

УДК 616—018+614.47

А. Г. БЕГЛАРЯН, Л. Н. МКРТЧЯН, А. В. АЗНАУРЯН, В. А. АСОЯН

ГИСТОЛОГИЯ И ГИСТОХИМИЯ ДЕЗОРГАНИЗАЦИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ПОЗДНИЕ СРОКИ
ИММУНИЗАЦИИ ДНП

Изучено влияние дезоксирибонуклеопротеида (ДНП) на соединительную ткань и паренхиматозные элементы в поздние сроки после иммунизации. Установлено системное прогрессирующее поражение соединительной ткани и стенок сосудов. Через 2 г. после иммунизации в селезенке и лимфатических узлах отмечались патологические митозы и клеточный полиморфизм вплоть до формирования атипических форм.

Известно, что основным морфологическим проявлением коллагеновых болезней является системная прогрессирующая дезорганизация соединительной ткани и стенок сосудов [1, 3]. Она представляет собой сложный многофазовый процесс, при котором иммунные нарушения, приобретая аутоагрессивную направленность, придают тканевой дезорганизации непрерывное волнообразное течение.

Описанный впервые А. Г. Бегларяном [1] морфологический феномен нарушения обмена дезоксирибонуклеиновой кислоты в виде корпускулярного выхождения и вымывания ее из клеточных ядер ретикулоэндотелиальной системы открыл новые перспективы для изучения аналитической патологии системной дезорганизации соединительной ткани. Проведенные в этом направлении экспериментальные исследования показали, что парентеральное введение подопытным животным дезоксирибонуклеиновой кислоты вызывает системное поражение соединительной ткани, при котором на фоне старых склеротических изменений вновь появляются свежие очаги тканевой дезорганизации в виде мукоидного набухания [2]. Однако эти исследования преимущественно базировались на шестимесячном сроке наблюдения. В связи с этим перед нами была поставлена задача выяснить гистологические, гистохимические и ультраструктурные изменения соединительной ткани, а также паренхиматозных элементов и в более поздние сроки после иммунизации.

Материал и методика

Опыты проведены на кроликах весом 1,5 кг. Животным вводили высокополимерные препараты ДНП, экстрагированного из селезенки телят по методу Мирского и Полистера [8]. Иммунизацию производили из расчета 10 мг сухого препарата, растворенного в 1 мл 1 М NaCl на кг веса животного путем подкожных инъекций через каждые 2 дня, всего 12 раз. Один кролик пал после пятой иммунизации, 5 забиты после 6 месяцев,

8—через 1 год и 9 кроликов—спустя 2 года после окончания иммунизации.

Непосредственно после забивки кусочки из сердца, легких, печени, почек, мягких тканей суставов, селезенки и подмышечный лимфатический узел фиксировали в жидкости Карнуа и заливали в парафин. Приготавливались также пленчатые препараты по Ясвоину из подкожной рыхлой соединительной ткани. Срезы и пленчатые препараты окрашивали гематоксилин-эозином, толуидиновым синим, пикрофуксиновой смесью по Ван-Гизону, на фибрин по Шуенинову (контроль—коллагеназа).

Ставили также реакции Фельгена на ДНК, Браше на РНК (контроль—РНК-аза) и PAS для выявления нейтральных полисахаридов. Контрольные препараты исследовались теми же гистологическими и гистохимическими методами. Фиксацию меченных антинуклеарных антител (стандартная антикроличья сыворотка) определяли непрямым иммунофлуоресцентным методом Кунса.

Результаты и обсуждение

У кроликов, забитых через 6 месяцев после окончания иммунизации, обнаружено системное поражение соединительной ткани и стенок сосудов со склонностью к прогрессированию. Об этом свидетельствовало наличие свежих очагов тканевой дезорганизации в виде мукоидного набухания и лимфогистиоцитарной инфильтрации в клапанном и пристеночном эндокарде, миокарде, стенках сосудов и в строме всех изучаемых органов. Мукоидное набухание в основном носило характер очаговой γ -метахромазии. Изменения паренхиматозных элементов отличались большим количественным непостоянством. В наибольшей степени паренхиматозные изменения в виде зернистой дистрофии наблюдались со стороны собственно мышечной ткани сердца. На этом фоне группы мышечных клеток подвергались некробиотическим изменениям (миоцитоллиз). В указанные сроки отмечалось поражение капилляров и артериол в виде отека перикапиллярной соединительной ткани и умеренной гистиолимфоцитарной пролиферации.

Изменения сосудов микроциркулярного русла имелись в той или иной степени во всех изучаемых объектах, но нагляднее всего они проявлялись в миокарде (рис. 1, а). Скопления лимфоидных клеток и макрофагов были обнаружены во всех пяти случаях как в междольковой соединительной ткани печени, так и между балками (рис. 1, б). На этом фоне отмечались дисконфлексация балок, зернистая и жировая их дистрофия, а также регенераторные проявления.

Со стороны лимфоидной ткани основным иммуноморфологическим изменением являлась гиперплазия клеток плазмоцитарного ряда как в фолликулах селезенки, так и в красной пульпе. Герминативная зона в поздние сроки иммунизации в большинстве фолликулов не определялась. Это объясняется тем, что комплексы антиген-антитело из периферии фолликулов транспортируются к их герминативным центрам, где они долго задерживаются и вызывают постепенно истощение указанной

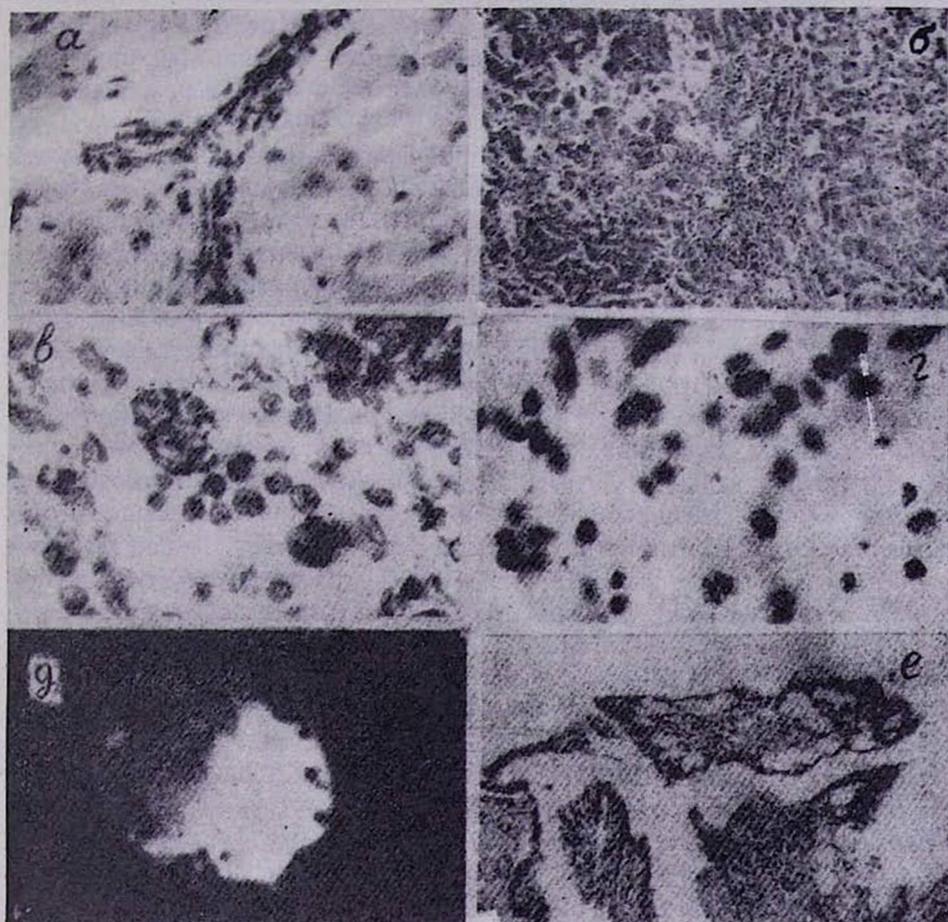


Рис. 1. *а.* Отек перикапиллярной соединительной ткани (срок—6 месяцев после окончания иммунизации). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$. *б.* Отек, лимфомакрофагальная инфильтрация и дискомплексация балок (6 месяцев после окончания иммунизации). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 400$. *в.* В теле макрофага большое число гематоксилиновых телец. Имеются отдельные атипические клетки и патологические митозы (2 года после окончания иммунизации). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 900$. *г.* Гиперхромность ядер, фигуры патологических митозов и уродливость ядерных структур отдельных клеток (2 года после окончания иммунизации). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 900$. *д.* Специфическое диффузное свечение ядер. Иммунолюминесценция по непрямому методу Кунса, $\times 2700$ (1 год после окончания иммунизации). *е.* Картина подострого синовита (1 год после окончания иммунизации). Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$.

ростковой зоны [7]. Макрофагальная реакция с явлениями фагоцитоза элементов крови и распавшихся клеточных структур была слабо выражена.

К годовичному сроку наблюдения в клапанах сердца, стенках сосудов и в строме внутренних органов изредка встречались фибрин-положительные поля, окруженные макрофагальными элементами. Склеро-

гические изменения в печени, вопреки нашим ожиданиям, выражены гораздо слабее, чем при 6-месячном наблюдении. Вместе с тем в периваскулярной соединительной ткани внутренних органов обнаруживались редкие лимфоидноклеточные инфильтраты с примесью небольшого количества плазматических клеток.

Основным гистопатологическим проявлением органных изменений при двухлетнем сроке наблюдения являлись грубые изменения со стороны ядерных структур селезенки и лимфатических узлов. Они проявлялись корпускулярным выходом хроматина из клеточных ядер. Местами этот процесс настолько был резко выражен, что отдельные поля зрения заполнялись хроматиновой пылью. Наряду с отшнуровкой и корпускулярным выходом ядерного вещества, обращали на себя внимание гиперхромность и уродливость ретикулярных клеток, которые приобретали клинообразную, серповидную, ладьевидную и иные неправильные формы. Описанная морфологическая картина отчетливо проявлялась и при реакции Фельгена, что свидетельствует о грубом нарушении обмена дезоксирибонуклеиновой кислоты. Свободно лежащие гематоксилиновые зерна фагоцитировались макрофагами. Кроме гематоксилиновых зерен, в цитоплазме крупных макрофагов обнаруживались эритроциты, лимфоциты и пиронинофильные глыбки (рис. 1, в). Резорбция и переваривание фельген-положительных и пиронинофильных гранул и глыбок влечет за собой очищение антигенов [5], в данном случае нуклеопротеидов, которые при гибели макрофагов оказываются во внутренней среде организма и своими антигенными детерминантами воздействуют на иммунокомпетентные лимфоидные органы. Именно таким патоаутскинетическим подходом можно объяснить тяжелые иммунные нарушения в селезенке и лимфатических узлах через два года после окончания иммунизации. В отдельных полях зрения в большом количестве определялись фигуры нормального и патологического митозов. Последние в свою очередь закрепляли генетическую гетерогенность клеток.

Особо следует остановиться на изменениях, наблюдаемых в ретикулоэндотелиальной системе легких. Как известно, соединительная ткань легких весьма активна в иммунологическом отношении, и не случайно, что через два года после окончания иммунизации в ней выявлялись не только банальные иммуноморфологические сдвиги в виде гиперплазии клеток плазмощеточного ряда, но и своеобразная клеточная трансформация с увеличением ядерно-цитоплазматического индекса и появлением необычных форм (рис. 1, г). Такой клеточный полиморфизм, а также отшнуровка, корпускулярное выходение и вымывание ДНК, с одной стороны, связаны с нарушением метаболизма нуклеиновых кислот, носителей генетической информации, а с другой — иммунными нарушениями, протекающими при явлениях клеточной трансформации и дедифференцировки [6].

Иными словами, действует принцип обратной связи, приводящий к возникновению порочного круга, при котором антинуклеарные антитела, будучи следствием первичных метаболических изменений в ядре,

способны фиксироваться на них (рис. 1, д), вызывая сегментарный лизис, фенестрацию ядер или же сморщивание хроматина.

В процесс тканевой дезорганизации с большим постоянством вовлекались и мягкие ткани суставов. В собственной коже и в суставной капсуле коллагеновые пучки гиалинизировались, и на этом фоне обнаруживались очаги мукоидного набухания. Синовиальная оболочка инфильтрировалась лимфомакрофагальными элементами (рис. 1, е). На месте внутреннего клеточного слоя обнаруживались единичные уплощенные клетки. Коллагеновые пучки наружного волокнистого слоя пикрофуксином окрашивались в красно-желтый цвет, коллагеназой фуксинофилия не снималась. В наружном волокнистом слое с большим постоянством обнаруживался ангиоматоз.

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что и через два года дезорганизация соединительной ткани сохраняет диффузный прогрессирующий характер. Однако она приобретает качественно новый характер, проявляющийся выраженным клеточным полиморфизмом и иммунопатологическими реакциями, связанными с нарушением метаболизма нуклеиновых кислот.

Все вышеизложенное позволяет прийти к следующему заключению. У кроликов, забитых в разные сроки после окончания иммунизации чужеродным высокополимерным дезоксирибонуклеопротеидом, обнаружены склеротические изменения соединительной ткани внутренних органов, на фоне которых вновь возникали свежие очаги тканевой дезорганизации. Особенно системного прогрессирующего поражения соединительной ткани являются грубые ядерные изменения в виде отшнуровки, корпускулярного выхождения хроматина, гиперхромности ядер, формирования атипических клеточных форм и наличие большого числа патологических митозов. Обладая выраженной реактоспособностью в отношении парапластической субстанции и коллагена, собственная ДНК является ключевым элементом в понимании механизма развития системной прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани и стенок сосудов.

Ключевым звеном в патогенезе тканевой дезорганизации является нарушение обмена собственной ДНК, сопровождающееся ее антигенной перестройкой. Наводняя внутреннюю среду организма и обладая выраженной реактоспособностью в отношении парапластической субстанции и коллагена, она вызывает деполимеризацию основного вещества и дистрофию коллагеновых пучков всей системы соединительной ткани.

Кафедра патологической анатомии
Ереванского медицинского
института

Поступила 21/III 1975 г.

Ա. Չ. ԲԵԿՎԱՐՅԱՆ, Լ. Ն. ՄԿՐՏՉՅԱՆ, Ա. Վ. ԱՋՆԱՌԻՐՅԱՆ, Վ. Ա. ԱՍՈՅԱՆ.

ՇԱՐԱԿՑԱԿԱՆ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔԻ ԳԵՉՕՐԳԱՆԻՋԱՑԻԱՆ ՀԻՍՏՈԼՈԳԻԱՆ ԵՎ ՀԻՍՏՈՔԻՄԻԱՆ ԳՆՊ-ՈՎ ԻՄՈՒՆԵՋԱՑԻԱՑԻ ՈՒՇ ՇՐՋԱՆՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ճագարների մոտ, որոնք իմունիզացվել են օտար բարձրապոլիմեր դեզօքսիտիրոնուկլոպրոտեիններով և խփվել են տարբեր ժամկետներում՝ 6 ամսից մինչև 2 տարի, հայտնաբերվել են սկզբնորոշիկ փոփոխություններ ներքին օրգանների շարակցական հյուսվածքում և այդ ֆոնի վրա էլ դիտվում են թարմ հյուսվածքային դեզօրգանիզացիայի օջախներ: Շարակցական հյուսվածքի համակարգի առաջադիմող ախտահարման առանձնահատկությունները հանդիսանում են կորիզներին կոպիտ փոփոխումներ, որոնք արտահայտվում են արտափրումով, կորպուսկուլյար դուրս մղումով, կորիզների հիպերթրոֆ հատկություններով, պաթոլոգիական միտոզներով և ասֆալիկ ձևերի առաջացումով:

Սեփական ԳնՊ-ն, որը ունի բարձր ռեակտիվություն կոլլագենի և պարապլաստիկ նյութի նկատմամբ, ձևոր է բերում վճռական նշանակություն շարակցական հյուսվածքի և անոթների պատերի համակարգային առաջադիմող դեզօրգանիզացիայի մեխանիզմում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Բեգլարյան A. Գ. Коллагеновые болезни в свете иммуноморфологического и гистохимического анализа. Дисс. докт. М., 1962.
2. Մկրտչյան Լ. Ն. Вопросы патогенеза системной прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани. Дисс. докт. Ереван, 1971.
3. Տրուկով A. И., Բեգլարյան A. Գ. Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней. М., 1963.
4. Շուրին С. П. В кн.: Вопросы физиологии и патологии гепарина. Новосибирск, 1965, стр. 13.
5. Askonas B. A., Rhodes J. M. Nature, 1965, 205, 9970, 470.
6. Hirt E., Bonventre P. F. J. Reticuloendothelial Soc., 1973, 13, 1, 27.
7. Rooijen N. Immunology, 1973, 25, 5, 847.
8. Mirsky A. E., Pollister A. W. Gen. Physiol., 1946, 30, 117.