

УДК 616.832—002—031.13—022

Т. А. ХОРУЖАЯ, Э. А. БАРДАХЧЬЯН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ

I. УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ СОБАК

Работа посвящена одной из актуальных проблем — экспериментальному исследованию аллергического энцефаломиелимита, в частности выявлению некоторых характеристик воспалительного процесса и роли клеточных элементов в развитии альтерации нервной ткани у собак.

Проведенное электронно-микроскопическое исследование патологического процесса в динамике дало возможность выявить ряд новых фактов, интерпретация которых с позиций новейших достижений науки позволила выдвинуть ряд новых положений, представляющих как теоретический, так и практический интерес.

В цитологических работах, посвященных изучению воспалительного процесса при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите (ЭАЭ), основное внимание уделялось мононуклеарам: моноцитам и лимфоцитам. Это объясняется прежде всего популярностью точки зрения о патогенетической роли сенсибилизированных к миелину мононуклеаров, которые, преодолев гематоэнцефалический барьер, избирательно направляются к миелиновым волокнам и повреждают их [8, 12, 13, 19]. Роль других клеточных элементов, входящих в состав инфильтратов, их связь с развитием альтерации нервной ткани все еще остаются мало изученными и являются предметом настоящего исследования.

Материал и методика

Опыты поставлены на взрослых собаках-самцах весом 10—14 кг. ЭАЭ воспроизводили однократной иммунизацией энцефалитогенным материалом, состоящим из смеси равных объемов полного стимулятора Фрейнда и суспензии белого вещества больших полушарий и гомологичного спинного мозга.

Клинические признаки ЭАЭ развивались на 9—18-е сутки после иммунизации. Электронно-микроскопические исследования проводили в динамике патологического процесса: на 5, 7, 8-е сутки инкубационного периода и на высоте клинических проявлений. В качестве контроля использовали животных, иммунизированных полным стимулятором Фрейнда, на 6—9-е сутки после инокуляции. Кусочки ткани (кора, белое вещество, спинной мозг) фиксировали в 2% растворе четырехоксида

осмия и заливали в смесь эпона с аралдитом. Ультратонкие срезы подвергали двойному контрастированию и изучали в электронном микроскопе УЭМВ-100 К.

Результаты и обсуждение

Необходимо отметить постепенный характер поражений структур центральной нервной системы, формирующихся уже в период сенсibilизации. Нарушение сосудистой проницаемости и миграция гематогенных элементов в окружающую паренхиму происходит уже в инкубационном периоде энцефаломиелита. Наряду с излившейся плазмой и вышедшими эритроцитами экстравазируют и единичные мононуклеары, локализующиеся не только вблизи капилляров, но и на значительном удалении от них. Тем не менее признаки деструкции миелина появляются значительно раньше, чем воспалительные изменения, откуда следует, что демиелинизация на ранних стадиях ЭАЭ является результатом действия исключительно гуморальных факторов, развития отека. Важное место в механизме занимает активация лизосомального аппарата нейронов, глиоцитов и эндотелиальных клеток.

На высоте клинических проявлений энцефаломиелита воспалительные изменения и демиелинизация выражены в наибольшей степени. В белом веществе больших полушарий и спинном мозгу особенно значительно повышение сосудистой проницаемости; постоянным признаком являются периваскулярные инфильтраты, состоящие преимущественно из мононуклеаров (рис. 1а).

Особенность ультраархитектоники капилляров мозга, как известно, состоит в том, что они окружены незначительным периваскулярным пространством, в котором находятся коллагеновые фибриллы [4, 6]. Светооптически невозможно установить точную локализацию инфильтратов, и поэтому обычно говорят об «инфильтрации окружающей паренхимы», хотя о последней речь может идти лишь в том случае, если клетки пенетрируют базальную мембрану и оболочку периваскулярной зоны. С помощью электронного микроскопа околососудистые клеточные инфильтраты легко дифференцируются от обычных кровоизлияний, заключенных в перизендотелиальной муфте: даже при минимальных увеличениях хорошо видна разделяющая их мембрана. Кроме того, в последнем случае мононуклеары выглядят интактными, тогда как, выйдя за пределы периваскулярного пространства, они содержат в цитоплазме миелинизированные аксоны или их обломки. Здесь же различаются изливающаяся плазма и нити фибрина. На рис. 1а представлены интактные нервные проводники и контактирующие с ними макрофаги — моноциты с фагоцитированными миелинизированными аксонами, находящиеся на разных этапах переваривания. Чаще встречаются крупные мононуклеары (моноциты), которые отличаются от более мелких (лимфоцитов) не только размерами, но и содержанием цитоплазмы. Считается, что обломки миелина встречаются исключительно в макрофагах, тогда

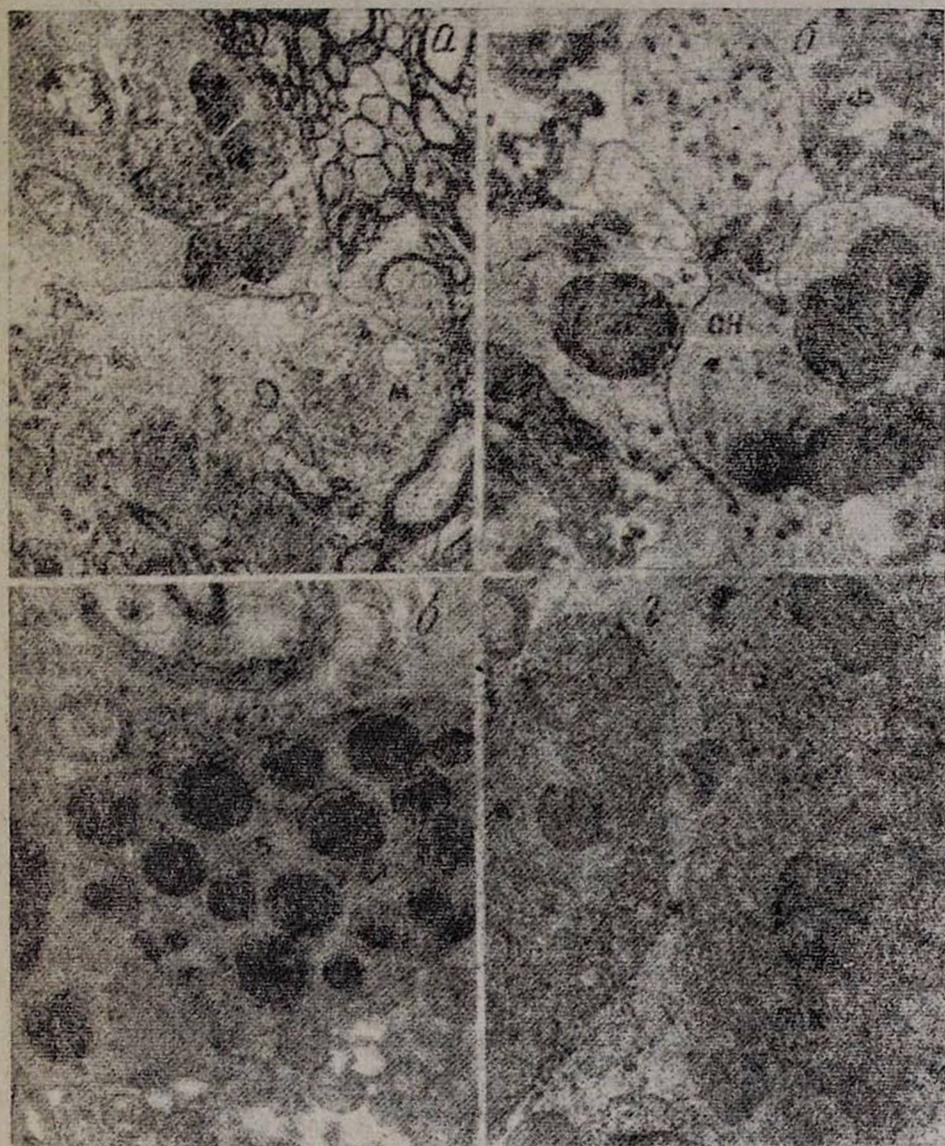


Рис. 1. Белое вещество больших полушарий головного мозга (ЭАЭ). а—периваскулярная инфильтрация мононуклеарами (М). Увел. 3000; б—сегментоядерный нейтрофил (СН), фагоцитирует фибрин (Ф). Увел. 12500; в—базофил (Б). Увел. 16600; г—плазматическая клетка (ПЛК). Увел. 10000.

как лимфоциты не обладают фагоцитирующей способностью [21].

Локализующиеся поблизости от инфильтратов миелинизированные аксоны, особенно если их оболочки содержат большое число витков миелина, выглядят разволокненными, по-видимому, вследствие отека или влияния биоактивных гуморальных факторов. Мелкие волокна обычно фагоцитируются мононуклеарами, причем иногда видны цито-

плазматические отростки, проникающие между пластинками миелина. В зонах контакта с фагоцитирующими клетками выявляются мелкие субплазмалеммальные везикулы; вполне вероятно, что они обладают дигестивной способностью.

Наряду с мононуклеарами в состав инфильтратов входят сегментоядерные нейтрофилы. Если в мононуклеарных клетках лизосомы довольно редки, нейтрофилы содержат в цитоплазме значительное число лизосом и вакуолей. В этой связи можно предположить участие нейтрофилов в механизме повреждения миелина и других мембранных структур. Известно, что лейкоциты непосредственно вызывают высвобождение вазоактивных аминов из тучных клеток [14], тромбоцитов [10] или опосредованно путем генерирования одного из компонентов комплемента [17]. В последние годы получены данные, указывающие на то, что фрагменты, содержащиеся в гранулах, могут покидать территорию клетки. Так, когда нейтрофилы реагируют с крупными объектами и прямой фагоцитоз невозможен, гидролазы лизосом выделяются наружу, т. е. осуществляется экзоцитоз [9, 20]. Однако основным объектом фагоцитоза для полиморфноядерных лейкоцитов является фибрин. Удастся проследить появление цитоплазматических отростков, которые постепенно окружают фибриновые сгустки и увлекают их в бухтообразные углубления. Смежные участки выпячиваний смыкаются, и фибрин оказывается заключенным в цитоплазму (рис. 1б). Таким образом, помимо участия макрофагов, что характерно для аллергических воспалительных реакций замедленного типа, при ЭАЭ регистрируется вовлечение нейтрофилов, которые, аккумулируясь в зоне повреждения, оказывают альтерирующее воздействие на ткань мозга.

В состав инфильтратов входят также базофилы и плазматические клетки (рис. 1в, г), что, однако, не характерно для ЭАЭ у собак. Эта популяция всегда связана с участками экстравазировавших эритроцитов и фибрина. В литературе мы встретили только одно сообщение, в котором упоминается о наличии базофилов в очаге воспаления при ЭАЭ [11]. Роль этих клеток в данном случае не ясна. Как известно, базофильные гранулы богаты гепарином, гистамином, серотонином. Можно думать, что один из путей включения биогенных аминов в формирование нарушений сосудистой проницаемости при нейроаллергии.

Применение электронной микроскопии дает возможность четко дифференцировать гематогенные элементы от глиальных: из-за наличия в цитоплазме последних фагоцитированного миелина в световом микроскопе эти клетки трудноразличимы. Глиocyты имеют более развитый эндоплазматический ретикулум, глыбки хроматина распределены неравномерно, отличаются высокой электронной плотностью. Характерной особенностью ультраструктурных изменений при ЭАЭ является часто встречающееся резкое расширение перинуклеарного пространства в глиальных клетках, что согласуется с данными других авторов [3].

Следует упомянуть о том, что относительно наличия полинуклеаров в острой стадии ЭАЭ пока нет единого мнения [2]. Имеющиеся разно-

гласия трудно объяснить видовыми различиями, поскольку даже для морских свинок, у которых модель ЭАЭ считается классической, сообщения неоднозначны. Так, наряду с большинством мнений о преобладании мононукlearной инфильтрации, есть данные о присутствии полинуклеаров в воспалительных инфильтратах [5, 7, 15]. Инфильтрация мозга полиморфноядерными лейкоцитами наблюдается при ЭАЭ, воспроизводимом путем длительной иммунизации у обезьян и собак, а также при развитии поствакцинальных энцефаломиелитов у человека [16, 18].



Рис. 2. Кора больших полушарий головного мозга (ЭАЭ). Нейрон окружен мононуклеарами (М), сегментоядерными нейтрофилами (СН) и фибрином (Ф). Увел. 3000.

При настоящей методике получения ЭАЭ, по данным световой микроскопии, инфильтрация сегментоядерными лейкоцитами возникает, как правило, в отсутствие периваскулярных мононуклеарных или перителительных муфт; в периваскулярных инфильтратах преобладают мононуклеары [1].

Интересно, что у собак с тяжелой формой энцефаломиелита (пара-

личи, судороги, нистагм, гибель в 1—2-е сутки развития клинической симптоматики) воспалительный процесс локализовался не только в белом веществе больших полушарий, эпендиме желудочков и спинном мозгу, но и в коре головного мозга (рис. 2).

В контрольной серии опытов у животных, иммунизированных стимулятором Фрейнда, мы не наблюдали каких-либо неврологических нарушений. Однако уже на шестые сутки регистрировались признаки повышения сосудистой проницаемости, активация лизосомального аппарата нейронов и глиоцитов. При этом довольно часто, особенно в спинном мозгу, выявлялись экстравазировавшие эритроциты. Отсутствие воспалительных изменений в структурах центральной нервной системы у животных, иммунизированных стимулятором, овидетельствует о патогенетической связи между их появлением и состоянием сенсibilизации к антигенам мозга. Таким образом, полученные данные позволяют говорить об определенной специализации клеток, входящих в состав воспалительных инфильтратов и принимающих участие в деструкции миелина на различных стадиях формирования экспериментальной нейроаллергии.

ЦНИЛ Ростовского медицинского
института

Поступила 17/XI 1976 г.

Տ. Ա. ԽՈՐՈՋՅԱՆ, Է. Ա. ԲԱՐԴԱԽՅԱՆ .

ՓՈՐՁԱՌԱՐԱԿԱՆ ԱԼԵՐԳԻԿ ԷՆՑԵՖԱԼՈՄԵԼԻՏ

1. ԲՈՐԲՈՔԱՅԻՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՈՒՆՐԱՍՏՐՈՒԿՏՈՒՐԱՆ
ՇՆՆՐԻ ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ՆԵՐՎԱԲԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԿՈՒՄ

Ա մ փ ն փ ո լ մ

Շննրի մոտ ալերգիկ էնցեֆալոմելիտի բնորոշ գիծը դեմիելինիզացիայի հետ հանդիսանում է բավականաչափ բորբոքային փոփոխություններ ուղեղում: Բորբոքային ինֆիլտրատի կազմի մեջ են մտնում մոնոնուկլեարները, սեզամետրոյդերնային նեյտրոֆիլները, բազոֆիլները և պլազմատիկ բջիջները:

Էլեկտրոնային միկրոսկոպիայի կիրառումը հնարավորություն է տալիս տարբերակել հեմատոգենային բջիջները գլխալինիներից, ինչպես նաև բորբոքային ինֆիլտրատները սովորական արջան գեղումից, պերիվասկուլային մոլֆտի մեջ: Որոշակիորեն հսկվում է բջիջների մասնագիտացմանը, որոնք մտնում են ինֆիլտրատների կազմի մեջ, մոնոնուկլեարները ֆագոցիտացնում են միելինին, սեզամետրոյդերներային նեյտրոֆիլները—ֆերրինին:

ЛИТЕРАТУРА

1. Вилков Г. Г. Автореф. дисс. докт. Ростов-на-Дону, 1972.
2. Жаботинский Ю. М., Иоффе В. И. Экспериментальные аллергические демиелинизирующие заболевания нервной системы. М., 1975.
3. Пашковская М. И. В кн.: Острый энцефаломиелит в эксперименте и клинике. Минск, 1969, стр. 52.

4. Питерс А., Палей С., Уэбстер Г. Ультраструктура нервной системы. М., 1972.
5. Равкина Л. И., Свет-Молдавский Г. И. Арх. пат., 1962, 3, стр. 27.
6. Саркисов С. А., Боголенов Н. Н. Электронная микроскопия мозга. М., 1967.
7. Alvord E. C., Stevenson L. Proc. Ass. Nerv. ment. Dis., 1950, 28, 99—108.
8. Field E. J., Raine C. S. J. Neurol. Sci., 1969, 8, 397—411.
9. Hawkins D. J. Immunol., 1972, 108, 310—321.
10. Henson P. M. J. Immunol., 1970, 105, 490—503.
11. Hoening E. M., Levine S. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1974, 33, 251—259.
12. Lampert P. W. Acta Neuropathol., 1967, 9, 99—126.
13. Prineas J., Raine C. S., Wisniewski H. Lab. Invest., 1969, 21, 472—483.
14. Ranadive N. S., Cochrane C. J. Exp. Med., 1968, 138, 605—614.
15. Rolsin I., Wechler M. I. Neuropath. Exp. Neurol., 1959, 18, 636—641.
16. Shiraki H., Otani S. Clinical and pathological feature of rabies postvaccinal encephalomyelitis. M. Kies, E. Alvord (eds.), Springfield, 111, 1959, 58, 129—137.
17. Taubman S. B., Lepoco I. H. Immunochemistry, 1971, 8, 951—963.
18. Uchimura J., Shiraki H. J. Neuropath. Exp. Neurol., 1957, 16, 139—148.
19. Waksman B., Adams R. Amer. J. Path., 1962, 41, 135—162.
20. Weissman G., Zurier R. B., Hoffstein S. Amer. J. Path., 1972, 68, 539—559.
21. Wisniewski H., Prineas J., Raine C. S. Lab. Invest., 1969, 21, 105—113.