

В. В. ЗАРУДИН, В. С. ДУКОВА, А. С. ШЕВЕЛЕВ

**ВОЗМОЖНОСТЬ МАЛИГНИЗАЦИИ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ
В УСЛОВИЯХ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»
С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**

(Представлено академиком Е. М. Крепом 22 XI 1974)

В условиях реакции «трансплантат против хозяина» (р.т.п.х.) иммунологически стимулированная лимфоидная ткань способна к неопластической трансформации (1). Механизм возникновения лимфом не совсем ясен. На чистоту лимфоидной малигнизации влияют длительность р.т.п.х., степень генетических различий между донором и реципиентом и особенности линии животных (2-4).

Ранее нами установлено взаимно отягчающее влияние р.т.п.х. и беременности (5). Поэтому следовало ожидать, что возможность малигнизации лимфоидной ткани в этой ситуации будет выше. Для проверки данного предположения была вызвана р.т.п.х. у самок-гибридов (СВА×С57В1/6) F₁ путем внутривенного введения им живых лимфоидных клеток селезенки и лимфоузлов от родительской линии — самок С57В1/6 в дозе 60 млн. Взвесь лимфоидных клеток готовили по ранее описанному методу (6). Инбредных мышей получали из питомника линейных животных АМН СССР (ст. Столбовая), вес мышей 20—22 г, возраст 4 мес. Через 1, 10, 30 и 40 дней от индукции р.т.п.х. самки-гибриды были скрещены с сингенными самцами. Контролем в опыте служили животные одного пола, веса и возраста, получившие аналогичную дозу лимфоидных клеток без последующего скрещивания (контроль р.т.п.х.), а также нормальные самки-гибриды, скрещенные с сингенными самцами (контроль беременности). Подопытных мышей было 98, контрольных 93. Животные, выжившие после р.т.п.х., беременности и родов, служили объектом длительного наблюдения. Через год их осталось 17. Они отставали в весе, у некоторых из них пальпировались селезенка и лимфоузлы, по существенных различий в анализах крови не было установлено. Органы этих животных через год были подвергнуты гистологическому исследованию. Ткани фиксировали в жидкости Карнуа и 10% растворе формалина, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилин-эозином, смесью метилового зеленого и пиронина по Браше. Исследованию подвергнуты тимус, паховые, подмышечные, подчелюстные, мезентериальные, параортальные лимфоузлы, селезенка, почки, легкие, сердце и кишечник. Для сравнения аналогично исследованы 8 контрольных животных через год после индукции р.т.п.х. и 7 здоровых мышей такого же возраста. При гистоописании изменений в лимфоузлах использовались последние предложения по стандартизации (7). Классификация новообразований лимфоидной ткани проводилась по Дипп (8). Исследования показали, что более выраженные изменения выявляются в группе животных, перенесших р.т.п.х., беременность и роды. Из 17 животных данной серии у 7 обнаружены опухоли лимфоидной ткани, у 4 диагноз опухоли был затруднен, и эти случаи расценены как пограничные с малигнизацией состояния. Злокачественные лимфомы классифицированы как ретикуло-клеточная саркома типа А в 3 случаях, ретикуло-клеточная саркома типа В (ходжкиноподобные нарушения) — в 1, лимфоцитарная опухоль — в 2, плазмоклеточная — в 1. Во всех случаях новообразований, как правило,

пораженными оказывались сразу несколько лимфоидных органов, в 2 случаях в процесс была вовлечена печень, в 1 — матка и влагалище. В отличие от дапных других авторов (³), у 2 мышей выявлена малигнизация тимуса, причем правая доля тимуса была увеличена в размере (вес ее достигал 35 мг), спаяна с окружающей тканью, левая — едва заметна, замещена жировой тканью. Микроскопически в первом случае опухоль состояла

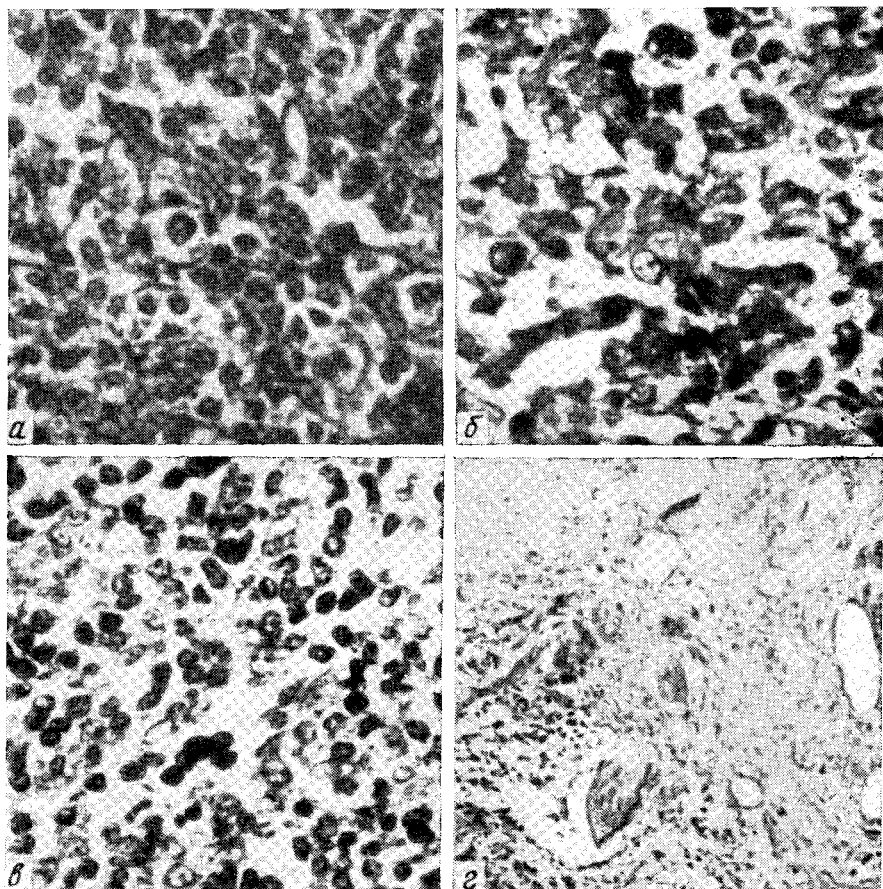


Рис. 1. Изменения в тимусе, лимфоузлах и селезенке мышей через год после индукции р.т.п.х. с последующей беременностью и родами. *a* — лимфоретикулярная опухоль тимуса; *b* — ретикулоклеточная саркома типа А в подкожном лимфоузле; *v* — лимфоцитарная опухоль (лимфосаркома) мезентериального лимфоузла, 600×; *z* — обширный склероз ткани селезенки, 140×. Окраска гематоксилин-эозином

из лимфоцитов и более крупных клеток ретикулярного тимуса с пузырькообразными ядрами неправильно овальной формы, содержащими 1—2 ядрышка. Ретикулярные опухолевые клетки располагались диффузно между лимфоцитами или образовывали сплошные поля (рис. 1*a*). Во втором случае опухоль тимуса имела такое же строение, но преобладали атипичные крупные ретикулярные клетки с большим количеством фигур карิโอкинеза. Подобная гистоструктура характерна для лимфоретикулярной опухоли тимуса у человека (³). Ретикулоклеточные саркомы сопровождалась увеличением селезенки до 600 мг и ряда лимфоузлов. В некоторых случаях опухолевая ткань замещала всю структуру лимфоузла, инфильтрируя капсулу. Клетки опухоли варьировали по величине от мелких до крупных и гигантских, имели большие ядра овальной или неправильной формы.

Нередко обнаруживались патологические митозы. Цитоплазма выглядела бледной, иногда окрашивалась пиронином. Клетки располагались свободно или были связаны между собой цитоплазматическими отростками по типу синцития (рис. 1б).

При лимфоцитарных опухолях среди атипичных ретикулярных клеток выявлялось значительное количество незрелых лимфоцитов типа лимфобластов с большим количеством фигур кариокинеза (рис. 1в).

Плазмоклеточная опухоль лимфатических узлов с невыясненной первичной локализацией гистологически состояла из типичных ретикулярных клеток и обширных разрастаний атипичных плазматических клеток больших размеров с эксцентрически расположенными ядрами, неравномерной базофилией и пиронинофилией протоплазмы. Опухоль напоминала полиморфноклеточную недифференцированную ретикулоплазмцитому у человека (¹⁰). В 2 случаях ретикулосаркомы в лимфоидных органах и одновременно в печени обнаружены микроузелки аналогичного строения.

При так называемых пограничных с малигнизацией состояниях в лимфоидных органах наблюдались изменения, напоминавшие опухоль (нарушение структуры органа за счет пролиферации различных клеточных групп, некоторый клеточный атипизм), но инфильтрации капсулы органа не было.

Если в одних лимфоидных органах наблюдались явные опухоли или процессы, напоминавшие их, то в других отмечались атрофия и склероз (рис. 1г) в сочетании с уменьшением количества малых лимфоцитов в тимусзависимых зонах. Несмотря на длительный период, прошедший с момента индукции р.т.п.х., процессы регенерации лимфоидной ткани были глубоко подавлены или вовсе отсутствовали (рис. 1г). В печени, почках, легких часто выявлялись инфильтраты, состоявшие из лимфоцитов, гистиоцитов и пиронинофильных клеток. В тонком кишечнике закономерно регистрировался очаговый склероз слизистой. Перечисленными изменениями ограничивалась патология у животных без явных признаков опухолей или пограничных с ними состояний.

У 8 контрольных мышей (контрольных р.т.п.х.) также отмечались атрофия, склероз и опустошение тимусзависимых полей лимфоидных органов. Но явных опухолей не было обнаружено. Только в одном наблюдении выявлено пограничное с малигнизацией состояние. У 7 мышей второй контрольной группы (контроль беременности) отмечены изменения возрастного характера (снижение числа зародышевых центров, плазматизация мягкотных шнуров и др.).

В работах, в которых обнаружено развитие злокачественных лимфом в условиях хронической р.т.п.х. (^{2, 3}), как правило, применялись многократные инъекции родительских лимфоидных клеток гибридам. В наших же опытах высокая частота развития подобных опухолей наблюдалась после однократного введения таких клеток, но только в том случае, если индукция р.т.п.х. сопровождалась развитием последующей беременности. Приведенные материалы дают основание полагать, что беременность может способствовать малигнизации лимфоидной ткани в условиях хронической р.т.п.х.

Смоленский государственный
медицинский институт

Поступило
30 X 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ R. S. Schwartz, L. Beldotti, Science, v. 179, 1511 (1965). ² M. Y. K. Armstrong, R. S. Schwartz, L. Beldotti, Transplantation, № 6, 1380 (1967). ³ E. Gleichman, H. Gleichman, R. S. Schwartz, J. Nat. Cancer Inst., v. 49, 793 (1972). ⁴ E. A. Corneliuss, J. Exp. Med., v. 136, 1533 (1972). ⁵ Е. А. Федосов, В. С. Дужова, В кн.: Матер. Всесоюз. конфер. по общей и прикладной иммунологии. М., 1974, стр. 25. ⁶ Е. А. Федосов, А. С. Шевелев, Бюлл. эксп. биол., № 7, 71 (1969). ⁷ H. Cottier, J. Turk, L. Sobin, Бюлл. Всемирн. орг. здравоохран., т. 47, 372 (1973). ⁸ Th. B. Dunn, J. Nat. Cancer Inst., v. 14, 1281 (1954). ⁹ А. К. Агеев, Гистопатология вилочковой железы человека, Л., 1973. ¹⁰ Н. А. Краевский, Н. М. Неменова, М. П. Хохлова, Патологическая анатомия и вопросы патогенеза лейкозов, М., 1965.