

Я. И. АЖИПА, И. М. БОНДАРЕВ, В. П. ИВАНОВА

**СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ
КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР И РАСПАДОМ ОЧАГА
СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ**

(Представлено академиком Е. М. Крепом 22 V 1969)

Многолетний спор исследователей о природе клеточного состава очага туберкулеза воспаления не был разрешен и с появлением достаточно совершенного метода радиоактивных изотопов, который позволял установить, создается ли очаг туберкулезного воспаления за счет миграции клеток из крови или путем митотического деления местных клеток (^{1, 2}). Изучение литературных данных позволяет полагать, что оба механизма имеют существенное значение в возникновении очага туберкулезного воспаления, но их роль может быть различна в зависимости от стадии формирования очага поражения. Поэтому мы поставили перед собой задачу определить по скорости включения Н³-тимидина в клетки очага туберкулезного воспаления соотношение между напряженностью аллергической реактивности, скоростью накопления Н³-тимидина, характером клеточных реакций и временем наступления деструктивного процесса в очаге туберкулезного воспаления. Исследования такого рода нам неизвестны.

Методика. Морских свинок с выраженными аллергическими реакциями Манту ($d = 20-25$ мм) на 0,1 мл туберкулина в разведении 1 : 10 заражали внутригрудно 1 мг микобактерий туберкулеза (штамм Н₃₇Rv) в 0,2 мл физиологического раствора. Животным внутрибрюшинно вводили Н³-тимидин из расчета 0,5 мС/г и забивали спустя 48 час. на 3, 7 и 21 день после заражения.

Радиоактивность тканей органов измеряли в карботриметре фирмы Lie Belin. Пробы для измерений готовились по методике Мид и Штиглиц. Радиоактивность сырых тканей выражали в процентах от введенной активности на 1 г веса животного.

Гистоавтордиографы получены по модифицированной методике М. Ф. Меркулова при помощи фотоэмульсии НИИХИМФОТО типа Р при экспозиции 3 недели.

В опытах использовано 25 морских свинок: I группа — контрольная, 7 здоровых животных, получивших только Н³-тимидин; II группа — 6 животных, забитых через 3 дня после заражения и 48 час. после введения Н³-тимидина; III группа — 6 животных, забитых через 6 дней после заражения и 48 час. после введения Н³-тимидина; IV группа — 6 животных, забитых через 21 день после заражения и 48 час. после введения Н³-тимидина.

Полученные данные обработаны методами математической статистики.

Результаты. Диаметр очага специфической пневмонии в легком через 3 дня после заражения составлял $4,08 \pm 0,69$ мм (средний объем $v_3 = 35,5$ мм³), а спустя 7 дней достиг $10,5 \pm 0,55$ мм ($v_7 = 660$ мм³). На 21 день после заражения диаметр очага поражения составлял $13,5 \pm 0,17$ мм ($v_{21} = 1288,4$ мм³) с полостью распада диаметром $5,83 \pm 1,32$ мм ($v_n = 103$ мм³). Таким образом, в течение трех недель после заражения очаг туберкулезного поражения прогрессивно увеличивался между 3 и 7 днями на 61,2% и между 7 и 21 днями на 22,2%. Еще более резкие различия выявляются при сравнении объемов очагов поражения

(соответственно на 94,6% и 48,8%). Это позволяет, что увеличение числа клеток в очаге туберкулезного поражения происходит в течение первой недели после заражения. В последующие две недели темп прироста числа клеточных элементов замедляется, но различия остаются существенными ($P < 0,001$).

Гистологически на 3 день после заражения в месте инокуляции инфекта установлена пролиферация гистиоцитарных клеток в межальвеолярных перегородках и диффузная лимфоидно-клеточная инфильтрация периваскулярной и перибронхиальной зоны. На 7 день утрачивается обычное строение легкого, и в месте инокуляции инфекта определяется пролиферация эпителиоидных клеток, образующих крупные комплексы (бугорки), в центре которых местами имеются мелкие участки казеозного некроза, инфильтрированные полиморфноядерными лейкоцитами. По всей территории очага выявляются микобактерии туберкулеза. На 21 день после заражения очаг поражения состоит из туберкулезной грануляционной ткани. В центре очага — полость распада, заполненная расплавленной массой казеозного некроза. Микобактерии туберкулеза выявляются в эпителиоидных клетках туберкулезных бугорков и протоплазме альвеолярных макрофагов.

Таким образом, гистологические данные показывают, что увеличению размеров очага поражения в легком в течение первой недели после заражения сопутствует возникновение всех основных клеточно-тканевых структур туберкулезного воспаления, что связано, прежде всего, с наличием специфического аллергического состояния у животных. За последующие две недели новым элементом в очаге воспаления явился распад казеозно-некротических масс и образование каверны.

На рис. 1 приведены изменения скорости включения H^3 -тимидина отдельными органами морских свинок. Из сопоставления рис. 1 с вышеописанными изменениями размеров очага и его гистологической структуры следует, что существует параллелизм между удельной скоростью накопления H^3 -тимидина и увеличением очага туберкулезного поражения. Так, в течение первой недели превышение активности очага над тканью легкого здорового животного составило 44%, а за вторую и третью недели (относительно 7 дня) всего 19%. Аналогичные соотношения сохраняются при подсчете абсолютного числа импульсов за 1 мин., приходящихся на объем очага поражения. Оказывается, что между 3 и 7 днями число импульсов увеличивается в 26 раз, а между 7 и 21 днями всего в 2,6 раза. Все эти расчеты, а также данные рис. 1 показывают, что через 3 недели после заражения в очаге туберкулезного поражения и других органах состояние клеточных популяций микроорганизма приближается к стабилизации. Поскольку численность микобактерий туберкулеза за эти же промежутки времени не изменилась, следует допустить, что распад клеточных элементов,

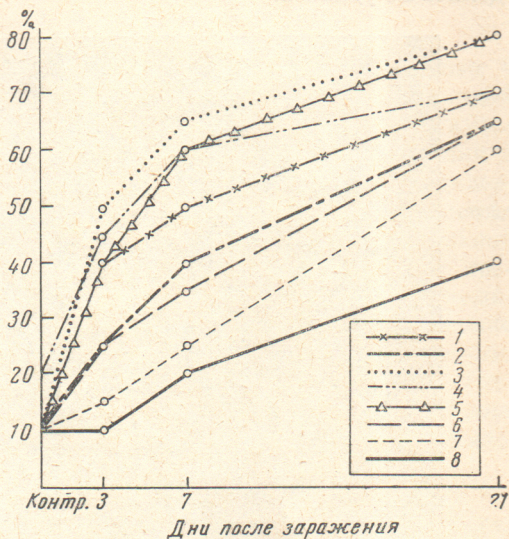


Рис. 1. Изменение скорости включения H^3 -тимидина после внутрибрюшинного его введения вакцинированным морским свинкам после внутрилегочного заражения вирулентным штаммом микобактерий туберкулеза. 1 — очаг (стенка), 2 — легкое (левое), 3 — селезенка, 4 — регионарный лимфатический узел, 5 — печень, 6 — почка, 7 — надпочечник, 8 — головной мозг

образование казеозного некроза, а затем и каверны легкого является следствием изменения реактивности клеточных элементов.

Изучение гистоавтографов (рис. 2) дает основание полагать, что среднее соотношение меченых и немеченых клеток равно $\sim 1 : 10$. Однако в эпителиоидных бугорках и лимфоидных скоплениях указанное соотношение может возрасти до $1 : 2$. В казеозном некрозе имеется значительное количество «осколков» H^5 -тимидина, но сохранившихся меченых клеток определить не удалось.

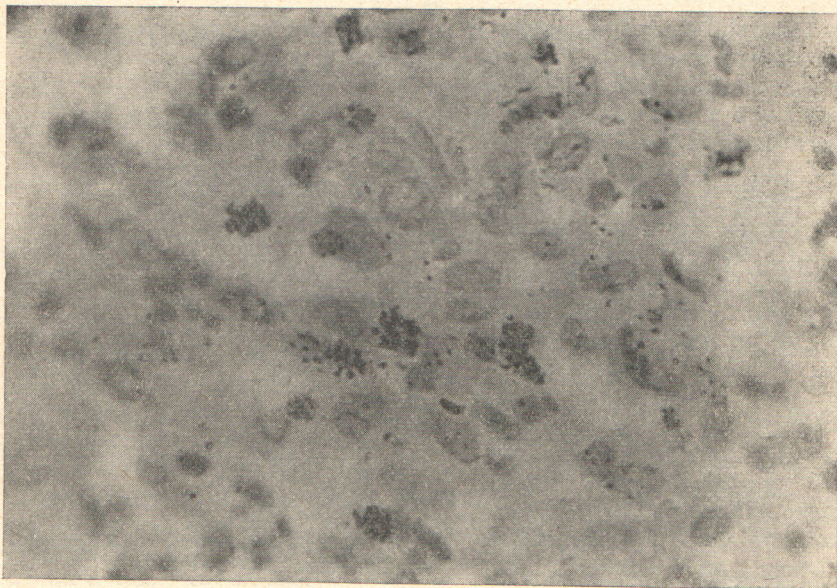


Рис. 2. Соотношение меченых и немеченых клеток в формирующейся туберкулезной гранулеме на 7 день после заражения

Если сопоставить наши расчеты с данными (2), то окажется, что на 1 меченую клетку, поступившую в очаг поражения из кровеносного русла, приходится 9 клеток, возникших в результате деления в очаге поражения.

Таким образом, изменение размеров очага туберкулезного поражения происходит за счет изменения темпа пролиферации клеточных элементов очага, который, в свою очередь, обеспечивает оптимальное соотношение между количеством антигена и числом иммунокомпетентных клеток. Местное значительное накопление антигена ведет к гибели клеток туберкулезного бугорка, образование казеозного некроза и вызывает необходимость в восстановлении нового равновесия путем размножения аналогичных клеток. Поскольку этот процесс к 21 дню наблюдения близок к стабилизации, можно полагать, что соотношение между напряженностью специфической аллергической реактивности клеточных элементов очага туберкулезного поражения с плотностью антигена в период начала распада казеозных масс и образования каверны близко к предельному равновесию.

Московский научно-исследовательский институт туберкулеза
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии
Академии наук СССР
Москва

Поступило
6 V 1969

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ B. G. Arnason, B. H. Waksman, *Advances in Tuberculosis Research*, 13, N. Y., 1964, p. 1. ² W. G. Spector, A. W. J. Zyke, D. A. Willoughby, *J. Pathol. and Bacteriol.*, 93, № 1, 101 (1967).