

ովյալների հետևանքով կարելի է եզրակացնել, որ տեղի է ունենում հակա-  
մարմիններ առաջացնող պլազմատիկ բջիջների լիմֆոցիտների տրանսֆոր-  
մացիա:

A. V. AZNAURIAN, M. Z. BAKHSHINIAN

## CHANGES OF THE CELL COMPOSITION OF PEYER'S PATCHES IN ANTIGENIC INFLUENCE

The results of the study of lymphocyte transformation dynamics in Peyer's patches of the small intestine in antigenic influence allow to classify the Peyer's patches as B-dependent system of the lymphoid tissue.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Петров Р. В., Михайлова А. А. Иммуногенез и клеточная дифференцировка. М., 1978.
2. Галактионов В. Г. В кн.: Итоги науки и техники. Серия иммунол., т. 7. М., 1978, стр. 99.
3. Жарикова Н. А. Периферические органы системы иммунитета. Минск, 1979.
4. Cooper M. D., Peterson R. D., Good R. Nature, 1965, 205, 143.

УДК 616.72—002

А. В. ЗИЛЬФЯН

## РОЛЬ СУСТАВНОГО ХРЯЩА В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ПОЛИАРТРИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У КРЫС, ИНДУЦИРОВАННЫХ МИКОПЛАЗМОЙ FERMENTANS

В суставном хряще зараженных *M. fermentans* крыс возникают дистрофические и иммунопатологические изменения, напоминающие картину поражения суставного хряща при ревматоидном артрите на ранних этапах заболевания.

В механизме поражения гиалинового хряща немаловажная роль принадлежит нарушению кальциевого обмена в связи с развившейся «светлоклеточной» гиперплазией окоштитовидных желез, а также персистенции на территории суставного хряща *M. fermentans*, мембраны которых обладают цитотоксическим действием.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении системных болезней соединительной ткани с иммунными нарушениями, этиология ревматоидного артрита (РА) и в настоящее время остается невыясненной. Из синовиальной жидкости больных РА удалось выделить микоплазмы, которые чаще всего были идентифицированы как микоплазма *M. fermentans* и *M. arthritidis* [10, 12]. *M. fermentans* является единственной из известных микоплазм, обладающей способностью адсорбировать на своей поверхности JgG, вызывать их агрегацию, обуславливая выработку ревматоидного фактора и поддержание длительного воспалительного процесса в синовиальной оболочке [12].

В наших предыдущих исследованиях [2] полиартритический синдром у крыс удалось воспроизвести путем их однократного заражения *M. fermentans*. Однако следует отметить, что при изучении микоплаз-

менных артритов в эксперименте суставной хрящ не являлся предметом специального исследования. Необходимость подобных исследований продиктована тем обстоятельством, что поражение суставного хряща во многом определяет характер и течение патологического процесса в суставах.

### Материал и методика исследования

Эксперименты проведены на 56 крысах Wistar массой 120—150 г. Животных заражали однократным внутрибрюшинным введением ресуспензированной в физиологическом растворе бульонной культуры микоплазм в дозе  $5 \times 10^7$  —  $1 \times 10^8$  КОЕ.

Крыс забивали путем декапитации через 24 часа, 4 и 7 дней, 3, 6, 9 и 12 недель после заражения. Коленные, лучезапястные, плюснефаланговые и межфаланговые суставы фиксировали в этиловом спирте. Декальцинацию проводили без применения сильных кислот в 10% растворе трилона Б [3].

Анализ гликозаминогликанов осуществляли по схеме В. В. Виноградова с соавт. [1] с использованием отдельных тестов. Хондроитинсульфаты А и С определяли при различных показателях рН толуидиновым синим и с помощью предварительной инкубации срезов в растворах тестикулярной и бактериальной гиалуронидазы. Кератинсульфаты выявляли с помощью 0,1% ализанового синего путем дифференциации в 0,4, 0,6 и 0,8 М растворах хлористого магния. Иммуофлюоресцентные исследования гиалинового хряща производили на замороженных криостатных срезах, приготовленных из коленных, плюснофаланговых и межфаланговых суставов. Для обнаружения иммуноглобулинов и их отдельных классов (JgG, JgM) ставили прямую реакцию Кунса с использованием меченых ФИТЦ стандартной антикроличьей сыворотки производства ИЭМ им. Н. Ф. Гамалея и кроличьих антикрысиных сывороток производства Miles Weda. Комплемент выявляли в непрямой реакции Кунса с помощью меченой ФИТЦ антикомплемментарной сыворотке по Goldwasser [8]. Антиген *M. fermentans* определяли непрямой реакцией иммуофлюоресценции с использованием гипериммунной сыворотки к соответствующему виду микоплазм и меченой антикроличьей стандартной сыворотки.

### Результаты и обсуждение

Однократное внутрибрюшинное заражение крыс *M. fermentans* сопровождалось ранним вовлечением в патологический процесс гиалинового хряща крупных и мелких суставов. На 4-е сутки после заражения происходила очаговая резорбция наружных костных пластин, в результате чего создавался непосредственный контакт костномозговых микрососудов с базальным слоем артикулярного хряща. В глубоких отделах суставного хряща (кальцифицированный слой) наблюдались признаки пропитывания плазменными белками, обеднения основного вещества кислыми гликозаминогликанами, распада хондроцитов и формирования кистоподобных структур.

Возможной причиной ранней резорбции костной ткани и возникших дистрофических изменений в хряще послужила, на наш взгляд, развившаяся уже на 2-е сутки у подопытных крыс «светлоклеточная» гиперплазия околощитовидных желез (рис. 1а). Повышенная функциональная активность околощитовидного аппарата сохранялась до конца первой недели эксперимента и сопровождалась стойким повышением содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови ( $17,2 \pm 0,1$  против  $12,0 \pm 0,2$  мг% в норме). В околощитовидных железах на поверхности секреторных клеток и по ходу микрососудов выявлялся антиген *M. fermentans* (рис. 1б).



Рис. 1. Околощитовидная железа крысы, зараженной *M. fermentans*. а. Главные секреторные клетки в субкапсулярных участках железы. Окраска гематоксилин-эозином, ув. 320. б. Микоплазменный антиген на территории железы. Непрямой метод Кунса, ув. 900.

В конце первой недели после заражения дистрофические процессы отличались преимущественной локализацией в поверхностном и интермедиарном слоях суставного хряща. Так, имели место нарушение обмена кислых гликозаминогликанов, разрежение основного вещества с выявлением фибриллярной исчерченности, вакуолизация цитоплазмы, кариорексис и лизис хондроцитов.

На 2- и 3-й неделях наблюдения нарушенный обмен кислых гликозаминогликанов проявлялся уже резким снижением содержания хондроитинсульфатов А и С в межтерриториальном матриксе и в цитоплазме хрящевых клеток (рис. 2а). Кератинсульфаты выявлялись лишь в глубоких слоях хряща в капсуле хондроцитов и в непосредственной близости от их изогенных групп. В поверхностных слоях центральных участков артикулярного хряща наблюдались явления пропитывания белковой жидкостью и отложения иммуноглобулинов. На протяжении трех месяцев, начиная со второй недели после заражения, в интермедиарном и радиальном слоях по ходу капсул хондроцитов выявляли присутствие JgG в виде гомогенного и мелкозернистого кольцевого свечения (рис. 2б). JgM в суставном хряще на протяжении всего эксперимента обнаружить не удалось. Комплемент локализовался преимущественно в поверхностных слоях суставного хряща.

Полученные иммуноморфологические сдвиги в суставном хряще зараженных *M. fermentans* крыс напоминали картину поражения хряща при ревматоидном артрите на ранних этапах заболевания..

Начиная с 4-й недели во всех слоях суставного хряща наблюдались очаги обызвествления, в основном в участках гибели хондроцитов и вокруг кистоподобных структур. Истончение краевых отделов хряща сопровождалось образованием узур и секвестров. В дальнейшем (6 и 9-ая недели эксперимента) участки распада хряща и отдельные фрагменты-секвестры замещались элементами соединительной ткани, наползающей со стороны синовиальной оболочки (паннус) и камбиального слоя надкостницы. Разрастание паннуса сопровождалось резким сужением суставной щели мелких суставов и нередко завершалось образованием фиброзной ткани (рис. 2в). Начиная со 2-й недели и на протяжении всего эксперимента в участках дистрофии суставного хряща и в периосте обнаруживался антиген *M. fermentans* (рис. 2г).



Рис. 2. Суставной хрящ крысы, зараженной *M. fermentans*. а. Тарзальный сустав. Обеднение межтерриториального матрикса кислыми гликозаминогликанами. Окраска толудиновым синим, ув. 320. б. Тарзальный сустав. Отложение иммуноглобулинов в поверхностном и радиальном слоях. Прямой метод Кунса, ув. 320. в. Межфаланговый сустав. Хондронидная метаплазия паннуса. Окраска гематоксилин-эозином, ув. 80. г. Тарзальный сустав. Обнаружение микоплазменного антигена в межтерриториальном матриксе, ув. 320.

Механизм возникших дистрофических и иммунопатологических изменений в суставном хряще при экспериментальной микоплазменной инфекции представляется весьма сложным и окончательно не разрешенным. Однако следует отметить два узловых момента, кажущихся, на наш взгляд, ключевыми в понимании развившегося в суставах патологического процесса. Ранние изменения в хряще (4-е сутки наблюдения) являются результатом нарушенного кальциевого обмена вследствие гиперплазии околотитовидного аппарата и избыточного поступления в кровь паратиреоидного гормона, что приводило к резорбции наружных костных пластин, диссоциации белково-полисахаридных комплексов межтерриториального матрикса хряща и распаду хондроцитов. Следу-

ет отметить, что именно в эти сроки эксперимента микоплазм в суставном хряще и в мягких тканях крупных и мелких суставов обнаружить не удалось.

О причастности околотитовидных желез к патологическому процессу в костях и хрящах при различных поражениях опорно-двигательного аппарата имеются лишь отдельные сообщения [4, 5]. Все вышеизложенное диктует необходимость изучения морфофункционального состояния околотитовидных желез при артритах различного генеза, в том числе системных заболеваниях соединительной ткани с иммунными нарушениями.

Дистрофические изменения в поверхностном и интермедиарном слоях артикулярного хряща, наиболее рельефно выраженные на 2 и 3-й неделе эксперимента, обусловлены иммунологической перестройкой синовиальной ткани (формирование фолликулоподобных структур с местным синтезом JgG, РФ-подобного фактора и наличием фагоцитов) [2] и персистенцией *M. fermentans*, мембраны которых обладают цитотоксическим действием. Гиалиновый хрящ крупных и мелких суставов крыс, зараженных *M. fermentans*, являлся плацдармом иммунопатологических процессов, что, несомненно, откладывало свой отпечаток на характер и течение воспалительного процесса в суставах.

ЦНИЛ Ереванского медицинского института

Поступила 22/X 1980 г.

Ա. Վ. ԶԻԼՖԻԱՆ

ՀՈՂԱՅԻՆ ԱՃԱՌԻ ԴԵՐԸ MYCOPLASMA FERMENTANS-ՈՎ  
ԱՌԱՋԱՑՎԱՄ ՊՈԼԻԱՐԹՐԻՏԻԿ ՍԻՆՎՐՈՄԻ ԶԱՐԳԱՑՄԱՆ  
ՄԵԽԱՆԻԶՄՈՒՄ

*M. fermentans-ով վարակված առնետների հոդային աճառում առաջանում են դիստրոֆիկ և իմունոպաթոլոգիական փոփոխություններ, որոնք հիշեցնում են ունատոթոգ արթրիտի վաղ շրջանի հոդային աճառի ախտահարման պատկերը: Հիալինային աճառի ախտահարման հիմքում ընկած է հարվահանազեղձերի ակտիվացման հետ կապված կալցիումի փոխանակման խանգարումը, ինչպես նաև *M. fermentans-ի* ցիտոտոքսիկ ազդեցությունը:*

A. V. ZILFIAN

THE ROLE OF JOINT CARTILAGE IN THE MECHANISM OF  
POLYARTHRITIC SYNDROME DEVELOPMENT IN RATS,  
INDUCED BY MYCOPLASMA FERMENTANS

In the cartilage of joints infected by *Mycoplasma fermentans* in rats dystrophic and immunopathologic changes are observed, resembling the picture of the damaged cartilage of patients with rheumatic arthritis in the early period of the disease.

In the mechanism of the hyaline cartilage damage significant role belongs to disturbance of Ca metabolism, connected with the development of „light-cellular“ hyperplasia as well as the persistence at the area of the cartilage of the joints of *Mycoplasma fermentans*, the membranæ off which have cytotoxic effect.

1. Виноградов В. В., Фуке Б. Б. Архив патологии, 1961, 2, стр. 74.
2. Зильфян А. В., Вульфвич Ю. В., Жевержева И. В., Каган Г. Я. Материалы пленума проблемной комиссии «Медицинская микробиология». Кишинев, 1979, стр. 55.
3. Модяев В. П. Архив патологии, 1964, 3, стр. 83.
4. Оппель В. А. Вестн. хир. и погран. обл., 1927, 9, 26—27, стр. 7.
5. Bartelhelmer H. Z. Rheumatism, 1973, 31, 9/10, 321.
6. Cole B., Ward J., Jollightly-Rowland Z. Infection and Immunity, 1973, 7, 2, 218.
7. Francon F., Diaz R. Rheumatologic, 1972, 24, 10, 375.
8. Goldwasser R., Shepard C. J. Immunol., 1958, 80.
9. Jennson E., Reinus A., Rimalta-Päränen E., Tuuri S. Acta path. microbiol. Scand. Sect. B., 1975, 61.
10. Mardh P., Nilsson F., Bjella A. Ann. rheum. Dis., 1973, 32, 4, 319.
11. Neumark F., Hoblos J., Farkas R. Scand. J. Rheumat., 1973, 2, 1, 21.
12. Williams M., Brostoff M., Roit M. Lancet, 1970, 11, 277.

УДК 618.19—006.6:615.277.3

Д. А. ГАЛСТЯН, К. Р. МАНВЕЛЯН, Б. А. ЕЗДАНЫН, И. Г. ДЕМИРЧОГЛАН

## О ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ НОВЫХ ШТАММОВ РАКА МЫШИНОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ К НЕКОТОРЫМ ЦИТОСТАТИКАМ

Получены перевиваемые штаммы рака молочной железы у мышей линии СЗНА, которые могут быть использованы в качестве экспериментальных моделей. Изучена чувствительность этих опухолей к некоторым цитостатическим препаратам.

Особенности опухолей, связанные с широкой вариабельностью чувствительности одной и той же опухоли к разным препаратам, представляют большой теоретический и практический интерес [2]. Очевидно, основная причина этого кроется в биохимических особенностях опухолей—в разнообразии реагирующих химических субстратов в условиях конкретного организма как целостной системы.

Для отбора химиотерапевтических агентов, эффективных в отношении солидных опухолей, используют спонтанные опухоли, а также перевиваемые опухоли, полученные в лабораторных условиях.

Перевиваемые опухоли животных, полученные от спонтанных опухолей соответствующей локализации, более или менее адекватно воспроизводят в условиях эксперимента процессы, протекающие в организме человека при злокачественном росте [4—6] и потому служат хорошей моделью для изучения многих вопросов, касающихся как патогенеза, так и воздействия химических агентов на рост и развитие неопластических образований. С этой точки зрения любая новая перевиваемая экспериментальная модель опухоли должна быть изучена в плане чувствительности ее к химиопрепаратам.

В настоящей работе мы изучили влияние циклофосфана (известного цитостатика) в качестве позитивного контроля, простейшего представителя хлорэтиламинов—препарата норHN<sub>2</sub> и оригинального соединения под индексом Л1-2 [3] на рост и развитие двух перевиваемых опухо-