

УДК 616.1—056.3

А. М. ЗАВГОРОДНЯЯ, В. А. МКРТЧЯН, Л. П. МИСКАРЯН

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СТРЕПТОКОККОВЫХ КАРДИТАХ, ИНДУЦИРОВАННЫХ У КОМПЛЕМЕНТ-ДЕФИЦИТНЫХ ЖИВОТНЫХ

Изучались иммунологические и морфологические показатели у крыс со стрептококковой гиперчувствительностью, индуцированной на фоне дефицита комплемента сыворотки крови. Результаты опытов позволили прийти к заключению, что искусственно созданный дефицит комплемента значительно снижает степень сенсibilизации организма и выраженность тканевых изменений в сердце подопытных животных.

Одним из наиболее объективных показателей иммунологической реактивности организма является содержание комплемента в сыворотке крови [8], снижение титра которого свидетельствует об ослаблении неспецифических защитных функций организма. Имеются наблюдения на животных, которые показывают, что истощение комплемента приводит к снижению интенсивности местных и общих аллергических реакций [14].

Целью настоящего исследования явилось изучение некоторых иммунологических и морфологических сдвигов при экспериментальных кардитах, вызванных у комплемент-дефицитных животных.

Материал и методика

Исследования проводились на 66 беспородных белых крысах весом 120—170 г. Все животные были разделены на 4 группы.

I группа—интактные животные (16). II группа (17) получала комплемент (использовался сухой цельный комплемент морской свинки) внутрибрюшинно по 1 мл в неполном адьюванте Фрейнда, а затем с интервалом в 10 дней по 1 мл комплемента в разведении 1:2 и 1:4 соответственно. На 3-ем месяце исследования вновь был введен 1 мл комплемента в разведении 1:4.

У III группы (12 животных) получена модель стрептококковой гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) по ранее разработанной методике [3, 5].

У IV группы животных (20) на фоне введенного комплемента через 1,5 месяца вызвана модель стрептококковой ГЗТ.

Титр комплемента определялся по методике титрования комплемента активной сыворотки по 50% гемолиза [7], а АСЛ—О схемой, разработанной Ленинградским НИИ вакцин и сывороток. Фагоцитар-

ную активность (ФА) и фагоцитарную интенсивность (ФИ) определяли по методу В. Н. Берман и др. [1] в модификации А. П. Волковой [2] для мелких лабораторных животных. Реакция торможения миграции ставилась по Давиду [10], кожно-лапочные пробы по Таублеру [12]. Гистологические срезы сердца окрашивались гематоксилин-эозином, микрофуксином по Ван-Гизону, толуидиновым синим.

Результаты

Как видно из таблицы, титр комплемента в сыворотке интактных животных (I группа) равен $0,53 \pm 0,05$. У животных II группы в ранние сроки (до 1 месяца) — $0,84 \pm 0,19$. К 2,5 месяца он остается на низком уровне ($0,82 \pm 0,1$), а к концу наблюдения, т. е. к 4,5 месяца, отмечается достоверное повышение титра комплемента по сравнению с ранними сроками исследования ($0,34 \pm 0,26$).

В III (модельной) группе показатели снижались независимо от срока наблюдения ($0,88 \pm 0,16$).

В группе основного опыта (IV) при введении комплемента до индукции стрептококковой ГЗТ показатели соответствуют данным II группы до 1 месяца ($0,84 \pm 0,19$), т. е. достоверно ниже, чем в 2,5 месяца от начала опыта и 1 месяц после введения разрешающей дозы стрептококка ($0,38 \pm 0,1$). К концу наблюдения показатели несколько понижаются ($0,6 \pm 0,27$), но разница между ними недостоверна. Сравнения между сроками до 1 и в 4,5 месяца также недостоверны.

Титры АСЛ—О у животных II группы не превышают таковые у интактных ($114 \pm 18,3$ ед.), в III же группе имеется достоверное повышение их ($892,7 \pm 23,1$ и $802 \pm 18,4$ ед.).

В IV группе животных до получения индукции ГЗТ титры АСЛ—О находятся в пределах нормы ($122 \pm 10,7$ ед.), а через 1,5 и 3 месяца после инъекции разрешающей дозы стрептококка наблюдается повышение их (соответственно $553 \pm 20,6$ и $515 \pm 17,3$ ед.), не достигающее, однако, величин, полученных у III группы животных в те же сроки. У интактных крыс ФА равна $47 \pm 2,3\%$, а ФИ — $6,4 \pm 0,7$.

Во II группе животных показатели фагоцитоза находятся в пределах нормы ($44 \pm 3,4\%$ — $52,6 \pm 4,7\%$ и $4,5 \pm 0,6$ — $5,2 \pm 0,8$), в III группе снижены: ФА $34,6 \pm 3,12\%$, а ФИ $3,1 \pm 0,37$.

В IV группе через 1,5 месяца после получения модели ФА ($39,8 \pm 3,1\%$) и ФИ ($4,18 \pm 0,6$) несколько снижены, а к концу наблюдения достигают нормальных величин ($49 \pm 2,9\%$ и $4,65 \pm 0,3$).

Кожно-лапочные пробы отрицательны у животных II и IV групп в ответ на введение комплемента и стрептококкового аллергена. У животных III группы отмечалось утолщение подошвенных подушечек на 0,12 мм лишь в ответ на введение стрептококкового аллергена.

Индекс миграции (ИМ) во II группе животных был равен 1 в ответ на добавление как комплемента, так и стрептококкового аллергена. У III группы ИМ в присутствии комплемента равен 0,9—1, а стрептокок-

Таблица

Изменения иммунологических показателей (по группам)

Иммунологические показатели

Сроки												
	I				II				III			
	титр ком- плекта	АСЛ-О	показатели фагоцитоза		титр ком- плекта	АСЛ-О	показатели фагоцитоза		титр ком- плекта	АСЛ-О	показатели фагоцитоза	
			фаг. акт. в %	фаг. инт.			фаг. акт. в %	фаг. инт.			фаг. акт. в %	фаг. инт.
До 1 месяца					0,84± 0,19	122± 10,7	47,5± 2,4	4,75± 0,2				
2, 5 (1,5 месяца)*	0,53± 0,1	114± 18,3	47± 2,3	6,4± 0,27	0,82± 0,1	160,7 ±12,3	52,6 ±4,7	5,2± 0,8	0,88± 0,24	892,7 ±23,1	37,5± 2,8	4,15± 0,7
4, 5 (3 месяца)					0,34± 0,26	219± 17,8	44± 3,4	4,5± 0,6	0,88± 0,16	802± 18,4	34,6± 3,12	3,1± 0,37
											0,6± ±17,3	515,6 2,9
											49± 2,9	4,65± 0,3

* В скобках указаны сроки после введения разрешающей дозы стрептококка.

кового аллергена—0,1—0,2, т. е. отмечалось практически полное торможение подвижности макрофагов. У IV группы животных в ответ на добавление комплемента ИМ также был равен 0,9, а стрептококкового аллергена—0,3—0,6.

Морфологическому исследованию подверглись сердца 20 животных. В ранней стадии опыта (до 1 месяца) пристеночный эндокард животных II группы местами утолщен за счет очаговой инфильтрации лимфоидными клетками, гистиоцитами, а также фибробластами (у большинства крыс). Утолщение створок митрального клапана отмечено у 2 животных из 6. В утолщенных створках обнаруживались единичные поля нежной базофилии, которые при окраске толудиновым синим давали выраженную β -метахромазию. Нередко в толще обоих клапанов наблюдались очаговые или более распространенные участки лимфогистиоцитарной инфильтрации.

В данной стадии эксперимента в строме миокарда всех подопытных животных наблюдалась активизация клеточных элементов. Часто она носила очаговый характер и состояла из лимфоидных элементов, гистиоцитов, фибробластов, единичных сегментоядерных лейкоцитов и миоцитов Аничкова. Такие клеточные инфильтраты локализовались преимущественно вокруг мелких сосудов миокарда. Эндотелий сосудов часто был набухшим, и наблюдалась картина продуктивного эндovasкулита.

В хронической стадии опыта (2—4 месяца) у большинства животных пристеночный эндокард был тонким, лишь в одном наблюдении выявилось очаговое его утолщение за счет инфильтрации лимфогистиоцитарными элементами. Утолщение створок митрального клапана наблюдалось у 1 крысы. Клеточные инфильтраты обычно располагались в толще створок или по краю их, носили преимущественно очаговый характер и состояли из лимфоидных элементов, гистиоцитов, фибробластов и единичных сегментоядерных лейкоцитов.

В строме миокарда наблюдались множественные очаги клеточных инфильтраций, которые нередко располагались субэндокардиально. В отдельных участках обнаружено утолщение межволоконной соединительной ткани в основном за счет огрубения и утолщения коллагеновых волокон.

В сосудах миокарда, как и в ранней стадии опыта, выявлена картина васкулита.

В III (модельной) группе изучение пристеночного эндокарда и клапанного аппарата сердца в сроки до 1 месяца показало, что пристеночный эндокард местами утолщен за счет очагового мукоидного набухания и пролиферации эндотелиальных клеток. В поздних стадиях опыта (2—4 месяца) очаговые скопления лимфоидных клеток и гистиоцитов в пристеночном эндокарде иногда напоминали ревматические гранулемы. Створки митрального и трикуспидального клапанов в большинстве случаев были утолщены, содержали очаги мукоидного набухания, очаговые или более распространенные клеточные инфильтраты, состоящие из лимфоидных элементов, гистиоцитов. Местами наблюдалось набухание

и пролиферация эндотелиальных клеток, а также образование по краю и в толще створок гранулемоподобных узелков. В строме миокарда у крыс в эти сроки часто обнаруживались очаговые скопления лимфогистиоцитарных клеток, располагавшихся преимущественно в периваскулярной ткани, очаговое утолщение стромы миокарда, а также набухание коллагеновых волокон. В хронической стадии опытов наряду с описанными изменениями у половины животных встречались единичные клеточные узелки, напоминающие ревматические гранулемы.

В IV группе животных в сроки до 1 месяца утолщение пристеночного эндокарда выявлено у 2 крыс из 5 за счет инфильтрации лимфогистиоцитарными элементами. В 2 исследованных утолщенных митральных клапанах обнаружены единичные очаги метакроматической субстанции.

Клеточная инфильтрация в створках носила более распространенный характер и располагалась преимущественно по краю створок. Такие инфильтраты состояли из гистиоцитов, лимфоидных элементов и фибробластов. Изменения фиброзного кольца носили аналогичный характер.

В строме миокарда у большинства животных наблюдалось очаговое скопление гистиоцитов, лимфоидных клеток, единичных сегментоядерных лейкоцитов и фибробластов. Такие клеточные скопления располагались преимущественно периваскулярно. В 2 наблюдениях отмечено также утолщение межволоконной соединительной ткани. Наблюдалась также картина продуктивного эндовакулита.

В поздней стадии опыта (2—4 месяца) пристеночный эндокард часто был утончен. Лишь в 1 наблюдении отмечалось набухание эндотелиальных клеток эндокарда.

У всех подопытных животных в строме миокарда в данной стадии эксперимента обнаруживались множественные очаги клеточных скоплений, располагавшихся преимущественно вокруг мелких сосудов. Во всех наблюдениях в отдельных участках миокарда обнаруживалось очаговое утолщение межмышечной соединительной ткани, которое иногда давало картину локального кардиосклероза. В результате набухания и пролиферации мелких сосудов наблюдалась картина эндовакулита.

Таким образом, суммируя данные морфологического исследования тканей сердца в различных группах опытов, мы видим, что независимо от характера воздействия в миокарде возникает экссудативно-инфильтративное гиперергическое воспаление. Различие заключается лишь в том, что только в модельной группе выявились гранулемоподобные образования, напоминающие узелки Ашофа при ревматизме.

Обсуждение

Результаты наших исследований показывают, что при введении комплемента с адьювантом образуются антикомплементарные антитела, которые способствуют снижению титра комплемента. А в поздние сроки титр комплемента возвращается к норме (II группа), видимо,

вследствие прекращения образования антикомплементарных аутоантител.

В III группе титр комплемента остается пониженным.

В IV группе умеренное снижение титра АСЛ—О, отсутствие положительных кожных проб и относительное повышение ИМ (по сравнению с III группой), по-видимому, свидетельствуют о снижении напряженного иммунитета, необходимого для развития поражений тканей сердца ревматической природы. Об этом свидетельствует и повышение показателей фагоцитоза. Повышение уровня комплемента в начальной стадии опыта (1,5 месяца) и дальнейшее его снижение, вероятно, находятся в определенной зависимости от активности патологического процесса. При этом повышение его титра соответствует активной стадии заболевания, а понижение—периодам ремиссии. Аналогичным образом изменяется и титр комплемента при ревматизме человека [4, 6, 13].

Морфологические изменения сердца коррелируют с результатами иммунологических исследований. Так, если во II и IV группах в строении миокарда преобладают экссудативно-инфильтративные процессы, то в модельной группе, особенно в поздние сроки наблюдения, отмечается тенденция к пролиферативному компоненту воспаления. Такая корреляция, по-видимому, подтверждает концепцию, что именно степень сенсibilизации определяет глубину поражения тканей сердца [9].

Можно предположить, что недостаток комплемента создает неблагоприятные условия для образования комплексов антиген-антитело и необходимых биологически активных либераторов аллергических реакций немедленного типа [11].

Таким образом, совокупность всех полученных данных дает возможность предположить, что искусственно созданный дефицит комплемента значительно снижает выраженность патологического процесса и степень аллергизации у подопытных животных.

Институт кардиологии МЗ Арм. ССР

Поступила 27/VI 1972 г.

Ս. Մ. ԶԱՎԳՈՐԴՆՅԱՆ, Վ. Ա. ՄԿՐՏՅԱՆ, Լ. Պ. ՄԻՍԿԱՐՅԱՆ

ՄԻ ՔԱՆԻ ԻՄՈՒՆՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ԵՎ ՄՈՐՖՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՑՈՒՑԱՆԵՐՆԵՐ
ԻՔՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ ՍՏՐԵՊՏՈԿՈԿԱՅԻՆ ԿԱՐԴԻՏՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ
ԿՈՄՊԼԵՄԵՆՏ-ԴԵՖԻՑԻՏ ԿԵՆԴԱՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա. մ. փ. ո. փ. ո. մ.

Հեղինակների կողմից տառամասիրվել են մի քանի իմունոլոգիական և մորֆոլոգիական լուցանիշներ ստրեպտոկոկային գերզգայությանը տառապող կոմպլեմենտ-դեֆիցիտ առնետների մոտ: Փորձի արդյունքները հնարավորություն են տվել եզրակացնելու, որ կոմպլեմենտի դեֆիցիտի դեպքում նշանակալի չափով իջնում է գերզգայության աստիճանը և հյուսվածքային փոփոխությունները սրտում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Берман В. Н., Славская Е. М. Журнал микроб., эпидемиол. и иммунобиологии, 1958, 3, стр. 8.
2. Волкова А. П., Тернова В. И. Лабор. дело, 1965, 12, стр. 712.
3. Загородняя А. М. Автореф. дисс. канд. Ереван, 1969.
4. Зильбер Л. А. Основы иммунологии. М., 1958.
5. Мкртчян В. А. Автореф. дисс. канд. Ереван, 1971.
6. Райка Э. Аллергия и аллергические заболевания. Будапешт, 1966.
7. Резникова Д. С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. М., 1967.
8. Фарбер Н. А. Автореферат канд. дисс. М., 1952.
9. Böhmig Z. Rheumaforsch., 1956, 15, 2.
10. David J. R., Al-Askari S., Lawrence H. S., Thomas L. J. Immunol., 1964, 93, 264.
11. Riley J. F. Lancet, 1964, 1, 7343, 1155.
12. Taubler J. H. J. Immunol., 1968, 101, 3, 546.
13. Vaughan J. H., Bayls T. B., Favour C. B. Ann. J. Med. Sci, 1951, 222, 186.
14. Ward P. A., Cochrane Ch. J. Exp. Med., 1965, 121, 2, 215.