что неоднократно доказано методом культивирования клеток. Однако, в этом процессе немаловажную роль играют также неэпителиальные клетки тимусного микроокружения. Среди них первостепенное значение придается "интердигитирующим" ретикулярным клеткам тимуса(Steinman, vitmer,1978;Duijvestijn et al, 1983).

"Интердигитирующие" ретикулярные клетки (ИДК) являются одним из обязательных компонентов иммунных реакций. Аналогичные по структуре клетки встречаются также в Т-зависимых зонах периферических органов иммунной системы (Steinman,Witmer,1978). Одним из обязательных ультраструктурных признаков их является наличие в них особых гранул Бирбека. ИДК особенно чаще встречаются в кортико-медулярной и мозговой зонах тимуса. В отличие от типичных макрофагов, они проявляют низкую фагоцитарную активность. На поверхности ИДК имеются Ia-антигены и рецепторы. Duijvestijn и др.(1983), выделяя из суспензии тимуса, различают три типа ИДК, отличающихся по своим ультраструктурным и иммуноцитохимическими показателями:

- I тип клеток характеризуется содержанием кислой фосфатазы в мелких гранулах, плазмолемма дает положительную реакцию на Ia-антиген;

- II тип ИДК имеют большие размеры, светлую цитоплазму с обильным числом гранул Бирбека. Гранулы с активностью кислой фосфатазы этих клеток, в основном, локализуется вблизи ядра.

- III тип клеток имеют активности кислой фосфатазы и эндогенной

пероксидазы, содержат многочисленные вакуолы и фагосомы. В них отсутствуют Ja-антигены. Клетки 3-го типа по своим свойствам близки к кортикальным макрофагам.

Одним из специфических маркеров ИДК является белок- IOO. Благодаря наличию этого белка они резко отличаются от макрофагов тимуса (Higley, Jsaacson, 1984).

Благодаря исследований последних лет установлен генез ИДК тимуса (Gjrdyal, Jsaacsjn, 1985). Оказалось, что ИДК являются потоками моноцитарной линии стволовой клетки костного мозга и относятся к системе фагоцитирующих мононуклеаров.

Кроме эпителиальных клеток, макрофагов и ИДК к клеткам тимусного микроокружения относятся тучные клетки, гранулоциты и плазматические клетки. Указанные клетки в нормальных физиологических условиях локализованы в составе соединительной ткани капсулы органа, в междольковых перегородках и периваскулярных пространствах корковой зоны.

Таким образом, тимус имея в своем составе лимфоидные элементы и клетки тимического микроокружения, создает условия для дифференцировки Т-лимфоцитов, обеспечивающих функции клеточного иммунитета и регуляции гуморального иммунитета.

### **Селезенка- периферический орган системы иммунитета.**

Одним из главных компонентов системы макрофагов и иммуносекреторных лимфоидных органов системы иммунитета является селезенка (А. Новиков, В. Труфакин, 1980; З.С. Хлыстова и др, 1982; М.Р. Сапин, В. Харин, 1985; P.Fincelenboometal, 1982; T.Groojanetal, 1983). Капсула и соединительнотканые трабекулы селезенки содержат в своем составе гладкомышечных клеток, число их сконцентрированы, в основном, в области ворот селезенки. Капсула, трабекулы с заложенными в них кровеносными сосудами и элементами нервной ткани образуют опорно-сократительный аппарат селезенки, который по-разному развит у различных представителей млекопитающих.

Паренхима селезенки представлена белой и красной пульпами, строму ее составляет ретикулярная ткань, в сети которой расположены скопления

лимфоцитов-лимфоидные фолликулы. Соотношения белой и красной пульпы имеют видовые и возрастные особенности.

Лимфоидные фолликулы селезенки по своему строению и функции резко отличаются от аналогичных структур лимфатических узлов. Одной из главных структурно-разнообразных лизосом и фагосом и участием в специфическом иммунном ответе. В свете современных данных фагоцитов, отличающихся от других фагоцитов, по своему происхождению и функциональным особенностям (R. VomFurthetal, 1979)

"Нефагоцитирующие ретикулярные клетки" имеют овальную, веретенообразную или звездчатую формы. В их цитоплазме содержатся хорошо развитый эндоплазматический ретикулум и пластинчатый комплекс Гольджи. Такие клетки тесно контактированы с волокнами межклеточного вещества и участвуют в их продукции. Подобных клеток называют собственными клетками ретикулярной ткани, а иногда именуют "фибробластами ретикулярной ткани" (И. Чертков, А. Фриденштейн, 1977, Kaiserling, Sennert, 1974).

"Недифференцированные ретикулярные клетки" характеризуются наличием слабо развитых органоидов, не имеют четкие структурные особенности. A. Frieб (1976) и другие авторы отмечают, что клетки третьей группы имеют некоторые структурные и гистогенетические свойства клеток как макрофагального, так и фибробластического ряда и предлагают различать среди них "дендритические" и "интердигитирующие" ретикулярные клетки.

По данным большинства исследователей «дендритические ретикулярные клетки» участвуют в различных иммунных реакциях и, очевидно, выполняют некоторые функции, присущие макрофагам (Martinetal; 1981 TewJohnetal; 1982). Они характеризуются наличием на своей поверхности рецепторов на Fc-фрагмент иммуноглобулинов и C3-компонент комплемента, способностью прилипать к стеклу или пластику. Они также захватывают и удерживают на своей поверхности иммунные комплексы и осуществляют подачу антигенов к Т-лимфоцитам.

В зависимости от места локализации и иммуноцитохимическим свойствам различают следующие разновидности «дендритических» клеток:

а) фолликулярные “дендритические” клетки, встречающихся в светлых центрах лимфоидных фолликулов;

б) лимфоидные “дендритические” клетки, в отличие от предыдущих клеток не имеют рецепторы на Fc-фрагмент иммуноглобулинов С3-компоненту комплемента;

в) переплетающие «дендритические» клетки, находящиеся только в светлых центрах и периартериальной зоне фолликулов и образующие переплетения и контакты с лимфоцитами и между собой (Rapos, 1979, Zapata et al., 1981).

Если «дендритические» клетки считаются клеточным компонентом стромы В-зависимых зон органов иммунитета, то «интердигитирующие ретикулярные клетки» сконцентрированы в Т-зависимых зонах селезенки. Подобно ИДК тимуса, они ответственны для дифференцировки Т-лимфоцитов.

Биохимическими и электронномикроскопическими исследованиями установлено, что ретикулярные волокна стромы селезенки не отличаются от коллагеновых и продуцируются по всей вероятности фибробластами (А. Никитин, 1977, Tadashi et al., 1983). На ультраструктурном уровне они состоят из фибрилл и межфибрилярного матрикса. Фибриллы ретикулярных волокон имеют диаметр от 40 до 54 нм и осевую периодичность от 61 до 64 нм. Некоторые фибриллы не имеют поперечную исчерченность. Следует отметить, что ретикулярные волокна всех млекопитающих имеют сходную структуру (Н.Г. Хрушов, 1976, Hirassa Wa, Tokuhura, 1979).

Фибробласты являются собственно стромальными клетками селезенки, участвующими в продукции межклеточного вещества и создании микроокружения (В. Серов, И. Шехтер, 1981). Среди фибробластов селезенки различают 2 разновидности, отличающиеся по структурным, возможно, гистогенетическим особенностям. Одни называются «светлыми», имеют разнообразные формы, характеризуются наличием крупного, более светлого ядра с диффузным распределением хроматина. Эндоплазматическая сеть у них развита по-разному, представлена плотно расположенными канальцами, в других в виде отдельных цистерн. Лизосомы в таких клетках встречаются очень редко (Н. Жарикова, 1979).

В второй группе относятся фибробласты с более компактным ядром. Цитоплазма этих клеток относительно узкая и более электроплотная, имеют хорошо развитую эндоплазматическую сеть. Такие клетки называются «темными» фибробластами.

Проблема гистогенеза фибробластов также являются очень спорной и далеко невыясненной. На основании многочисленных работ, посвященных данной проблеме можно заключить, что «светлые» фибробласты селезенки образуются из местных источников - мезенхимной ткани (Н. Жарикова, 1977; Н. Жарикова и др, 1986, Weiss, Li-Tsunchen, 1974). Происхождение «темных» фибробластов, по всей вероятности, имеет гематогенный костно-мозговой характер, поскольку, исследованиями селезенки в динамике эмбриогенеза установлено, что подобные клетки чаще всего располагаются между эндотелиальными клетками артериол, венул и гемокапилляров органа. (И. Фриденштейн, 1974, Г. Сатдыкова и др, 1977).

К другой категории клеток, играющих большую роль в создании кроветворного микроокружения селезенки относятся макрофаги. Предшественники макрофагов периферических органов системы иммунитета формируются в костном мозге. Схематически жизненный цикл макрофагов складывается из 3 этапов:

- деление монобластов, промоноцитов и образование моноцитов в костном мозге;

- перенос моноцитов из костного мозга, тканям и полостям тела;

- дифференцировка макрофагов из тканевых моноцитов, выполнение соответствующих функций и гибель (R. VanFurth, 1982).

Как было приведено выше, макрофаги в структурно-функциональном отношении весьма разнообразны.

Н.А.Жарикова (1977) на основании ультраструктурных особенностей предлагает различать следующие 3 разновидности макрофагов лимфоидных органов:

- макрофаги с хорошо выраженным лизосомальным аппаратом, в которых данный аппарат представлен первичными лизосомами, имеющими относительно небольшие размеры и гомогенное содержимое. В них хорошо развиты митохондрии, пластинчатый комплекс Гольджи и в небольшом количестве

встречаются вторичные лизосомы, фагосомы и включения. Эндоплазматическая сеть у них плохо развита. Они обладают активностью кислой фосфатазы, пероксидазы, высокой активностью  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы (А. Азнаурян, 1982; К. Бахшинян, 1982; Р. Manconi et al, 1982).

-макрофаги с хорошо развитой зернистой эндоплазматической сетью, представленными длинными канальцами. Эти макрофаги содержат лизосомы, в основном, первичные. Отростки данных клеток контактируют большим числом лимфоцитов. Макрофаги с подобной морфологией более сконцентрированы в периартериальных зонах белой пульпы селезенки;

-макрофаги с тубулярными образованиями в цитоплазме и тонкими отростками плазмолеммы. В одних случаях трубчатые образования являются канальцами эндоплазматической сети, а в других - пронизывают клетку насквозь, участвуя в образовании цитокелета (Н. Coin, В. Kraus, 1981). В них лизосомы слабо развиты, хотя обладают активностью АТФ-азы, нуклеотидазы, кислой фосфатазы и неспецифических эстераз. Такие макрофаги локализованы, в основном, в светлых центрах лимфоидных фолликулов.

Таким образом, макрофаги селезенки представлены разнообразными клетками, отличающимися по своим цитофункциональным и ультраструктурным особенностям. Макрофаги с более развитым лизосомальным аппаратом относятся фагоцитирующему типу, с более развитой эндоплазматической сетью к секреторирующим макрофагам. Макрофаги особой популяции являются "дендритические", "интердигитирующие" клетки, расположенные в белой пульпе селезенки, участвующие в специфическом иммунном ответе.

Белая пульпа селезенки представлена лимфоидной тканью (лимфоидные фолликулы), клеточные элементы которой вместе с компонентами стромы образуют определенные структурно-функциональные зоны - светлый центр, периартериальную, мантийную и маргинальную зоны.

Светлый центр занимает полюс, противоположный центральной артерии, и состоит из большого числа больших лимфоцитов, в небольшом количестве встречаются лимфобласты и малые лимфоциты. Цвет зон обусловлен присутствием ретикулярных клеток и лимфобластов с относительно светлой цитоплазмой. Данная зона относится к тимуснезависимой зоне лимфоидного

фолликула селезенки и ответственна за выработку В — клеток иммунной памяти (S.Howard,1981).

Периартериальная зона,соответственно своему названию образована лимфоретикулярной тканью,расположенной вокруг центральной артерии.Данная зона имеет два участка — центральный участок,расположенный непосредственно вокруг самой артерии, и более периферический участок.В центральной части из-за -плотного расположения Т -лимфоцитов стромальные клетки почти не видны,а периферической — лимфоциты локализованы реже и клетки стромы хорошо прослеживаются.Здесь много «интердигитирующих клеток»

(Veerman,Ewijk,1975).

По данным А.В. Азнауряна и др. (1982),лимфоциты периартериальной зоны обладают активностью кислой фосфатазы.Работами многочисленных исследователей установлены, что лимфоциты данной зоны обладают активностью кислой  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы, что является доказательством преимущественной локализации в периартериальной зоне Т -лимфоцитов (E.Meyer et. al 1979, V. Burgioet al 1980, P.Manconiet al, 1982,G.Manora et.al,1983).

Мантийная зона образована малыми лимфоцитами, окружающими центр размножения лимфоидных фолликулов.Данная зона преимущественно содержит Т -лимфоциты.

Маргинальная зона локализована вокруг всего фолликула, окружая Т - и В -зависимые зоны белой пульпы селезенки.Она представляет собой переходную область между белой и красной пульпой шириной от 50 до 150 мкм.Наружной границей маргинальной зоны является краевой венозный синус, через который чаще всего происходит миграция лимфоцитов.В данной зоне,в отличие от предыдущих зон,в большей степени сконцентрированы В -лимфоциты и их предшественники (R.Pabst,R.Glisler, 1981;D.Kumamura et al,1982; R.Campbell,1983).

Лимфоциты маргинальной зоны обладают высокой активностью щелочной фосфаты (А. Азнаурян и др,1981,1982).Ретикулярные клетки в данной зоне, располагаясь концентрически,контактируются с фибробластами и образуют слоистые структуры.Они же обладают активностью кислой

фосфатазы, СДГ, ЛДГ, глюкозо - 6 - фосфатдегидрогеназы и других ферментов.

Таким образом, клеточные элементы белой пульпы селезенки формируют определенные структурно-функциональные зоны, имеющие различные функциональные направленности. Функцией центров размножения является продуцирование иммунокомпетентных клеток - В -клеток иммунной памяти; периартериальная и маргинальная зона являются местом взаимодействия Т-, В-лимфоцитов и макрофагов (А-клеток), благодаря которым происходит образование антителопродуцирующих плазматических клеток.

Красная пульпа селезенки также имеет большую роль в обеспечении иммунного гомеостаза, поскольку местом функционирования большинства плазматических клеток являются пульпарные (бильротовы) тяжи красной пульпы. Кроме того макрофаги пульпарных тяжей (спленоциты) элиминируют из кровотока -деструктивно измененных и погибших эритроцитов, тем самым, участвуют в неэффективном эритропоэзе - эритроклазии. Однако, преимущественная локализация иммунокомпетентных клеток в белой пульпе диктует о первостепенности их в иммунных реакциях.

#### **Лимфатические узлы - периферические органы системы иммунитета.**

Лимфатические узлы, благодаря своим анатомофизиологическим особенностям и непосредственной локализации по лимфотоку, всегда вовлекаются в иммунные реакции организма. В лимфатических узлах осуществляется межклеточные взаимодействия иммуно-компетентных клеток при иммунных реакциях клеточного и гуморального типа (М.Р. Сапин и др, 1979, Н. Жарикова, 1979, Г. Аминова, 1960, Р.В. Петров, 1982, Parrot, 1985, К.А. Зуфаров, К.Р. Тухтаев 1987, Fossum, Ford, 1985, Н.А. Юрина, 1986, М.Р. Сапин, 1993)

Лимфатические узлы как орган кроветворения впервые формируются у птиц, у рыб и амфибий они не обособлены в виде отдельного органа, представлены в виде диффузных скоплений в различных органах (Д.Х. Хамидов и др, 1978, 1979, 1986, К.Н. Нишанбаев, 1981). Наибольшего развития со всеми присущими структурно-функциональными зонами, лимфатические узлы достигают у млекопитающих.

Становление лимфатических узлов в онтогенезе человека происходит в

несколько этапов (М.Р. Сапин и др., 1978). На ранних стадиях развития (5-26 нед.) можно различить 3 стадии морфогенеза лимфатических узлов:

1-стадия характеризуется врастанием соединительной ткани в лимфатическое сплетение;

2-стадия отличается увеличением лимфоцитов в зачатке лимфатических узлов, формированием краевого синуса;

3-стадия характеризуется увеличением плотности расположения клеток узлов, формированием капсулы из окружающей соединительной ткани.

Становление различных структурно-функциональных зон лимфатических узлов происходит неодинаково у различных представителей млекопитающих. У человека светлые центры лимфоидных фолликул формируются к концу 5 - месяца эмбриогенеза, а к 9-месяцу выявляются во всех лимфатических узлах независимо от их региональных особенностей. У крыс светлые центры появляются к 14 - му дню постнатального онтогенеза и достигают выраженного развития к I -месяцу жизни (М.Р. Сапин и др 1978).

Строма лимфатических узлов, как и других органов иммунной системы, состоит из ретикулярной ткани. Паренхиму органа составляют иммунокомпетентные клетки. Между соединительно-тканной стромой и паренхимой имеются синусы, выстланные ретикулярными клетками.

Различают краевые, корковые и мозговые промежуточные, а также воротный синусы.

Ретикулярная ткань стромы лимфатических узлов представлена ретикулярными клетками и неклеточными структурами, основными из которых являются ретикулярные волокна.

Электронномикроскопические исследования позволили установить гетерогенность ретикулярных клеток лимфатических узлов. Так, Д.А. Жданов, З.А. Шахламов (1968) различают фиксированные ретикулярные клетки, цитоплазма которых местами пронизана ретикулярными и коллагеновыми волокнами, и недифференцированные, активные и фагоцитирующие ретикулярные клетки лимфатических узлов. Ультраструктура фагоцитирующих ретикулярных клеток отличаются слабой развитостью органелл в цитоплазме.

С учетом большинства литературных сообщений, ретикулярные клетки лимфоузлов подразделяются на 2 типа: фагоцитирующие и нефагоцитирующие (Sennert, Niedorf, 1969; Mori, Sennert, 1969).

Клеток первого типа авторы относят макрофагам. Среди фагоцитирующих ретикулярных клеток различают длиноотростчатые и клетки с короткими отростками.

Длиноотростчатые ретикулярные клетки преимущественно расположены в светлых центрах лимфоидных фолликулов органа и контактируют между собой с помощью десмосом. Выяснено, что клетки такой морфологии идентичны дендритическим ретикулярным клеткам других органов иммунной системы и локализуются исключительно в В-зависимых зонах (Groscurt, 1980; Klug, 1980) Они известны под названием “фолликулярные дендритические клетки” (Radema, Kersi et al, 1985).

Электронно-микроскопические исследования ФДК лимфатических узлов показали, что большинство из них мононуклеары, хотя изредка встречаются клетки с 2 или 3 ядрами (Heineneta, 1935). ФДК даже в пределах одного лимфоидного фолликула различаются по морфологической характеристике.

Происхождение и функциональное значение ФДК недостаточно выяснены. Хотя исследованиями последних лет установлены сходность поверхностных рецепторов ФДК и клеток СМФ, дендритические клетки практически не фагоцитируют или обладают крайне низкой фагоцитарной активностью (Serh et al, 1986; Fossim, Rolstad, 1986; Farnklin et al, 1986; Humphrey, Sundarom, 1985). Очевидно, основная функция ФДК заключается в представлении антигена иммунокомпонентным клеткам В-зависимых зон, и тем самым регуляция процессов пролиферации и дифференциации В-лимфоцитов.

Другой разновидностью клеток стромы лимфатических узлов являются ИДК, локализованные в Т — зависимых зонах органа. Они сконцентрированы в паракортикальной области и в корковом плато. Субмикроскопическая организация ИДК, их генез и роль не отличается от таковых других органов

системы иммунитета.

Важнейшими компонентами клеточного микроокружения являются макрофаги и ретикулярные клетки. Макрофаги лимфатических узлов в целом характеризуются теми свойствами, что и макрофаги селезенки. Среди них также различают клетки синтетического типа с хорошо развитыми лизосомами и тубулярными образованиями (Н.А.Жарикова,1979). Среди ретикулярных клеток лимфатических узлов большой удельный вес в нормальных физиологических условиях составляют фибробластоподобные клетки (М.Р.Сапин и др,1978; К.А.Зуфаров, К.Р.Тухтаев,1987). Они характеризуется отросчатой формой, содержат крупное овальное ядро с ядрышком. В нуклеоплазме превалирует мелкодиспергированный эухроматин. Особенностью цитоплазмы этих клеток является наличие хорошо развитых канальцев зернистой эндоплазматической сети и комплекса Гольджи. Канальцы эндоплазматической сети расширенные и занимают основную часть цитоплазмы. Все это свидетельствуют о высокой синтетической способности фибробластоподобных ретикулярных клеток, участвующих в выработке межклеточного вещества ретикулярной ткани органа.

Большой интерес исследователей привлекают клетки стенок синусов лимфатических узлов. По данным Y.Mori и K.Lennert (1969), они представлены 2 видами клеток: литторальными (береговыми), выстилающими стенки синусов, клетки второго типа непосредственно пересекают синусы и своими длинными отростками контактируют между собой и литторальными клетками.

М.Р.Сапин и др (1978) во внутренней стенке синуса различают 3 типа клеток: клетки 1 и 2 типа непосредственно участвует в образовании стенок синусов, а 3 тип клеток с хорошо развитым лизосомальным аппаратом, формируется при активации клеток 2 типа. Возможность трансформации литторальных клеток в клетки с развитым лизосомальным аппаратом приведены также в работах З.Б.Ботировой (1983).

Клетки стенки синусов имеют от 1-2 до нескольких десятков фенестров, имеющих диаметр 60-100 нм (Ю.И.Бородин и др,1985). Кроме фенестров, между клетками имеются открытые щели, через которые осуществляется миграция клеток и циркуляция лимфатической

жидкости. Цитоплазма клеток содержит множество различной величины и формы пиноцитозные пузырьки, свидетельствующие об их участии в активном транспорте (Г. Четвертакова, 1976).

Таким образом, клетки стромы лимфатических узлов представлены неоднородной по генезу и структурно-функциональным особенностям клетками, образующих микроокружения для дифференцирующих лимфоцитов Т- и В-зависимых зон. Среди них можно отметить истинных стромальных клеток – фибробластоподобные ретикулярные клетки и вспомогательные – макрофаги, ФДК и ИДК, непосредственно участвующие в иммунных реакциях гуморального и клеточного типа.

Лимфоидная ткань лимфатических узлов расположена в сети ретикулярной ткани формируя структурно-функциональные зоны: корковое вещество с расположенными в нем лимфоидными фолликулами, паракортикальная зона, мозговое вещество с мозговыми тяжами (мякотным шнурами) (Cottieretal, 1973). Т- и В-лимфоциты в лимфатических узлах формируют тимусзависимые и тимуснезависимые зоны. Лимфоидные фолликулы коркового вещества и мозговые тяжи являются тимуснезависимой (В-зона), паракортикальная зона и корковое плато – тимусзависимой (Т-зона) зонами (Mitchell, 1973; У.А. Арипов и др, 1981).

Строму лимфоидных фолликулов, как было приведено выше, образуют ФДК. Здесь же локализованы макрофаги, лимфобласты и большие лимфоциты. Большие лимфоциты и лимфобласты по своей субмикроскопической организации мало отличаются друг от друга. Они имеют округлую или овальную форму, центрально-расположенное ядро их содержит 1-2 ядрышка. Цитоплазма содержит много свободных рибосом и полисом. В них также содержатся каналцы зернистой эндоплазматической сети и компоненты комплекса Гольджи (Ferrell, 1983; К.А. Зуфаров, К.Р. Тухтаев, 1987) Нередко в светлых центрах выявляются большие лимфоциты и лимфобласты на различных стадиях митотического деления. Малые и средние лимфоциты расположены, в основном, на периферических участках лимфоидных фолликул. В очень редких случаях в светлых центрах лимфоидных фолликулов встречаются плазматические клетки. Между лимфоидными фолликулами коркового вещества лимфатических узлов

локализована диффузная позволяет сделать выводы встречаются плазматические клетки. Между лимфоидными фолликулами коркового вещества лимфатических узлов локализована диффузная лимфоидная ткань, называемая "корковое плато". Данная зона также, как и паракортикальная является тимусзависимой зоной лимфатического узла из-за превалирования здесь Т-лимфоцитов. В обеих указанных зонах стромальные клетки представлены ИДК, длинные отростки которых контактируют большим числом малых лимфоцитов. Здесь фигуры митоза практически не обнаруживаются (М.Р. Сапин и др, 1978).

Основным местом локализации Т- лимфоцитов в лимфатических узлах является паракортикальная зона, занимающая область между корковым и мозговым веществом. В данной зоне, в основном, локализованы средние лимфоциты. Даже в нормальных физиологических условиях в паракортикальной зоне встречаются антитело- продуцирующие плазматические клетки. Все это свидетельствует том, что данная зона лимфатических узлов является наиболее оптимальной для межклеточных взаимоотношений иммуно компетентных структур, в результате которых происходит пролиферация и дифференцировка лимфоцитов.

Одна из особенностей паракортикальной зоны является наличие в ней большого числа посткапиллярных венул, через которые происходит миграция лимфоцитов в паренхиму лимфатических узлов и наоборот, в кровь и лимфу. Исследованиями многочисленных авторов показаны, что в физиологических условиях превалируют число лимфоцитов мигрирующих в лимфатические, узлы. Причем, миграция лимфоцитов происходит как через межэндотелиальные щели, так и трансэндотелиально. При этом определенное значение принадлежит некоторому сходству рецепторов плазмолеммы лимфоцитов и эндотелиальных клеток (Ferrel, 1983, Kraal, Twisk 1985 и др). Данные К.А.Зуфарова и К.Р.Тухтаева (1987) свидетельствуют о преимущественной межэндотелиальной миграции лимфоцитов.

Мозговые тяжи лимфатических узлов являются тимуснезависимой зоной лимфатического узла и состоят из ретикулярных и плазматических клеток, макрофагов, лимфоцитов. В нормальных физиологических условиях здесь превалируют В- лимфоциты, также нередко встречаются

антителапродуцирующие плазматические клетки. Все это дает основание считать, что мозговое вещество лимфатических узлов проявляет большую активность в реакциях гуморального иммунитета.

### **Лимфоидные образования пищеварительной системы - важнейшей компонент системы иммунитета**

Среди органов иммунной системы неотъемлемую часть составляет лимфоидные образования пищеварительной, дыхательной, мочеполовой систем. Локальная лимфоидная ткань играет важное значение в осуществлении местных иммунных реакций (И.Шварцман, Н.Хазенсон, 1978). Лимфоидной ткани пищеварительной системы присущи все закономерности онтогенеза, топографии, структуры и функции периферических органов иммунной системы (М.Р.Сапин, 1982, 1983, 1987). Она в структурном отношении включает диффузную лимфоидную ткань стенки пищеварительной трубки, лимфоидных фолликул и лимфоидные образования - пейеровы бляшки, червеобразный отросток. Диффузная лимфоидная ткань играет важную роль в осуществлении местных иммунных реакций (И.Шварцман, Н.Хазенсон, 1978). Местный иммунитет имеет сложную комплексную природу и включает как клеточные, так и гуморальные типы иммунных реакций. В нем ведущее место принадлежит секреторным иммуноглобулинам класса А, способствующие инактивация антигенов (Е.Вершигора, Oberg, 1980; Bienenstock, Betus, 1980).

Клетки собственной пластинки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта так же, как и строма органов иммунитета, создает микроокружение для заселяющих лимфоидных клеток, среди которых большой удельный вес составляют лимфоциты (К.А. Зуфаров, К.Р.Тухтаев, 1987).

Они функционируют в тесном контакте с макрофагами и другими клетками стромы, мигрируют в эпителиальный пласт. Причем, по данным большинства исследователей среди интраэпителиальных лимфоцитов преобладают Т-лимфоциты (Pabst, 1984; Genth, 1986, McDermott et al 1986). Функциональное значение интраэпителиальных лимфоцитов многогранно. Считается, что они действуют цитотоксически в отношении некоторых паразитов, бактерий и вирусов (Genth, 1985). Выявлено участие их в контроле пролиферации,

дифференцировки иммунокомпетентных и других клеток стромы кишечника, в том числе, энтероцитов. (К.А.Зуфаров и др,1979; З.Б.Ботирова,1986; И.Малыгин, 1985).

Межклеточные взаимоотношения более выражены в организованной лимфоидной ткани желудочно –кишечного тракта - в пейеровых бляшках, миндалинах и червеобразном отростке. Пейеровы бляшки представлены агрегатами лимфоидных фолликулов, диффузной лимфоидной тканью, расположенной между фолликулами. Они хотя закладывается во внутриутробном периоде, окончательного развития достигают после рождения. При этом большое значение отводится экзоантигенам алиментарного характера(В.А.Шахламов, Г.Гайдар,1984, З.С.Хлистова и др1986, М.Р.Сапин,1987). В пейеровых бляшках различают 3 структурно-функциональные зоны. Пейеровы бляшки располагаясь в собственной пластинке и подслизистой основе, не имеет капсулу. Фолликулы сверху куполообразно выступают, причем в этих местах отсутствуют ворсинки и крипты. Эпителий куполов отличается некоторыми особенностями, способствующими адсорбции различных макромолекул, микроорганизмов и экзоантигенов (Г.Гайдар,1981). Эпителиальный пласт куполов представлен призматическими каемчатыми, мало дифференцированными, бакаловидными и эндокринными клетками. Специализированным клеткам куполов можно отнести М -клеток и пучковых (щеточных) клеток. Среди эпителиоцитов куполов часто встречаются интраэпителиальные лимфоциты. М-клетки представлены высокопризматическими энтероцитами, не имеет гликокаликса, микроворсинок. У базальной части клеток образуются инвагинации. Надъядерная зона содержит большое число канальцев и вакуолей незернистой эндоплазматической сети, мелких митохондрий и тонофибриллы. Латеральная плазмолемма М-клеток чаще других участков имеет связь с везикулами. В настоящее время они рассматриваются как клетки-транспортировщики макромолекул, реовирусов и бактерий. Данная функция их особенно возрастает при кишечных инфекциях, энтеритах. (К.А.Зуфаров 1983, В.А.Шахламов, Гайдар1984, Egbertsetall,1985). Пучковые клетки имеют широкое основание, апикальная часть их узкая, содержит немногочисленные микроворсинки. От верхушек микроворсинок по всей длине их имеются

микрофиламенты и микротрубочки, достигающие до надъядерной зоны. Под микроворсинками цитоплазма имеет мелкие везикулы. Пучковые клетки в целом бедны органеллами (К.А.Зуфаров, А.Ю.Юлдашев 1981).

Роль пучковых клеток окончательно не выяснена. Считается, что они несут адсорбционную и секреторные функции.

В области куполов бляшек, чаще других зон, выявляются макрофаги и плазматические клетки, число и функциональная активность которых повышается при антигенных воздействиях.

Лимфоидные фолликулы пейеровых бляшек являясь В- зависимой зоной, имеют светлый центр и периферический темный ободок. Площадь светлого центра фолликул плохо развита у глотобионтов, при антигенном воздействии она увеличивается. (В.Шахламов, А.Гайдар, 1984; Reynolds, Morris, 1984; Jeurissen et al., 1985).

В лимфоидных фолликулах бляшек преобладает число В-лимфоцитов, специализированных синтезировать Jg (Bytcher et al., 1982).

Межфолликулярная лимфоидная ткань пейеровых бляшек является Т-зависимой зоной, где преобладает Т-хелперы + индукторы (Kiyono et al., 1982; Carlson et al., 1986).

Следовательно, пейеровы бляшки являются важнейшим компонентом иммунной системы организма, которые имеют ведущее место в контакте с антигенами и выработке секреторных иммуноглобулинов.

Миндалины в совокупности образуют лимфоэпителиальное кольцо Пирогова-Вальдейера, окружают вход в дыхательные и пищеварительные пути. Наиболее крупные из них – небные миндалины. Небные миндалины, как и другие компоненты лимфоидного кольца, появляются у млекопитающих. У различных представителей млекопитающих они выражены по-разному. Общими для всех – это расположение их в слизистой глотки и наличие складчатости слизистой-крипты. Крипты расположены на оральной поверхности и многократно разветвляясь, увеличивает поверхность, и тем самым контактируют с проходящей пищей и воздухом. Число и глубина крипт неодинаковы у различных представителей. У человека они являются поликрипталными, каждая из них имеет ветви до четвертичного порядка и 20-40 устьями открываются на

поверхность слизистой. (Е.Вершигора, 1978).

Эпителий небных миндалин представлен многослойным плоским неороговевающим видом, клетки которого характеризуются “сетчатым” или “ретикулярным” расположением. Благодаря этому, лейкоциты стромы в первую очередь, лимфоциты свободно мигрируют в межэпителиальных промежутках. Собственная пластинка слизистой миндалин содержит лимфоидные фолликулы, аналогичные по структуре и функции в лимфатических узлах. Наличие как Т-, так В - лимфоцитов в небных миндалинах свидетельствует об их участии в реакциях клеточного и гуморального иммунитета. Поскольку В - лимфоциты преобладают, можно полагать, что более активно участвуют в реакциях иммунного ответа по гуморальному типу (Е.Вершигора, 1978; Tabata et al, 1979).

Червеобразный отросток совместно с пейеровыми бляшками, миндалинами, диффузной лимфоидной тканью стромы пищеварительного тракта играет важное значение в иммунных реакциях (Ю.И.Афанасьев и др, 1963; Opstelten et al, 1981; Pabst, 1984).

По литературным данным, в червеобразном отростке можно выделять несколько структурно-функциональных зон: купол, корону, герминативный центр лимфоидных фолликул и парафолликулярную Т-зависимую зону. Эпителий купола несколько отличается от других соседних участков. Он инфильтрирован лимфоцитами, цитоплазма эпителиоцитов характеризуется высокой электронной плотностью, содержит везикулярные структуры (Томас, Retief 1978). Среди указанных клеток, нередко выявляются пучковые клетки, которые по своим цитофункциональным свойствам идентичны таковым в пейеровых бляшках тонкого кишечника (К.А.Зуфаров, А.Ю.Юлдашев 1981). Корона или краевая (маргинальная) зона лимфоидных фолликулов в отличие от герминативного центра представлена, в основном, малыми и средними лимфоцитами. Парафолликулярная зона содержит преимущественно малые лимфоциты. Герминативный центр фолликул имеет макрофаги, лимфобласты, пролимфоциты на различных стадиях митоза, большие и средние лимфоциты.

Исследования аппендикса человека показали, что около 30 %

лимфоцитов представлены Т-лимфоцитами, 55 % В-лимфоцитами. (Ale[opalysetal,1976; Tona,Retief,1978). Среди В-лимфоцитов аппендикса человека преобладают клетки, несущие иммуноглобулин рецепторы. (Opsteltenetal,1981).

Таким образом, лимфоциты аппендикса представлены, главным образом, В-лимфоцитами, которые локализованы преимущественно в пределах лимфоидных фолликул. Т-лимфоциты составляют небольшой удельный вес и являются компонентом клеток парафолликулярных зон.

## **1.2. Структурно-функциональные особенности реакции органов иммунной системы на антигенные воздействия**

Иммунный ответ организма на антигенные воздействия сложный многоэтапный процесс, который контролируется разнообразными реакциями, развивающимися на различных уровнях организма.

Взаимоотношения отдельных типов клеток являются важнейшим звеном иммунорегуляторного механизма (Р.В.Петров и др.1981).

Структурные изменения, происходящие во всех органах иммунитета, в принципе являются идентичными, но вовлечение в процесс того или иного органа зависит от места проникновения антигена-первичного аффекта.

Начальным этапом после проникновения чужеродных для организма веществ является распознавание их Т-лимфоцитами, которые, мигрируя в зону первичного аффекта, либо уничтожают их, либо реагируют с ними выработкой растворимых факторов. (В.Земсков,1983)

Механизм воздействия антигена на лимфоциты неясен, но предполагается, что этот процесс многоступенчатый и тесно связан с поверхностными структурами лимфоцита - рецепторами.

В процессе распознавания лимфоцитами антигенных частиц происходит перераспределение комплекса антигенрецептор, который регулируется генетическим аппаратом клетки и является филогенетически древней формой распознавания антигенов. К тому же, взаимодействие антигена с клеточным рецептором приводит к увеличению проницаемости мембраны лимфоцитов для ионов  $Ca^{2+}$ , что способствует активации лимфоцита. (Г.Шестакова и др,1982; Milner,Vonechen,1983).

Тем не менее, как показывают исследования И.Я.Учитель и др.(1974), Р.В.Петрова(1986), D.Rosenwasser и др.(1980), D.Dijkotra и др.(1982), первым барьером при поступлении в организм антигенов являются макрофаги. Участие макрофага в иммунной защите начинается со связывания антигена. Механизм этого процесса осуществляется в виде пассивной адсорбции, фагоцитоза и пиноцитоза, после чего до 90 % антигена разрушается, а оставшаяся часть его, разрушаясь до антигенных детерминант, экзоцитируется на клеточную мембрану в виде высоко- иммуногенного суперантигена. Затем антиген "представляется" лимфоцитам через специализированные рецепторы мембран лимфоцитов. При этом возникают клеточные конгломераты, напоминающие розетки, в центре которых находится макрофаг, а по периферии его окружают лимфоциты.

Вовлечение в процессе распознавания антигенных частиц, тех или других иммунокомпонентных клеток зависит от природы самого антигена, чем объясняется специфичность иммунного ответа. На основании работ Д.Миллера, П.Дукора (1967), Parrott и др.(1966), P.Zuliyz, G.Ewa(1981) при удалении из иммунных реакций тех или других иммунокомпетентных клеток, все антигены можно условно разделить на две большие группы - тимуснезависимые антигены и тимусзависимые.

Под тимусзависимостью антигенов подразумеваются такие антигены, которые вызывают иммунный ответ, требующие участие преимущественно Т-лимфоцитов. К указанным антигенам относятся эритроцита барана, белок А золотистого стафилококка и др.

Тимус независимые антигены индуцирует иммунный ответ с преимущественным вовлечением В -лимфоцитов.

Однако такое разделение условное, ибо иммунный ответ обеспечивается не отдельно взятыми иммуно-компетентными клетками, а их взаимодействием.

Согласно концепции двух сигнальной теории запуска иммунного ответа (Oppenheim, Rosenstrich, 1976), одним из сигналов для иммунной системы является сам антиген. Для Т-лимфоцитов это либо тимусзависимый антиген, либо поверхность иммунной клетки, для В - лимфоцитов - это, в основном,

тимуснезависимый антигены. Т -лимфоциты после встречи с антигеном выделяют второй сигнал (фактор), который воздействует на В -клетки. Макрофаги же после взаимодействия с антигеном выделяют второй фактор - сигнал, активирующий Т-лимфоциты,необходимый для ответа на чужеродные антигенные вещества.

Таким образом, для запуска иммунного ответа и его дальнейшей реализации необходимо взаимодействие трех типов клеток — Т- и В-лимфоцитов, макрофагов. При их взаимодействии выделяется ряд биологически активные вещества-медиаторы иммунитета, которые также необходимы для иммунного гомеостаза, как и их продуценты.

Костный мозг является источником стволовых кроветворных клеток и имея в своем составе все разновидности клеток микроокружения, практически всегда вовлекается в иммунный процесс в ответ на антигенные воздействия.

Стимуляция пролиферации гранулоцитопоэза при микробных воздействиях является одним из основных проявлений его участия в нарушенный иммунный гомеостаз (К.А.Зуфаров и др, 1979; В.Пигаревский,1982; К.Р.Тухтаев,1983). Стимуляция гранулоцитопоэза сопровождается ускоренной мобилизацией образующих гранулоцитов в периферический кровоток, что является причиной лейкоцитоза при антигенных воздействиях.

Для тифо-паратифозных заболеваний характерна эозинопения в разгаре болезни (Г. Корнилова и др,1973, Р.А.Рашидова 1988).При сальмонеллезной инфекции многие исследователи наблюдают тканевую эозинофилию. Особенно много эозинофильных лейкоцитов, обладающих выраженной секреторной активностью в виде повышения клазмацитозных фрагментов наблюдается с собственной пластинки слизистой кишечника после контаминации сальмонеллами (М.Ж.Нуруллаев,1974; А.М.Рашидов,1979). По мнению авторов, тканевая эозинофилия является одним из проявлений защитной реакции кишечника в ответ на сальмонеллезное воздействие.

Костный мозг во взрослом организме является центральным органом В-лимфоцитопоэза. Следовательно, одним из реакций костного мозга на антигенное воздействия является реакция со стороны лимфоцитов. Так, по

данным Р.А.Рашидовой (1982), А.М.Миклиева (1986) при сальмонеллезном воздействии в крови в разгаре инфекции наблюдается выраженная абсолютная лимфоцитоз. Однако, природа и генез данного феномена остается невыясненной. По литературным данным, у сальмонелл превалирует В-митогенный эффект (Б.Покровский и др,1974,1987). Исследованиями Р.М.Хаитова и др. (1981) показано, что О-антигены сальмонелл обладают более выраженной способностью стимулировать В-систему иммунитета, чем сама культура микроорганизмов.

Структурно-функциональные перестройки клеточных компонентов различных зон тимуса отмечаются при некоторых экспериментальных и экстремальных состояниях. Наиболее глубокие морфологические изменения клеток микроокружения тимуса наблюдаются при аутоиммунных состояниях, при этом отмечается усиленная гибель тимоцитов и фагоцитоз их макрофагами и ИДК. При этом усиливается миграция из крови в ткань тимуса моноцитоподобных клеток, которые дифференцируются в кортикальные макрофаги и ИДК (Duijvestijn et. al,1982).

Исследование тимуса при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД) показало выраженную инволюцию у всех больных (Grodyetal,1985). Авторы наблюдали опустошение паренхимы тимуса, глубокая гипоплазия тимоцитов и клеток тимусного микроокружения. Одновременно отмечалась выраженная инфильтрация ткани органа плазматическими клетками и гиалинизация сосудов, сопровождающиеся уменьшением числа и деструкцией телец Гассалья. По мнению авторов, гибель телец Гассалья играет ведущую роль в патогенезе СПИДа.

Ультраструктурные изменения ретикуло-эпителиальных клеток тимуса в виде появления кистовидных образований и кристаллоидных включений выявлены при аутоиммунном сахарном диабете у мышей. Эти образования, по мнению авторов, связаны с нарушением секреторной деятельности эпителиальных клеток тимуса в плане выработки тимулина, обусловлены аутоиммунными процессами в организме (Nabotta,Andrionarison,1986).

Таким образом, тимус претерпевает структурно –функциональных

перестроек в ходе различных экспериментальных и экстремальных состояний организма. Исследование клеточных и субклеточных основ реакции тимуса и его взаимоотношений с другими органами иммунной системы открывает перспективы выяснения патогенеза многих заболеваний и служит одним из факторов при коррекции нарушенного иммунного гомеостаза.

Селезенка в отличие от других периферических органов системы иммунитета расположена непосредственно по кровотоку. Она являясь одним из основных иммуносекреторных органов, всегда вовлекается в те или иные процессы, происходящие в организме (Г. Исаева,1980; Д.Р.Каулен и др; 1981; Р.И.Исраилов 1982; Christiom,1983).

Антигены доставляются в селезенку кровью, и большая часть постепенно концентрируется в маргинальной зоне белой пульпы. Они поступают в селезенку связываясь с поверхностью лимфоцитов, либо в цитоплазме нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов. Затем антигены поступают в красную и белую пульпы. При этом, в одних случаях,они в комплексе антиген + рецептор переходят через стенку венозных синусов ,в других –удерживаются самими клетками синусов и макрофагами (Veermom,Rooigen,1975;Denis,Mars,1982).

В последние годы в литературе появилось большое число работ, касающихся изменения клеточных компонентов селезенки при различных воздействиях на организм.Тем не менее работы, посвященные изучению селезенки при антигенных воздействиях на организм общеморфологическими, гистохимическими и электронномикроскопическими методами исследования немногочисленны (Г.Пономарева Л.Меркушев,1978; Н.А.Жарикова, 1979; А.В.Азнаурян, К.Т.Саакян,1981, В.Сидирова и др, 1981).

На основании указанных исследований, все структурнофункциональные изменения в селезенке при введении различных антигенов можно объединить следующей двунаправленностью :

-деструкция клеточных элементов,преимущественно быстро пролиферирующих клеток,в частности, лимфоцитов,нейтрофилов, эозинофилов,базофилов,а также клеток рыхлой соединительной ткани с последующей интоксикацией системы иммуногенеза;

-активация, трансформация и пролиферация лимфоидной и ретикулярной тканей, особенно лимфоцитов с последующей плазматизацией.

В. Morrison и др (1981) отмечали этапность структурно-функциональных изменений селезенки при экспериментальном трипоносомном воздействии. После начальных пролиферативных изменений наступает более затяжная фаза, во время которой, хотя и наблюдается пролиферация, отмечается постепенная деструкция клеток белой пульпы, чаще всего лимфоидных клеток. Указанная деструкция сопровождалась постепенным уменьшением площадей лимфоидных фолликулов, однако, несмотря на явную иммунологическую нереактивность, в последующие сроки эксперимента в селезенке и других лимфоидных органах наблюдалось значительное повышение пролиферативной активности и уровня циркулирующих антител.

Такая этапность структурных перестроек селезенки отмечено так же А.В. Сидоровым и др. (1981).

Ю.Н. Одинцов и В.М. Перельмутер (1978), изучая селезенку при экспериментальном листериозе выявили изменение величины и количества лимфоидных фолликулов селезенки. Уже через 12 часов лимфоидные фолликулы селезенки имели тенденцию к гипертрофии, но гипертрофия не стабилизировалась, спустя 48 часов размеры лимфоидных фолликулов были несколько ниже контроля. На 3- и 5- сутки отмечалось уменьшение количества лимфоидных фолликулов, но имеющиеся резко гипертрофировались. Величина светлых центров лимфоидных фолликулов селезенки в первые 5 суток существенно не изменялась. Лишь начиная с 8- дня размеры светлых центров увеличились, достигая своего максимума на 10 - 12 сутки эксперимента. Эти изменения были связаны с увеличением числа лимфобластов характеризовавшихся резкой пиронинофилией.

При изучении селезенки крыс, иммунизированных осповакциной Н.А. Жарикова (1979) также выявило определенные иммуноморфологические перестройки. В более ранние сроки исследования отмечалось усиление миграционных показателей лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов. Имели место так же деструкция клеток крови, гиперплазия и активация клеток системы мононуклеарных фагоцитов.

После 24 часа иммунизации оспенной вакциной в процесс вовлекаются лимфоидные фолликулы селезенки, которые проявляются увеличением величины лимфоидных фолликулов, расширением реактивных центров их, прогрессирующей плазматизацией. В светлых центрах увеличивалось число бластов как лимфоидного, так и плазматического рядов.

На 5 сутки иммунизации лимфоидные фолликулы имели широкие центры размножения, состоящие из более светлых и темных полусферических зон. В периартериальных и мантийных зонах также повышалось число бластов, нередко имеющих контакты с макрофагами.

Макрофаги в данные сроки исследования характеризовались резкой активацией, которая проявлялась не только повышением количества их, но и числа фигур разеток макрофагов с лимфоцитами. Данные макрофаги имели большое число ядер в цитоплазме, гетерофагосомы, содержащие разрушенные лимфоциты, эритроциты и нейтрофилы. В активированных макрофагах повышалось число первичных и вторичных лизосом, усиливалась активность лизосомальных ферментов и их секреция в межклеточное вещество.

Характерным признаком иммунизации на пике структурно-функциональных перестроек являлось также повышение числа плазматических клеток, находившихся в стадии активного функционирования. Ультраструктура аналогичных активно функционирующих плазматических клеток также описана в работах К.Р. Тухтаева и др (1975), К.А. Зуфарова и др. (1979). Они характеризуются наличием развитой зернистой эндоплазматической сети и пластинчатого комплекса Гольджи. В расширенных канальцах эндоплазматической сети всегда находится определенное количество секрета умеренной электронной плотности, а на поверхности подобных клеток обнаруживается большое число клазмацитозных участков.

На основании вышеуказанных можно заключить, что структурно-функциональные изменения селезенки при различных антигенных воздействиях в организм сопровождаются определенными сдвигами ее клеточных компонентов.

Реакция лимфатических узлов, как одного из важнейших компонентов иммунной системы при различных воздействиях, освещены в ряде работ (М.Р.

Сапин и др,1978; Н.А.Жарикова и др,1979).

Как показано в указанных работах,одним из наиболее ранних признаков лимфатических узлов при действии антигенов является повышение числа и активности больших и средних лимфоцитов в различных структурно-функциональных зонах органа.Подобные изменения первоначально наблюдается в паракортикальных зонах, что в итоге приводит к увеличению площади данных зон.Причем степень и темпы нарастания площади паракортикальной зоны связаны как природой антигенов,так и особенностями данных зон - особое строение посткапиллярных венул и макрофагов синусов .

Через 5-7 суток после иммунизации светлые центры лимфоидных фолликулов расширяются,обогащаются большими лимфоцитами и лимфобластами.На 7 - сутки практически во всех структурных зонах лимфатических узлов нарастает число плазматических клеток. Как указаны в работах Н.А.Жариковой ( 1979),одним из ранних изменений при иммунизации крыс оспенной вакциной является активация миграции лимфоцитов.Поэтому ,нередко выявляются лимфоциты в межэндотелиальных щелях посткапиллярных венул и лимфатических сосудов.

А.Л.Русина и Г.Г.Аминова (1977) при введении лошадиной сыворотки, на 1-3 сутки экспериментов выявили уменьшение числа средних лимфоцитов в корковом веществе и мозговых тяжах, в указанных зонах числа малых лимфоцитов увеличивается.Начиная с 3-сутки исследования отмечается увеличение числа лимфоидных фолликул со светлыми центрами,где преобладают большие лимфоциты и лимфобласты.Эти изменения достигают своего максимума на 19 - сутки. Кроме того, в более поздние сроки исследования авторами отмечена высокая плазматическая реакция мозговых тяжей. Причем нарастание числа плазматических клеток сопровождалось уменьшением малых лимфоцитов, что по мнению авторов связано трансформацией лимфоцитов в антитело- продуцирующие плазматические клетки.

Э.А.Бадриевой (1977) выявлена реакция лимфатических узлов на введение  $\beta$  - гемолитического стрептококка.При этом установлено,что с первых часов до 3 - сутки экспериментов отмечается

сочетанное нарастание массы лимфатических узлов с увеличением площадей паракартикальных зон, расширением синусов, где повышены количества гранулоцитов и лимфоцитов. Также, к 3-суткам исследования расширены реактивные центры лимфоидных фолликул, в которых сконцентрированы большие лимфоциты и лимфобласты, на 7-сутки опытов нарастает число плазматических клеток. Последние группами расположены, в основном, в составе мозговых тяжей. Нередко плазматические клетки контактируют с эозинофилами и макрофагами. В данный срок исследования увеличивается число и активность макрофагов.

На 14 - сутки экспериментов отличается некоторая нормализация показателей различных структурно-функциональных зон лимфатических узлов, однако, напряженность клеток иммуногенеза всё ещё сохраняется.

Таким образом, лимфатические узлы в совокупности представляют собой одним из важнейших компонентов иммунной системы, принимают активное участие в обеспечении нарушенного иммунного гомеостаза при различных антигенных воздействиях.

Все указанное дает основание считать, что структурно-функциональные изменения центральных и периферических органов системы иммунитета при различных антигенных воздействиях в организм сопровождаются определенными сдвигами их клеточных компонентов. Однако, данных о функциональной морфологии органов иммунной системы при сальмонеллезе в литературе не имеются. Следовательно, изучение органов иммунной системы при экспериментальном сальмонеллезе общеморфологическими, электронно-микроскопическими, иммуноморфологическими и радиоавтографическими методами представляет большой научно-практический интерес.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах с исходным весом 150 - 170 граммов, находившихся на обычном лабораторном питании. До начала эксперимента 10 крысам под эфирным наркозом, в стерильных условиях, производилась лапаротомия с целью макроскопического осмотра всех внутренних органов и лимфоидных образований желудочно-кишечного тракта. После осмотра брали посев на среду Плоскирева и висмут - сульфат-агар

из содержимого подвздошной и толстой кишок для бактериологических исследований. Анализы этих исследований показали отсутствие роста сальмонелл и других патогенных микробов.

Экспериментальные животные были разделены на три группы. Первую группу составляли 32 интактные крысы. Вторая группа-опытная (218 крыс). Им после 48 - часового голодания через зонд в желудок вводили 2 мл цельного коровьего молока для нейтрализации желудочного сока, спустя 30 - 35 минут после этого животных заражали патогенным штаммом сальмонелл мышинного типа №57775 (*Salm. tyhi murium*) в дозе 2 млрд микробных тел в 2 мл физиологического раствора.

Третью группу составляли 100 контрольных крыс. Им после 48 - часового голодания, через зонд в желудок вводили 2 мл цельного коровьего молока, а затем спустя 30 - 35 минут, в желудок вводили 2 мл стерильного физиологического раствора.

С целью усиления моторики желудка и ослабления кишечной перистальтики животным второй и третьей групп вводили по 1мл 0,1% раствора гидрохлорида морфина.

Опытные и контрольные животные забивались путем декапитации, натошак, через 3,6,12,24 часа, 3,5,7,14, 21 суток после заражения.

Материалом для исследований служили мазки крови, крупинки костного мозга и кусочки тимуса, селезенки, брыжеечных лимфатических узлов.

Для светооптических исследований материалы фиксировались в 10 % формалине, в жидкостях Буэна, Карнуа. Кусочки органов после соответствующей обработки заливали в парафин. Депарафинизированные срезы окрашивались гематоксилином-эозином, на РНК по Браше. Мазки крови из костного мозга окрашивались по Романовскому - Гимзе.

С целью выявления специфических сальмонеллезных антигенов в тканях селезенки и брыжеечных лимфоузлов в динамике эксперимента использовался прямой иммунопероксидазный метод (К.Р.Тухтаев, А.М.Рашидов, 1983).

Контролем специфичности выявления сальмонеллезных антигенов служили два параллельных опыта. В первом случае срезы перед постановкой реакции обрабатывались немеченой кроличьей антисальмонеллезной сывороткой с целью

блокирования антигена. Последующая постановка иммунопероксидазной реакции на этих же срезах с мечеными антисальмонеллезными антителами выявила отсутствие антигенов, что обрабатывались мечеными пероксидазой хрена антителами против шигеллезного антигена в место антисальмонеллезного, что также давало отрицательную реакцию.

Исследование периферической крови и костного мозга проводилось по следующим основным тестам:

1. Цитологический анализ периферической крови и костного мозга с подсчетом гемограммы и миелограммы;

2. Цитохимическое исследование нейтрофилов периферической крови с полукачественной оценкой активности пероксидазы, кислой и щелочной фосфатаз (К.Бутенко и др, 1974).

3. Электронномикроскопическая цитохимия пероксидазы по методу R.Gracham, M.Karnovskiy (1966).

4. Растровая электронная микроскопия клеток крови по методу Ю.А.Ровенского (1979).

5. Иммуноцитохимическое исследование периферических иммуноглобулиннесущих (п-ИГ) лимфоцитов на уровне электронной микроскопии.

Для электронно-микроскопических исследований крупинки костного мозга, кусочки тимуса, селезенки, брыжеечных лимфоузлов фиксировали в 2,5% растворе глутаральдегида при 4°C в течение 40 минут с последующей дофиксацией в 1% растворе осмиевой кислоты в течение 1 часа при 4°C. Материалы обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в аральдит и эпон -812. Ультратонкие срезы получали после взятия и соответствующей окраски прицельных полутонких срезов (Э.Энкусес, Ф.Эренпрейс 1980) на ультрамикротоме фирмы LKB (Швеция). Контрастирование осуществляли уранил – ацетатом и цитратом свинца, после чего срезы просматривались в электронных микроскопах JEM-100 и UEM-100S фирмы "Джеол" (Япония).

Для изучения пролиферативной активности клеток органов иммунной системы применялся радиоавтографический метод. Контрольным и опытным

животным в динамике эксперимента за 1 ч до забоя внутривенно вводился <sup>3</sup>H-тимидин из расчета 0,5 мк кюри на грамм веса. Индекс меченых ядер вычисляли путем подсчета меченых клеток на 1000 клеток различных структурно-функциональных зон органов иммунитета. Результаты исследований выражали в процентах (%).

С целью морфологических исследований у части контрольных и опытных крыс брали целые селезенки и лимфатические узлы, предварительно перфузированные стерильным физиологическим раствором, затем 4 % раствором формалина, через левый желудочек сердца под эфирным наркозом.

На продольных срезах, полученных на уровне ворот селезенки и лимфатических узлов, с целью определения площадей Т-зависимых зон выявили активность кислой  $\alpha$ -нафтилацетатэстеразы по видеизмененному нами методу Е.Меуер и др (1979).

Морфометрические исследования проведены по методу Г.Г.Автандилова (1972), полученные цифровые данные выражались в относительных единицах (отн.ед) и в процентах. Все цифровые данные обрабатывались методом вариационной статистики по Фишеру - Стьюденту в модификации В.Монцевичюте - Эрингене (1964). Достоверным считали различия, удовлетворяющие  $P < 0,05$ .

**Условные обозначения к электронным микрофотограммам:**

Лф - лимфоцит,

Пл - плазматическая клетка,

Мц - моноцит

Мф-макрофаг

Рк - ретикулярная клетка,

РЭК - ретикуло-эпителиальная клетка,

Фб-фибробласт

Я - ядро,

Яд - ядрышко,

КГ - комплекс Гольджи,

ЗЭС - зернистая эндоплазматическая сеть

р - рибосома,

М - митохондрий ,

Л-лизосома

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Структурно- функциональные основы реакции клеток костного мозга и крови в динамике экспериментального сальмонеллезного воздействия

Наши исследования показали, что структурно-функциональные перестройки клеток костного мозга и крови при экспериментальной сальмонеллезной инфекции имеют определенную динамику, которую можно разделить на три периода :

1. Ранний период ( 3-12 ч после заражения);
2. Период разгара инфекции ( 1 - 7 - сутки);
3. Период реконвалесценции ( 14-21 -сутки).

В периоде ранних изменений со стороны клеток периферической крови особых количественных сдвигов не было обнаружено (см.табл.1). Как видно из таблицы № 1, показатели красной крови в 3 - 12 ч после заражения сальмонеллами не отличаются от таковых в контроли. Однако, при подсчете лейкоцитарной формулы выявляется некоторая тенденция к лейкоцитозу с сегментоядерным нейтрофилизом. ( см.табл.2). Из таблицы 2 видно, что число сегментоядерных нейтрофилов через 12 часов после заражения крыс сальмонеллами составляет  $3,55 \pm 0,21 * 10^9/\text{л}$  против  $2,93 \pm 0,14 * 10^9/\text{л}$  в контроли.

Одним из характерных признаков периода ранних изменений является повышение цитохимических показателей нейтрофильных гранулоцитов (табл.3). Активность щелочной фосфатазы в раннем периоде эксперимента постепенно повышается, составляя  $195,0 \pm 3,0$  усл.ед через  $3,214,0 \pm 3,0$  усл.ед через 6 и  $242,0 \pm 2,0$  усл.ед через 12 часов исследования против  $181,0 \pm 2,0$  усл.ед. в контроли. К 12 часам исследования достоверно повышается также активность миелопероксидазы. ( $190,0 \pm 1,0$  против  $132,0 \pm 2,0$  усл.ед. в контроли).

**Таб . №1**  
**СОСТОЯНИЕ КРАСНОЙ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ**  
**САЛЬМОНЕЛЛЕЗЕ (M±m)**

Эксперимент	Гемоглобин ( Г/Л )	Эритроциты ( $10^{12}$ Г/Л)	Цветовой показатель
Контроль	158,0± 1,2	5,7±0,1	0,8

3 ч	161,0 ± 0,7	5,8±0,1	0,8
6 ч	154,0±2,6	5,5±0,1	0,8
12 ч	151,0±1,4	5,6±0,1	0,8
24 ч	142,0±1,1 <sup>+</sup>	6,0±0,2	0,7
3 с	120,0±1,3 <sup>+</sup>	5,0±0,1	0,7
5 с	134,0±1,2 <sup>+</sup>	4,6±0,1 <sup>+</sup>	0,8
7 с	135,0±16,6 <sup>+</sup>	4,9±0,1 <sup>+</sup>	0,8
14 с	140,0±5,6 <sup>+</sup>	5,1±0,2	0,8
21 с	152,0±4,3	5,3±0,2	0,8

Примечание : Здесь и в последующих таблицах знаком + отмечены  
отлично статистически достоверные различия по  
сравнению с контролем (P<0,05 ).

Таб. № 2

**ДИНАМИКА РЕАКЦИИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ НА  
ЭКСПРИМЕНТАЛЬНОМ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ (M±m  
10<sup>9</sup>/л)**

Сроки экспери мента	Общее коли чество лей- коцитов	Н Е Й Р О Ф И Л И		
		Сегменто ядерные	Палочка- ядерные	Юные
Контроль	9,45±0,46	2,93±0,14	0,19±0,01	
3 ч	9,00±0,43	2,61±0,13	0,09±0,004	
6 ч	<b>9,50±0,18</b>	<b>2,47±0,05</b>	<b>0,19±0,004</b>	
12 ч	<b>9,60±0,56</b>	<b>3,55±0,21</b>	<b>0,10±0,01</b>	
24 ч	<b>15,50±1,20<sup>+</sup></b>	<b>8,53±0,65</b>	<b>0,16±0,01</b>	<b>0,16±0,01</b>
3 с	<b>20,03±0,85<sup>+</sup></b>	<b>9,20±0,39<sup>+</sup></b>	<b>0,60±0,03<sup>+</sup></b>	<b>0,40±0,02</b>
5 с	<b>22,01±0,96<sup>+</sup></b>	<b>6,16±0,27</b>	<b>0,88±0,04</b>	<b>0,66±0,03</b>
7 с	<b>18,80±1,14<sup>+</sup></b>	<b>4,68±0,29<sup>+</sup></b>	<b>0,56±0,03<sup>+</sup></b>	<b>0,19±0,01</b>
14 с	<b>13,90±0,86<sup>+</sup></b>	<b>2,92±,18</b>	<b>0,14±0,01</b>	
21 с	<b>8,80±0,42</b>	<b>2,02±0,10</b>	<b>0,09±0,004</b>	

В миелограмме в раннем периоде особых изменений количественного состава нами не обнаружено.

Ультроструктурные исследования костного мозга в раннем периоде экспериментального сальмонеллеза позволили выявить ряд изменений субмикроскопической организации его клеточных компонентов. Одним из наиболее ранних признаков являются расстройства микроциркуляторного русла, проявляющийся в виде расширения капилляров, артериол, венул, капилляростаз. В просвете расширенных гемокапилляров определяются скопления эритроцитов и других клеток крови (рис.1). Нередко обнаруживаются деструктивные изменения клеточных компонентов костного мозга. Причем, определяется деструкция субклеточных органоидов клеток практически всех ростков гемопоэза (рис.2,3).

Наиболее выраженные структурно- функциональные перестройки клеток крови и костного мозга наблюдаются в периоде разгара экспериментальной сальмонеллезной инфекции (1-7 сутки эксперимента). В крови отмечается анемия, что связано с параллельным уменьшением гемоглобина и числа эритроцитов. Также характерным является абсолютный лейкоцитоз. Как приведено в табл 3,4, лейкоцитоз сопровождается достоверным повышением числа нейтрофилов (сегментоядерных, палочкоядерных, юных), эозинофилов, базофилов, моноцитов и лимфоцитов.

Как показали цитохимические исследования нейтрофильных лейкоцитов крови, на разгаре инфекции достоверно повышается активность щелочной фосфатазы ( $311,0 \pm 4,0$  усл.ед на 3,  $209,0 \pm 5,0$  усл.ед на 5,  $203,0 \pm 2,0$  на сутки исследования по сравнению  $181,0 \pm 2,0$  усл.ед в контроле).

Отмечается также повышение активности миелопероксидазы и кислой фосфатазы.

При подсчете миелограммы установлено ( табл.5), что к 3- суткам эксперимента число нейтральных гранулоцитов костно

Цитохимические показатели нейтрофильных лейкоцитов при экспериментальном сальмонеллезе ( $M \pm m$  усл.ед).

Табл.№3

Срок исследования	Щелочная фосфатаза	Кислая фосфатаза	Миелопероксидаза
Контроль	181,0±2,0	83,0±2,0	132,0±2,0
3 ч	195,0±3,0	79,0±4,0	137,0±4,0
6 ч	214,0±3,0	81,0±1,0	140,0±3,0
12 ч	242,0±2,0	87,0±2,0	190,0±1,0
24 ч	259,0±7,0	85,0±2,0	219,0±2,0
3 с	311,0±4,0	90,0±2,0	180,0±2,0
5 с	209,0±5,0	108,0±3,0	178,0±5,0
7 с	203,0±2,0	132,0±2,0	135,0±1,0
14 с	197,0±4,0	123,0±3,0	134,0±1,0
21 с	191,0±2,0	96,0±2,0	134,0±5,0

Костный мозг. 5- сутка эксперимента. Ультраструктура макрофага и плазматических клеток Ув. 3500 к.

Рис. 11

Сроки исследования	Лимфоциты и малые средние	Лимфобласты	Р Э К	Моноцитоподобные клетки	макрофаги	Итого
Контроль	107,0±2,4	0,3±0,02	56,5±0,3	6,3±0,2	4,1±0,2	174,1±2,3
1 с	112,6±2,1	1,3±0,1 <sup>+</sup>	6,70±0,4 <sup>+</sup>	2,2±0,1 <sup>+</sup>	2,4±0,2 <sup>+</sup>	185,5±2,3 <sup>+</sup>
3 с	94,8±0,3 <sup>+</sup>	2,0±0,1 <sup>+</sup>	59,6±0,4 <sup>+</sup>	3,1±0,1 <sup>+</sup>	3,1±0,1 <sup>+</sup>	162,7±0,7 <sup>+</sup>
5 с	120,8±1,1 <sup>+</sup>	4,7±0,2 <sup>+</sup>	53,0±0,3 <sup>+</sup>	3,7±0,1 <sup>+</sup>	3,6±0,1 <sup>+</sup>	186,6±1,6 <sup>+</sup>
7 с	138,9±0,8 <sup>+</sup>	2,1±0,1 <sup>+</sup>	52,8±0,4 <sup>+</sup>	3,5±0,2 <sup>+</sup>	3,6±0,2 <sup>+</sup>	201,0±1,3 <sup>+</sup>
14 с	111,8±2,0	1,1±0,1 <sup>+</sup>	59,7±0,7 <sup>+</sup>	3,9±0,2 <sup>+</sup>	3,9±0,1 <sup>+</sup>	180,4±1,6 <sup>+</sup>
21 с	110,1±0,9	1,1±0,07 <sup>+</sup>	61,9±0,9 <sup>+</sup>	5,4±0,3 <sup>+</sup>	4,6±0,2 <sup>+</sup>	184,0±2,1

мозга значительно снижается (  $37,3 \pm 1,7$  % против  $53,2 \pm 0,7$  % в контроле). Особенно значительно снижалось число зрелых сегментоядерных (  $2,6 \pm 0,5$  % против  $14,4 \pm 0,4$  в контроле) и палочкоядерных (  $5,8 \pm 0,5$  % против  $16,6 \pm 0,6$  % в контроле) форм нейтрофилов, тогда как относительное содержание нейтрофильных промиелоцитов и миелоцитов повышалось. В периоде разгара сальмонеллезной инфекции количественные изменения выявлены и со стороны клеток эозинофильного ряда костного мозга. На 5 -  
-СЧ~ Табл. Л  
сутки эксперимента наблюдается выраженная костномозговая эозинопения (  $1,1 \pm 0,4$  % против  $4,6 \pm 0,3$  % в контроле). На разгаре сальмонеллезной инфекции отличается увеличение всех видов эритроидных клеток костного мозга ( На 3 – сутки  $2,1$  % на 5 - сутки  $30,4 \pm 0,7$  % против  $23,7 \pm 0,3$  % в контроле) за счет, в основном, повышения числа пронормобластов, и базофильных нормобластов.

Одним из характерных признаков разгара эксперимента является достоверное увеличение числа плазматических клеток костного мозга, достигающих своего максимума на 5 -сутки исследования (  $1,9 \pm 0,2$  % против  $0,3 \pm 0,06$  % в контроле).

Результаты радиоавтографических исследований показали, что максимальное повышение индекса метки ядер клеток гранулоцитопоза и лимфоцитопоза наблюдается на 3 сутки экспериментов ( см. табл.6 ). В этот срок меченые миелобласты составляют  $69,0 \pm 2,7$  % ( в контроле  $57,5 \pm 1,4$  %), промиелоциты нейтрофильные -  $46,3 \pm 2,9$ % ( в контроле  $38,1 \pm 2,5$  % ). лимфобласты и пролимфоциты -  $67,5 \pm 3,8$  % ( $46,7 \pm 3,5$  % в контроле). Как видно из таблицы 7, исследование пролиферативной активности эритроидных клеток костного мозга при экспериментальном сальмонеллезе по включению  $H^3$  - тимидина показало повышение индекса меченых клеток на разгаре. Например, меченые

эритробласты, пронормобласты, базофильные нормобласты составляют+ 2,2 % против 72,4 + 2,3 % в контроле.

Наряду с вышеуказанными, как показал и наши иммуноцитохимические исследования, на разгаре эксперимента повышается число В -лимфоцитов, несущих п ИГ - рецепторы. Так, на 3 - сутки исследования максимально повышается количество как относительных (  $62,0 \pm 2,1$  % против  $40,0 \pm 0,9$  % в контроле), так и абсолютных (  $5,3 \pm 0,2 * 10^9/\text{л}$  против  $1,8 \pm 0,04 10^9/\text{л}$  в контроле) показателей В -лимфоцитов. Электронномикроскопические исследования костного мозга в разгаре экспериментального сальмонеллеза выявляют ряд перестроек субмикроскопической организации его клеток. Синусоидные гемокапилляры костного мозга расширяются ( рис.4), часто выявляется миграция через расширенные межэндотелиальные щели нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов.

В нейтрофильных, эозинофильных промиелоцитах и миелоцитах выявляются изменения гранул и органелл. В цитоплазме клеток появляются светлые вакуолы различных размеров и форм, лизис первичных и вторичных гранул. Митохондрии клеток набухшие, с просветленным матриксом, иногда появляются миелиновые структуры (рис.5,6,7). Часто по периферии клеток нейтрофильного ряда обнаруживаются клазмотозные участки плазмалеммы.

Определенные изменения нами обнаружены и в клетках эритробластических островков костного мозга. Они представлены в виде лизиса внутриклеточных органелл дифференцирующихся клеток, расширения перинуклеарных пространств их (рис.8). Макрофаги островков многоотростчатой формы, контактируют с много численными клетками эритропоэза. Цитоплазма макрофагов содержит много сидерофагосом ( рис. 9,10).

Плазматические клетки костного мозга в разгаре эксперимента представлены островками, состоящими из 2-3 и более клеток. Проллиферативная активность миелоидного ряда костного мозга в динамике экспериментального сальмонеллеза по включению  $^3\text{H}$ - тимидина. (  $M \pm \%$  ) Проллиферативная активность эритроидных клеток костного мозга в

динамике экспериментального сальмонеллезе по включению <sup>3</sup>H-тимидина

### 3.2 Структурно-функциональные основы реакция вилочковой железы в динамике экспериментального сальмонеллеза

Как показали наши исследования,вилочковая железа интактных и контрольных крыс по морфофункциональным показателям не отличаются друг от друга.При морфометрии срезов вилочковой железы установлено,что 71 % составляет площадь кортикальной,26 %- медулярной зоны и 3 % падает на долю соединительной ткани стромы (табл.9).

При подсчете клеток на единицу площади кортикальной зоны контрольных животных,преимущественными являются малые и средние лимфоциты, что составляет  $248,5 \pm 3,7$  отн.ед (, см.табл.10).Число лимфобластов в кортикальной зоне -  $72,1 \pm 1,8$ , РЭК -  $13,7 \pm 1,7$  отн.ед.Клетки СМФ составляют небольшой удельный вес -  $0,9 \pm 0,05$  отн.ед. (все элементы вместе взятые ).

В медулярной зоне тимуса во первых,плотность расположения клеток на единицу площади примерно в 2 раза меньше,чем в кортикаль ной зоне. (  $174,1 \pm 2,3$  против  $335,6 \pm 4,9$  отн.ед.).Как приведено в табл. II, количество РЭК и клеток СЛКР в медулярной зоне несколько выше показателей кортикальной зоны.

При подсчете цитогаммы кортикальной зоны обращает на себя внимание промежуточное положение данной зоны по сравнению с указанными зонами тимуса. (см.табл. 12).

Таким образом,вилочковая железа белых лабораторных крыс имеет те же структурно-функциональные зоны как и другие млекопита ющие,однако,плотность и содержание клеток в них имеет определенные видовые особенности.

**Площадь различных структурно-функциональных зон тимуса в динамике экспериментального сальмонеллеза**

**Табл № 9**

Сроки эксперимента	З О Н Ы Т И М У С А				Соединительная стромы	
	Кортикальная		Медулярная		Отн.ед.	%
	Отн.ед.	%	Отн. Ед.	%		
Контроль	45,4± 0,5	71	16,4±0,6	26	2,2±0,16	3
1 с	36, ±0,5 <sup>+</sup>	57	27,6±0,5 <sup>+</sup>	34	6,2±0,6 <sup>+</sup>	9
3 с	35,2±0,3 <sup>+</sup>	55	23,5±0,3 <sup>+</sup>	37	5,3±0,4 <sup>+</sup>	8
5 с	40,3±0,7 <sup>+</sup>	63	21,3±0,8 <sup>+</sup>	33	2,3±0,2	4
7 с	44,7±0,2	70	16,2±0,2 <sup>+</sup>	24	4,1±0,1 <sup>+</sup>	6
14 с	32,6±0,5 <sup>+</sup>	51	26,1±0,3 <sup>+</sup>	41	5,3±0,1 <sup>+</sup>	8
21 с	37,1±0,3 <sup>+</sup>	58	21,8±0,4 <sup>+</sup>	33	5,6±0,2 <sup>+</sup>	9

**Цитограмма кортикальной зоны в динамике экспериментального сальмонеллеза (число клеток на единицу площади).**

**Табл № 10**

Сроки исследования	Лимфоциты малые и средние	Лимфобласти	РЭК	Моноцитоподобные клетки	Макрофаги	Итого
Контроль	248,5±3,7	72,1±1,8	13,7±1,7	0,2±0,03	0,7±0,2	335,6±4,9
1 с	146,8±1,3 <sup>+</sup>	78,7±0,7 <sup>+</sup>	15,4±0,3	2,3±0,1 <sup>+</sup>	3,0±0,1 <sup>+</sup>	246,2±1,6 <sup>+</sup>
3 с	109,8±3,3	8,23±0,9 <sup>+</sup>	18,3±0,2 <sup>+</sup>	2,1±0,1 <sup>+</sup>	3,1±0,1 <sup>+</sup>	215,5±4,6 <sup>+</sup>
5 с	142,3±3,5 <sup>+</sup>	79,7±0,3 <sup>+</sup>	21,3±0,5 <sup>+</sup>	4,1±0,2 <sup>+</sup>	4,1±0,1 <sup>+</sup>	251,4±2,6 <sup>+</sup>
7 с	220,7±0,6 <sup>+</sup>	76,1±0,4	16,6±0,3	3,1±0,1	4,4±0,2	220,9±1,1
14 с	145,7±2,7 <sup>+</sup>	78,2±1,1 <sup>+</sup>	18,5±0,3 <sup>+</sup>	1,5±0,2 <sup>+</sup>	2,5±0,2 <sup>+</sup>	246,5±2,9 <sup>+</sup>
21 с	197,6±2,9 <sup>+</sup>	81,3±1,1 <sup>+</sup>	22,9±0,5 <sup>+</sup>	0,5±0,1	0,9±0,1	303,1±0,9 <sup>+</sup>

**Цитограмма медуллярной зоны тимуса в динамике экспериментального  
сальмонеллеза  
(число клеток на единицы площади)**

Табл.№11

Сроки исследования	Лимфоциты малые и средние	Лимфобласты	Р Э К	Моноцитоподобные клетки	Макрофаи	Итого
Контроль	248,5±3,7	72,1±1,8	13,7±1,7	0,2±0,03	0,7±0,2	335,6±4,9
1 с	146,8±1,3 <sup>+</sup>	78,7±0,7 <sup>+</sup>	15,4±0,3	2,3±0,1 <sup>+</sup>	3,0±0,1 <sup>+</sup>	246,2±1,6 <sup>+</sup>
3 с	109,8±3,3	8,23±0,9 <sup>+</sup>	18,3±0,2 <sup>+</sup>	2,1±0,1 <sup>+</sup>	3,1±0,1 <sup>+</sup>	215,5±4,6 <sup>+</sup>
5 с	142,3±3,5 <sup>+</sup>	79,7±0,3 <sup>+</sup>	21,3±0,5 <sup>+</sup>	4,1±0,2 <sup>+</sup>	4,1±0,1 <sup>+</sup>	251,4±2,6 <sup>+</sup>
7 с	220,7±0,6 <sup>+</sup>	76,1±0,4	16,6±0,3	3,1±0,1	4,4±0,2	220,9±1,1
14 с	145,7±2,7 <sup>+</sup>	78,2±1,1 <sup>+</sup>	18,5±0,3 <sup>+</sup>	1,5±0,2 <sup>+</sup>	2,5±0,2 <sup>+</sup>	246,5±2,9 <sup>+</sup>
21 с	197,6±2,9 <sup>+</sup>	81,3±1,1 <sup>+</sup>	22,9±0,5 <sup>+</sup>	0,5±0,1	0,9±0,1	303,1±0,9 <sup>+</sup>

**Цитограмма кортикомедуллярной зоны тимуса в динамике  
экспериментального  
сальмонеллеза( число клеток на единицу площади)**

Табл.№ 12

Сроки исследования	Лимфоциты малые и средние	Лимфобласты	Р Э К	Моноцитоподобные клетки	макрофаи	Итого
Контроль	255,4 ±2,5	55,5±0,4	15,4±0,3	4,8±0,3	5,8±0,3	336,9±2,7
1 с	99,3±1,6 <sup>+</sup>	54,0±0,5	22,0±0,5 <sup>+</sup>	14,3±0,2 <sup>+</sup>	10,7±0,3 <sup>+</sup>	200,5±1,4 <sup>+</sup>
3 с	117,9±1,5 <sup>+</sup>	60,0±0,3 <sup>+</sup>	30,0±0,5 <sup>+</sup>	10,4±0,3 <sup>+</sup>	7,4±0,2 <sup>+</sup>	225,8±2,7 <sup>+</sup>
5 с	130,2±1,2 <sup>+</sup>	4,2±0,2 <sup>+</sup>	28,2±0,3 <sup>+</sup>	8,6±0,1 <sup>+</sup>	7,4±0,2 <sup>+</sup>	238,6±1,9 <sup>+</sup>
7 с	141,2±1,3 <sup>+</sup>	54,9±0,3 <sup>+</sup>	25,4±0,2 <sup>+</sup>	8,3±0,2 <sup>+</sup>	8,8±0,3 <sup>+</sup>	238,7±1,9 <sup>+</sup>
14 с	163,8±1,8 <sup>+</sup>	60,2±0,5 <sup>+</sup>	23,3±0,2 <sup>+</sup>	6,1±0,1 <sup>+</sup>	7,4±0,2 <sup>+</sup>	260,9±1,7 <sup>+</sup>
21 с	192,0±1,6 <sup>+</sup>	61,9±0,7 <sup>+</sup>	20,5±0,5 <sup>+</sup>	4,9±0,1	6,1±0,1	285,5±2,4 <sup>+</sup>

**Средние показатели структурнофункциональных зон мезентериальных лимфатических узлов в динамике экспериментального сальмонеллеза (в %).**

Сроки исследования	Лимфоциты малые и средние	Лимфобласты	Р Э К	Моноцитоподобные клетки	макрофаги	Итого
Контроль	107,0±2,4	0,3±0,02	56,5±0,3	6,3±0,2	4,1±0,2	174,1±2,3
1 с	112,6±2,1	1,3±0,1 <sup>+</sup>	6,70±0,4 <sup>+</sup>	2,2±0,1 <sup>+</sup>	2,4±0,2 <sup>+</sup>	185,5±2,3 <sup>+</sup>
3 с	94,8±0,3 <sup>+</sup>	2,0±0,1 <sup>+</sup>	59,6±0,4 <sup>+</sup>	3,1±0,1 <sup>+</sup>	3,1±0,1 <sup>+</sup>	162,7±0,7 <sup>+</sup>
5 с	120,8±1,1 <sup>+</sup>	4,7±0,2 <sup>+</sup>	53,0±0,3 <sup>+</sup>	3,7±0,1 <sup>+</sup>	3,6±0,1 <sup>+</sup>	186,6±1,6 <sup>+</sup>
7 с	138,9±0,8 <sup>+</sup>	2,1±0,1 <sup>+</sup>	52,8±0,4 <sup>+</sup>	3,5±0,2 <sup>+</sup>	3,6±0,2 <sup>+</sup>	201,0±1,3 <sup>+</sup>
14 с	111,8±2,0	1,1±0,1 <sup>+</sup>	59,7±0,7 <sup>+</sup>	3,9±0,2 <sup>+</sup>	3,9±0,1 <sup>+</sup>	180,4±1,6 <sup>+</sup>
21 с	110,1±0,9	1,1±0,07 <sup>+</sup>	61,9±0,9 <sup>+</sup>	5,4±0,3 <sup>+</sup>	4,6±0,2 <sup>+</sup>	184,0±2,1

Табл. 19

**Табл №19**

Сроки исследования	I зависимые зоны	В-зависимые зоны	синусы
Контроль	38,3±1,0 <sup>+</sup>	39,4±0,8	18,6±0,9
24 ч	30,3±0,8 <sup>+</sup>	50,4±0,3 <sup>+</sup>	20,8±0,3
3 сут	35,4±0,4 <sup>+</sup>	42,4±1,3	24,8±0,9 <sup>+</sup>
5 сут	28,8±0,5 <sup>+</sup>	51,6±1,3 <sup>+</sup>	19,4±0,6
7 сут	22,8±0,6 <sup>+</sup>	60,0±1,0 <sup>+</sup>	21,5±0,3 <sup>+</sup>
14 сут	20,1±0,6 <sup>+</sup>	61,1±1,0 <sup>+</sup>	19,2±0,9
21 сут	25,3 ±0,5 <sup>+</sup>	57,2±0,8 <sup>+</sup>	18,2±0,8

**Индекс меченых ядер клеток различных структурно-нефункциональных зон мезентериальных лимфоузлов в динамике экспериментального сальмонеллеза.**

**Табл №20**

<b>Сроки исследования</b>	<b>I зависимые зоны</b>	<b>В-зависимые зоны</b>	<b>синусы</b>
Контроль	6,8±0,7	12,8±0,5	4,8±0,9
12 ч	37,6±1,3 <sup>+</sup>	57,4±1,2 <sup>+</sup> - U <sub>h</sub>	11,3±1,0 <sup>+</sup>
3 сут	41,2±2,0 <sup>+</sup>	75,7±2,8 <sup>+</sup>	19,8±1,1 <sup>+</sup>
7 сут	23,6±1,4 <sup>+</sup>	40,2±2,1 <sup>+</sup>	15,2±1,0 <sup>+</sup>
14 сут	17,3±0,5 <sup>+</sup>	30,0±0,9 <sup>+</sup>	8,8±0,5 <sup>+</sup>
21 сут	12,6±0,3 <sup>+</sup>	24,7±0,9 <sup>+</sup>	3,8±0,5

числом гетерофагосомами ( рис. 28). Причем в составе гетерофагосом отличаются различные стадии деструктивных изменений клеток начиная от кариопикноза кончая лизисом клеточных компонентов.

Одним из характерных особенностей раннего периода является микроциркуляторные расстройства практически всех структурно-функциональных зон мезентериальных лимфоузлов. Посткапиллярные вены паракортикальных зон имеют высокие эндотелиальные клетки, через межклеточные щели которых часто мигрируют лимфоциты в микроциркуляторное русло.

В мазговых тяжах кровеносные сосуды расширены, периваскулярно расположены группы плазматических клеток, контактирующих с макрофагами и лимфоцитами на различных стадиях дифференцировки (рис. 29,30).

Как показали морфометрические исследования, через 24 часа после заражения сальмонеллами площадь В - зависимых зон составляет  $50,4 \pm 0,3 \%$  против  $39,4 \pm 0,8 \%$  в контроле. Однако площадь Т- зависимых зон лимфоузлов в данном сроке исследования намного уменьшается (  $30,3 \pm 0,8 \%$ , в контроле -  $38,3 \pm 1,0 \%$  ).

Исследование пролиферативной активности клеток различных зон мезентериальных лимфоузлов в раннем. периоде показывает прогрессивное увеличение индекса меченых ядер. Как Т-, так и В- зависимых зон и синусов. Итак, этот показатель в Т-зависимых зонах составляет  $37,6 \pm 1,3 \%$  в контроле -  $6,8 \pm 0,7 \%$ ), В -зависимых -  $57,4 \pm \%$  кв контроле -  $12,8 \pm 0,5 \%$ ).

Наиболее выраженное иммуноморфологические перестройки различных зон брыжеечных лимфоузлов наблюдаются на 3-7 -сутки экспериментальной сальмонеллезной инфекции.

Как видно из табл.16.общее число лимфоидных фолликулов на воротных срезах брыжеечных лимфоузлов через 3, 5 и 7 -суток прогрессивно увеличивается. Причем ,также увеличение числа лимфоидных фолликулов происходит преимущественно за счет фолликул со светлыми центрами которое составляет на 3-сутки -  $7,4 \pm 0,8$ , на 5-сутки  $15,2 \pm 0,7$  и достигает своего максимума на 7-сутки -  $16,8 \pm 0,9$  шт .На 5-7-сутки на срезах

лимфоузлов практически отсутствуют лимфоидные фолликулы без светлых центров.

Проведенные нами морфометрические исследования лимфоидных фолликулов брыжеечных лимфоузлов в периоде выраженных иммуноморфологических перестроек показали увеличение площадей лимфоидных фолликулов и их реактивных центров. На 5-сутки исследования площадь лимфоидных фолликулов составляет  $27,8 \pm 0,8$  %, на 7-сутки -  $27,5 \pm 1,0$  % (в контроле  $9,1 \pm 1,3$  %), что свидетельствует о трехкратном увеличении ее. Площадь светлых центров на 5-сутки достигает своего максимума и составляет  $14,7 \pm 1,1$  % в контроле  $2,80 \pm 0,5$  %).

Как видно из табл.19, на 5-7-сутки эксперимента площадь Т-зависимых зон брыжеечных лимфоузлов достоверно ниже контрольных показателей ( на 7-сутки -  $22,8 \pm 0,6$  % против контроли -  $38,3 \pm 1,0$  %). Наоборот, площадь В-зависимых зон увеличивается и на 7-сутки составляет  $60,0 \pm 1,0$  % против  $39,4 \pm 0,8$  % в контроле. Следовательно, период выраженных иммуноморфологических перестроек (3-7-сутки) экспериментальной сальмонеллезной инфекции характеризуется высокими показателями площадей В-зависимых зон мезентериальных лимфоузлов.

Ультраструктурные исследования брыжеечных лимфоузлов, проведенные в периоде выраженных иммуноморфологических перестроек показали признаки активации клеточных компонентов, в основном, В-зависимых структурно-функциональных зон органа. В реактивных центрах часто выявляются макрофаги и моноциты с многочисленными лизосомами, контактирующими с активированными лимфоцитами и плазматическими клетками (рис.31,32).

Характерным является наличие большого числа активированных лимфо- и плазмобластов в лимфоидных фолликулах и мягкотных тяжах. Для них свойственна широкая цитоплазма с

Брыжеечный лимфаузел 5-сутки экспериментального сальмонеллеза Островок плазматических клеток в светлом центре лимфоидного фолликула. Ув. 2100x обильным количеством рибосом, полисом, митохондрий и формирующих каналцев зернистой эндоплазматической сети. Ядра их светлые, содержат 1-2 ядрышка. Клеток с подобной ультраструктурной организацией можно объединить под общим названием иммунобласт В-зависимой зоны.

В светлых центрах лимфоидных фолликулов и в мозговых тяжах на 3-7 -сутки экспериментов обнаруживаются большое число плазматических клеток, которые собираясь в группы клеток формируют "плазматические островки"

(рис. 34, 35). Как правило, они контактируют с активированными лимфоцитами, ретикулярными клетками и клетками СМФ, (рис. 36). Причем плазматические клетки находятся на различных стадиях дифференцировки и функциональной активности (рис. 37). Нами также установлены некоторые этапы выведения продукта из плазматических клеток по типу плазмацитоза описанного ранее в других органах системы крови сотрудниками нашей лаборатории (рис. 38).

Радиоавтографические исследования мезентериальных лимфаузлов на 3-7-сутки экспериментов показали высокую степень пролиферативной активности клеток как Т-, так и В-зависимых зон. Однако, степень и темпы нарастания индекса меченых ядер В-зависимых зон несколько превышают над Т-зависимыми (см. табл. 20).

На 14-21 -сутки экспериментального сальмонеллеза иммуноморфологические сдвиги различных зон брыжеечных лимфаузлов несколько стихает. Как видно из табл. 16, общее число лимфоидных фолликулов на срезе хотя остается высокой, среди них в небольшом количестве встречаются фолликулы без светлых центров. На срезах брыжеечных лимфаузлов из-за отека синусов фолликулы имеют четко очерченные края, среди которых преобладают лимфоидные фолликулы со светлым центром (см. табл. 17).

При морфометрическом исследовании Т- и В-зависимых зон брыжеечных лимфаузлов на 14-21-сутки что показатели Т-зависимых зон имеют тенденцию снижению. Например, на 14-сутки она составляет  $20,1 \pm 0,6$

%, а на 21-сутки -  $25,3 \pm 0,5 \%$  ( в контроле -  $38,3 \pm 1,0 \%$ ), но все ещё остаётся достоверно высокой. Напротив к этому, площади В-зависимых зон остаются довольно высокими (например, на 21-сутки  $57,2 \pm 0,8 \%$  против  $39,4 \pm 0,8 \%$  в контроле).

Электронномикроскопическими исследованиями брыжеочных лимфаузлов проведенными на 14-21-сутки экспериментов установлены, что напряженность субклеточных структур несколько падает. Однако, в светлых центрах всё ещё часто выявляются макрофаги с большим числом лизосом клетки плазматического ряда с набухшими и лизированными митохондриями (рис.39). Нередко, среди клеток лимфоидные фолликулы встречаются мигрирующие гранулоциты и тучные клетки ( рис.40).

Радиоавтографические исследования по включению <sup>3</sup>H-тимидина показали заметное снижения пролиферативной активности клеток Т-и В-зависимых зон брыжеочных лимфаузлов на 14-21-сутки экспериментов. Как видно из табл.20, показатели Т-зависимых зон на 14-сутки исследования составляет  $17,3 \pm 0,5 \%$ , на 21-сутки -  $12,6 \pm 0,3 \%$  в контроле -  $6,8 \pm 0,7 \%$ ). Индекс меченых ядер В-зависимых зон на 14 -сутки экспериментов составил  $30,0 \pm 0,9 \%$  на 21-сутки  $24,7 \pm 0,9 \%$  ( в контроле -  $12,8 \pm 0,5 \%$ ). Следовательно, хотя показатели пролиферативной активности на 14-21 -сутки экспериментов имеют тенденции к снижению однако остаются довольно высокими

#### **3.4. Структурно-функциональные основы реакции селезенки в динамике экспериментального салманелезного воздействия.**

Наши исследования доказали, что селезенка крыс характеризуется определенными структурно-функциональными особенностями. Во первых, селезенка у крыс является преимущественно органом обменного типа, у которой высокий удельный вес белой пульпы над красной (1:6 ). С другой стороны, селезенка крыс является универсальным кроветворным органом, где осуществляются процессы эритро-, тромбо- и гранулоцитопоэза. Белая пульпа органа предоставлена лимфоидными фолликулами, в которых различают светлый центр, маргинальные (краевая) и периартериальные зоны, в которых клеточный состав имеет различный характер красная пульпа состоит из большого числа пульпарных сосудов, преимущественно синусоидных

гемокапилляров и межсинусоидальной ткани, где преимущественно расположены клетки СМФ, мегакариоциты и плазматические клетки (рис.41,42).

Таким образом, селезенка крыс имеет те же структурно - функциональные зоны, что и селезенка других млекопитающих. Вместе с тем данный орган у крыс имеет определенные видовые особенности. Как показали количественные и морфологические исследования, селезенка интактных и контрольных крыс не имеют существенных различий и поэтому нами в качестве контроля в динамике экспериментального салмонеллёза взяты показатели интактных животных.

Наши исследования, показали, что экспериментальное салмонеллёзное воздействие сопровождается определенной динамикой структурно-функциональных перестроек в различных зонах селезенки. Эти перестройки, выявленные с помощью комплекса морфологических методов исследований, носят адаптивный характер и условно могут быть разделены на следующие периоды:

-ранних изменений (от 3 до 24 ч после заражения) характеризующаяся высоким, содержанием антигенных продуктов в тканях, селезенка и микроциркуляторными расстройствами;

-выраженных иммуноморфологических перестроек (от 3 до 4 сут. после заражения), который характеризуется гипертрофией и гиперплазией лимфоидных фолликул селезенки, высокой степенью их плазматизации.

-реконвалесценции (21 -сутки экспериментов), имеющей тенденцию к нормализации иммуноморфологических перестроек структурно функциональных зон селезенки.

В ранние сроки эксперимента кровеносные сосуды белой и красной пульпы значительно расширены. Особенно выраженная дилатация сосудов наблюдается в синусоидных гемокапиллярах красной пульпы, которые заполнены большим количеством деструктивно измененных эритроцитов и лейкоцитов.

Начиная с 12 часов после заражения наблюдалась тенденция к гипертрофии лимфоидных фолликулов, в которых заметно расширились реактивные центры. В реактивных центрах преобладают лимфобласты, часто находившиеся на

различных стадиях митоза, характеризуются высокой пиронинофилией.

Электронно-микроскопическими исследованиями в ранние сроки выявлены микроциркуляторные расстройства в красной и белой пульпах, деструктивные изменения среди клеточных компонентов как.

Эндотелиальные клетки гемокapилляров набухшие отличаются миграция клеток крови через расширенные межэндотелиальные щели („рис. 43). Деструктивные изменения клеток проявляют в виде карпопикноза, расширения перинуклеарных пространств, лизиса и деструкции внутриклеточных органелл (рис. Как видно таб.16, через 24 ч после – заражение в лимфоидных фолликулах повышается число макрофагов. Причем преимущественно отличаются фигуры розеток макрофагов с лимфоцитами в реактивных центрах и периартериальных зонах.

При иммунопроксидазной реакции на сальмонеллезный антиген через 24 ч после заражения продукт реакции повсеместно обнаруживается как в белой, так и красной пульпах. Наиболее интенсивная реакция отмечается в макрофагах и ретикулярных клетках периартериальных и маргинальных зон лимфоидных фолликулов селезенки.

Таким образом, в ранние сроки экспериментальной сальмонеллезной инфекции в селезенке наблюдается изменения по типу микроциркуляторных расстройств. Они обусловлены, по видимому, как непосредственным действием токсических веществ сальмонелл и влиянием продуктов распада клеток крови, имеющих место в ранних сроках экспериментального сальмонеллеза у крыс. В месте стем в конце раннего периода ( 24 ч) экспериментального сальмонеллеза наблюдается тенденция к иммуноморфологическим перестройкам, выражающиеся в гипертрофии и гиперплазии различных структуры. Указанные иммуноморфологические изменения становятся более отчетливыми во 2-ом периоде- в сальмонеллезной инфекции. Как видно из таб 22,23 начиная с 3 сут исследования они охватывают как тимусаависимые, так и тимуснезависимые зоны органа. Реактивный центр на 5-сут исследовании максимально расширяется (  $40,0 \pm 2,8$  против  $\pm 3,7$  в контроле), периартериальная зона имеет  $40,3 \pm 2,9$  против  $7,9 \pm 1,1$  в контроле.

В реактивных центрах выявляется высокая макрофагальная реакция, бластные клетки встречаются не только в реактивных центрах, но и в маргинальных зонах. Зрелые плазматические клетки составляют активную долю практически во всех частях селезенки.

Реакция на антиген выявляется как в цитоплазме клеток белой и красной пульпы, так и в клетках, находящихся в просветах сосудов, эндотелиальных клетках гемокапилляров.

Как видно из 5 сут. исследования происходит достоверное увеличение числа плазматических клеток и клеток СМФ- моноцитов, макрофагов и тканевых гранулоцитов. Причем увеличение числа плазматических клеток сопровождается относительным снижением содержания лимфоцитов что дает основание предположить трансформацию лимфоцитов в плазматические клетки.

Как показывают ультраструктурные исследования, плазматические клетки формулируют "плазматические островки", состоящие из 3-5 и более клеток плазматического ряда, находящиеся на различных стадиях дифференцировки (рис.45). Они как правило, находятся в тесном контакте с лимфоцитами и ретикулярными клетками или макрофагом. В плазматических островках, обнаруживающихся во всех зонах селезенки, как правило, выявляется хорошо развитая зернистая эндоплазматическая сеть, заполняющая всю цитоплазму. В отдельных цитоплазматических клетках выявляются околядерная зона свободная от зернистой сети и соответствующая комплексу.

**Гольджи(рис. 46). Следует отметить, что клетки плазматических островков находятся на самых различных условиях функциональной активности.**

**Табл. №23.**

Сроки исследований	Белая пульпа		Красная пульпа	
	М±	%	М±	%
Контроль	36,6±2,6	17	192,6±5,2	83
24 ч	52,0±2,5 <sup>x</sup>	20	209,0±4,7 <sup>x</sup>	80
3 сут	72,6±6,1 <sup>x</sup>	19	307,3±25,8 <sup>x</sup>	81
5 сут	85,0±7,2 <sup>x</sup>	20	359,3±26,8 <sup>x</sup>	80
14 сут	75,3±2,1 <sup>x</sup>	23	252,3±6,4 <sup>x</sup>	77
21 сут	45,3±2,9 <sup>x</sup>	18	201,0±1,0	82

Нами в лимфоидных фолликулах селезенки в периоде выраженных

иммуноморфологических перестроек выявлены отдельные этапы активации и дифференцировки лимфоцитов в клетки плазмоцитарного ряда.

В реактивных центрах обнаруживаются многочисленные лимфо- и плазмобласты, характеризующиеся крупными ядрами с высоким содержанием эуахрооматина и расширенными ядерно-поровыми комплексами. Как правило, содержатся 1-2 ядрышка, нередко имеющих фибриллярную структуру, свидетельствующую о высоком ядерно-цитоплазменном метаболизме (рис.47,48).

Цитоплазма лимфо-и плазмобластов, которые в целом могут быть объединены под общим названием «иммунобласты», содержит многочисленные свободные рибосомы, объединенные в полисомы. В отдельных иммунобластах много митохондрий, локализованных вокруг ядра. Практически все бластные клетки реактивных центров характеризуется наличием профилей зернистой эндоплазматической сети, распределенных по всей цитоплазме. Другой, не менее важной особенностью их является наличие отчетливо выраженных компонентов клеточного центра, имеющего типичное строение и состоящего из двух центриолей с прикрепленными к ним микротрубочками. Все это свидетельствует о потенциальной их возможности к пролиферации, что подтверждается нахождением их в различные стадии митоза, завершающего формирования проплазматитов и зрелых антителопродуцирующих плазматических клеток.

Кроме того, через 3-5 сут. после заражения имеет место высокая функциональная активность макрофагов в их цитоплазме выявляются крупные гетерофагосомы, содержащие остатки ядер и органелл клеток крови (рис.49).

Все эти сроки исследования обнаруживается высокая функциональная активность ретикулярных клеток светлых центров и периартериальных зон. Они становятся многоотрастчатыми, ядро их приобретает.

Селезенка крысы .Через 14 сут.после заражения .Ретикулярная клетка белой пульпы в кнтакте с лимфоцитами.Ув.5600хзвездчатую форму за счет многочисленных инвагинаций.В околядерной зоне появляются округлые или овальные тельца по типу лизосом (рис. 50) .Подобные клетки тесно контактируют с дифференцирующими лимфоцитами.

**Включение Н<sup>3</sup>-тимидина в клетки белой пульпы селезенки в динамике экспериментальной сальмонеллезной инфекции(в%).**

**Табл.№24.**

<b>Срок исследований</b>	<b>Тимус зависимая (Т-) зона</b>	<b>Тимус независимая (В-) зона</b>
<b>Контроль</b>	<b>4,8± 0,2</b>	<b>9,2 ± 0,6</b>
<b>12 ч</b>	<b>2,7±0,2х</b>	<b>11, ±0,3х</b>
<b>3 сут.</b>	<b>8,5±0,9х</b>	<b>11,8±0,9х</b>
<b>7 сут.</b>	<b>9,8±0,4х</b>	<b>14,2±1,4х</b>
<b>14 сут.</b>	<b>14,8±0,5х</b>	<b>16,7±1,1х</b>
<b>21 сут</b>	<b>7,7±0,1х</b>	<b>12,4±0,3х</b>

Табл. \*

#### 4. Обсуждение результатов исследований и заключение.

В связи с достижениями теоретической и клинической иммунологии интерес к изучению иммуноморфологии центральных и периферических органов иммунитета значительно возрос. Появились отдельные обзорные статьи и монографии, посвященные структурно-функциональным аспектам органов иммунной защиты ( К.П.Зак и др. 1981; А.Г.Бабаева, 1985; К.А.Зуфаров, К.Г.Тухтаев, 1917, М.Р.Сапин, 1953).

Вместе с тем, имеющиеся в литературе данные посвящены преимущественно исследованию клеточных компонентов органов иммунитета в условиях *in vitro* и не отражают взаимоотношений центральных и периферических органов данной системы и их различных структурно-функциональных зон при антигенной стимуляции.

В наших исследованиях впервые комплексом морфологических методов исследований изучены адаптивные изменения центральных (костный мозг, вилочковая железа-тимус) и периферических (брыжеечные лимфоузлы, селезенка) органов иммунной системы в динамике экспериментальной сальмонеллезной инфекции.

Наши исследования показали, что морфофункциональные изменения органов иммунной системы при сальмонеллезной инфекции носят адаптивный характер и характеризуются определенной периодичностью. Различают периоды ранних изменений, выраженных иммуноморфологических перестроек и реконвалесценции. Причем структурно функциональные перестройки, наблюдаемые во всех органах данной системы в целом носят однотипный характер, хотя имеют некоторые органно-специфические особенности в плане количественных сдвигов иммунокомпонентных клеток и степени проявления субмикроскопических перестроек в них.

Период ранних изменений клеток костного мозга и крови при экспериментальном сальмонеллезе охватывает от 3 до 12 часов после заражения крыс микробной культурой. В периоде ранних изменений показатели красной части крови не отличаются от таковых в контроле. Однако при подсчете лейкоцитарной формулы выявляется некоторая тенденция к лейкоцитозу с сегментоядерным нейтрофилезом. Данная реакция по видимому,

является результатом стимуляции пролиферации гранулоцитопоза экзо- и эндотоксинами сальмонелл. Стимуляция гранулоцитопоза сопровождается ускоренной мобилизацией гранулоцитов в кровотоки, что приводит к лейкоцитозу. (Пигаревский, 1982; К.Р.Тухтаев, 1983).

Одним из основных признаков периода ранних изменений является повышение цитохимических показателей нейтрофильных гранулоцитов. Через 12 часов исследования активность щелочной фосфатазы повышается почти в 1,5 раза по сравнению с контролем ( $242,0 \pm 2,0$  против  $181,0 \pm 2,0$  усл.ед. в контроле). К 12 часам исследования достоверно повышается также активность миелопероксидазы.

Ультраструктурные исследования костного мозга в раннем периоде эксперимента выявляют ряд изменений субмикроскопической организации его клеток. Одним из наиболее ранних признаков является расстройства микроциркуляторного русла и деструктивные изменения некоторых клеток костного мозга и притекающей крови. Микроциркуляторные расстройства проявляются в виде расширения гемокapилляров, артериол, венул и стаза крови. Деструктивные изменения, проявляющиеся в виде расширения перинуклеарных пространств и деструкции субклеточных органелл отмечаются как части стромальных, так и гемопоэтических клеток костного мозга. Эти изменения, на наш взгляд, являются результатом действия как токсических продуктов распада сальмонелл, так и клеток костного мозга, имеющих место в ранние сроки исследования.

Наиболее выраженные структурно-функциональные перестройки клеток крови и костного мозга наблюдаются в I - 7 сут. эксперимента условно названный нами периодом выраженных иммуноморфологических перестроек, в крови отмечается анемия, связанная с параллельным уменьшением гемоглобина и числа эритроцитов.

Одним из характерных признаков данного периода является лейкоцитоз с повышением числа нейтрофилов, эозинофилов, базофилов и моноцитов. Исследования количественных и ультраструктурных особенностей костного мозга в этом периоде дополняют и углубляют имеющиеся представления о причинах абсолютного лейкоцитоза. Данная реакция, на наш

взгляд, связано ускоренной мобилизацией костномозгового резерва лейкоцитов в кровяное русло, на что указывает значительное снижение числа относительно зрелых лейкоцитов и усиление их миграции через расширенные межэндотелиальные щели синусоидных гемокапилляров костного мозга. Что касается повышения числа лимфоцитов, оно обусловлено интенсивной миграцией предшественников В-лимфоцитов из костного мозга в периферические органы лимфоидной ткани. Такое мнение доказано А.М.Миклиевым (1986), применявшим непрямой иммунопероксидазный метод анализа лимфоцитов периферической крови в динамике экспериментального сальмонеллеза.

С другой стороны, в возникновение лимфоцитоза с повышением числа В-лимфоцитов в разгаре экспериментального сальмонеллеза определенное значение принадлежит возбудителю-сальмонеллам, у которых превалирует В-митогенный эффект (Р.М. Хаитов и др. 1981; Покровский, 1987).

Одним из характерных признаков разгара эксперимента является достоверное увеличение числа плазматических клеток костного мозга, достигающих своего максимума на 5-е сутки исследования. Как показали ультраструктурные исследования, плазматические клетки представлены остроками, состоящими из 2-3 и более клеток. Субклеточные органеллы их отличаются функциональной напряженностью. Канальцы зернистой эндоплазматической сети и компоненты пластинчатого комплекса Гольджи хорошо развиты, по периферии клеток обнаруживаются многочисленные плазматические фрагменты. Причем выявляются клетки плазматического ряда { плазмобласты, плазмциты, зрелые антителопродуцирующие плазматические клетки) в различной функциональной активности.

Общеизвестно, что костный мозг является центральным органом В-лимфоцитопоэза. Увеличение числа плазматических клеток костного мозга является одним из элементов увеличения клеточных компонентов В-системы иммунитета макроорганизма, включающих как активированные В-лимфоциты и зрелые плазматические клетки, имеющего место в разгаре сальмонеллезной инфекции.

В разгаре эксперимента нами выявлены определенные изменения со

стороны гемопоэтических клеток костного мозга. В нейтрофильных, эозинофильных промиелоцитах и миелоцитах выявляются изменения гранул и органелл. В цитоплазме клеток появляются светлые вакуолы различных размеров и форм, лизис первичных и вторичных гранул. Митохондрии клеток набухшие, с просветленным матриксом, а иногда появляются миелиновые структуры. Часто по периферии клеток нейтрофильного ряда обнаруживаются клазмоситозные участки плазмолеммы, что свидетельствует о высоком уровне у них процессов секреции, что является одним из показателей повышенной активности. Нередко электронномикроскопически выявляется миграция через межэндотелиальные щели гемокапилляров гранулоцитов, что свидетельствует о повышении их миграционных свойств, которые являются одним из патогенетических механизмов лейкоцитоза, имеющего место в разгаре экспериментального сальмонеллеза.

Одним из диагностических критериев в разгаре экспериментов является анемия, связанная с параллельным уменьшением гемоглобина и числа эритроцитов. Хотя в костном мозге в эти сроки исследования увеличивается число эритроидных клеток, электронная микроскопия показывает лизис органелл дифференцирующихся клеток, повышение фагоцитарной активности макрофагов по отношению указанных клеток. Деструктивные изменения эритроидных клеток и повышение активности костно-мозговых макрофагов, на наш взгляд, является одним из важнейших причин анемии на 1-7 сутки экспериментов.

В периоде реконвалесценции экспериментальной сальмонеллезной инфекции (14-21 сутки исследования) указанные в периоде качественные и количественные изменения клеток крови и костного мозга имеют тенденции к нормализации. Однако на 14 сут. исследования со стороны крови отличается лейкоцитоз и менее выраженная анемия. На 21 - сут. экспериментов указанные изменения относительно нормализуются. Ферментативная активность в лейкоцитах (щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза) также высока на 14-сут, а на 21 -сут. исследования не отличается от таковых в контроле.

Одним из основных особенностей периода реконвалесценции является

высокое содержание в крови пиг-несущих лимфоцитов.

Если учесть, что костный мозг является центральным органом В-лимфоцитопоэза, что высокое содержание лимфоцитов с пиг-рецепторами является частью общей реакции стимуляции В-системы иммунитета при сальмонеллезе. (Р.А.Рашидова, 1982; З.Б.Ботирова, 1983).

В периоде реконвалесценции экспериментального сальмонеллеза сохраняется высокая плазмоцитарная реакция костного мозга. Ультраструктурными исследованиями выявлены набухание и лизис крист митохондрий, деструктивные изменения органелл практически всех видов клеток плазмоцитарного ряда ( в плазмобластах, проплазмocyтами в зрелых плазматических клетках). Все это свидетельствует о сохранности стимуляции В-системы иммунитета в периоде реконвалесценции сальмонеллезной инфекции.

Ультраструктурные исследования гемопоэтических клеток костного мозга свидетельствуют об относительной стабилизации их субмикроскопической организации. Однако функциональная напряженность субклеточных органелл в виде деструкции гранул, набухания и лизиса крист митохондрий и других органелл всё ещё сохраняется.

Исследования вилочковой железы (тимуса) в динамике экспериментального сальмонеллеза позволили выявить также определенные периоды структурно-функциональных перестроек :

- ранних изменений ( до 3 сут.опытов);
- выраженных структурно-функциональных перестроек ( 5-7 сут, исследований ;
- реконвалесценции ( 14-21 сут.опытов).

В периоде ранних изменений отмечается уменьшение числа малых и средних лимфоцитов в тимических дольках. При этом уменьшение малых и средних лимфоцитов сопровождается нарастанием числа лимфобластов. Уменьшение малых и средних лимфоцитов в раннем периоде, с одной стороны, является одним из факторов лейкоцитоза с лимфоцитозом, имеющего место в данные сроки исследования. С другой стороны, на наш взгляд, уменьшение малых и средних лимфоцитов коры тимуса связано с миграцией

их в кровь и в Т- зависимые зоны периферических органов иммунной системы, площади которых несколько расширены в раннем периоде. Об этом можно предположить также за счет уменьшения площадей кортикальных зон в периоде ранних изменений.

Как показывает световая микроскопия, кровеносные сосуды микроциркуляторного русла тимических долек и междольковых перегородок в раннем периоде резко расширены, со стазом крови. Это является одним из элементов увеличения площадей соединительнотканых структур тимуса. В основе микроциркуляторных расстройств по видимому, лежит влияние экзо-эндотоксинов возбудителя и продуктов их распада.

Исследования кортикомедулярных зон показали также уменьшение малых и средних лимфоцитов, микроциркуляторные расстройства. Однако в медулярной зоне в периоде ранних изменений выраженные количественные изменения клеток не наблюдаются.

Проведенные нами ультраструктурные и радиавтографические исследования различных структурных зон тимуса в раннем периоде экспериментов выявили определенные изменения их субмикроскопической организации и пролиферативной активности. РЭК кортикальных зон контактируются множеством средних и малых лимфоцитов, среди последних нередко выявляются деструктивно -измененные клетки. Среди РЭК кортикальной и кортико-медулярной зон много моноцитоподобных клеток и ИДК. В кортикомедулярных зонах отмечается расширение гемокapилляров, часто выявляются миграции тимоцитов через межэндотелиальные щели, что дополняет и углубляет наши представления о лимфоцитозе и уменьшение площадей указанных зон в раннем периоде экспериментального сальмонеллеза. В медулярной зоне РЭК по своей субмикроскопической организации соответствует ИДК, многочисленные отростки которых пронизывают между лимфоцитами медулярной зоны и контактируют между собой.

Число пролиферирующих клеток по включению НЗ- тимидина в ранние сроки исследования интенсивно определяются в кортикальной и кортико-медулярной зонах, тогда как, в раннем периоде число последних в медулярной

зоне не имеет различий от контрольных показателей.

Таким образом, проведенные нами ультраструктурными исследованиями различных зон тимуса в раннем периоде выявляется как изменения субмикроскопической организации их клеток так и механизмы структурно-функциональных перестроек.

Наиболее выраженные количественные и качественные изменения различных структурно-функциональных зон вилочковой железы наблюдаются на 5-7 сут. экспериментального сальмонеллеза. Как показали морфометрические исследования, на 5-7 сут. исследования число малых и средних лимфоцитов в кортикальной и кортико-медулярной зонах очень низкое. Напротив, число РЭК и клеток СМФ находится на высоком уровне. В медулярной зоне тимуса также падает число тимоцитов, преобладают РЭК, контактирующие с единичными тимоцитами. Причем, РЭК практически всех структурно-функциональных зон гипертрофированы, ядро их неправильной форме за счет появления многочисленных инвагинаций ядерной оболочки. Широкая цитоплазма РЭК имеет везикул с фибриллярным матриксом, много митохондрий, лизосом и профили эндоплазматической сети. РЭК зачастую контактируют с макрофагами.

Макрофаги являются часто выявляемыми на 5-7 сут. исследования в кортикальных и кортико-медулярных зонах. Однако, нередко встречаются и моноцитоподобные клетки. Они содержат много численные первичные лизосомы и гетерофагосомы, контактируют с многочисленными тимоцитами различной стадии дифференцировки.

Определение в срезах тимуса моноцитоподобных клеток на разгаре инфекции свидетельствует об активации клеток СМФ, отмечаемая также и при аутоиммунных состояниях (Duijvestijnetal ,1982). Моноцитоподобные клетки тимуса являются производными моноцитов костного мозга, в тимусе дифференцируются в макрофаги кортикальных и кортико-медулярных зон.

Нами выявлено, что в прослойках междольковой соединительной ткани и периваскулярных пространствах кортикальных и кортико-медулярных зон тимуса на 5 - 7 сут. экспериментов чаще встречаются нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, тучные и плазматические клетки. Данная

реакция, по нашему мнению, является одним из проявлений защитной реакции макроорганизма в ответ на антигенное воздействие. С другой стороны, этот факт свидетельствует о возможном

аллергическом варианте антигенного комплекса сальмонелл, дискутируемого в единичных литературных источниках (А.М.Рашидов, 1979).

На 14 - 21 сут. исследования иммуноморфологические перестройки вилочковой железы всё ещё сохранены. В кортикальной и кортико-медулярной зонах тимуса число малых и средних лимфоцитов низкое. Также снижается число клеток СМФ. Напротив, число РЭК остаются достоверно высокой. Параллельно проведенные ультраструктурные исследования показали, что РЭК с хорошо развитыми компонентами синтетического конвейера зачастую контактируют с тучными клетками, фибробластами и прослойками новообразованной соединительной ткани. Всё это свидетельствует о начале процессов склеротических изменений не только в междольковых перегородках, но и в пределах тимических долек.

Световая микроскопия срезов тимуса на 14-21 сут. экспериментальной сальмонеллезной инфекции показывает о сохранности отека междольковых перегородок, гиперемии сосудов в них.

Это даёт основание считать, что на 14- 21 сут. экспериментов иммуноморфологические перестройки тимуса всё ещё сохранены, хотя имеются тенденции к нормализации. Что касается уменьшения числа клеток СМФ в эти сроки исследования, это по-видимому связано с частичной элиминацией возбудителя из макроорганизма, в котором немаловажное значение принадлежит самим активированным клеткам СМФ и лейкоцитам (К.А. Зуфаров 1979 г. ).

Исследованиями мезентериальных лимфоузлов в динамике экспериментального сальмонеллеза установлены следующие периоды структурно-функциональных изменений;

--ранних изменений ( от 3 до 24 час экспериментов);

--выраженных иммуноморфологических перестроек ( 3-7 сут экспериментов);

--реконвалесценции ( 14-21 сут. исследований).

Следует отметить, что структурно-функциональные изменения брыжеечных лимфоузлов при экспериментальной сальмонеллезной инфекции намного опережают других органов иммунной системы. Это, по видимому, связано с близостью локализации первичному аффекту - тонкой кишке.

В периоде ранних изменений первоначально на срезах брыжеечных лимфоузлов выявляются микроциркуляторные расстройства. Причем это наблюдается во всех структурных зонах лимфоузлов и заключается в резком расширении практически всех компонентов микроциркуляторного русла: артериол, венул, посткапиллярных венул и гемокапилляров. Также расширяются межэндотелиальные щели, что особенно хорошо заметно при электронной микроскопии посткапиллярных венул паракортикальных зон и синусоидных гемокапилляров. Нередко наблюдаются различные этапы межэндотелиальной миграции лимфоцитов в циркуляторное русло и наоборот, что является причиной лимфоцитоза или изменения площадей структурно-функциональных зон лимфоузлов.

Одним из характерных особенностей раннего периода является увеличение числа лимфоидных фолликулов с реактивным центром, который к концу раннего периода почти в 2 раза превышает контрольные показатели. Причем отмечается увеличение площадей лимфоидных фолликул, в основном, за счет реактивных центров.

В реактивных центрах фолликул увеличивается число лимфобластов и плазмобластов, имеющих широкую цитоплазму и большое светлое ядро с 1-2 ядрышками. Цитоплазма подобных клеток богата рибосомам, полисомам и митохондриям, имеет профили зернистой эндоплазматической сети, компоненты комплекса Голлоджи. Как правило, они имеют клеточный центр и находятся на различных стадиях митоза. Клетки реактивных центров лимфоидных фолликул брыжеечных лимфатических узлов и селезенки с указанной ультраструктурой нами объединяется под общим названием "иммунобласты". Таким образом, основной клеточной популяцией расширенных реактивных центров лимфоидных фолликул брыжеечных лимфоузлов в периоде ранних изменений являются лимфо- и плазмобласты, объединенные под общим названием иммунобласты.

Ретикулярные клетки светлых центров лимфоидных фолликул имеют отростки, широко варьирующие по количеству и размерам. Светлая цитоплазма их в целом бедна клеточным органеллам. Подобные ретикулярные клетки соответствуют дендритическим, описанным в литературе и контактируют многочисленными лимфоцитами различной стадии дифференцировки ( Kerg et al, 1985; Franklin et al, 1986).

Одним из особенностей раннего периода является увеличение функционально-активных макрофагов в реактивных центрах лимфоидных фолликул. В цитоплазме клеток содержится большое число гетерофагосом.

Ультраструктурные исследованиями брыжечных лимфоузлов выявляют деструктивные изменения, проявляющиеся в виде карнопикноза, расширения перинуклеарных пространств, лизиса и деструкции внутриклеточных органелл.

Указанные структурные изменения клеточно-тканевых компонентов брыжечных лимфоузлов в раннем периоде сальмонеллезной инфекции нами рассматривается как проявление ответной адаптивной реакции органа на проникновение возбудителя с широким набором антигенов и токсинов. В качестве спровоцирующих факторов, на наш взгляд, немаловажное значение принадлежит также продуктам распада клеток, имеющих место в эти сроки экспериментов.

При морфометрии Т- и В— зависимых зон брыжечных лимфоузлов в ранних сроки экспериментов нами выявлены уменьшение площадей Т-зон при нарастающем расширении В - зон.

Уменьшение Т-зависимых зон в раннем периоде нами рассматривается как следствие усиленной эмиграции Т-лимфоцитов. Электронная микроскопия в эти сроки выявляет частые миграции лимфоцитов через межэндотелиальные промежутки посткапиллярных венул. Косвенно, в пользу данного предложения говорить и лимфоцитоз в раннем периоде экспериментов, (З.Б. Батинова, 1983; А.М. Миклиев, 1986).

Площадь В -зависимых зон брыжечных лимфоузлов спустя 24 час после заражения составляет  $50,4 \pm 0,3$  % против  $39,4 \pm 0,8$  % в контроле.

Данная реакция, на наш взгляд, является одним из проявлений активации В

- системы иммунитета при экспериментальном сальмонеллезе. В этом определенное место отводится антигенному составу сальмонелл, где по литературным данным правелирует В – митогенный эффект. ( Е.М.Хаитов и др.,1981).

Исследования пролиферативной активности клеток различных зон брыжеечных лимфаузлов в раннем периоде показывает прогрессивное увеличение индекса меченых ядер Т- и В-зависимых зон и синусов. Интенсивное включение меток НЗ- тимидина в В-зонах можно в определенной мере связать с наличием в ней большого числа пула быстропролиферирующих клеток, лимфобластов, плазмобластов, ретикулярных клеток, больших, средних лимфоцитов и др. Что касается примерно такого темпа увеличения И М Я в Т-зонах, на наш взгляд, он связан включением метки как оседлыми клетками этих зон и дополнительно лимфоцитами, мигрирующими из кровотока.

Наиболее интенсивные структурные и функциональные изменения различных зон брыжеечных лимфаузлов наблюдаются на 3-7 сут. экспериментальной сальмонеллезной инфекции. По этому этот период нами условно назван периодом выраженных иммуноморфологических перестроек.

В периоде выраженных иммуноморфологических перестроек, а именно к 7 сут. число лимфоидных фолликул на воротных срезах брыжеечных лимфаузлов достигают своего максимума. Причем на 5-7 сут. экспериментов на срезах лимфаузлов не обнаруживаются лимфоидные фолликулы без реактивных центров. Параллельно проведенные морфометрические исследования показали, что на 5-7 сут. экспериментальной сальмонеллезной инфекции площадь, занимаемая лимфоидными фолликулами почти в 3 раза превышает показатели контроля. Большая доля при этом в лимфоидных фолликулах падает на реактивные центры.

Для выяснения роля Т - и В - зависимых зон в адаптивных реакциях нами применен метод морфометрии в сочетании с гистохимическим методом определения кислой L- нафтилацетатэстеразы. ( Е. М. Meyer et al ,1979). Общеизвестно, что активностью данного фермента обладают Т- лимфоциты.

Как было указано в предыдущей главе, период выраженных

иммуноморфологических перестроек характеризуется максимальным увеличением В- зависимых зон мезентериальных лимфоузлов. На 7-сут. экспериментов общая площадь В-зависимой зоны почти в 1,5 раза превышает показатели контроля. Данная реакция является одним из проявлений активации В-системы иммунитета при экспериментальном сальмонеллезе (А.М. Миклиев, 1986, Р.Д. Давронов, 1986).

Одним из основных критериев периода выраженных иммуноморфологических перестроек является уменьшение по сравнению с контрольными площадями Т-зависимых зон брыжеечных лимфоузлов.

На 7 сут экспериментов этот показатель составляет  $22,8 \pm 0,6$  % против контроля -  $38,3 \pm 1,0$  %. Данная реакция, на наш взгляд, можно интерпретировать усиленной мобилизацией Т-лимфоцитов в кровь в ответ за нарушенный иммунный гомеостаз. В пользу данного предположения свидетельствует и высокий лимфоцитоз на 5-7 сут. экспериментальной сальмонеллезной инфекции.

Ультраструктурные исследования брыжеечных лимфоузлов в периоде выраженных иммуноморфологических перестроек показали признаки активации субклеточных структур, в основном, В-зависимых зон. В лимфоидных фолликулах и мягкотных тяжах обнаруживаются группы активированных лимфоцитов, лимфоцитоплазмобластов, широкая цитоплазма которых имеет многочисленные рибосомы и полисомы, митохондрии, формирующиеся канальцы зернистой эндоплазматической сети. Ядра их светлые, с 1-2 ядрышками. Вблизи ядра почти во всех случаях выявляется клеточный центр. Часто указанные клетки находятся на различных стадиях митотического деления.

Плазматические клетки, находящиеся на различных стадиях дифференцировки, располагаются повсеместно, но преимущественно в В-зависимых зонах брыжеечных лимфоузлов. Плазматические клетки собираясь в группы клеток формируют "плазматические островки" контактируют с лимфоцитами, макрофагами и ретикулярными клетками.

Одним из характерных признаков периода выраженных иммуноморфологических перестроек является повышение числа и

функциональной активности клеток С М Ф. В реактивных центрах макрофаги имеют многочисленные гетерофагосомы, в составе которых нередко выявляются гранулоциты и лимфоциты на разных уровнях лизиса.

Радиоавтографические исследования выявляют высокую степень ИМЯ клеток Т - и В-зависимых зон. Однако , степень и темпы нарастания ИМЯ В-зависимых зон намного превышают Т-зависимых зон.

Таким образом, в периоде выраженных иммуно морфологических перестроек увеличиваются площади лимфоидных фолликулов и их реактивных центров брыжеечных лимфаузлов, преимущественно площади В-зависимых зон, которые характеризуются высокой плазматизацией и макрофагальной реакцией. На 14 - 21-сут. экспериментального сальмонеллеза ( период реконвалесценции) иммуноморфологические сдвиги различных зон брыжеечных лимфаузлов стихают. Морфометрические исследования всё еще указывают высокие показатели числа лимфоидных фолликулов с реактивными центрами. Площади В-зависимых зон на 21-сут, экспериментов почти в 1,5 раза превышают контрольные показателя (  $57,2 \pm 0,8$  % против  $39,4 \pm 0,8$  % в контроле).

Плазматическая и макрофагальная реакции В-зависимых зон в периоде реконвалесценции экспериментального сальмонеллеза всё ещё находятся на высоком уровне. Напротив, площадь Т - зависимых зон имеет тенденция к нормализации.

Ультраструктурные исследования брыжеечных лимфаузлов на 14-21-сут. экспериментов выявляют снижение напряженности субклеточных структур компонентов различных структурно функциональных зон органа. Однако, нередко обнаруживаются клетки лимфоидного и плазматического ряда с набухшими и лизированными кристами митохондрий, расширенными перинуклеарными пространствами. В лимфоидных и мягкотных тяжях встречаются мигрирующие гранулоциты и тучные клетки.

Всё указанное даёт основание считать, что в периоде реконвалесценции активность процессов иммуногенеза снижается по сравнению II периодом экспериментов. Это по-видимому, является результатом элиминации сальмонелл из ткани лимфаузлов вследствие активации гранулоцитов крови,

клеток СМФ и плазматических клеток.

Анализ полученных данных с помощью комплекса морфологических исследований селезенки позволили также выявить определенную динамику адаптивных перестроек её в ходе экспериментальной сальмонеллезной инфекции, подразделяющуюся на следующие периоды:

--ранних изменений ( 3-24 ч экспериментов);

--выраженных иммуноморфологических перестроек ( 3-14 сут. экспериментов);

--реконвалесценции ( от 14 до 21 сут.).

Период ранних изменений характеризуется преимущественно изменениями микроциркуляторного русла селезенки, проявляющимися в значительном расширении синусоидных гемокапилляров, заполненных гемолизированными эритроцитами и деструктивно-измененными лейкоцитами. Электронно-микроскопически в начальные сроки экспериментов нами выявлены субклеточные изменения органелл практически всех видов клеточных компонентов селезенки, в виде вакуолизации митохондрий, лизиса структур зернистой эндоплазматической сети и расширении перинуклеарного пространства клеток лимфоидно-плазмоцитарного ряда, макрофагов, фибробластов, эндотелиальных и ретикулярных клеток. Одновременно с этим, к концу этого периода (к 24 часам эксперимента) начинают проявляться функциональная напряженность иммуно компонентных клеток в виде увеличения числа лизосом в макрофагах, тесных контактов между макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками. Интересно отметить, что в начальных часах раннего периода иммунопроксидазный метод выявляет отсутствие сальмонеллезного антигена в ткани селезенки, и лишь к 12-24 ч антиген начинает повсеместно обнаруживаться в макрофагах и ретикулярных клетках как белой, так и красной пульпы.

Указанные особенности раннего периода, по видимому, обусловлены непосредственным воздействием токсинов или продуктов распада сальмонелл на структурные компоненты селезенки и прежде всего на ее микроциркуляторное русло. Однако, начиная с 24 ч экспериментальной сальмонеллезной инфекции проявляются признаки функциональной

напряженности иммунокомпетентных клеток. В этом плане полученные нами данные согласуются с литературой о последовательности структурно-функциональных перестроек селезенки и различных антигенных воздействиях (Сидоров и др.,1981, К. Зуфаров, К.Тухтаев,1987; Г.Аминова и др, 1993; Ф.Азизова и др., 1993; Ф.Алимходжаева, А.Усманова,1993).

Указанными авторами выявлено, что на начальных этапах антигенного воздействия изменения элементов селезенки носят преимущественно деструктивный характер и лишь в более поздние сроки ( 24 ч) после антигенного воздействия начинают выявляться признаки гиперплазии и гипертрофии лимфоидных фолликулов. Однако адаптивные реакции селезенки, несомненно, определяются характером антигенного воздействия, антигенным составом сальмонелл.

Это достаточно подобно приведен в ряде публикаций (Г.Алексеева и др., 1981; Р.Хаитов и др.,1981,1982; П. Родионова др.1985). На основании этих исследований, все антигенные компоненты сальмонелл подразделяется на три группы: соматические или О-антигены, жгутиковые или Н- антигены и капсульные или Vi- антигены. Соматический О-антиген имеет липополисахаридную природу, термостабилен. Иммунный ответ, вызываемый им, характеризуется тимуснезависимостью.

Жгутиковый Н - антиген более термостабилен и также является тимус независимым антигеном. Однако, мономеры, образуемые при распаде полимеризованного флагеллина Н-антигена, обладают стимулирующим действием также и Т- лимфоцитов.

VII ~ антигены-капсульные,расположены по периферии соматического О-антигена. В отличие от О-антигенов они термолабильны и обладают более высокой тимуснезависимой иммуногенностью, чем соматические. Поэтому они применяются в качестве диагностикума при дифференциальной диагностике сальмонеллезов.

Исходя из антигенного состава сальмонелл ,следовало бы ожидать стимуляцию как Т -так и В-зависимых зон селезенки уже в начальных стадиях салмонелёзной инфекции. Однако,на деле этого не происходит Наши радиоавтографические исследования показали, что в ранние сроки

экспериментов ( к 12 ч ) имеет место снижение почти в 2 раза числа ДНК-синтезирующих клеток в Т-зависимых зонах по сравнению с контролем. И напротив, в этот срок исследований индекс метки В-зависимых зон белой пульпы селезенки проявляет тенденцию к повышению. Одновременно с этим, в раннем периоде наблюдается уменьшение площадей периартериальных зон лимфоидных фолликулов, хотя общая площадь последних несколько повышается по сравнению с контролем.

Полученные нами данные свидетельствуют, что в раннем периоде (3-24 ч ) экспериментов все ещё отсутствуют закономерные иммуноморфологические перестройки, характерные для антигенных компонентов сальмонелл. Это связано с тем, что возникновению закономерных иммуноморфологических перестроек должен предшествовать целый ряд процессов ,связанных с распознаением антигена Т - лимфоцитами и переработкой его макрофагами или А -клетками, в результате чего антиген приобретает свойство иммуногенности (Р. Петров, 1982; В.Земсков, 1983. Piotretal 1982; К.Зуфаров, 1983).

По нашему мнению, уменьшение ДНК-синтезирующих клеток периартериальных зон, а также снижение их площадей в раннем периоде, объясняется мобилизацией Т- лимфоцитов на распознавание поступающего антигена, их ускоренной миграцией из Т-зависимых зон в циркуляторное русло.

Данное предположение в известной мере подтверждается результатами совместно работавшего с нами А.М.Миклиева ( 1986), обнаружившего лимфоцитоз с относительным уменьшением количества В - лимфоцитов в периферической крови в раннем периоде экспериментальной сальмонеллёзной инфекции. Не исключено, что снижение числа ДНК—синтезирующих клеток в Т- зависимых зонах белой пульпы селезенки в этом периоде опытов связано с угнетающим действием токсических продуктов распада сальмонелл, что подтверждается и другими исследователями (П.Хуссар, Х.Чхолария, 1979).

Таким образом, ранний период экспериментальной сальмонеллезной инфекции преимущественно характеризуется структурно-функциональными

перестройками по типу микроциркуляторных нарушений, деструктивными изменениями органелл иммунокомпонентных клеток, уменьшением объема площадей и числа пролиферирующих клеток Т- зависимых зон, что, по-видимому, обусловлено действием токсинов и продуктов распада сальмонелл. К концу данного периода (24 ч), при сохранности указанных изменений, проявляется тенденция к иммуно морфологическим перестройкам в виде гипертрофии и гиперплазии лимфоидных фолликулов.

Наиболее выраженные структурно-функциональные перестройки, охватывающие как красную, так и белую пульпу, наблюдались на 3-14 сут. экспериментов. Этот период нами условно назван периодом выраженных иммуноморфологических перестроек.

Как показали морфологические исследования и подсчет цитогаммы, начиная с 3 сут. экспериментов во всех структурно-функциональных зонах лимфоидных фолликулов достоверно повышается число плазматических клеток и клеток С МФ ( моноциты, макрофаги). В количественном отношении они достигают максимума к 5 сут. экспериментов. Характерно, что увеличение числа плазматических клеток сопровождается достоверным снижением относительного количества лимфоцитов.

В настоящее время установлено, что плазматические клетки берут начало от иммунобластов, происходящих из активированных В-лимфоцитов (Р. Петров, 1975, 1982; А. Воробьев и др. Н. Юрина, 1983; К. Зуфаров, К. Тухтаев, 1957). Исходя из этого, можно предположить, что снижение относительного количества лимфоцитов при разгаре экспериментальной сальмонеллезной инфекции обусловлено их трансформацией в плазматические клетки. Однако наблюдаемые перестройки не ограничиваются лишь увеличением числа плазматических клеток. Проведенные ультраструктурные исследования выявили функциональную напряженность субклеточных органелл-митохондрий, зернистой эндоплазматической сети и комплекса Гольджи.

Все это свидетельствует о повышении функциональной активности этих клеток и напряженности иммунного ответа по гуморальному типу. Вместе с тем, усиление иммунного ответа, согласно современным представлениям,

происходит в условиях тесного интегрирования функций всех иммунокомпонентных клеток, прежде всего, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов ( Р.Петров и др, 1981, В.Галоктинов, 1983; А.Кулберг и до.,1983, А.Воскресенский, Г.Аркадьева,1984; Д.Топтая, 1986).

Наши исследования показали, что наряду с повышением числа макрофагов происходит их значительная активация, достигающая максимума к 5 сут. эксперимента. Во всех структурно-функциональных зонах обнаруживаются макрофаги, содержащие многочисленные лизосомы. Электромикроскопические исследования показывают, что макрофаги повсеместно с лимфоцитами и многочисленными плазматическими клетками формируют своеобразные «плазматические островки». Причем, почти во всех случаях обнаруживаются тесные контакты отростков макрофагов с плазмолеммой лимфоцитов и плазматических клеток.

Роль макрофагов в иммунных реакциях многогранна. Поглывая и перерабатывая антиген, они приводят его в более иммуногенную форму в виде суперантигена. Этот суперантиген, соединенный с рецепторами Т-лимфоцитов, передается к лимфоцитам, в результате чего последние дифференцируются в клетки плазмочитарного ряда и антитело продуцирующие клетки ( Р.Петров 1982, В.Галактионов, 1983, Н.Юрина,1983).

Следовательно, кооперативное взаимодействие макрофагов с лимфоцитами является необходимым условием для реализации иммунного ответа по гуморальному типу. На основании приведенных данных можно сделать вывод, что тесная кооперативная взаимосвязь макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток, сопровождающаяся функциональной напряженностью субклеточных структур, в целом является морфологическим субстратом усиленного иммуногенеза и данном периоде экспериментальной сальмонеллезной инфекции.

Выраженная напряженность процессов иммуногенеза подтверждается нашими морфометрическими и радиоавтографическими данными. Анализ морфометрических показателей общей площади выявил, что максимальное увеличение селезенки имеет место в периоде выраженных иммуноморфологических перестроек, а именно к 5 сут экспериментов, когда

общая площадь практически в 2 раза превышает показатели контроля. Увеличение площади селезенки в целом, в динамике экспериментального сальмонеллёза происходит за счет дифференциального нарастания объемов как красной, так и белой пульпы. Причем темпы и степень увеличения площадей белой пульпы значительно выше аналогичных показателей у красной пульпы.

Анализ данных вычисления площадей лимфоидных фолликулов показал, что, начиная с 3 сут. происходит увеличение объема указанных структурно-функциональных единиц белой пульпы, достигающее своего максимума к 5 сут. экспериментов и почти в 3 раза превышающее показатели контроля.

Характерно, что экспериментальная сальмонеллезная инфекция в периоде разгара сопровождается увеличением площадей не только В-зависимых, но и Т-зависимых зон белой пульпы селезенки. Тенденция к повышению площадей периартериальных зон наблюдается с 3 сут. и 5 сут. превышает показатели контроля,

Таким образом, все вышесказанное свидетельствует, что в периоде выраженных иммуноморфологических перестроек, достигающих своего максимума к 5 сут. экспериментов, имеет место гипертрофия как Т-, так и В-зависимых зон белой пульпы селезенки и одновременно происходит увеличение площади красной пульпы за счет гипертрофии межсинусоидальной ткани и дилатации самих синусоидных гемокапилляров.

Возникает вопрос что лежит в основе гипертрофии указанных зон ?

Как показали данные, полученные нами при радиоавтографическом исследовании дифференциальных зон с помощью Н-3 – тимидина, в отличие от предыдущего периода, начиная с 3 сут ИМЯ клеток нарастает как в Т-, так и В-зависимых зонах белой пульпы. Анализ темпов повышения ИМЯ в указанных структурно-функциональных зонах показывает, что этот процесс протекает значительно интенсивнее в Т-зависимой зоне. К 3 сут эксперимента ИМЯ в Т-зависимой зоне превышает показатели контроля в 1,8 раза, тогда ИМЯ в В-зависимой зоне в тот же срок превышает показатели контроля лишь в 1,3 раза. К 7 сут ИМЯ В-зависимых зон намного превышает показатели Т-

зависимых зон. Наиболее максимальное повышение ИМЯ в обеих исследованных зонах отмечается на - 5 сут экспериментов

Таким образом, гипертрофия как Т-, так и В-зависимых зон белой пульпы обеспечивается увеличением пролиферирующих клеток в этих зонах. Об этом также свидетельствуют наши морфологические и ультраструктурные исследования, выявившие многочисленные лимфо- и плазмобласты и проплазмоциты на различных стадиях митотического деления.

Что же является пусковым механизмом усиления пролиферации клеток, приводящим к гипертрофии и гиперплазии структурно-функциональных зон селезенки в данном периоде?

Исходя из антигенного состава сальмонелл, отличающегося большей степенью тимус-независимостью, можно предположить, что гипертрофия В-зависимых зон обусловлена В-митогенным эффектом сальмонеллезных антигенов.

Функциональная напряженность в данном периоде характерна также и для "дендритических" и "интердигитирующих" ретикулярных клеток, что проявляется в тесных контактах их с лимфоцитами и в появлении в их цитоплазме электроноплотных гранул типа лизосом.

Таким образом, наиболее выраженные иммуноморфологические перестройки селезенки, свидетельствующие об адаптивных её реакциях, происходят на 3-14 сут экспериментального сальмонеллеза. Они проявляются в виде гипертрофии и гиперплазии всех структурно-функциональных зон селезенки, где происходит тесная интеграция функций макрофагов, лимфоцитов, плазматических и ретикулярных клеток.

Полученные данные показывают, что иммуноморфологические перестройки в селезенке в целом носят односторонний характер с аналогичными в брыжеечных лимфоузлах (З.Ботирова, 1986). Однако, по временным параметрам эти перестройки в двух органах несколько отличаются друг от друга. Так, выраженные иммуноморфологические перестройки в мезентериальных лимфоузлах выявляются на 3-7 сут экспериментов, тогда как в селезенке они имеют место на 3-14 сут опытов. Данные различия, по нашему мнению, объясняются тем, что мезентериальные лимфоузлы, анатомически

находящиеся в непосредственной близости от "органа-мишени" сальмонелл ( тонкая кишка), раньше, чем селезенка, включаются в иммунный процесс. При этом, по-видимому, немаловажное значение имеет поступление антигена в лимфатические узлы не только по кровеносному, но и лимфатическому руслу.

В отдаленные сроки ( от 14 до 21 сут.) экспериментального сальмонеллеза напряженность процессов иммуногенеза постепенно снижается. Морфологические и ультраструктурные исследования в этом периоде свидетельствуют об уменьшении плазмоцитарной и макрофагальной реакции структурно-функциональных зон селезенки. Тем не менее, в отдельных иммунокомпетентных клетках сохраняются признаки напряженности субклеточных структур, проявляющиеся в виде набухания митохондрий и лизиса крист их в плазматических клетках, лимфо- и плазмобластах. Нередко встречаются межклеточные кооперации, состоящие из макрофага и окружающих его лимфоцитов и плазматических клеток. Все это свидетельствует о том, что к данному периоду иммуноморфологические перестройки селезенки относительно стабилизируются.

Морфометрические исследования показали, что в этот период общая площадь селезенки существенно не отличается от контрольных показателей. Вместе с тем, площади как самих лимфоидных фолликулов, так и их Т-зависимых зон все ещё остаются достоверно повышенными.

Радиоавтографически выявлена тенденция к снижению числа ДНК-синтезирующих клеток во всех структурно-функциональных зонах селезенки.

Одной из особенностей данного периода является повышение числа и функциональной активности фибробластов. Из цитограммы белой пульпы селезенки видно, что фибробласты на 21 сут. экспериментов составляют  $36,6 \pm 2,2$  против контроля  $26,6 \pm 2,6$ . Электронно-микроскопические исследования показали, что практически все фибробласты находятся в состоянии функционального напряжения, о чем свидетельствуют гипертрофия зернистой эндоплазматической сети и набухание митохондрий в их цитоплазме. Вокруг фибробластов, как правило, обнаруживаются новообразованные коллагеновые волокна. Обращает на себя внимание тесный контакт фибробластов с тучными клетками и макрофагами.

Известно, что фибробласты являются главными клетками, продуцирующими межклеточное основное вещество и волокна соединительной ткани ( Н.Хрущов, 1976,1982; К.Зуфаров и др.,1979; В.Серов, И.Шехтер,1981; К.Тухтаев и др., 1983).

Усиление функциональной активности фибробластов в данном периоде, по-видимому, является ответной реакцией стромальных элементов селезенки на антигенное воздействие.

Таким образом, проведенные нами комплексные морфо-функциональные методы исследования центральных ( вилочковая железа, костный мозг) и периферических ( брыжеечные лимфоузлы, селезенка) органов системы иммунитета позволили определить клеточные и субклеточные механизмы адаптивной реакции их при экспериментальной сальмонеллезной инфекции. Данная реакция характеризуется определенной динамикой, в конечном итоге, обуславливающей обеспечение иммунного гомеостаза в ответ на антигенное воздействие.

Все изложенное позволяет сделать выводы.

# В Ы В О Д Ы

1. Морфо-функциональные перестройки центральных и периферических органов системы иммунитета характеризуются определенной динамикой, включающий периоды ранних изменений, выраженных иммуноморфологических перестроек и реконвалесценции.

2. Каждый из указанных периодов характеризуется структурно-функциональными и количественными особенностями, которые в комплексе определяют сущность адаптивных реакций органов иммунитета в ответ на сальмонеллезное воздействие.

3. Период ранних изменений характеризуется :

-лейкоцитозом с сегментоядерным нейтрофилезом, повышением цитохимических показателей нейтрофильных гранулоцитов ( щелочной фосфатазы, миелопероксидазы);

-микроциркуляторными расстройствами гемокapилляров костного мозга, деструктивными изменениями части стромальных и гемопоэтических клеток в нем;

-уменьшением числа малых и средних лимфоцитов корковой зоны тимуса, приводящих к уменьшению площадей указанных зон, увеличением числа пролиферирующих клеток в кортикальной и кортико-медулярной зонах, нарушениями сосудов микроциркуляторного русла практически всех структурных зон тимуса;

-микроциркуляторными расстройствами в брыжеечных лимфаузлах, особенно в посткапиллярных венулах паракортикальных зон, усиленная эмиграция лимфоцитов, которые приводят к уменьшению площадей Т-зависимых зон, деструктивными изменениями клеток и увеличением числа лимфоидных фолликулов

- микроциркуляторными нарушениями в селезенке, деструктивными изменениями органелл иммунокомпонентных клеток, уменьшением площадей и числа пролиферирующих клеток Т-зависимых зон и тенденцией к гипертрофии и гиперплазии лимфоидных фолликулов.

4. Период выраженных иммуноморфологических перестроек характеризуется :

-высоким лейкоцитозом с повышением нейтрофилов, базофилов, эозинофилов, моноцитов, повышением цитохимических показателей лейкоцитов, лимфоцитоз с повышением числа лимфоцитов, гипохромной анемией;

-высокой степенью плазматизации костного мозга, деструктивными изменениями органелл в развивающихся клетках гранулоцитарного и эритроидного рядов, усилением функциональной активности костно-мозговых макрофагов;

-низким числом малых и средних лимфоцитов корковых и кортико-медулярных зон тимуса, уменьшением числа РЭЖ и клеток СМФ практически всех зон тимуса;

-гипертрофией и гиперплазией лимфоидных фолликулов брыжеечных лимфаузлов увеличением площадей В - зависимых зон с повышением в них пролиферирующих клеток, степени плазматизации, числа и функциональной

активности макрофагов;

-гипертрофией и гиперплазией Т- и В - зависимых зон селезенки, с повышением числа и функциональной активности в них макрофагов, А пролиферирующих лимфоцитов, плазматических и ретикулярных клеток.

5. Период реконвалесценции экспериментального сальмонеллеза характеризуется тенденцией к нормализации качественных и количественных изменений клеток различных структурных зон органов иммунитета, снижением пролиферативной активности клеток в них. Однако, напряженность субклеточных структур иммуно- компетентных клеток всё ещё сохраняется, отмечается увеличение числа и функциональной активности стромальных механоцитов-фибробластов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаходжаева М.С. Пирролизидиновые алкалоиды и их влияние на иммунокомпетентную ткань /М.С.Абдуллаходжаева //Морфология внутренних органов при краевой патологии: сб. науч. труд. Ташкент, 1988. - С. 3-5.
2. Абдурахманов М.А. Изменения тимуса при хроническом гелиотриновом гепатите М.А. Абдурахманов, К.Р.Тухтаев //Морфология-1999. Т. 116, № 6.- С. 63-65.
3. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия /Г.Г.Автандилов //М.: Медицина, 1990.-384 с.
4. Акцидентальная инволюция тимуса после спленэктомии (иммуногистологическое исследование) /Г.Ю.Стручко и др. //Морфология. 2001. - Т. 120, № 5. - С. 65-70.
5. Арипов У.А. Очерки современной иммунологии /У.А.Арипов, Р.М.Хаитов, В.Г.Галактионов //Ташкент: Медицина, 1981. 225 с.
6. Влияние гидрокортизона на содержание аминов в тимусе /В.Е.Сергеева //Бюл. экспер. биол.и мед. 1997. - Т. 123, № 6. - С. 677-679.
7. Влияние интерферона на структурную организацию тимуса крыс /И.В.Майбородин и др. //Бюл. эксп. биол.и мед. 1994. - № 12. - С. 609-612.
8. Влияние низкомолекулярных РНК из тимуса на Т-зависимое антителообразование /Э.М.Бекман и др. //Бюлл. экспер. биол. и мед. 2001. - № 10. — С. 419-423.
9. Воробьев А.А. Принципы классификации и стратегии применения иммуномодуляторов в медицине /А.А.Воробьев //Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2002. - № 4. - С. 93-98.
10. Гогичадзе, Г.К. Ультрамикроскопические особенности клеток костного мозга в условиях действия стафилококкового токсина на фоне гипоксии /К.Г.Гогичадзе, Н.Н.Кочарова //Арх. анат. 1986 - Т.90, №. 4. - С. 29-33.
11. Горчаков, В.Н. Морфокинетика структур лимфатического узла при субэкстремальных и экстремальных воздействиях /В.Н.Горчаков //Архив анат. 1989.-№9.-С. 64-67.
12. Григоренко, Д.Е. Лимфоидная ткань селезенки мышей после облучения ускоренными ионами углерода /Д.Е.Григоренко, М.Р.Сапин, Л.М.Ерофеева //Морфология. 1998. - № 5. - С. 80-84.
13. Жарикова, Н.А. Периферические органы системы иммунитета /Н.А.Жарикова //Минск: Беларусь, 1979. 206 с.
14. Забродский, П.Ф. Изменение показателей неспецифической резистентности организма, гуморальных и клеточных иммунных реакций после острого отравления ацетонитрилом /П.Ф.Забродский, В.Ф.Киричук //Бюл. экспер. биол. и мед. 1998. - Т.125, № 5. - С.548-550.
15. Зуфаров, К.А. Органы иммунной системы /К.А.Зуфаров, К.Р.Тухтаев //Изд. ФАН, 1987.- 184 с.
16. Зуфаров, К.А. Ультраструктурные изменения клеток белой пульпы селезенки при экспериментальной сальмонеллезной инфекции /К.А.Зуфаров, К.Р.Тухтаев, Р.А.Давронов //Арх. анат. 1986. - Т. 91, № 12. - С. 69-71.
17. Иммунологические особенности миоидных клеток тимуса больных ревматизмом /Э.В.Гнездицкая и др. //Бюл. экспер. биол. 1982. - № 3. - С. 65-

18. Касьмова, Г.Г. Морфологические особенности тимуса при гелиотриновом гепатите в условиях введения иммуностимуляторов /Г.Г.Касьмова, К.Р.Тухтаев //Морфология. 2001 - Т. 120, № 6. - С. 42-47.

19. Кирьянов, Н.А. Морфология иммунной системы в различных условиях течения воспаления /Н.А.Кирьянов, В.Я.Глумов, Г.С.Иванова //III Всерос. науч.-практ. конф.: сб. материалов Ижевск, 1998. - С. 99-100.

20. Ковалевский, Г.В. Морфофункциональные стадии иммуногенеза лимфатического узелка на тимус-зависимый антиген /Г.В.Ковалевский //Труды СПб об-ва пат.анатомов. СПб: Сотис, 1992. - Вып.33. - С. 127-131.

21.Кормилина Н.В. Морфофункциональная характеристика органов иммуногенеза при действии ксеноспленоперфузата (морфо-экспериментальное исследования). Автореферат дисс. Конд. Биол. Наук, Ифеевск, 22 стр. 2004.

22. Михайлова, А.А. Индивидуальные миелопиды — лекарства «нового поколения», используемые для иммунореабилитации /А.А.Михайлова //Int.Immunoreabil. 1996. - № 2. - Р. 27-31.

23. Морозова, Е.В. Морфологические особенности тимуса белых крыс в условиях пренатального воздействия индометацина /Е.В.Морозова, М.Л.Моисеева //Арх. анат. Т. 98, № 5. - С. 33-38.

24. Морозова, Е.В. Строение лимфоидных органов крыс после пренатального воздействия индометацина при антигенной стимуляции /Е.В.Морозова //Морфология. 1998. - Т. 113, № 2. - С. 76-80.

25. Никонов, С.Д. Применение перфузата ксеноселезенки в лечении больных с обширными гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры с осложненным течением /С.Д.Никонов, И.П.Верещагин, А.Б.Цыпин //Методические рекомендации: Новосибирск, 1992. 13 с.

26. Огава, М. Стволовые кроветворные клетки: системы стахостическая дифференцировка и гуморальный контроль пролиферации /М.Огава //Гематол. и трансфузиол. 1990. - № 2. - С. 24-30.

27. Оганесян, М.В. Морфологические особенности иммунных образований органов дыхания при воздействии иммуностимуляторов /М.В.Оганесян //Морфологические ведомости. 2002. -№ 1-2. С. 30-31.

28. Особенности иммунного ответа в эксперименте при использовании препарата ксеноселезенки /С.Н.Стяжкина и др. //Морфологический сборник. Вып. 3. Ижевск, 1994. С. 232-233.

29. Особенности реакции различных функциональных зон тимуса и лимфоидной ткани селезенки мышей на у-облучение /М.Р.Сапин и др. //Бюлл. экспер. биол. и мед. 1998. - № 4. - С.469-473.

30. Петров, Р.В. Кооперация клеток при развитии иммунного ответа /Р.В.Петров, А.А.Михайлов //Иммуногенез и клеточная дифференцировка. М.: Медицина, 1978. С. 176-206.

31. Петрова, Т.Б. Влияние тетрациклина гидрохлорида на развитие структур вилочковой железы у крыс /Т.Б.Петрова //Фармак. и токсикол. 1984. Т. 47, № 3. - С. 66-70.

32. Петрова, Т.Б. Особенности строения вилочковой железы в антенатальном и раннем постнатальном периодах онтогенеза при воздействии тетрациклина /Т.Б.Петрова //Арх. анат. 1984. - Т. 86, № 2. - С. 85-92.

33. Петрова, Т.Б. Строение вилочковой железы крысы в антенатальном и раннем постнатальном периодах развития после воздействия тетрациклина в период фетогенеза /Т.Б.Петрова //Арх. анат. 1984. -№11.- С.61-66.

34. Савина, Н.П. Поражение тимуса и популяции Т-лимфоцитов в ранние и отдаленные сроки после локального облучения лимфоидных и эндокринных органов /Н.П.Савина, А.А.Ярилин //Иммунология. 1994. - № ; - С. 39-43.

35. Савицкая, Т.Н. Особенности антенатального развития лимфатических узлов при воздействии тетрациклина гидрохлорида /Т.Н.Савицкая //Труды Крымск. мед. ин-та, 1983. - Т. 101. - С. 187-188.

36. Савицкая, Т.Н. Особенности развития нижних трахеобронхиальных и брыжеечных лимфатических узлов при воздействии тетрациклина гидрохлорида /Т.Н.Савицкая //Арх. анат. 1984. - № 2. - С. 70-80.

37. Савицкая, Т.Н. Особенности строения брыжеечных и трахеобронхиальных лимфатических узлов у потомства крыс после воздействия тетрациклина /Т.Н.Савицкая //Арх. анат. 1984. - Т. 87, - № 11. - С. 66-72.

38. Сапин, М.Р. Брыжеечные лимфатические узлы крыс при действии эмоционального стресса /М.Р.Сапин, Е.В.Коплик, Д.Б.Никитюк //Морфология. -2001.-Т. 119, № 1.-С. 48-51

39. Сапин, М.Р. Иммунная система человека /М.Р.Сапин, Л.Е.Этинген //М.: Медицина, 1996.-302 с.

40. Сапин, М.Р. Иммунная система, стресс и иммунодефицит /М.Р.Сапин, Д.Б.Никитюк //Москва: АПН «Джангар», 2000. 184 с.

41. Сапин, М.Р. Лимфатический узел /М.Р.Сапин, Л.Е.Юрина, Л.Е.Этинген //М.: Медицина, 1978. 272 с.- 139175. Сапин, М.Р. Лимфоидные структуры и стресс /М.Р.Сапин

42. Сапин, М.Р. Цитоархитектоника белой пульпы селезенки у людей различного возраста /М.Р.Сапин, Е.Ф.Амбарцумян //Арх. анат. 1990. - Т.98, - № 5. - С. 5-9.

43 Сафаров, С.Ю. Селезенка и защитная функция организма /С.Ю.Сафаров, Г.К.Тюнина, М.Э.Гаджиев //Пат. физиол. 1983. - № 3. - С. 86-91.

44. Сергеева, В.Е. Люминисцентно-гистохимическая характеристика ранней реакции люминисцентно-содержащих структур тимуса на антигенные воздействия /В.Е.Сергеева, Д.С.Гордон //Сб. научн. труд. Чебоксары: Чувашский ун-т, 1992. - 352 с.

45. Серов, В.В. Успехи и перспективы изучения физиологии тимуса /В.В.Серов, О.В.Зайратьянц //Пат. физиол. и Экспер. терап. 1989. - № 6. - С. 18-26.

46. Стручко, Г.Ю. Изменения нейромедиаторной системы тимуса у крыс после спленэктомии /Г.Ю.Стручко //Морфология. 1998. - № 1. - С. 105-108.

47. Труфакин, В.А. Проблемы гистофизиологии иммунной системы /В.А.Труфакин, А.В.Шурлыгина //Иммунология. 2002. - № 1. - С. 4-8.

48. Фрейдлин, И.С. Система мононуклеарных фагоцитов /И.С.Фрейдлин //М.: Медицина, 1984. 272

49. Фриденштейн, А.Я. Клеточные основы кроветворного микроокружения /А.Я.Фриденштейн, Е.А.Лурия /М.: Медицина. 1980. 214 с.

50. Хайтов, Р.М. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое

применение /Р.М.Хаитов, Б.В.Пинегин //Иммунология. 2003. - № 4. - С. 196-202.

**51.** Хаитов, Р.М. Коррекция иммунного ответа к эритроцитам барана у мышей разных линий с помощью полиэлектролитов /Р.М.Хаитов, А.А.Батырбеков //Бюл. эксп. биол. и мед. 1976. - № 5. - С. 582-583.

**52.** Abe, R. Fin structure of germinal centers of the splenic lymphatic tissue of the mouse, with special reference to the occurrence of peculiar intracellular lobules in light zone /R.Abe, T.Ito //Virchow's Arch., 1973, V. 12, № 3, P. 259-272.

**53** Abou-Rabia, N. Involution of the rat thymus in experimentally induced hypothyroidism. / N. Abou-Rabia, M.D. Kendall // Cell Tiss. Res. 1994. - V. 277. - №3. - P. 447-455.

**54.** Crippen, T.L. Cell proliferation in the bone marrow thymus and spleen of mice studied by continuous, in vivo bromodeoxyctidine labelling and flow cytometric analyses /T.L.Crippen, I.M.Jons //Cell Tissue Kinet. 1989. - V. 22, No 5, - P. 203-213.

**55.** Elleder, M. Deposition of lipopigment a new feature of human splenic sinus endothelium. Ultrastructural and histochemical study /M.Elleder //Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat. - 1990. - Bd. 416, No 5. - P. 423-428.

**56.** Gallagher, R.B. To B, or not to B; that is the question /R.B.Gallagher, D.G.Osmond //Immunology today. 1991. - V. 12, No 3. - P. 1-3.

**57.** Krieken, J.H.M. Normal histology of the human spleen / J.H.M Krieken, J.Velde //Am. J. Surg. Path. 1988. - V. 12, No 10. - P. 777-785.

**58.** Makinodan, T. Иммунология старения: Пер. с англ. /Т.Мakinodan, Е.Junis (Т.Макинодан, И.Юнис)//М., 1980. С.75-99.

**59.** Michel, P.P. Morphological and molecular characterization of the response of differentiated PC 12 cells to calcium stress /P.P.Michel, P.Angade, M.Rubery, Y.Agig //Eur. J. Neurosci. 1994. -V.6 № 4. P. 577-586.

**60.** Olah, J. Ultrastructure of lymphoid organs. An electron-microscopic atlas /J.Olah, P.Rohlich, K.Toro //Budapest, Academia Kiado, 1975.

**61.** Ratio of invaded to removed lymph nodes as a predictor of survival in squamous cell carcinoma of the oesophagus /J.D.Roder e.a. //Br. J. Cancer. 1994. - V. 81.-P. 410-413.

**62.** Stansfield, A.G. Non-neoplastic lymphoproliferative disorders/Stansfield A.G./Яп: Oxford Textbook of Pathology (ed. McGee J. O'D., Isaacson P.G., Wright N.A.). Oxford Univ. Press., 1992. - P. 1756-1763.

**63.** Stem cell factor increases colony-forming units spleen number in vitro in synergy with interleukin-6, and in vivo in Sl/Sld mice as a single factor /D.M.Bodinee.a. //Blood. 1992. - V. 79. № 4. - P. 913-919.

**64.** Syrjanen, K.J. The lymph nodes. Reaction to experimental and human tumours /K.J.Syrjanen //Jena: Fisher-Verlag. 1982. - 121 P.

**65.** Taylor, C.R. Immunomicroscopy: A diagnostic tool for the surgical pathologist /C.R.Taylor, R.J.Cote //Philadelphia, 1994. 450 P.

**66.** Van Ewijk, W. Compartments, domains and migration pathways of lymphoid cells in the splenic pulp /W. Van Ewijk, P.Nieuwenhuis //Experientia. 1985. - V. 41, №2. -P. 199-208.