

УДК 616-056.3:616.981.21+616.1

Э. Р. Пашинян, Д. М. Эрэрумян, В. А. Мкртчян,
И. Т. Миансарян

КРОВЕТВОРНАЯ СИСТЕМА ПРИ СТРЕПТОКОККОВОЙ АЛЛЕРГИИ.

II. ИЗМЕНЕНИЕ СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ СТРЕПТОКОККОВОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Приводятся результаты исследования периферической крови и костного мозга крыс линии Вистар с экспериментальной моделью гиперчувствительности замедленного типа.

В течение первого месяца исследования в периферической крови отмечался лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом, уменьшение количества лимфоцитов и эозинофилия. В более поздние сроки исследования (до 6 месяцев) количество нейтрофилов и лимфоцитов нормализовалось, но сохранялась эозинофильная реакция.

В костном мозгу в начальном периоде отмечалась миело-пролиферативная реакция со значительным преобладанием элементов белого ряда над красным, выраженная эозинофилия и отчетливая ретикуло-плазмоцитарная реакция. В дальнейшем наблюдалось снижение числа миелоидных элементов, некоторое уменьшение ретикуло-плазмоцитарной реакции и нарастание количества элементов эозинофильного ряда.

С целью изучения ряда неразрешенных вопросов патогенеза и лечения ревматизма - заболевания, приводящего к высокой инвалидности, ряд исследователей пытался создать экспериментальные аналоги его. В связи с тем, что в настоящее время возникновение и развитие ревматического процесса большинство авторов связывает с β -гемолитическим стрептококком группы А и развивающейся в организме большого гиперчувствительностью немедленного и замедленного типа (при этом отдельными авторами основная роль в генезе поражения соединительной ткани придается последней /1-3 и др./, а также учитывая, что реакции немедленного и замедленного типа, носящие характер острого экссудативного и хронического продуктивного воспаления, наблюдаются и при экспериментальной стрептококковой аллергии, была разработана методика воспроизведения эксперименталь-

ной стрептококковой модели гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) с поражением сердечно-сосудистой системы, подобным таковому при ревматизме у человека.

Задачей настоящего исследования было изучить морфологический состав периферической крови и костного мозга. Следует отметить, что если в ряде имеющихся работ по экспериментальной ГЗТ приводятся данные по изучению состояния лимфоидных органов (лимфоузлов и селезенки), то об изменениях костномозгового кроветворения сведений в доступной литературе мы не нашли. Учитывая важную роль кроветворного органа в поддержании общей реактивности организма, мы сочли интересным изучение этого вопроса.

Для создания экспериментальной ГЗТ и контрольных исследований нами были использованы 104 белые крысы линии Вистар (84 опытных и 20 интактных). В качестве антигена применялась музейная культура маловирулентного β -гемолитического стрептококка группы А типа 1У. Стрептококковую ГЗТ индуцировали путем двукратного введения микробной культуры (по 0,5 млрд убитых нагреванием микробных тел внутривнутрибрюшинно, через 10 дней разрешающая инъекция - 250-300 тыс. живых микробных тел). За час до второго введения также внутривнутрибрюшинно вводили АЛС (титр 1:100, 1 мл). Контрольным животным (24) по такой же схеме вводили только стрептококки. Все животные находились под постоянным наблюдением. Забивку их производили в различные сроки от 2 дней до 6 месяцев.

Из периферической крови и костного мозга бедра готовили мазки и после окраски по Паппенгейму (Май-Грюнвальд-Романовскому) выводили лейкограмму (при подсчете 200 клеточных элементов) и миелограмму (при подсчете 500 миелокариоцитов). Ввиду того, что патогенетические механизмы аллергического процесса на разных стадиях эксперимента были неодинаковы, исследования крови и костного мозга проводили в динамике на 5-, 10-, 20-, 30-й дни через 2, 3, 4 и 6 месяцев. Результаты обобщили в две группы - до 1 и от 2 до 6 месяцев. Соответственно в те же сроки забивались крысы контрольной группы.

ГЗТ у экспериментальных животных подтверждалась положительной реакцией кожно-лапочных проб по Таублер /5/ на введение микробного аллергена, торможением миграции внутривнутрибрюшинных макрофагов подопытных животных из капилляров под воздействием специфического антигена по Дэвид /4/, цитотоксическим действием иммунных лимфоцитов на эксплантаты сингенного эмбрионального миокарда, а также клеточным переносом повышенной чувствительности.

При морфологическом исследовании тканей сердца обнаружены изменения, несколько напоминающие таковые при ревматизме у человека: дезорганизация соединительной ткани, межучечный миокардит, продуктивный эндovasкулит, наличие очагов лимфоидно-гистиоцитарных инфильтратов и гранулеподобных образований в толще створок митрального и трикуспидального клапанов.

Результаты исследования периферической крови и костного мозга опытных и контрольных крыс в различные сроки эксперимента

подвергнуты статистической обработке и представлены в табл. 1 и 2.

У интактных крыс количество лейкоцитов периферической крови колебалось в пределах 6000–10200 в 1 см³ крови и составляло в среднем 8900. В лейкоформуле наблюдалось превалирование процентного содержания лимфоцитов над остальными элементами (57, 63%). Число эозинофильных клеток было в пределах 0–5,0%, в среднем 1,35%. Плазматические клетки не были обнаружены ни у одной из 20 обследованных крыс. У опытных и контрольных животных в течение первого месяца развивался лейкоцитоз: в первой группе число лейкоцитов в среднем составляло 11970 (пределы колебаний 8200–18000), во второй – 16979 (пределы колебаний 9000–24800). В лейкоформуле опытных и контрольных крыс по сравнению с интактными достоверно увеличивалось содержание нейтрофильных элементов. Сумма палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов у крыс опытной группы составляла 39,78, контрольной – 45,96 при норме 32,08%. Относительное и абсолютное число лимфоцитов уменьшилось и составляло соответственно 50,34 и 41,58 при норме 57,63%. Отмечалось увеличение содержания эозинофилов крови, более выраженное в опытной группе – $2,55 \pm 0,36$ (в контроле $1,92 \pm 0,42$, у интактных $1,35 \pm 0,306$). В содержании остальных элементов существенных изменений не наблюдалось. При подсчете 200 клеточных элементов крови в эти сроки исследования плазматических клеток не обнаружили; при общем обзоре препаратов они встречались лишь в единичных экземплярах так же, как и у интактных крыс. Анализ результатов исследования в динамике до 6 месяцев показал, что содержание лейкоцитов опытных животных несколько повысилось, количество нейтрофилов и лимфоцитов нормализовалось, однако сохранилась эозинофильная реакция, свидетельствующая об определенной аллергической настроенности организма. В контрольной группе отмечалось снижение количества лейкоцитов по сравнению с первым месяцем исследования, сохранялся нейтрофильный сдвиг, число эозинофилов приближалось к таковому интактных животных.

Клеточный состав костного мозга интактных крыс характеризовался следующим образом: элементы эритроидного ряда составляли 21,86%, миелоидного – около 70% (из них эозинофильные клетки 3,73%), лимфоциты – 10,05%, плазматические клетки – 0,07%; лейкоэритробластический индекс (ЛЭИ) равнялся 4,22. В миелограмме опытных животных в 1-й месяц исследования наблюдалась миело-пролиферативная реакция со значительным преобладанием элементов белого ряда над красным. ЛЭИ был достоверно повышен и составлял 7,97 (в контрольной группе 3,57, у интактных 4,22). Содержание клеток миелоидного ряда увеличивалось в основном за счет молодых форм – миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов. Отмечалась выраженная эозинофильная реакция: сумма клеток эозинофильного ряда была достоверно повышена и составляла 6,74 при норме 3,73 (контроль – 4,4%). При этом почти вдвое увеличивалось число эозинофилов всех стадий развития. Наблюдалась резко выраженная ретикулоплазматическая реакция, число плазматических и ретикулярных кле-

Таблица 1

Результаты исследования периферической крови при экспериментальной ГЗТ у крыс

Группа животных	Интактная	Исследования до 1 месяца					Исследование от 2 до 6 месяцев						
		M±m	контроль		опытная			контроль		опытная			
			M±m	P ₁	M±m	P ₁	P ₂	M±m	P ₁	M±m	P ₁	P ₂	P ₃
Лейкоциты	8,900±258,3	16,979±1458,13	<0,01	11,970±481,3	<0,01	<0,01	12933,3±554,7	<0,01	14,480±914,6	<0,1	<0,01	<0,01	
Палочкоядерные нейтр.	1,03±0,245	5,042±1,387	<0,01	1,733±0,34	<0,1	>0,02	7,125±1,172	<0,01	3,833±0,544	<0,3	<0,01	<0,01	
Сегментоядерные нейтр.	31,05±2,459	40,917±2,728	<0,01	38,05±2,856	<0,05	<0,4	39,75±0,369	<0,01	29,003±0,201	<0,01	<0,4	<0,01	
Базофилы	0,27±0,122	0,208±0,82	<0,6	-	-	-	-	-	0,150±0,045	-	<0,3	-	
Эозинофилы	1,35±0,306	1,917±0,416	<0,2	2,55±0,363	<0,7	<0,2	1,5±0,323	<0,6	2,77±0,453	<0,02	>0,6	=0,8	
Моноциты	8,87±0,814	10,333±1,442	<0,3	7,327±0,808	<0,2	<0,05	8,889±0,87	<0,9	8,317±1,17	<0,7	<0,7	<0,5	
Лимфоциты	57,63±2,58	41,581±2,589	<0,01	50,34±2,878	<0,05	<0,02	42,75±5,45	<0,01	55,833±2,49	<0,01	>0,5	<0,1	

P₁ - по сравнению с нормойP₂ - по сравнению с контролемP₃ - по сравнению с исследованием 1 месяца

Результаты исследования костного мозга при экспериментальной ГЗТ

Группа жи- вотных	Исследуемые показатели	Исследования до 1 месяца					Исследования от 2 до 6 месяцев						
		Интактная	контроль		опытная			контроль		опытная			
			$M \pm m$	$M \pm m$	P_1	$M \pm m$	P_1	P_2	$M \pm m$	P_1	$M \pm m$	P_1	P_2
	Ретикулярные клетки	$0,1 \pm 0,05$	-	-	$0,5 \pm 0,172$	$< 0,02$	-	$0,116 \pm 0,011$	$> 0,3$	$0,346 \pm 0,036$	$< 0,01$	-	$> 0,4$
	Миелобласты	$0,4 \pm 0,122$	$0,833 \pm 0,166$	$\approx 0,1$	$1,03 \pm 0,117$	$< 0,01$	$< 0,3$	$0,3 \pm 0,092$	$> 0,3$	$0,92 \pm 0,119$	$< 0,01$	$< 0,01$	$> 0,2$
	Промиелоциты	$2,33 \pm 0,247$	$2,817 \pm 0,758$	$< 0,5$	$3,92 \pm 0,345$	$< 0,01$	$> 0,2$	$1,917 \pm 0,351$	$> 0,3$	$3,38 \pm 0,281$	$< 0,01$	$< 0,01$	$< 0,2$
	Миелоциты ней- троф.	$12,74 \pm 0,491$	$17,067 \pm 0,536$	$< 0,01$	$14,067 \pm 0,581$	$< 0,05$	$< 0,01$	$17,293 \pm 0,554$	$< 0,01$	$16,64 \pm 0,744$	$< 0,4$	$< 0,01$	$< 0,01$
	Миелоциты эозиноф.	$0,38 \pm 0,981$	$0,2 \pm 0,092$	$< 0,5$	$0,813 \pm 0,108$	$< 0,6$	$< 0,01$	$0,383 \pm 0,132$	$< 0,9$	$1,14 \pm 0,172$	$< 0,1$	$< 0,4$	$< 0,5$
	Юные нейтроф.	$16,16 \pm 0,664$	$17,9 \pm 0,684$	$> 0,1$	$17,427 \pm 0,853$	$< 0,3$	$> 0,5$	$20,267 \pm 1,054$	$< 0,01$	$16,00 \pm 0,556$	$< 0,01$	$< 0,8$	$< 0,2$
	Юные эозино- филы	$0,55 \pm 0,159$	$1,033 \pm 0,203$	$< 0,1$	$1,327 \pm 0,19$	$< 0,01$	$< 0,01$	$11,217 \pm 0,295$	$\approx 0,05$	$1,706 \pm 0,263$	$< 0,01$	$< 0,6$	$< 0,1$
	Палочкоядер- ные нейтр.	$23,38 \pm 1,055$	$21,917 \pm 1,276$	$> 0,02$	$22,407 \pm 0,989$	$< 0,5$	$> 0,05$	$24,467 \pm 1,404$	$> 0,3$	$19,56 \pm 0,717$	$< 0,01$	$< 0,5$	$< 0,02$
	Палочкоядер- ные эозиноф.	$1,14 \pm 0,202$	$1,967 \pm 0,352$	$< 0,05$	$2,103 \pm 0,299$	$< 0,2$	$< 0,9$	$1,817 \pm 0,443$	$\approx 0,05$	$2,44 \pm 0,263$	$< 0,2$	$< 0,01$	$< 0,4$
	Сегментоядер- ные нейтро- филы	$9,5 \pm 0,836$	$6,267 \pm 1,294$	$< 0,1$	$8,38 \pm 0,953$	$> 0,4$	$< 0,01$	$7,55 \pm 0,961$	$< 0,2$	$7,53 \pm 0,461$	$< 0,3$	$\approx 0,05$	$< 0,4$
	Эозинофилы	$1,12 \pm 0,208$	$1,45 \pm 0,37$	$< 0,4$	$2,46 \pm 0,277$	$< 0,01$	$< 0,8$	$1,167 \pm 0,572$	$> 0,9$	$1,893 \pm 0,181$	$< 0,2$	$< 0,2$	$> 0,1$
	Базофилы	$0,14 \pm 0,103$	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Моноциты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Мегакариоци- ты	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Плазматичес- кие клетки	$0,07 \pm 0,247$	$0,1 \pm 0,037$	$< 0,9$	$0,447 \pm 0,127$	$> 0,2$	$< 0,01$	-	-	$0,379 \pm 0,072$	-	$< 0,2$	$< 0,6$
	Лимфоциты	$10,05 \pm 1,021$	$5,27 \pm 0,758$	$< 0,01$	$8,947 \pm 0,737$	$> 0,4$	$< 0,01$	$5,317 \pm 0,868$	$< 0,01$	$9,14 \pm 0,167$	$< 0,01$	$> 0,5$	$< 0,8$
	Эритроидный ряд	$21,86 \pm 1,525$	$23,167 \pm 2,016$	$< 0,6$	$15,793 \pm 1,725$	$< 0,02$	$< 0,01$	$18,35 \pm 2,478$	$< 0,2$	$18,77 \pm 0,926$	$< 0,9$	$< 0,05$	$> 0,2$
	Лейкоэритро- бласт. инд.	$4,221 \pm 0,683$	$3,57 \pm 0,766$	$\approx 0,6$	$7,972 \pm 1,42$	$< 0,02$	$< 0,02$	$5,1 \pm 0,592$	$< 0,3$	$4,62 \pm 0,305$	$> 0,5$	$\approx 0,6$	$< 0,02$
	Индекс созр. нейтроф.	$1,172 \pm 0,781$	$1,388 \pm 0,278$	$< 0,7$	$1,223 \pm 0,059$	$< 0,9$	$> 0,8$	$1,328 \pm 0,096$	$< 0,9$	$1,55 \pm 0,182$	$> 0,3$	$< 0,6$	$< 0,05$
	Эозинофильный ряд / сумма	$3,726 \pm 1,456$	$4,4 \pm 0,832$	$< 0,01$	$6,74 \pm 0,535$	$\approx 0,05$	$< 0,02$	$4,533 \pm 0,869$	$< 0,6$	$7,26 \pm 0,053$	$< 0,01$	$< 0,02$	$> 0,4$
	Тк. базофилы	-	-	-	$0,367 \pm 0,081$	-	-	-	-	-	-	-	-

P_1 - по сравнению с нормой
 P_2 - по сравнению с контролем
 P_3 - по сравнению с исследованием 1 месяца

гок повышалось в 4 раза (табл. 2). В то же время значительно подавлялся красный росток костного мозга. Сумма элементов эритроидного ряда составляла 15,79 при норме 21,86 у интактных и 23,17% у контрольных крыс. Следует отметить, что подсчет абсолютного числа миелокарицитов нами не производился, но при обзоре препаратов во всех исследованных группах животных костный мозг был обильноклеточным. Динамические наблюдения в течение последующих 2–6 месяцев выявили снижение числа элементов миелоидного ряда и нормализацию ЛЭИ в опытной группе животных (4,62). Однако количество миелобластов, промиелоцитов и миелоцитов по-прежнему оставалось достоверно высоким. Уменьшение числа элементов белого ряда происходило за счет зрелых нейтрофилов костного мозга – палочкоядерных и сегментоядерных клеток. Ретикуло-плазмоцитарная реакция, отмеченная у крыс в исследованиях 1-го месяца, продолжала наблюдаться, но степень выраженности ее была несколько ниже. Более значительно возрастало содержание элементов эозинофильного ряда (в опыте $7,26 \pm 0,053$, в контроле $4,53 \pm 0,87$, в интактной группе $3,73 \pm 1,46$). Миелограмма крыс контрольной группы этих же сроков исследования (2–6 месяцев) мало отличалась от таковой интактных крыс. Во всех препаратах костный мозг животных опытных и контрольных групп 2–6-го месяцев исследования так же, как и у интактных крыс, был обильноклеточным, с хорошо представленным мегакариоцитарным аппаратом, со всеми стадиями развития гигантских клеток. В препаратах костного мозга опытных животных всех групп различных сроков исследования, в отличие от интактных, можно было отметить некоторое оживление мегакариоцитопоза, выражающееся в незначительном повышении содержания молодых форм.

Приведенные данные позволяют отметить, что изменения, происходящие в периферической крови и костном мозгу при развитии ГЗТ в начальном периоде характеризуются значительным повышением содержания зрелых нейтрофилов и эозинофилов, некоторым уменьшением числа лимфоцитов в периферической крови и активацией миелопоза в костном мозгу. Последнее выражается отчетливой миелопролиферативной и эозинофильной реакциями, увеличением числа ретикулярных и плазматических клеток, а также повышением лейкоэритробластического индекса. В более поздние сроки в периферической крови наблюдается значительная эозинофилия, в костном мозгу нормализуется соотношение элементов белого и красного рядов, сохраняется миелопромиелоцитарная и плазмоклеточная реакции, значительно нарастает степень эозинофилии.

Из вышеприведенного следует, что индукция стрептококковой аллергии с помощью АЛС сопровождается реакцией костного мозга в основном за счет миелоидных элементов. Результатом совместного действия стрептококковых антигенов и АЛС на кроветворный орган является ретикуло-плазмоцитарная и эозинофильная реакции, которые наблюдаются на протяжении всего эксперимента и свидетельствуют о значительной аллергической настроенности организма животных.

Наблюдаемые сдвиги в картине периферической крови и костного мозга, конечно, не являются сугубо специфичными только для ГЗТ, однако они приобретают определенное значение в оценке различных сроков воспроизведения ее и в комплексе с другими методами могут применяться в исследованиях.

Институт кардиологии
МЗ Арм. ССР

Поступила 19/У11 1972г.

Է. Ռ. ՓԱՇԻՆՅԱՆ, Զ. Մ. ԷՐՁՐՈՒՄՅԱՆ Վ. Ա. ՄԿՐՅՁՅԱՆ, Ի. Տ. ՄԻԱՆԱՐՅԱՆ

ԱՐՅՈՒՆԱՍՏԵՂԵ ՄԻՍՏԵՄԱՆ ՍՏՐԵՊՏՈԿՈԿԱՅԻՆ ԱԼԵՐԳԻԱՅԻ ԺԱՄԱՆԱԿ
II ՊԵՐԻՖԵՐԻԿ ԱՐՅԱՆ ԵՎ ՈՍԿԱՆՈՒԹԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԱՌՆՅՆՆԵՐԻ
ՄՈՏ ՀԵՏԱԶԳՎԱԾ ԶԵՎԻ ՍՏՐԵՊՏՈԿՈԿԱՅԻՆ ԳԵՐՁԳԱՑՆՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ա մ փ ո փ ու մ

Աշխատանքում ներկայացված են 20 առողջ և 34 հետաձգված ձևի ստրեպտոկոկային գերզգայնության տառապող վիտար գծի առնետների պերիֆերիկ արյան և ոսկրածուծի հետազոտության արդյունքները:

Ուսումնասիրության առաջին ամսում պերիֆերիկ արյան մեջ նկատվել է լեյկոցիտոզ նեյտրոֆիլային թեքումով, լիմֆոպենիա և էոզինոֆիլիա, Հետագա շրջանում (գիտողության մինչև 6-րդ ամիսը) նկատվել է լեյկոցիտների և լիմֆոցիտների քանակի նորմալացում, իսկ էոզինոֆիլների քանակի մեջ փոփոխություն չի հայտնաբերվել:

Ոսկրածուծում սկզբնական շրջանում նկատվել է միելոպրոլիֆերատիվ ռեակցիա սպիտակ շարքին պատկանող էլեմենտների զգալի գերակշռությամբ կարմրի նկատմամբ: Հայտնաբերվել է նաև էոզինոֆիլիա, ռետիկուլյար և պլազմատիկ բջիջների քանակի զգալի ավելացում: Հետագա շրջանը (2—6 ամիս) բնութագրվել է միելոիդ էլեմենտների քանակի նվազումով, բուռն արտահայտված էոզինոֆիլիայով և ռետիկուլո-պլազմոցիտային ռեակցիայի ինտենսիվության իջեցումով:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Нестеров А. И., Сигидян И. А., Борисова А. Н. Клиническая медицина, 1966, 9, стр. 103.
2. Ахназарова В. Д. В кн.: Соединительная ткань в норме и патологии. Новосибирск, 1968, стр. 291.
3. Струков А. И., Симакова Р. А. и др. Архив патологии, 1970, 32, 2, стр. 20.
4. David J. R., Lawrence H. S., Thomas L. J. Immunol., 1964, 93, 2, 274.
5. Taubler J. H. J. Immunol., 1968, 101, 3, 546.