

БН. 018  
А-139

М. С. АБДУЛЛАХОДЖАЕВА  
У. А. АРИПОВ

**МОРФОЛОГИЯ  
ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ  
ПРИ  
АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ  
И ИММУНОДЕПРЕССИИ**

611.018

A 139

М. С. АБДУЛЛАХОДЖАЕВА,  
У. А. АРИПОВ

МОРФОЛОГИЯ  
лимфоидной ткани  
при  
аллотрансплантации  
и иммунодепрессии



ББК 54.103  
УДК 611.018

- А 17 **Абдуллаходжаева М. С., Арипов У. А.**  
Морфология лимфоидной ткани при аллотрансплантации и иммунодепрессии.— Т.: Медицина, 1980. © 188 с., илл.— библиогр.: с. 168—187 (329 назв.).

Монография представляет собой обобщение экспериментальных исследований, посвященных изучению влияния аллотрансплантации и иммунодепрессивной терапии на структуру органов иммуногенеза.

Рассматриваются вопросы, касающиеся цитологических, цитохимических и электронномикроскопических изменений в тимусе, селезенке и лимфатическом узле при ауто- и аллотрансплантации кожного лоскута. Представлены данные об ультраструктурных различиях Т- и В-лимфоцитов в норме и при антигенном раздражении. Описан процесс дифференцировки клеток плазматического ряда на субмикроскопическом уровне, а также взаимодействие макрофагов с лимфоцитами.

В книге обобщены материалы по изучению влияния новых отечественных иммунодепрессоров — батридена и мегосина на структуру клеточных элементов тимуса, селезенки и лимфатических узлов в условиях аллогенной пересадки кожного лоскута. С помощью цитологических, цитохимических методов и электронной микроскопии описан механизм иммунодепрессивного действия батридена и мегосина.

Книга рассчитана на иммунологов, гистологов, патологоанатомов, а также на широкий круг научных работников, занимающихся проблемой трансплантологии.

Содержит 48 иллюстраций, 6 таблиц, в библиографии — 329 наименований.

ББК 54.103



## ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной медицины является пересадка органов и тканей. Первыми шагами в ее разрешении были разработка и усовершенствование хирургической техники трансплантации, которые позволили добиться определенных успехов в этой области.

Не менее важными и более сложными в решении оказались вопросы биологического характера, а именно, отторжение пересаженного органа или ткани, в основе которого лежит конфликт между организмом реципиента и трансплантатом. Поэтому попытки добиться приживления генетически чуждой ткани заканчивались неудачей: рано или поздно приживший вначале трансплантат погибал и отторгался.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что в отторжении пересаженного органа ведущая роль принадлежит иммунологической реакции, возникающей вследствие изоантигенных различий тканей донора и реципиента, причем основным морфологическим субстратом формирования трансплантационного иммунитета является лимфоидная ткань (Н. А. Быкова, 1968; Miller, 1969, Laifferty, Talmage, 1976, и др.).

Вместе с тем в оценке отдельных реакций лимфоидной ткани на аллотрансплантацию нет еще единого мнения, особенно на субмикроскопическом уровне, нет четких морфологических критериев, позволяющих идентифицировать различные популяции иммунокомпетентных клеток, их взаимодействие при иммунной реакции, возникающей при аллопересадках.

Установление природы трансплантационной реакции и морфологического субстрата, ответственного за ее развитие, открывает возможность борьбы с трансплантационной иммунной реакцией и создания толерантности к пересаженному органу. Для этой цели используются самые разнообразные средства: физические, химические и биологические. К ним относятся радиационное облучение, различные алкилирующие соединения и антимераболиты, антибиотики, стероидные гормоны, антилимфоцитарная сыворотка.

Но применяемые в настоящее время средства обладают целым рядом недостатков: в малых дозах они оказываются недостаточно эффективными, а в больших — обуславливают интоксикацию организма. Большинство используемых средств вызывают опасные для



жизни осложненна: анемию, кровотечения, тератологические изменения, создают условия для развития инфекционных заболеваний. Многие из них не дают эффекта при пересадке отдельных тканей. Все эти причины побуждают к изысканию и испытанию новых малотоксичных иммунодепрессоров.

В Институте биорганической химии АН УзССР под руководством академика А. С. Садыкова получен ряд полусинтетических препаратов — дериватов госсипола. Их биологическое воздействие на организм с 1969 г. широко изучается в научно-исследовательской проблемной лаборатории «Преодоление тканевой несовместимости при пересадке органов и тканей», возглавляемой академиком АН УзССР проф. У. А. Ариповым, и на кафедре патологической анатомии ТашГосМИ.

Экспериментально было изучено влияние госсипола и его производных на морфологию важнейших систем организма, лимфоидную ткань, гипоталамо-гипофизарную нейросекреторную систему, на кроветворение и энергетический обмен в печени, на функциональное состояние пересаженной кожи, почек, легкого (У. А. Арипов с соавт., 1971, 1978; М. С. Абдуллаходжаева с соавт., 1969; Т. М. Алиева с соавт., 1971; Д. Л. Арустамов с соавт., 1971; Э. И. Назаров, 1971; Н. В. Елецкая, 1971; 1972; М. Д. Уразметова, 1972; Ш. Г. Ибрагимов, 1978; Г. А. Полякова, Б. А. Магруппов, 1977; И. Н. Мурадов, 1978; М. С. Абдуллаходжаева, 1978; М. Н. Картавцева, 1979).

Проведенные испытания показали пригодность некоторых синтезированных препаратов к всестороннему исследованию в плане их иммунодепрессивного воздействия.

Результаты экспериментальных и клинических исследований производных госсипола как иммунодепрессоров, проводимых под руководством академика У. А. Арипова, дали возможность рекомендовать 2 препарата для клинического испытания (мегосин) и широкого клинического применения (батриден).

Настоящая работа является первой попыткой обобщения результатов цитологического и морфологического изучения реакции лимфоидной ткани на иммунодепрессивную терапию новыми отечественными препаратами (батриден и мегосин) на фоне аллотрансплантации кожного лоскута.

Авторы чрезвычайно признательны академику АН УзССР А. С. Садыкову за помощь в работе и выражают благодарность сотрудникам кафедры патологической анатомии Н. В. Елецкой, Д. И. Салимову, Р. Л. Шефталович, Т. А. Абаевой, Б. А. Шукурову, сотрудникам научно-исследовательской лаборатории по преодолению тканевой несовместимости М. Д. Уразметовой, Ш. И. Абдуллаходжаеву, принимавшим участие в разработке вопросов морфологии трансплантационного иммунитета.



## СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ

Успешное развитие пересадки органов и тканей, как наиболее актуальной проблемы современной биологии и медицины, явилось мощным толчком в развертывании исследований тимуса, селезенки и лимфатических узлов как иммунокомпетентных органов, с использованием новых иммунологических и иммуноморфологических методов исследования (А. Я. Фриденштейн, И. Л. Чертков, 1969; Р. В. Петров, 1970; Р. В. Петров с соавт., 1972; М. Е. Бубашвили, 1973; Р. В. Петров, А. Н. Чередеев, 1974; В. А. Адо, 1975; Miller, 1961; Поликар, 1965; Миллер и Дукор, 1967; Гуд и Габрьюэльсон, 1973; Kaden et al., 1973; Nelson, 1976; Kopovalov, 1977).

Благодаря этим работам получены новые данные, проливающие свет на участие клеточных элементов этой ткани в развитии трансплантационного иммунитета. Последнее послужило основанием для проведения многочисленных исследований функциональной морфологии клеточных элементов тимуса, селезенки, лимфатических узлов.

Интенсивное и тщательное изучение структуры и функции тимуса начато в сущности после замечательных опытов Miller (1962) и Good с соавторами (1962), которые независимо друг от друга обнаружили неспособность новорожденных мышей к иммунным реакциям и их гибель после тимэктомии. В настоящее время установлено, что тимус представляет собой лимфоэпителиальный орган, так как в отличие от других лимфоидных органов состоит не только из ретикулярной и лимфоидной ткани, но и из эндодермального эпителия. Последний



образует остов железы и своеобразные образования — тельца Гассала (А. К. Агеев, 1973; Ю. Г. Забусов, 1975).

С помощью электронного микроскопа установлено, что ретикулоэпителиальные клетки тимуса, составляя единую ткань (Metcalf, 1964), не образуют истинного синцития, а лишь соприкасаются своими отростками (Поликар, 1965). Ретикулоэпителиальные клетки коры и мозгового вещества составляют единую ткань (Metcalf, 1964). Вместе с тем некоторые авторы в зависимости от морфологического строения выделяют два или три типа ретикулоэпителиальных клеток. Так, по данным Hoshino (1962), Haelst (1967), Goldstein с соавторами (1971), имеются ретикулоэпителиальные клетки коркового, мозгового вещества и РЭК в составе слоистых телец. Л. П. Бобова (1976) выделяет лишь РЭК коркового и мозгового вещества. Указанные типы ретикулоэпителиальных клеток отличаются в функциональном отношении. Так, гипертрофированные РЭК коры тимуса участвуют в токсическом разрушении лимфоцитов и их фагоцитозе (Miller, Duag, 1964), а также являются очагом, вокруг которого собираются митотически делящиеся лимфоциты (Metcalf, Ishidate, 1962; Smith, 1964). Предполагают, что в РЭК телец Гассала происходит разрушение клонов чужеродных клеток, синтез ДНК, которая несет информацию для лимфоидных клеток, а также синтез белка, сходного с кератогиалином кожи и ее производных (Л. Лашене, Е. Сталнорайтите, 1969). Существует также предположение об участии клеток телец Гассала в секреции гуморального фактора, поступающего в кровяное русло (Kaster, 1973) или в лимфоток (Т. Е. Ивановская с соавт., 1971).

О наличии в РЭК интенсивных синтетических процессов свидетельствует их субмикроскопическая организация: хорошо развитый комплекс Гольджи, агранулярный и гранулярный ретикулум.

Полагают, что секрет эпителиальных клеток влияет на рост тела, определяет дифференцировку Т-лимфоцитов в вилочковой железе, оказывает влияние на лимфопоез в других лимфоидных органах, а также может быть источником информации о структуре антигенов собственных тканей для тимоцитов и тем самым обуславливать формирование к ним толерантности (Ф. Бернет, 1971; Л. В. Белецкая с соавт., 1975). В тимусе также обнаружены отдельные реснитчатые клетки и железистые обра-

зования из мерцательного эпителия (Ш. А. Галустян, 1949).

Основную часть клеток тимуса составляют лимфоциты, о происхождении которых существуют разные точки зрения. Согласно одним исследователям (Hammar, 1909; Maximov, 1926), тимоциты имеют мезенхимальное происхождение; другие (Beard, 1900; Auerbach, 1961; Kasto-wieski, 1966) рассматривают эти клетки как производные эпителиальных клеток.

По морфологическим критериям их трудно отличить от периферических лимфоцитов. По ультраструктурной организации тимоциты аналогичны лимфоцитам и отличаются лишь меньшими размерами и более мелкими митохондриями.

Цитохимически в тимоцитах в противоположность лимфоцитам лимфатических узлов обнаружена щелочная фосфатаза (А. Г. Агеев, 1969; Beauvieu, Lacassagne, 1963), а Kahri (1965) определил активность сукцинатдегидрогеназы, кислой фосфатазы и других ферментов. В цитоплазме тимоцитов выявляется небольшое количество мелких сферических митохондрий, сгруппированных около ядра; часто обнаруживаются свободные рибосомы, но эндоплазматическая сеть отсутствует (Поликар, 1965). Часто отсутствует и ядрышко (Beauvieu, Lacassagne, 1963). Согласно Smith (1964), эргастоплазма встречается редко, агранулярная сеть обнаруживается лишь в малых лимфоцитах; в зрелых клетках рибосомы многочисленны.

Популяция лимфоцитов в тимусе гетерогенна в морфологическом и функциональном отношении (Miller, Discar, 1964; Поликар, 1965).

Медуллярные клетки тимуса, по мнению ряда исследователей, характеризуются иммунокомпетентностью (Levin, Claman, 1970; Miller, 1972). Полагают также, что около 5% лимфоцитов медуллярного слоя тимуса иммунологически активны и реагируют на аллоантигены и фитогемагглютинины, в то время как 95% клеток инертны в иммунологическом отношении (Л. В. Белянчикова, 1975; Blomgren, Svedmyr, 1971).

Согласно данным Baker с соавторами (1970, 1973), Hezzenberg с соавторами (1973), в тимусе существуют Т-клетки, активирующие иммунный ответ, и Т-клетки, подавляющие иммунный ответ и обеспечивающие состояние толерантности. Указанные авторы полагают также, что формирование этих клеточных популяций, их диф-



ференцировка и иммунологическое созревание происходят под непосредственным контролем и воздействием эпителиальной ткани тимуса. Ряд авторов считают (Betz, 1973, и др.), что лимфоциты тимуса обладают потенциальной возможностью дифференцироваться как в сенсibilизированные лимфоциты, принимающие участие в реакциях клеточного иммунитета, так и служить предшественниками клеток, синтезирующих иммуноглобулины.

В отличие от лимфоцитов периферических лимфоидных органов, лимфоциты коры тимуса способны к активной пролиферации, имеют серологически определяемые поверхностные антигены, не обладают способностью продуцировать антитела ни *in situ*, ни *in vitro*, не дают немедленной реакции «трансплантат против хозяина», но при попадании в селезенку и лимфатический узел приобретают иммунологическую компетентность, то есть способность реагировать с антигеном (Ф. Бернет, 1971).

Тимус обычно не реагирует на различные антигенные стрессы образованием центров размножения и реакцией плазматизации. Однако Свет-Молдавский с соавторами (1969), Sainte-Maria (1964) отмечают наличие плазматических клеток как в норме, так и в условиях измененной реактивности тимуса.

Поиски объяснения этих данных привели к созданию представления о гемато-тимусном барьере, препятствующем контакту антигенов с лимфоцитами тимуса. В пользу этого говорит и тот факт, что если антиген ввести непосредственно в ткань тимуса, то в нем начинают появляться и герминативные центры и реакция плазматизации (И. Е. Ковалев с соавт., 1971; Н. В. Васильев, Т. Н. Михайлов, 1974; Miller, Ducar, 1964).

В качестве барьера Clark (1963, 1964) описал прослойки цитоплазмы ретикулоэпителиальных клеток, окружающих капилляры тимуса и отделяющие его лимфоциты от стенки сосудов. Однако некоторые авторы, не отрицая наличия такого барьера, указывают на возможность непосредственного подхода тимоцитов к базальной мембране (Тапаса, 1962; Haelst, 1967).

Касаясь в целом физиологического значения тимуса в организме, следует отметить, что в настоящее время вилочковая железа рассматривается и как центральный орган иммунитета, и как железа внутренней секреции, хотя вопрос о принадлежности тимуса к последним до сих пор остается дискутабельным (Е. Сталиорайтите,

Л. Лашене, 1969; А. В. Бабичев, 1971; Л. В. Белецкая, В. С. Тер-Григорьева, Э. Н. Цисина, 1972; Е. Е. Феросов, А. К. Агеев, 1973; Ю. И. Афанасьев, Л. П. Бобова, 1976; Hess et al., 1973).

Clark (1966, 1974) считает, что тимус выполняет по крайней мере три различные функции: влияет на дифференцировку лимфоцитов, участвует в иммунологических реакциях организма, взаимодействует с другими железами внутренней секреции. Участие тимуса в иммунологической реакции организма на чужеродные антигены определяется в его воздействии на лимфоидную ткань двумя путями: направлением своих лимфоцитов в периферические лимфоидные органы и при помощи гуморальных начал. Аналогичного мнения придерживаются П. А. Малыжев, Т. В. Глотова (1975), Turkeson с соавторами (1976).

В развитии трансплантационного иммунитета все возрастающее значение придается также селезенке, которая в настоящее время рассматривается и как лимфоидный, и как ретикулоэндотелиальный орган (Streilein et al., 1975). Вместе с тем селезенка как лимфоидный орган отличается от лимфатических узлов тем, что находится в непосредственной связи с кровообращением.

Селезенка состоит из четырех основных тканей: белой и красной пульпы, ретикулоэндотелия и соединительной ткани. Это и предопределяет большое разнообразие клеточного состава селезенки.

Из многочисленных клеточных элементов единственной специфической клеткой является спленоцит. Клетка бедна органеллами (В. А. Шахламов, 1973; Policard, 1963; Kurtz, 1964), содержит единичные митохондрии, слабо развитый эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи. Спленоциты отличаются слабой активностью окислительно-восстановительных ферментов. Клетки, выстилающие синусы, наоборот, богаты митохондриями, рибосомами, везикулами. Пластинчатый комплекс Гольджи гистохимически определяется редко (В. Н. Баранов, 1973; Porter, Bonneville, 1965).

Ретикулярная ткань представлена ретикулярными волокнами, фибробластами и ретикулярными клетками весьма разнообразными и в функциональном и морфологическом отношении (Д. А. Жданов, В. А. Шахламов, 1968; Sugimura, 1963; Watanabe, 1972). Среди них выделяют недифференцированные ретикулярные клетки, способные дать начало различным клеточным формам кро-



ви и соединительной ткани, и дифференцированные, активно фагоцитирующие ретикулярные клетки (Maximov, 1927; Ham, 1965; Galindo, Imaedo, 1962; Fukumizu, 1967; Burke, Simon, 1970a).

По данным Maquyama и Hanaoka (1966), Nossa! с соавторами (1964), Mogi, Lennert (1969), ретикулярные клетки следует подразделять на два типа, отличающихся по структуре и функции: 1 — макрофаги, активно поглощающие и перерабатывающие антигены, 2 — отростчатые ретикулярные клетки, не фагоцитирующие, удерживающие антиген на клеточной поверхности.

Установлено, что под влиянием антигенного раздражения в ретикулярных клетках возникают структурные изменения, характерные для плазматических клеток (Fagraeus, 1948; Н. В. Васильев, 1975; И. Барта, 1976).

Появление ультраструктуры в ретикулярных клетках, свойственной сецернирующим клеткам, позволило ответить положительно на спорный вопрос об участии ретикулярных клеток в образовании иммуноглобулина. В ходе иммунизации происходит не только ультраструктурная перестройка, характерная для плазматических клеток (мощное развитие гранулярной эндоплазматической сети, увеличение числа рибосом), но и нарастание числа ретикулярных клеток.

В селезенке находятся плазматические клетки двоякого рода: медуллярные (происходящие из костного мозга) и лимфатические (происходящие из лимфоидной ткани) — последние происходят из В-лимфоцитов. Цитологические различия бесспорны, но прежняя теория, согласно которой медуллярные и лимфатические плазматические клетки выполняют различные функции, устарела (И. Барта, 1976). И те и другие клетки способны вырабатывать белки. На субмикроскопическом уровне эти клетки имеют сходное строение.

Иммунный ответ селезенки приписывается маргинальной зоне (перифолликулярное кольцо), в которой отсутствуют фагоцитирующие ретикулярные клетки (Snook, 1964; Burke, Simon, 1970b). Лимфоциты, локализующиеся в этой зоне, по своей цитологии сходны с лимфоцитами мозгового слоя вилочковой железы (Kazuhiko, Takashi, 1970).

Gershop с соавторами (1974) на основании своих данных указывали на иммунно-регуляторную роль тимоцитов, локализующихся в селезенке.

В селезенке содержится приблизительно 25---30%

клеток типа Т и около 60% В-лимфоцитов (Graczyk, Zdrislawa, 1973), локализуются они в различных зонах. Т-лимфоциты расположены главным образом вокруг центральных артерий, В-лимфоциты локализуются в лимфоцитарной кайме фолликулов и во вторичных фолликулах.

Селезенка рассматривается как важнейший орган образования антител (Schmidt, Keiderling, 1960; Sunderman, Mey, 1964). Так, по сравнению с лимфатическими узлами в селезенке при иммунизации мышей эритроцитами барана обнаруживается АОК в 50—70 раз больше (Л. Б. Якименко, Ю. А. Уманский, 1972).

Важнейшей частью периферической лимфоидной ткани, имеющей самое прямое отношение к иммунологическим процессам, связанным с аллотрансплантацией, являются лимфатические узлы (В. И. Иоффе, П. В. Осипова, 1961; С. Б. Степаненко, Н. Г. Сухомовская, 1966; Е. М. Горская, 1966; В. М. Краева, 1968; И. Л. Кривский, 1968; А. И. Поляк, 1969; Л. В. Гербек, 1972; Т. М. Простакова, 1973; Э. В. Михайловская, 1975; З. С. Хлыстова, 1976; М. Р. Санин, 1978; Miller, 1969).

При изучении реакции «трансплантат против хозяина» обнаружено, что клеткам лимфатических узлов присуща наибольшая способность по сравнению с клетками других лимфоидных органов к воспроизведению этого явления (Vignat, 1959). Клеточная популяция лимфатического узла отличается чрезвычайно высокой подвижностью, что весьма важно для иммунологических реакций, для быстрого обмена иммунологической информацией лимфоцитов (Vignat, 1971).

В лимфатическом узле выделяются две зоны: тимусзависимая, расположенная паракортикально, и тимуснезависимая. Пролиферация клеток тимусзависимой зоны вызывается антигенами, связанными с аллергией, а тимуснезависимые — с антигенами, обуславливающими образование антител (Zaleski et al., 1965 а, б; Wlodarski et al., 1966; Parrott et al., 1966; Turk, 1967, и др.).

Паракортикальная зона в лимфатических узлах, выделенная впервые Scothorne, McGregor в 1955 году, была описана впоследствии многими исследователями при иммунологических реакциях (Dort, Turk, 1965; Parrott et al., 1966; Turk, 1967).

Эта зона считается основным местом пролиферации лимфоидных элементов при реакции клеточного иммунитета и служит местом проникновения в лимфатический



узел циркулирующих лимфоцитов (Gowans, 1957; Gowans, Knight, 1964; Everett, Tyler, 1970).

По данным Т. О. Пожарисской с соавторами (1975), преобладающими среди клеток паракортикальной зоны являются средние лимфоциты (60% всех клеток), малые лимфоциты составляют 18%. Содержание ретикулярных клеток в этой зоне несколько выше, чем в других отделах коры.

При электронномикроскопическом исследовании в В-зонах лимфатических узлов выявлены дендритные ретикулярные клетки (Zennert Niedorf, 1969; Mori, Lennert, 1970), в паракортикальной — описаны «интердигитирующие» ретикулярные клетки (Veldman, 1970; Kaiserling, Lennert, 1974).

В настоящее время значительно расширились представления о структуре и функциональных возможностях лимфоцитов. За последние 10—15 лет установлено, что малый лимфоцит обладает уникальными свойствами: высокой потенцией, изменчивостью, инвазивностью, способностью к рециркуляции и к сохранению иммунологической информации. Малый лимфоцит способствует также генерализации иммунологической памяти в системе лимфоидных органов, участвует в рецепции антигена, а также в синтезе иммуноглобулинов (Н. А. Краскина, М. А. Фонталин, 1966; Бернет, 1971; С. С. Гамбаров с соавт., 1973; Барта, 1976; Astaldi et al., 1972; Williams, 1975; Humburger, 1976).

В настоящее время доказано, что лимфоцит — это не одна категория клеток. Соответственно двум типам иммунитета — клеточному и гуморальному — выделяют два типа лимфоцитов: Т- и В-лимфоциты, различные по своей локализации и функции (С. С. Гамбаров, 1973; Р. В. Петров, А. Н. Чередеев, 1974; Б. Д. Брондз, Г. И. Дризлих, 1977; Cowan, Sosenon, 1964; Raff, 1971; Унапие, Grey, 1971; Paramichail et al., 1971; Norikazu, Kozburo, 1973; Traczyk, 1973).

Так, В-лимфоцит, являясь производным костного мозга или другого аналога фабрициевой сумки птиц, у человека локализуется в зародышевых центрах фолликулов лимфатических узлов и селезенки. В то же время ряд авторов указывает на наличие В-лимфоцитов в типичных тимусзависимых зонах, а также в мозговом слое тимуса (Traczyk, 1973; Hoffman-Fezer, Rodt et al., 1976).

И. Л. Чертков и А. Я. Фриденштейн (1972) указы-

вают также на наличие незрелых В-клеток в костном мозге.

В настоящее время условно выделяют три функциональные категории В-клеток:  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $V_3$ .  $V_1$  и  $V_2$  трансформируются в антителообразующие клетки после контакта их иммуноглобулиновых рецепторов с соответствующим антигеном. Их отличия заключаются в том, что  $V_1$ -клетки синтезируют антитела, относящиеся к одному классу иммуноглобулинов — IgM (Davie, Paul, 1974), причем их образование происходит без помощи Т-лимфоцитов.  $V_2$ -лимфоциты играют большую роль у высших животных. Они тимусзависимы и образуют антитела разных классов (Б. Д. Брондз, 1977; Askonas et al., 1974). Наконец,  $V_3$ -клетки не являются предшественниками АОК, а выполняют функцию так называемых киллеров, присоединяясь к фиксированным на поверхности клеток-мишеней антителам с помощью своих рецепторов к Fc-фрагменту IgG (McLennan, 1972).

Указанные функциональные разновидности В-лимфоцитов могут рассматриваться либо как дискретные субпопуляции, отражающие разные линии дифференцировки общего или разных предшественников, либо разные этапы одной и той же дифференцировки, либо разные функциональные состояния на одном и том же этапе (Б. Д. Брондз, 1977).

Т-лимфоциты формируются из стволовых клеток. Последние мигрируют в тимус и, дифференцируясь по лимфоидному пути, преобразуются в иммунокомпетентные Т-клетки. Располагаясь в кортикальном слое тимуса, они расселяются по периферическим лимфоидным органам, заполняя периферию лимфоидных фолликулов и паракортикальную зону лимфатического узла, а также центральную периартериальную лимфоидную зону селезенки (Miller, Osoba, 1967; Metcalf, 1967; Miller, 1972; Levin, Claman, 1970; 1972; Miller, 1975; Traczyk, 1973).

Популяция Т-лимфоцитов постоянно рециркулирует в организме и состоит из весьма гетерогенного набора клеток. Последнее было установлено при изменении реакции «трансплантат против хозяина», что позволило выделить три субпопуляции Т-лимфоцитов: «Т-лимфоциты-хелперы (Линднер, 1972; Claman, Miller, 1972), Т-клетки-киллеры (Segal et al., 1972; Wagner et al., 1972) и Т-клетки-супрессоры (Taussing, 1974).

Ряд авторов выделяют две кооперирующие субпопуляции Т-лимфоцитов:  $T_1$  и  $T_2$  — функционально неравно-



значные.  $T_1$ -клетки выполняют функцию предшественников эффекторных Т-клеток, они не рециркулируют, относительно радиорезистентны (Stobo, Paul, 1973).  $T_2$ -лимфоциты выполняют функцию инициаторов или антиген-реактивных клеток (Raff, Cantor, 1971; Cantor, Asofsky, 1972). Это долгоживущие, рециркулирующие и высоко-радиочувствительные лимфоциты. Каждая из двух описанных категорий Т-лимфоцитов представляет собой неоднородную популяцию клеток. Так,  $T_1$ -клетки являются предшественниками клеток киллеров и супрессоров, с одной стороны, хелперов и эффекторов гиперчувствительности замедленного типа — с другой (Б. Д. Брондз, 1977).

Получены также данные о том, что под влиянием антигена иммунные Т-лимфоциты выделяют растворимый фактор, который стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию ими специфических антител (Gepa et al., 1973).

В-лимфоциты в отличие от Т-лимфоцитов содержат на своей поверхности иммуноглобулины (Unanue, Grey, 1971; Paraskevas et al., 1971; Paramichail et al., 1971; Dmochowski, Bowen, 1974; Friedberg, Weisman, 1974). и рецепторы комплемента (Gohen, 1974; Geffand et al., 1974; Kaplan et al., 1974). С помощью сканирующего электронного микроскопа установлено, что В-клетки имеют ворсинчатый вид за счет многочисленных цитоплазматических выростов, в то время как Т-лимфоциты в основном гладкие, с незначительными выпячиваниями на поверхности (Thorthwaite, Leif, 1974; Szaniawski et al., 1976).

Т-лимфоциты отличаются от В-лимфоцитов более длительным сроком существования, достигающим многих месяцев и лет (Линг, 1971), и находятся в состоянии постоянной рециркуляции между кровью и лимфоидными органами (Gowans et al., 1959, 1964).

При специфической стимуляции В-лимфоциты, предварительно преобразуясь в плазматические клетки, продуцируют антитела, а Т-клетки трансформируются в бласты, пролиферируют и участвуют в реакции клеточного иммунитета, включая отторжение трансплантата и рант-болезнь (Барта, 1976; Schwarts et al., 1976).

Т-клетки регулируют иммунный процесс, выделяя биологически активные вещества: фактор ингибирования миграции макрофагов; фактор переноса состояния специфической сенсibilизации на ресенсibilизированные

клетки; фактор активации синтеза ДНК в окружающих клетках; вещества цитотоксические для фибробластов; фактор притяжения эозинофилов; антигепариновый Селок; глобулиновый антигепариновый фактор; неспецифические цитотоксические вещества; фактор проницаемости сосудов кожи и лимфатических узлов; тромбопластические вещества (Astaldi et al., 1973).

Получены также данные Н. И. Лисянина с соавторами (1976) о том, что в условиях тимэктомии ведущим компонентом отторжения трансплантата являются В-лимфоциты. Имеется также точка зрения (А. П. Соловьев, Г. М. Львицина, А. И. Полунин, Л. В. Алексеев, 1974), что в индукции иммунного ответа к трансплантационным антигенам принимают участие не только Т-лимфоциты, но и нейтрофилы (макрофаги) и эозинофилы (Л. Л. Хунданов, 1978). Т-клетки, вступая при участии макрофагов в кооперативное взаимодействие с В-клетками, направляют их дифференцировку в сторону выработки антител.

По мнению Р. В. Петрова (1970, 1974), Р. В. Петрова и А. А. Горохова (1973), Т-лимфоциты передают В-клеткам «индуктор иммуногенеза», сообщающий последнее направление дифференцировки. Аналогичную информацию В-лимфоциты получают от макрофагов в виде комплекса антиген+РНК (Р. В. Петров, 1970; Н. М. Бережная, 1974; И. С. Фрейдлин, Н. К. Артеменко, 1975; Cosenza, Leserman, 1972; Feldman, 1972).

Согласно теории клеточных популяций Gilbert с соавторами (1965, 1966), в литературе в настоящее время широко применяется понятие о стволовых клетках. Указанные выше авторы выделяют 4 популяции клеток: 1 — самоподдерживающуюся; 2 — делящуюся транзитную; 3 — неделяющуюся транзитную; 4 — популяцию дифференцированных клеток. Исследованием последних лет доказано, что стволовая клетка является родоначальной для клеток крови и соединительной ткани (тучных клеток, макрофагов и др.).

О структуре стволовой клетки мало что известно. Имеются лишь предположения о сходстве этой клетки с малым лимфоцитом (Van Veskit с соавт., 1971).

При наличии обширной информации о функциональных особенностях Т- и В-клеток нет четких данных о структурных различиях указанных популяций лимфоцитов. Имеются лишь единичные попытки дифференцировать эти клетки по морфологическим критериям.



Так, по цитологическим данным Vujanović с соавторами (1974), зрелые Т-лимфоциты (8,4 мкм) имеют более плотное и интенсивно окрашенное ядро, в котором отсутствует ядрышко, чем клетки типа В (6,25 мкм). Т-лимфоциты отличаются также более слабо выраженной цитоплазмой. Незрелые Т- и В-клетки различаются менее четко.

Ю. А. Уманский с соавторами (1975) к Т-клеткам относят макронуклеарные лимфоциты, содержащие 1—3 крупных, четко различимых ядрышка, а к В-клеткам — макронуклеарные лимфоциты с множественными мелкими, подчас плохо различимыми ядрышками. Причем ядрышки обоих типов клеток не обнаруживают каких-либо характерных особенностей (Yoshiaki, 1976).

Неоднородность лимфоцитарной популяции является, видимо, причиной разноречивых данных об ультраструктурной организации лимфоцитов (Г. П. Гандзий, Г. Е. Аронов, 1968; В. Г. Квачев, 1975; Г. И. Козинец с соавт., 1976; Бесси, 1967; Westerman et al., 1969; Oläh, Rohlish, Tögö, 1975).

Бесси (1967), Д. А. Жданов, В. А. Шахламов (1968), В. Г. Квачев (1975), М. А. Ростомян, К. С. Абрамян (1975), Э. И. Терентьева (1973) отмечают, что малый лимфоцит характеризуется преобладанием ядра над цитоплазмой, равномерным распределением кардиогранул, слабо развитыми зернистой цитоплазматической сетью и пластинчатым комплексом, наличием в цитоплазме небольшого количества азурофильных гранул величиной 0,3—0,5 мкм и сложных вакуолей. По Бесси (1967), Поликару (1965) и Dvořák с соавторами (1965), в цитоплазме встречаются также тельца Гассалья, пиноцитозные пузырьки, большое количество свободных рибосом. Митохондрии довольно крупные, с большим количеством светлых крист. Nogikazu, Kozubko (1974) описывают в цитоплазме малых лимфоцитов тубулярные комплексы, прилегающие и анастомозирующие друг с другом.

В последние годы предпринимаются попытки дифференцировать лимфоциты различных зон лимфондных органов по их субмикроскопической организации. Так, Lopes с соавторами (1975) обнаружили, что лимфоциты коркового слоя имеют правильную округлую форму с округлыми ядрами, в цитоплазме их много свободных рибосом, а митохондрий и пузырьков мало. Слабо развит

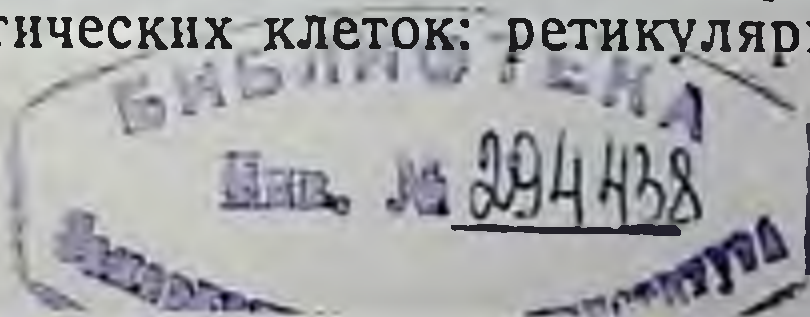
также комплекс Гольджи. Лимфоциты мозгового слоя полиморфны и отличаются более объемной цитоплазмой, ядром неправильной формы, хорошо развитым комплексом Гольджи, большим числом митохондрий, наличием зернистой эндоплазматической сети, тонких фибриллярных структур, лизосомных и липидных вакуолей. Авторы на основании своих данных предполагают, что мозговые лимфоциты образуются из корковых и на периферию мигрируют именно мозговые лимфоциты. Последние имеют такое же строение, как и Т-лимфоциты периферических лимфоидных органов, локализованные в тимусзависимых областях.

Matter с соавторами (1974) предполагают, что клетки с темной цитоплазмой, обилием моносом и большими участками филаментозной сети относятся к  $T_2$ -клеткам, составляющим большинство потомков тимоцитов. Светлые Т-клетки в суспензии высокоцитотоксичных иммунных перитонеальных лимфоцитов представляют собой киллеры — потомки  $T_1$ -клеток.

Вместе с тем в литературе отсутствуют четкие данные о субмикроскопических различиях между Т- и В-лимфоцитами, а также между их различными субпопуляциями. Так, В. Г. Квачев (1975) отмечает, что Т-лимфобласт характеризуется обилием рибосом, крупными митохондриями, слабо выраженной зернистой эндоплазматической сетью, в то время как для В-плазмобласта характерна хорошо развитая зернистая эндоплазматическая сеть. Отличие Т-лимфоцита от В-клеток заключается в наличии хорошо очерченных 1—2 ядрышек и более плотного цитоплазматического матрикса за счет большого количества рибосом.

В то же время Le Bouteiller с соавторами (1976) указывают, что Т-клетки отличаются более плотными ядрами, а В-клетки содержат в цитоплазме больше органоидов, таких как митохондрии, зернистая эндоплазматическая сеть, полирибосомы и комплекс Гольджи.

В-лимфоциты рассматриваются как источник образования плазматических клеток, являющихся основными продуцентами антител (Faggeus, 1948). Причем при первичной реакции на антиген образуются 2 вида иммуноглобулинов: IgM и 19S; при вторичной реакции — один иммуноглобулин 7S. Полагают, что в первом случае предшественником плазмоцита является  $B_1$ -лимфоцит, во втором —  $B_2$ -лимфоцит. В настоящее время выделяют 3 типа плазматических клеток: ретикулярная плазмаги-





ческая клетка с характерным расположением хроматина в виде «спиц в колесе» (Lennert, 1961; Morigi, Lennert, 1969); лимфатическая плазматическая клетка и лимфобластоподобные плазматические клетки (Hermelink с соавт., 1973).

В литературе имеются отдельные работы, касающиеся морфологии дифференцировки плазматических клеток, однако результаты их противоречивы (Morigi, Lennert, 1969; Weis, 1972). Из приведенного краткого обзора литературы видно, что в изучении функциональной морфологии лимфоидной ткани за последние 10 лет достигнуты колоссальные успехи. Вместе с тем многие вопросы еще не получили должного освещения: не выявлены морфологические особенности различных популяций и субпопуляций лимфоцитов, отсутствует определенное представление о структуре стволовой клетки, нет четких критериев ультраструктурной перестройки В-лимфоцита и ретикулярной клетки в процессе трансформации их в плазматическую клетку. Все это диктует необходимость дальнейших исследований строения и цитофизиологии иммунокомпетентных клеток.

### МОРФОЛОГИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

В настоящей главе мы приводим результаты изучения цитологических, цитохимических и субмикроскопических особенностей основных клеточных элементов лимфоидной ткани мышей, участвующих в иммунных реакциях: лимфоцитов, плазмочитов и ретикулярных клеток.

Объекты исследования — тимус, селезенку, лимфатические узлы инбредных мышей линий Ba1b/c — фиксировали в жидкости Карнуа и 80° охлажденном спирте, заливали в парафин и готовили серийные срезы толщиной 4—5 мкм. Последние окрашивались гематоксилин-эозином, смесью пиронин-метиловым зеленым по методу Браше и Фельгена. Гликоген идентифицировали по МакМанусу и Хочкису. Локализацию и активность щелочной фосфомоноэстеразы определяли методом Гомори после фиксации кусочков ткани в охлажденном 80° спирте и заливали в парафин. В качестве субстрата действия фермента использовали глицерофосфат натрия, входившего в состав инкубационной среды.

Для оценки реактивных изменений в лимфатических узлах учитывали количество митозов в герминативных центрах фолликулов. Для изучения цитологических сдвигов использовали мазки-отпечатки из лимфатических узлов, фиксированные в смеси Май-Грюнвальда и окрашенные по методу Унна—Паппенгейма. В каждой мазке-отпечатке подсчитывали 500 различных клеточных форм, в основном клетки лимфоидного и плазматического ряда. При описании клеточных сдвигов придерживались номенклатуры, предложенной М. П. Покровской с соавторами (1965) и Комиссией Пражского симпозиума иммунологов (1960).



Полученные результаты подверглись статистической обработке методом Фишера—Стьюдента. Достоверными различиями считали те, при которых  $P < 0,05$ .

Для электронной микроскопии материал фиксировали в забуференном 2,5% растворе четырехоксида осмия в течение 2 ч при температуре  $-4^{\circ}\text{C}$ , обезвоживали в ряде спиртов возрастающей концентрации в течение 2,5 ч и заливали в эпон-812.

Для выявления ультраструктурных особенностей лимфоцитов тимусзависимой и тимуснезависимой зон лимфатического узла, а также коры и мозгового слоя тимуса с цельных блоков изготавливались полутонкие срезы 1—2 мкм толщиной. Срезы помещали на предметные стекла, заливали 2—3 каплями толуидинового синего и помещали в термостат на 40 мин при температуре  $37^{\circ}$ . Затем срезы просматривались под световым микроскопом для определения искомой зоны. Последнюю отмечали на блоке, после чего вырезалась пирамида, вершиной которой являлся выбранный участок.

Ультратонкие срезы готовились на отечественном ультратоме УМПТ-2 толщиной 20—25 нм, монтировали на медной сетке. Контрастирование производили насыщенным раствором уранилацетата (30 мин) и раствором ацетата свинца (15 мин).

Срезы рассматривали и фотографировали на отечественном электронном микроскопе ЭМВ-100 Л при увеличении от 6000 до 45 000 с последующим фотоувеличением до 1,5—2 раз.

Количественное определение содержания ДНК в клетках лимфоидного ряда проводили на сканирующем и интегрирующем микрофотометре СИМ-1, состоящем из сканирующего микроскопа и электронно-вычислительной машины. Микрофотометр СИМ-1 снабжен системой электронного диафрагмирования, позволяющей сканировать и измерять выбранную клетку. Цитофотометрирование производили в проходящем свете в светлом поле, при длине волны 546 нм, рабочем увеличении в 600 раз.

Результаты цитологического исследования показали, что в иммунокомпетентной ткани мышей линии Balb/c преобладают клетки лимфоидного ряда.

Так, в лимфатических узлах пролимфоциты составляют  $71,9 \pm 0,7$ , малые лимфоциты  $23,8 \pm 0,5$ , а лимфобласты  $0,3 \pm 0,04$ . Плазмобластов насчитывается  $0,14 \pm 0,02$ , протоплазмоцитов  $0,14 \pm 0,02$ , а плазмоцитов  $0,3 \pm 0,35$ . Клетки ретикулярного ряда представлены следующими

соотношениями: число покоящихся равно  $0,84 \pm 0,045$ ; базофильных и переходных насчитывается по  $0,3 \pm 0,02$ . Миелоидные клетки составляют  $2,0 \pm 0,1$ .

Селезенка по своей цитограмме отличается от лимфатического узла: бласты составляют  $0,6 \pm 0,045$ ; пролимфоциты  $62,65 \pm 0,24$ ; лимфоциты  $23,8 \pm 0,22$ . Число клеток эритроидного ряда равно  $4,7 \pm 0,13$ , мегакариоцитов и моноцитов  $0,8 \pm 0,45$ . Значительно больше насчитывается клеток плазматического ряда: плазмобластов  $1,2 \pm 0,074$ , протоплазмоцитов  $0,18 \pm 0,012$  и плазмоцитов  $1,6 \pm 0,06$ .

В клеточном составе тимуса преобладают малые лимфоциты ( $94,0 \pm 0,8$ ). Пролимфоциты составляют  $3,4 \pm 0,6$ , а лимфобласты —  $0,5 \pm 0,04$ . Клетки плазматического ряда в целом насчитывают  $0,1 \pm 0,02$ , а ретикулярного ряда — в пределах  $1,6 \pm 0,2$ , из них покоящиеся ретикулярные клетки составляют  $1,2 \pm 0,06$ , базофильные и переходные — по  $0,2 \pm 0,05$ . Кроме указанных клеточных элементов, в тимусе обнаруживаются миелоидные клетки ( $0,2 \pm 0,05$ ) и единичные тучные клетки.

Обнаружена также вариабельность в структуре и химизме основных клеточных элементов тимуса, селезенки

Таблица 1

Относительное содержание ДНК в лимфоидных клетках при аллотрансплантации у белых мышей

День опыта	Вид клетки	Тимус		Лимфатические узлы	
		$M \pm m$	P	$M \pm m$	P
3-й	Лимфоциты	$25 \pm 0,9$	$< 0,001$	$21 \pm 0,9$	$< 0,001$
7-й		$34 \pm 0,9$	$< 0,001$	$26 \pm 0,7$	$< 0,001$
14-й		$30 \pm 0,8$	$< 0,001$	$23 \pm 0,7$	$< 0,001$
21-й		$18 \pm 0,8$	$< 0,007$	$22 \pm 0,5$	$< 0,001$
28-й		$24 \pm 0,7$	$< 0,001$	$14 \pm 0,8$	$< 0,08$
Контроль		$15 \pm 0,7$	—	$12 \pm 0,8$	—
3-й	Пролимфоциты	$33 \pm 0,7$	$< 0,07$	$21 \pm 1,0$	$< 0,001$
7-й		$44 \pm 1,0$	$< 0,001$	$31 \pm 1,0$	$< 0,12$
14-й		$39 \pm 0,7$	$< 0,001$	$27 \pm 0,9$	$< 0,1$
21-й		$21 \pm 0,4$	$< 0,001$	$27 \pm 1,2$	$< 0,17$
28-й		$34 \pm 1,6$	$< 0,1$	$35 \pm 1,6$	$< 0,003$
Контроль		$31 \pm 0,8$	—	$29 \pm 0,8$	—
3-й	Лимфобласты	$46 \pm 0,7$	$< 0,07$	$30 \pm 0,5$	$< 0,001$
7-й		$69 \pm 2,2$	$< 0,001$	$48 \pm 1,0$	$< 0,001$
14-й		$58 \pm 2,4$	$< 0,001$	$41 \pm 0,8$	$< 0,43$
21-й		$34 \pm 0,6$	$< 0,001$	$33 \pm 0,8$	$< 0,001$
28-й		$49 \pm 1,4$	$< 0,004$	$55 \pm 2,5$	$< 0,001$
Контроль		$44 \pm 0,8$	—	$40 \pm 1,0$	—



и лимфатического узла мышей линий ВaIb/c даже в пределах одного и того же органа.

Так, малые лимфоциты паракортикальной зоны, относящиеся, как известно, к тимусзависимой зоне, характеризуются преобладанием ядра над цитоплазмой. Ядро богато грубыми глыбками хроматина, ядрышки не определяются. В цитоплазме наличие РНК с помощью использованной методики выявить не удастся. Содержание ДНК в ядрах этих клеток составляет  $12,0 \pm 0,8$  (табл. 1).

Малые лимфоциты мозгового слоя отличаются более округлой формой и светлыми ядрами. Мелкий пылевидный хроматин, на фоне которого четко видно ядрышко, равномерно распределяется по карноплазме. В лимфоцитах тимусзависимой зоны гликоген не выявляется, в то время как цитоплазма лимфоцитов мозговой зоны содержит гликоген.

Распределение и степень активности щелочной фосфатазы отличаются крайней неравномерностью в лимфоцитах различной топографии. В кортикальной части лимфатического узла наиболее высокая активность фермента определяется в лимфоцитах по периферии фолликулов. Малые лимфоциты интерфолликулярной и паракортикальной зон отличаются относительно меньшей активностью щелочной фосфатазы, хотя и не все в одинаковой степени. Щелочная фосфатаза выявляется в ядрах лимфоцитов. В некоторых лимфоцитах фосфагазная активность определяется либо только в хроматине, либо преимущественно в ядерной оболочке. Такое же разнообразие в проявлении активности щелочной фосфатазы наблюдается в лимфоцитах мягкотных шнуров (рис. 1).

Необходимо отметить, что активность щелочной фосфатазы в лимфоцитах коры и в мягкотных шнурах аксиллярных лимфатических узлов ниже, чем в тех же клетках мезентериальных лимфоузлов. В периферической зоне лимфатических фолликулов аксиллярных лимфоузлов значительно меньше лимфоцитов с высокой ферментативной активностью.

Бласты встречаются в небольшом количестве в герминативных центрах, а также в интерфолликулярной и паракортикальной зонах лимфатического узла. Единичные иммунобласты обнаруживаются в мягкотных шнурах. Это — крупные клетки округлой формы с четкими границами цитоплазмы. Ядро бластов пузырьковидное светлое, расположено центрально и занимает большую





*Рис. 1.* Неравномерная активность щелочной фосфатазы в клетках мякотных шнуров интактной мыши. Окраска по Гомори, ув. 40.

часть клетки. Ядерный хроматин имеет вид тонкой рыхлой сети с включением отдельных плотных глыбок. В ядре обнаруживаются одно или два, реже больше крупных базофильных ядрышка. Последние нередко сливаются в одно ядрышко уродливой формы, которое располагается эксцентрично, а иногда под самой ядерной оболочкой. Цитоплазма этих клеток объемна.

По сравнению с другими клетками лимфатических узлов, за исключением плазматических, бласты характеризуются высоким содержанием РНК как в цитоплазме, так и в ядрышке. Содержание ДНК в бластах равно  $40 \pm 1,0$ . Вместе с тем иммунобласты относительно бедны гликогеном. Последний обнаруживается равномерно по



всей цитоплазме в виде нежной пылевидной зернистости. Щелочную фосфатазу в иммуноблестах любой локализации (герминативные центры, паракортикальная область, мякотные шнуры) с помощью использованных методов обнаружить не удалось.

В группе ретикулярных клеток можно выделить несколько клеточных форм, отличающихся по некоторым структурным особенностям, отражающим их различное функциональное состояние.

Ретикулярные клетки зародышевых центров не имеют четких контуров цитоплазмы. Ядро их вытянутое, крупное. Ядерный хроматин образует нежную крупнопетлистую сеть, в ячейках которой выявляются отдельные более крупные гранулы и небольшие ядрышки. Содержание РНК в них умеренное. В светлой цитоплазме некоторых клеток обнаруживаются пикнотичные ядра, возникающие в результате фагоцитоза дегенерирующих малых лимфоцитов. В кортикальном слое и в мякотных шнурах ретикулярные клетки отличаются четкими контурами цитоплазмы и несколькими ядрышками.

Ретикулоэндотелиальные клетки, или береговые клетки, выстилающие стенки лимфатических синусов, имеют более удлиненную форму. Ядра их вытянутые, ядерный хроматин образует нежную сеть, более компактно глыбки хроматина располагаются по периферии карิโอплазмы. В ядре обнаруживается 1—2 небольших базофильных ядрышка. Содержание РНК в цитоплазме низкое, но при освобождении клеток из синцитиальной связи и выходе в просвет синуса содержание РНК увеличивается в цитоплазме и в ядрышке. Фагоцитирующие макрофаги отличаются уменьшением содержания РНК.

Ретикулярные клетки, расположенные по периферии лимфоидных фолликулов, богаты гликогеном. В герминативных центрах и в паракортикальной области лишь единичные клетки богаты гликогеном. Береговые клетки содержат мало гликогена. После трансформации их в макрофаги происходит накопление гранул полисахарида, равномерно расположенных по всей цитоплазме. В цитоплазме фагоцитирующих макрофагов количество гликогена увеличивается. Из всех ретикулярных клеток лишь в цитоплазме и ядре береговых клеток определяется умеренная активность щелочной фосфатазы.

На микроскопическом уровне клетки плазматического ряда обнаруживаются преимущественно в мякотных шнурах и отличаются между собой по структуре.

Одни из них характеризуются крупными размерами, светлыми ядрами и крупными ядрышками. Перинуклеарно в цитоплазме определяется зона просветления. Другие плазматические клетки отличаются меньшими размерами, ядра их округлой формы, светлые, с нежным пылевидным хроматином, располагаются эксцентрично, но ядрышки в них имеют небольшие размеры и обнаруживаются редко. Зрелые плазматические клетки имеют наименьшие размеры среди клеток плазматического ряда. Цитоплазма их имеет полигональную форму, ядра округлые, расположены всегда эксцентрично, ядрышки не обнаруживаются. В этих клетках наблюдается равномерное распределение мягких глыбок хроматина или в виде «спиц в колесе».

Из всех клеток лимфатического узла клетки плазматического ряда, особенно зрелые, характеризуются высоким содержанием РНК и ДНК. Гликоген и активность щелочной фосфатазы определяются лишь в юных и зрелых плазмацитах. Фосфатазная активность выявляется в клеточной и ядерной оболочках, а также в глыбках хроматина указанных клеток.

На электронномикроскопическом уровне малые лимфоциты паракортикальной зоны различны по форме, клеточная мембрана их извилиста и образует небольшие цитоплазматические выросты. Ядра электронноплотны за счет большого количества осмиофильных скоплений. Ядрышко не обнаруживается. В интерхроматиновой зоне располагаются нуклеоидные тельца. Цитоплазма небольшая по размеру, митохондрий в среднем до 6—7, округлой и овальной формы, матрикс их плотный, кристы немногочисленны. Зернистая эндоплазматическая сеть в виде единичных узких и коротких канальцев (рис. 2). Рибосомы и полисомы более многочисленны, особенно в перинуклеарной зоне. Пластинчатый комплекс Гольджи развит слабо и встречается в отдельных лимфоцитах. В цитоплазме обнаруживаются также сложные пузырьки. Пролимфоциты отличаются более обширной цитоплазмой, наличием большого количества митохондрий, хорошо развитым комплексом Гольджи. В лимфобластах паракортикальной зоны осмиофильные скопления располагаются лишь под ядерной оболочкой. Ядрышки (1—2) четко выражены, а в цитоплазме определяется множество рибосом и полисом, хорошо развит комплекс Гольджи. Следует подчеркнуть идентичность ультра-





Рис. 2. Ультраструктура лимфоцита паракортикальной зоны лимфатического узла интактной мыши линии Balb/c. Ув. 22500.



структуры малых лимфоцитов с рециркулирующими клетками.

Наши данные позволили нам выделить иммунобласты, как клеточную форму, отличающиеся от лимфобластов по своей ультраструктуре. Клетки эти характеризуются крупными светлыми ядрами с мелкодисперсными гранулами хроматина, крупным ядрышком, обилием рибосом и полисом в цитоплазме. Последняя объемна и содержит небольшое число мембранных профилей цитоплазматической сети и умеренно развитый комплекс Гольджи. Митохондрии округлой формы и располагаются в окооядерной зоне. Аналогичные данные приводят Andge с соавторами (1962), Мооге с соавторами (1965).

При электронной микроскопии плазматические клетки выявляются не только в мозговой зоне, но и в коре. Причем нами обнаружены некоторые ультраструктурные различия между ними.

Плазматические клетки коры характеризуются мощно развитым шероховатым ретикулумом в виде канальцев, параллельно расположенных друг к другу, с большим числом прикрепленных рибосом (рис. 3). Характерно эксцентричное расположение ядра; хроматин формирует клиновидные скопления под ядерной оболочкой. Комплекс Гольджи хорошо развит, лежит в углублении, формируемом ядерной оболочкой.

В мозговом слое лимфатического узла плазматические клетки отличаются от таковых коры ядрами правильно округлой формы и мелкими карногранулами, равномерно распределяющимися по кариоплазме (рис. 4). Под ядерной оболочкой небольшие скопления хроматина. Ядрышко четкое, расположено чаще эксцентрично. Характерно также наличие в ядре телец округлой формы, менее электронноплотных, чем хроматин. Располагаются эти образования в интерхроматиновой зоне и морфологически не связаны с ядрышком и хроматином. В них можно выделить наружную и внутреннюю зоны. Отмечается очаговое расширение перинуклеарного пространства.

Малые лимфоциты мягкотных шнуров мозгового слоя, относящегося к тимуснезависимой зоне, весьма сходны с описанными выше плазматическими клетками по ультраструктуре ядра. Последние округлой формы, перинуклеарное пространство в виде узкой щели, оболочка ядра слабо извилиста, хроматин мелкий, равномерно заполняет кариоплазму. Ядрышко крупное, располагает-





*Рис. 3.* Ультраструктура плазмочита коры лимфатического узла контактной мыши линии Valb/c. Ув. 15 000.





Рис. 4. Ультраструктура плазматической клетки мягкотных шнуров лимфатического узла интактной мыши линии Balb/c. Ув. 15 000.



ся в центре (рис. 5). Цитоплазма в виде узкого ободка, осмиофобна. Тела этих клеток округлые, цитоплазматическая мембрана слабо извилиста. В цитоплазме определяется умеренное количество рибосом и полисом. Мембранные профили цитоплазматической сети не определяются. Слабо развит комплекс Гольджи. Митохондрии немногочисленны, с очаговым просветлением матрикса. Лимфоциты, обнаруживаемые в просвете синусов, идентичны по своей ультраструктуре с лимфоцитами паракортикальной зоны.

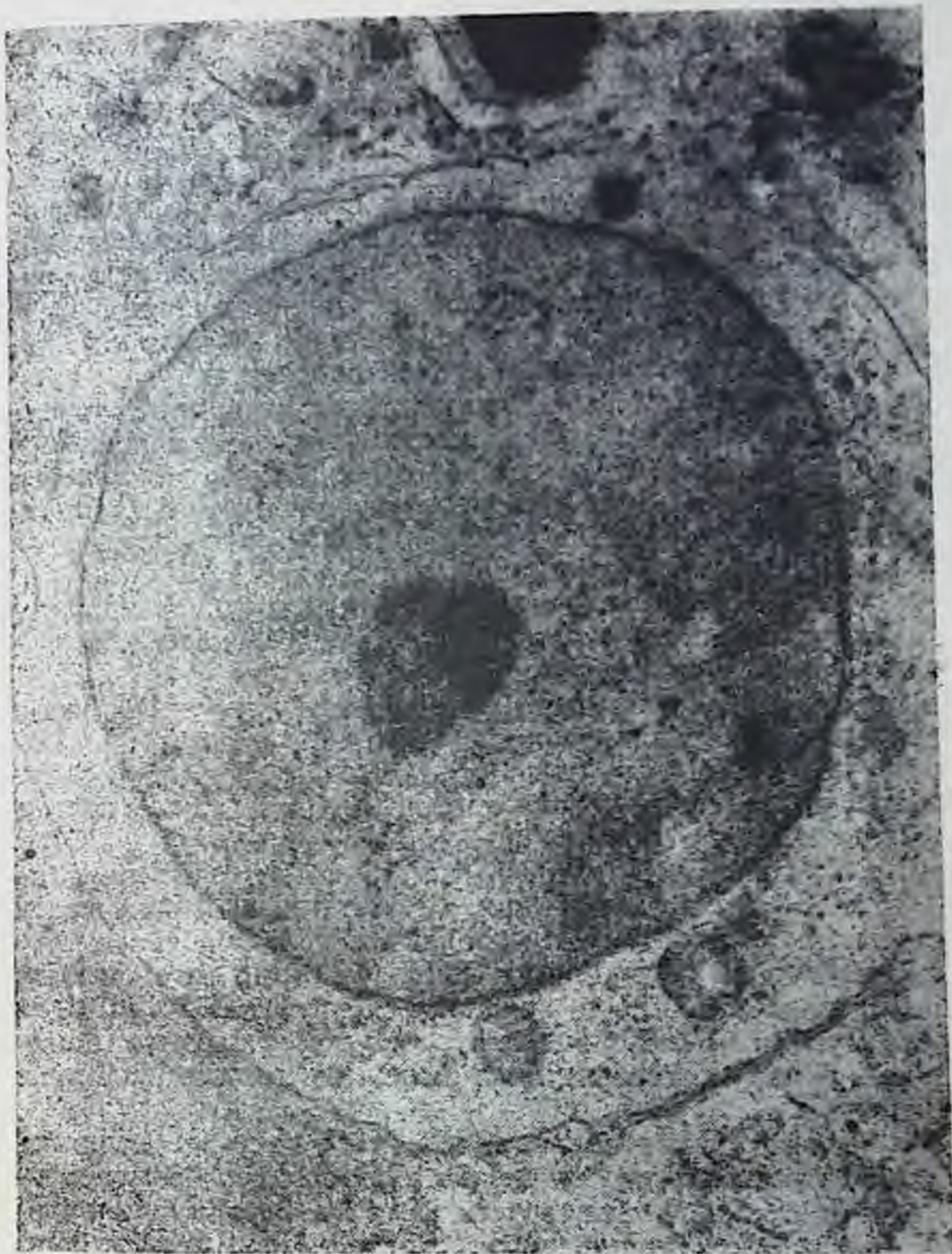
Ретикулярные клетки, составляющие строму коры, имеют вытянутую форму и многочисленные длинные отростки, проникающие между клетками лимфоидного ряда. Ядро крупное, удлинненное, мелкие карногранулы равномерно распределены. Цитоплазма богата органеллами и содержит хорошо развитый пластинчатый комплекс, большое число рибосом и полисом. Зернистая эндоплазматическая сеть в виде узких канальцев, располагающихся в окружности митохондрий (рис. 6). Митохондрии овальной и вытянутой формы, кристы хорошо развиты. Матрикс плотный. В цитоплазме описываемых клеток определяется множество мелких везикулярных структур.

Ретикулярные клетки, выстилающие синусы, отличаются наличием в цитоплазме лизосом, большого числа пиноцитозных пузырьков и многочисленных цитоплазматических выростов на обращенной в просвет синусов стороне. В клетках более развит аппарат белкового синтеза.

Макрофаги, которые мы рассматриваем как фагоцитирующие ретикулярные клетки характеризуются ядрами неправильной формы, карногранулы мелкие, местами образуют очаговые скопления под ядерной оболочкой. В цитоплазме можно видеть фагоцитированные лимфоциты с пикнотичным ядром, лизосомы, кристаллические структуры, липидные включения. Митохондрии вариабельны по форме, величине, состоянию матрикса и крист. Можно наблюдать также нарушение целостности мембраны митохондрии на одном из участков. В фагоцитирующей клетке уменьшается объем зернистой эндоплазматической сети и содержание рибосом и полисом, что соответствует снижению содержания РНК в их цитоплазме.

Клеточный состав селезенки более многообразен и более сложен для идентификации, особенно на субми-





*Рис. 5.* Ультраструктура лимфоцита мякотного шнура интактной  
мышы линии Valb/c. Ув. 22 500.



микроскопическом уровне. Вместе с тем нами установлено, что ретикулярные клетки, а также клетки плазматического и лимфоидного ряда в принципе идентичны по своей морфологии и цитохимии аналогичным клеткам лимфатического узла.

Выявлены также различия в структурной организации лимфоцитов тимусзависимой и тимуснезависимой зон селезенки, а также два типа плазмоцитов, отличающихся по субмикроскопической организации ядра. Особенностью селезенки является наличие мегакариоцитов, выделяющихся крупными сегментированными ядрами, с большим числом карногранул. Для цитоплазмы характерно наличие гигантских митохондрий различной формы и обилие свободных рибосом и полисом. Зернистая эндоплазматическая сеть развита умеренно. Мегакариоциты богаты РНК, гликогеном, но в них отсутствует активность щелочной фосфатазы.

В тимусе среди клеток лимфоидного ряда обнаруживаются нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, иммунобласты, фагоцитирующие ретикулярные клетки. Тучные клетки единичны и встречаются преимущественно на границе коркового и мозгового вещества.

В корковом веществе преобладают малые лимфоциты, ядра которых богаты хроматином, ядрышки в них не определяются.

В тимоцитах ядра богаты ДНК, содержание ее равно  $15 \pm 0,7$  (см. табл. 1) при отсутствии гистохимически выявляемой РНК в их цитоплазме. Иммунобласты субкапсулярной зоны богаты РНК, особенно их ядрышки. Содержание ДНК в их ядрах равно  $44 \pm 0,8$ . Высокое содержание РНК определяется и в плазматических клетках, обнаруживаемых как в коре, так и в мозговой зоне тимуса.

Тимоциты характеризуются более высоким содержанием гликогена по сравнению с лимфоцитами лимфатических узлов. Большое количество полисахарида определяется в иммунобластах, располагающихся субкапсулярно. Гликоген обнаруживается также и в макрофагах.

Распределение и активность фермента в кортикальном и мозговом веществе тимуса неравномерны, что связано с различием их клеточного состава. Наиболее высокая фосфатазная активность выявляется в тимоцитах. В иммунобластах активность щелочной фосфатазы не определяется. Ретикулярные клетки отличаются слабой





Рис. 6. Ультраструктура ретикулярных клеток и лимфоцитов паракортикальной зоны лимфатического узла intactной мыши линии Balb/c. Ув. 8000.



фосфатазной активностью в ядерных оболочках. В тельцах Гассалья фермент обнаружить не удается.

При электронномикроскопическом изучении тимуса четко определяется ячеистое строение коры тимуса. Каждая ячейка, заполненная тимоцитами, отграничивается отростками ретикулярных клеток, соприкасающихся между собой. В тимоцитах коры ядра округло-овальной формы, со слегка извилистой ядерной оболочкой. Ядро по объему превосходит цитоплазму, последняя имеет вид узкого, менее электронноплотного ободка. Ядро богато хроматином, образующим крупные очаговые скопления, особенно под ядерной оболочкой. Ядрышко не определяется. В узкой цитоплазме обнаруживается большое количество рибосом и митохондрий, зернистая эндоплазматическая сеть не определяется (рис. 7) в отличие от Т-лимфоцитов паракортикальной зоны лимфатических узлов.

В коре тимуса выявляются плазматические клетки, идентичные плазмоцитам коры лимфатического узла, то есть отличающиеся электронноплотными ядрами.

В мозговом слое тимуса встречаются лимфоциты, весьма сходные по своей ультраструктуре с В-лимфоцитами мозгового слоя лимфатических узлов. Ядра их также округло-овальной формы, ядерная оболочка слегка извилиста. Кариогранулы мелкие и равномерно заполняют кариоплазму, на фоне которых четко выделяется ядрышко. Цитоплазма клеток более объемна и менее электронноплотна по сравнению с цитоплазмой лимфоцитов коркового слоя, относящихся, как известно, к Т-лимфоцитам. Митохондрии единичны, с плотным матриксом. В цитоплазме рибосомы менее многочисленны, при большом содержании пузырьков зернистой эндоплазматической сети.

Среди описанных лимфоцитов определяются плазматические клетки, характеризующиеся ядрами с равномерным распределением кариогранул и наличием ядрышка. Указанные плазматические клетки сходны по своему строению с плазмоцитами мягкотных шнуров лимфатических узлов.

Ретикулоэпителиальные клетки мозгового слоя тимуса отличаются крупными размерами и отсутствием выраженных отростков. Ядра клеток округлой формы, осмиофобны, мелкие кариогранулы равномерно распределены по кариоплазме. Цитоплазма более объемна, осмиофобна, чем в ретикулоэпителиальных клетках коры





Рис. 7. Ультраструктура тимоцита коры тимуса intactной мыши линии Balb/c. Ув. 11 000.



тимуса. В ней определяются мелкие пиноцитозные пузырьки, умеренно развитая цитоплазматическая сеть, немногочисленные полисомы и рибосомы.

Ретикулоэпителиальные клетки коры тимуса отличаются своей вытянутой формой, наличием длинных отростков, соприкасающихся с отростками соседних ретикулоэпителиальных клеток. Цитоплазма более электронноплотная, чем в ретикулоэпителиальных клетках мозгового слоя, и содержит большее число свободных рибосом и полисом, зернистая эндоплазматическая сеть менее развита. Митохондрии удлиненной формы, с плотным матриксом.

В мозговом слое тимуса выявляются эпителиальные клетки, отличающиеся более светлой и объемной цитоплазмой, в которой определяется большое число вакуолей с однослойной мембраной. В некоторых клетках группа таких везикул окружена общей мембраной.

Таким образом, разделение с помощью полутонких срезов паракортикальной и мозговой зон лимфатического узла, а также коры и мозгового слоя тимуса позволило нам до некоторой степени выявить отличия в структурной организации клеток различных топографических зон лимфоидных органов.

Так, основное отличие тимусзависимых и тимуснезависимых лимфоцитов заключается в структуре ядра. Для Т-лимфоцитов характерно более электронноплотное ядро, отсутствие ядрышка. Цитоплазма сравнительно с ядром более осмиофобна. В В-лимфоцитах ядро отличается более равномерным распределением мелких карногранул и по своей электронной плотности оно близко к цитоплазме. В ядре определяется четко выраженное ядрышко. На наличие ядрышка в В-лимфоцитах указывают также Vujaповic с соавторами (1972), Le Bouteiller с соавторами (1976).

Нами также выявлены во всех изучаемых лимфоидных органах два типа плазматических клеток, отличающихся по своей локализации и ультраструктуре ядра. Так, для коры тимуса и лимфатического узла характерно наличие плазматических клеток с более электронноплотными ядрами. В мозговом слое указанных лимфоидных органов плазматические клетки характеризуются ядрами правильной округлой формы, они менее электронноплотны, карногранулы мелкие и распределяются равномерно. Характерно для плазмоцитов также наличие в интерхроматиновой зоне округлых осмиофобных



телец, описанных нами также и в В-лимфоцитах. Выявление этих образований в лимфоцитах позволило некоторым авторам (Sugimura с соавт., 1973) высказать предположение, что эти тельца происходят из ядрышек и состоят из специфического ядерного белка, отличающегося от белка хроматина.

Учитывая их наличие не только в лимфоцитах, но и в плазмocyтaх, можно предположить, что обнаруживаемые в их ядре нуклеонные тельца имеют отношение и к иммунологическим процессам.



### ЛИМФОИДНАЯ ТКАНЬ И ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что основным морфологическим субстратом формирования трансплантационного иммунитета является лимфоидная ткань (Л. Н. Фонталин, 1967; А. И. Поляк, О. В. Кишковская, 1968; А. Я. Фриденштейн, И. Л. Чертков, 1969; Р. В. Петров, Ю. М. Зарецкая, 1970; И. Л. Кривский с соавт., 1973; П. П. Коваленко, 1974; Р. В. Бережкова, 1975; Medavar, 1945; Scothorne, McGregor, 1955; McGregor, Gowans; 1963; Turk, 1967; Safferty, Talmage, 1976). Причем наиболее выраженные структурные изменения наблюдаются в лимфатических узлах.

Об участии в изучаемом феномене регионарных узлов свидетельствует увеличение веса последних, увеличение числа бластных форм клеток лимфоидного ряда (Ю. В. Свядош, 1971; Б. И. Махтин, 1975; Л. Л. Хунданов, 1978), а также плазматических клеток, являющихся основными продуцентами гуморальных антител. Вместе с тем в оценке значения отдельных реакций трансплантационного иммунитета существуют различные мнения.

Согласно данным К. А. Лебедева с соавторами (1970), Andre с соавторами (1962), Humphrey, Frank (1967), Turk (1967), реакция на аллогенную пересадку кожи начинается с изменений в герминативных центрах лимфатического узла и селезенки. В то же время Mickleth, Brown (1967) обнаружили, что отторжение трансплантата может произойти еще до образования герминативных центров.

Плазматизация мягкотных шнуров лимфатических узлов и красной пульпы селезенки, согласно данным Я. Л. Рапопорта с соавторами (1971), развивается в

ранние сроки после аллогенной пересадки органа, в то время как А. Я. Фриденштейн и И. Л. Чертков (1969) относят плазматизацию и реакцию герминативных центров к поздним явлениям трансплантационного иммунитета. По данным В. Г. Тимченко (1971), число плазматических клеток в ответ на введение тканевого антигена нарастало гораздо позднее, чем накопление тканевых антител. Это подтверждает мнение, что образование антител связано не с плазматическими клетками, а с функцией малых лимфоцитов. Таггот с соавторами (1966) не отмечают образования плазматических клеток при реакциях трансплантационного иммунитета. Согласно данным В. И. Говалло (1962), Cougdon (1962), иммунный ответ на аллотрансплантацию развивается именно в лимфоидных фолликулах лимфатических узлов и селезенки, а клеточная пролиферация, развивающаяся в других областях, осуществляется в результате миграции клеток из первичных активных центров. Вместе с тем Мислем с соавторами (1966) указывают, что лимфатические фолликулы в процессах трансплантационного иммунитета не участвуют.

Исследованиями Parrott (1967), Turk (1967) установлено, что антигенами, связанными с аллергией замедленного типа, вызывается пролиферация клеток тимусзависимой зоны лимфатического узла. Н. А. Быкова (1966, 1969) указывает на активную макрофагальную и плазмоклеточную реакцию при аллотрансплантации. И. М. Пестова (1966), Мислем (1966) предполагают, что морфологической основой трансплантационного иммунитета являются пролиферативные процессы с образованием лимфоидных гипербазофильных клеток, малых лимфоцитов и макрофагов. Имеются также данные об иммунокомпетентности эозинофилов, об увеличении их числа при антигенном раздражении, обусловленном синтезом антител (Л. Л. Хунданов, 1978).

Scothorne с соавторами (1955), Burgwell (1962), Н. В. Елецкая (1974) и Ш. Г. Ибрагимов (1978) указывают, что трансплантационная реакция характеризуется специфической клеточной перестройкой и образованием иммунобластов в тимусзависимой паракортикальной зоне лимфоузлов, предшествующих отторжению трансплантата. По данным последних двух авторов, реакция герминативных центров, плазмоцитарная реакция мягкотных шнуров наблюдаются позднее и наиболее интенсивно в период отторжения.



По данным Г. В. Ковалевского (1970), при антигенной стимуляции уже в ранние сроки наблюдается массивная лимфогенная миграция лимфоцитов, выражающаяся в остром лимфоцитозе синусов лимфатических узлов. При этом наблюдается очаговое опустошение ткани с обнажением ретикулярной стромы коры узлов.

Таким образом, нет единых представлений о характере структурных изменений в лимфатических узлах при аллотрансплантации.

В меньшей степени изучены реактивные изменения в селезенке и тимусе (Д. П. Линднер с соавт., 1973; Н. В. Елецкая, 1974; Ш. Г. Ибрагимов, 1978), хотя иммунологическая функция тимуса в настоящее время доказана. Вместе с тем морфологические изменения в тимусе при трансплантации четко не выделены. Этому способствовала, по-видимому, существующая в литературе точка зрения об отсутствии реакции тимуса на парентеральное введение антигена.

Так, по данным Д. П. Линднера с соавторами (1973), тимус реагирует на развитие трансплантационного иммунитета усилением клеточного распада, активацией митозов, увеличением числа иммунобластов, ретикулоцитозом, укрупнением телец Гассалья. Н. В. Елецкая (1974) также указывает на выраженную иммунобластическую реакцию, а по данным Ш. Г. Ибрагимова (1978), в тимусе при аллотрансплантации наблюдается также плазматизация и усиление макрофагальной реакции.

Весьма важно для понимания механизма развития трансплантационного иммунитета изучение реакции иммунокомпетентных клеток на субмикроскопическом уровне. Однако в литературе этот вопрос не получил должного освещения.

При антигенном раздражении, по данным Clark, Salsburg, Wills, (1971), у лимфоцитов и макрофагов по данным сканирующей электронной микроскопии появляются отростки длиной до 20 мкм, соединяющиеся между собой с образованием межклеточных мостиков. Saito с соавторами (1973) установили с помощью световой и электронной микроскопии, что при иммунизации крыс пероксидазой хрена антитела выявляются в сильно развитой зернистой эндоплазматической сети промежуточных лимфоцитов, на рибосомах и полисомах малых лимфоцитов. Реже антитела обнаруживаются в средних лимфоцитах.

При развитии трансплантационного иммунитета и

гиперчувствительности замедленного типа, по данным Andre с соавторами (1962), Elkins (1964), Oort (1965), дифференцировка иммунобластов в иммунные лимфоциты сопровождается уменьшением объема ядра, увеличением объема цитоплазмы.

Резюмируя приведенные данные литературы, следует подчеркнуть, что нет еще единого мнения в оценке отдельных реакций лимфатической ткани на развитие трансплантационного иммунитета. Недостаточно изучены субмикроскопические изменения в иммунокомпетентных клетках при аллогенной трансплантации, особенно в тимусе.

Вместе с тем, учитывая важную роль лимфоцитов, макрофагов и ретикулярных клеток в иммунной реакции, представляется необходимым изучение ультраструктуры различных типов указанных клеток, в частности, Т- и В-лимфоцитов в условиях аллогенной пересадки, изучение ультраструктурной основы бласттрансформации, а также взаимодействия лимфоцита с макрофагом и плазмочитом.

Все это диктует необходимость дальнейшего и более углубленного исследования структурных сдвигов в иммунокомпетентной ткани при аллотрансплантации.

В связи с указанным представляло интерес изучить цитологические, цитохимические и ультраструктурные сдвиги в тимусе, селезенке и лимфатических узлах при ауто- и аллогенной пересадке кожного лоскута, а также структурную перестройку клеток, ответственных за развитие иммунной реакции, что и было проведено в настоящем исследовании.

Для решения этих вопросов были проведены две серии опытов на мышах-самцах инбредных линий Balb/c (реципиенты) и C57BL (доноры), отличающихся по сильному локусу гистонесовместимости H-2.

С целью аутопересадки кожного лоскута (I серия) на спинке мышей реципиентной линии Balb/c иссекали полнослойный кожный лоскут размером 1×1,5 см и пересаживали на тот же участок тем же животным, у которых был взят трансплантат.

Во II серии для заготовки трансплантатов кожи у доноров (мыши линии C57BL) тщательно выстригали всю шерсть, после умерщвления забирали кожу, очищали ее от подкожной жировой клетчатки и разрезали на кусочки размерами 1×1,5 см. До пересадки аллогенную



Таблица 2

Динамика изменений митотической активности в герминативных центрах фолликулов лимфатических узлов

Условия эксперимента	Всего исследованных	Срок исследования в днях и количество митозов ( $M \pm m$ )								P	
		2-й	7-й	10-й	14-й	21-й	35-й	60-й			
Интактные мыши (контроль)	17	—	—	—	2,55 ± 0,36	—	—	—	—	—	—
Аутотрансплантация кожи	20	3,55 ± 0,47	3,0 ± 0,28	—	2,6 ± 0,39	—	2,7 ± 0,31	—	—	—	< 0,05
Аллотрансплантация без иммунодепрессии	26	—	4,46 ± 0,39	4,4 ± 0,6	4,46 ± 0,31	—	3,7 ± 0,38	—	—	—	< 0,05
Аллотрансплантация кожи с введением азатиоприна (30 мг/кг)	19	—	2,87 ± 0,21	2,43 ± 0,22	3,2 ± 0,26	—	2,71 ± 0,25	—	—	—	< 0,05
Аллотрансплантация кожи с введением батридена (500 мг/кг)	33	—	2,62 ± 0,25	—	2,55 ± 0,21	—	2,3 ± 0,4	2,16 ± 0,22	2,46 ± 0,26	—	< 0,05

кожу помещали в охлажденный раствор Хенкса на 5—30 мин.

У реципиентов (мыши линии Valb/c) выстригали шерсть на поверхности спины, фиксировали животных в специальных станках, обрабатывали поверхность спинки спиртом и иссекали соответствующий участок кожи для формирования ложа для трансплантата. Лоскуты кожи фиксировали узловыми швами. В качестве шовного материала использовали шелк или капрон. Состояние трансплантата оценивали визуально и на ощупь.

Материал для исследования брали в различные сроки после оперативного вмешательства: в I группе на 3, 7, 10 и 14-й дни, во II — на 3, 7, 10, 14, 21, 28 и 35-й дни. Всего в опыте использовано 128 животных.

Для решения поставленной задачи использованы цитологические, цитохимические и электронномикроскопические методы со статистической обработкой полученных данных. Использованные методики описаны в предыдущей главе.

**Реакция лимфатических узлов, селезенки и тимуса на ауто трансплантацию.** Изучение лимфоидной ткани в различные сроки после операции позволило установить развитие структурных сдвигов в ней лишь в ранние сроки.

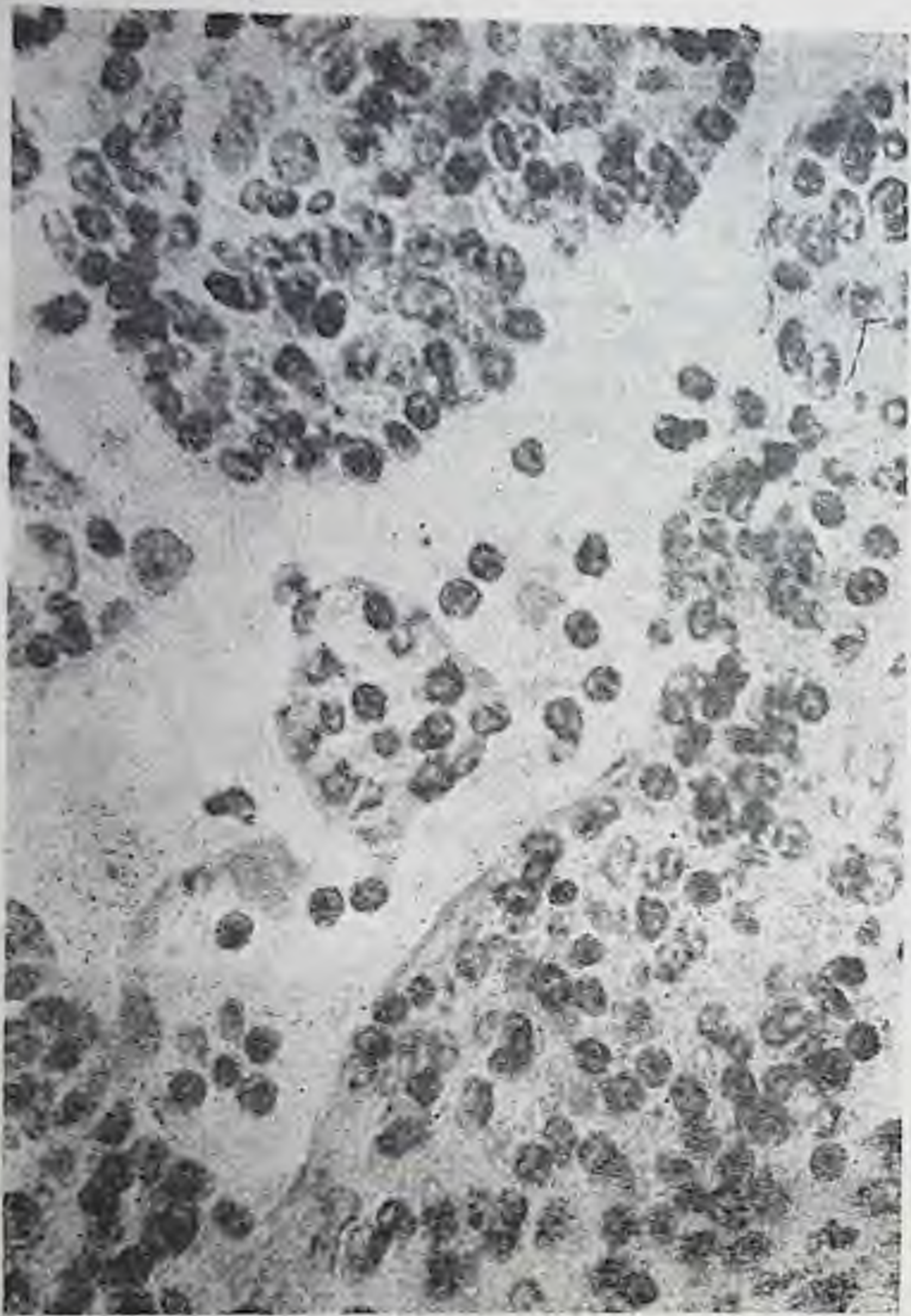
В регионарных лимфатических узлах спустя 48—72 ч после операции отмечается небольшая гиперплазия лимфоидной ткани. В коре умеренно увеличивается количество фолликулов. В расширенных герминативных центрах число митозов достигает  $3,55 \pm 0,47$  при  $2,55 \pm 0,36$  в контроле (табл. 2). Наряду с митотически делящимися клетками обнаруживаются дегенерирующие. В цитоплазме пролиферирующих ретикулярных клеток увеличивается содержание РНК.

Параллельно с изменениями герминативных центров в паракортикальной зоне появляются новообразованные лимфоциты и иммунобласты, богатые РНК. Ядрышки отдельных иммунобластов гипертрофируются и характеризуются высоким содержанием РНК.

Сравнительно с контролем видимых изменений в активности щелочной фосфатазы в клетках фолликулов и паракортикальной зоны обнаружить не удалось.

В мозговом веществе изменения минимальны и касаются в основном синусов. Отмечается неравномерное расширение их просветов, умеренный лимфоцитоз (рис. 8). Среди последних преобладают малые лимфо-





*Рис. 8.* Просвет синусов мозгового вещества лимфатического узла через 24 ч после аутотрансплантации. Окраска гематоксилин-эозином, ув. 400.

циты. Встречаются очаги пролиферации ретикулоэндотелиальных клеток, выстилающих синусы. В цитоплазме этих клеток накапливаются РНК и гликоген. Мякотные шнуры по клеточному составу практически не отличаются от таковых в контрольных опытах.

В отдаленных лимфатических узлах реактивные изменения были выражены еще слабее или отсутствовали.



Через неделю после пересадки в регионарных лимфатических узлах отмечается ослабление гиперпластических процессов. Уменьшается число вторичных фолликулов. Герминативные центры сокращаются. Митотическая активность в них постепенно снижается до  $3,0 \pm 0,28$ , оставаясь однако выше, чем в контрольной группе. В субкапсулярной зоне определяются единичные иммунобласты, в которых не обнаруживается активности щелочной фосфатазы. Эти процессы сопровождаются уменьшением содержания РНК в бластах, а также в ретикулярных клетках.

В синусах мозгового вещества определяется обилие клеток, среди которых преобладают лимфоциты. Отмечается умеренная макрофагальная реакция синусов, сопровождающаяся небольшим увеличением количества РНК в неактивных макрофагах. Содержание гликогена увеличивается в цитоплазме лимфоцитов, находящихся в просвете синусов, а также в макрофагах, особенно фагоцитирующих.

Через 14 дней после пересадки в регионарных лимфатических узлах лимфоидные фолликулы уменьшены в размерах и располагаются субкапсулярно. В герминативных центрах по сравнению с опытами недельного срока митотическая активность снижается до контрольного уровня ( $2,6 \pm 0,39$ ). Изменения мозгового вещества по-прежнему характеризуются умеренной макрофагальной реакцией лимфатических синусов. Клеточный состав мякотных шнуров практически не отличается от такового в контрольной группе.

Через 21 день после операции структура регионарных лимфатических узлов не отличается от контрольной серии. Фолликулы, среди которых преобладают первичные, небольшие по размеру, располагаются в субкапсулярной области. Митотическая активность в герминативных центрах близка к контролю: число митозов составляет  $2,7 \pm 0,31$  (см. табл. 2). В мозговых синусах исчезает макрофагальная реакция, в просвете их преобладают малые лимфоциты.

При изучении гистохимических препаратов отмечается относительное уменьшение содержания РНК в ретикулярных клетках герминативных центров лимфатических фолликулов, в ретикулоэндотелии, выстилающем синусы, и в макрофагах. Менее заметно уменьшение содержания РНК в иммунобластах; активность щелочной фосфатазы не претерпевает изменений. В синусах мозго-



вого вещества обнаруживается обилие клеток, среди которых преобладают лимфоциты. Отмечается умеренная макрофагальная реакция синусов, сопровождающаяся небольшим увеличением количества РНК в неактивных макрофагах. Содержание гликогена увеличивается в цитоплазме лимфоцитов, находящихся в просвете синусов, а также в макрофагах, особенно фагоцитирующих.

Полученные цитограммы показали увеличение числа бластов до  $0,6 \pm 0,1$  на 2-е сутки, до  $0,5 \pm 0,08$  на 7-е сутки, а к 14—21-му дню число бластов достигает исходного уровня ( $0,3 \pm 0,04$ ). Пролимфоциты на 2-е сутки после аутотрансплантации достигают  $84,3 \pm 0,7$ . Начиная с 7-го дня число их статистически достоверно снижается до  $82,3 \pm 0,6$ , а на 14—21-й дни достигает исходного уровня (соответственно  $71,9 \pm 0,6$  и  $71,8 \pm 0,6$ ).

Со стороны лимфоцитов в ранние сроки наблюдается уменьшение их числа. К 7-му дню число их равно  $11,2 \pm 0,3$ , к 14-му —  $22,1 \pm 0,4$ , к 21-му —  $24,5 \pm 0,5$  ( $P < 0,05$ ). Таким образом, начиная с 14-го дня, число лимфоцитов приближается к исходному уровню ( $23,8 \pm 0,5$ ).

Число ретикулоцитов и клеток плазматического ряда практически не меняется. На 3—7-й день плазматические клетки составляют  $0,3 \pm 0,05$ , плазмобласты и протоплазмоциты —  $0,1 \pm 0,03$ . На 14 и 21-й дни плазмоциты составляют  $0,2 \pm 0,05$ , плазмобласты и протоплазмоциты —  $0,1 \pm 0,03$ . Миелоидные клетки составляют на 3—7-й день  $2,0 \pm 0,2$ , на 14—21-й —  $1,9 \pm 0,2$ , а ретикулярные клетки — соответственно  $1,4 \pm 0,2$  и  $1,3 \pm 0,2$ .

На электронномикроскопическом уровне в лимфатическом узле обнаруживаются также незначительные изменения и лишь в пределах 3—7 дней опыта. В ряде лимфоцитов паракортикальной зоны начинает проследиваться ядрышко, а в цитоплазме возрастает число рибосом. В ретикулярных клетках увеличиваются лизосомы, появляются фагоцитированные частицы. В мягкотных шнурах увеличивается число плазмоцитов с резко расширенными цистернами зернистой эндоплазматической сети.

В селезенке через 48—72 ч после операции наблюдается лишь полнокровие венозных синусов. На 7-й день опыта в ряде наблюдений отмечается гиперплазия ретикулярных клеток, располагающихся вокруг фолликулов, слабо выраженная плазматизация и накопление мегакариоцитов. Последние обогащаются гликогеном. На 14-й

день опыта селезенка по своему строению не отличается от интактной.

В цитологической картине селезенки некоторые сдвиги определяются лишь в ранние сроки и преимущественно со стороны ретикулярных клеток и макрофагов. Число бластов колеблется от  $0,6 \pm 0,045$ — $0,7 \pm 0,048$ . Не меняется практически число и пролимфоцитов (от  $64,5 \pm 0,97$  до  $72,5 \pm 0,48$  на 3-й и 7-й дни). Со стороны малых лимфоцитов отмечается уменьшение их числа особенно на 7-й день опыта ( $12,8 \pm 0,27$ ). Число клеток плазматического ряда в различные сроки после аутотрансплантации остается близким к норме.

Базофильные и переходные ретикулярные клетки увеличиваются в числе до  $0,3 \pm 0,037$  и  $0,3 \pm 0,033$  соответственно ( $P < 0,05$ ). Имеет место также статистически достоверное увеличение числа макрофагов. Так, в 1-й день опыта число их увеличивается до  $0,24 \pm 0,039$  (норма  $0,18 \pm 0,012$ ), достигая максимума на 7-й день ( $0,4 \pm 0,077$ ).

В тимусе в отличие от лимфатического узла и селезенки в исследуемые сроки гистологически трудно определить какие-либо выраженные структурные изменения, кроме полнокровия вен, набухания эндотелия сосудов и увеличения числа тучных клеток в течение 3—7 суток после операции. Не обнаруживаются также и цитологические сдвиги. Число лимфобластов равно  $0,6 \pm 0,1$ , пролимфоцитов  $3,9 \pm 0,4$ , а лимфоцитов  $89,6 \pm 0,7$  (при контроле соответственно  $0,5 \pm 0,04$ ,  $3,4 \pm 0,1$  и  $94,0 \pm 0,8$ ).

На 3—7-й дни опыта некоторые изменения отмечаются в ультраструктурной организации клеточных элементов тимуса. В ретикулярных клетках увеличивается число лизосом, липидных включений, фагоцитированных частиц, что свидетельствует о повышении в тимусе макрофагальной активности. В тимоцитах несколько увеличивается число рибосом и полисом.

Таким образом, морфологические изменения при аутотрансплантации кожного лоскута наблюдаются лишь в ранние сроки, более выражены в регионарных лимфатических узлах и носят преходящий характер. Так, на 3—7-й дни опыта отмечается умеренная гиперплазия фолликулов, увеличение объема герминативных центров, умеренно выраженная рециркуляция лимфоцитов и незначительная лимфобластическая реакция.

В синусах мозгового слоя лимфоузла к 7-му дню нарастает макрофагальная реакция. Начиная с 14-го дня



опыта, гиперпластические процессы в лимфатической ткани уменьшаются, снижается также и интенсивность макрофагальной реакции. К 21-му дню лимфатический узел по своей структуре ничем не отличается от такового интактных животных.

Обнаруженные изменения трудно связать с антигенным раздражением, так как имеет место аутотрансплантация кожного лоскута. Развивающиеся гиперпластические процессы носят, по-видимому, реактивный характер и обусловлены операционным стрессом.

Аналогичные данные получены Е. М. Меерсоном (1963) при изучении патоморфологии лимфатических узлов при гомотрансплантации кожи, Andre с соавторами (1962) — при неспецифическом раздражении ксеном.

В селезенке изменения носят весьма вариабельный характер: в одних случаях преобладает гиперплазия красной пульпы, в других — белой пульпы. Подобные структурные изменения при аутотрансплантации различных органов и кожи описаны Н. А. Быковой (1970).

**Структурные изменения в органах иммуногенеза при аллотрансплантации.** В опытах с аллогенной трансплантацией кожного лоскута реактивные изменения носят более выраженный характер, степень развития которых различна в периферических и центральных органах иммуногенеза.

Первыми в реакцию вступают регионарные лимфоузлы. Уже через 24—72 ч наблюдается гиперплазия покоящихся ретикулярных клеток, сопровождающаяся увеличением содержания в них РНК, рибосом, полисом, а также мембранных профилей зернистой цитоплазматической сети. Число их достигает  $2,0 \pm 0,1$ . Число базофильных и переходных ретикулярных клеток также нарастает. В ткани лимфатического узла появляется большое число макрофагов. Последние отличаются от покоящихся ретикулярных клеток наличием лизосом, липидных включений, пищеварительных вакуолей при уменьшении объема аппарата белкового синтеза (рис. 9). Это соответствует и гистохимическим данным уменьшения содержания РНК в фагоцитирующих клетках. Эти изменения в субмикроскопической организации макрофагов и лежат, по-видимому, в основе их трансформации из ретикулярных клеток в макрофаги.

Характерна для аллотрансплантации гиперплазия посткапиллярных венул (рис. 10) с увеличением объема



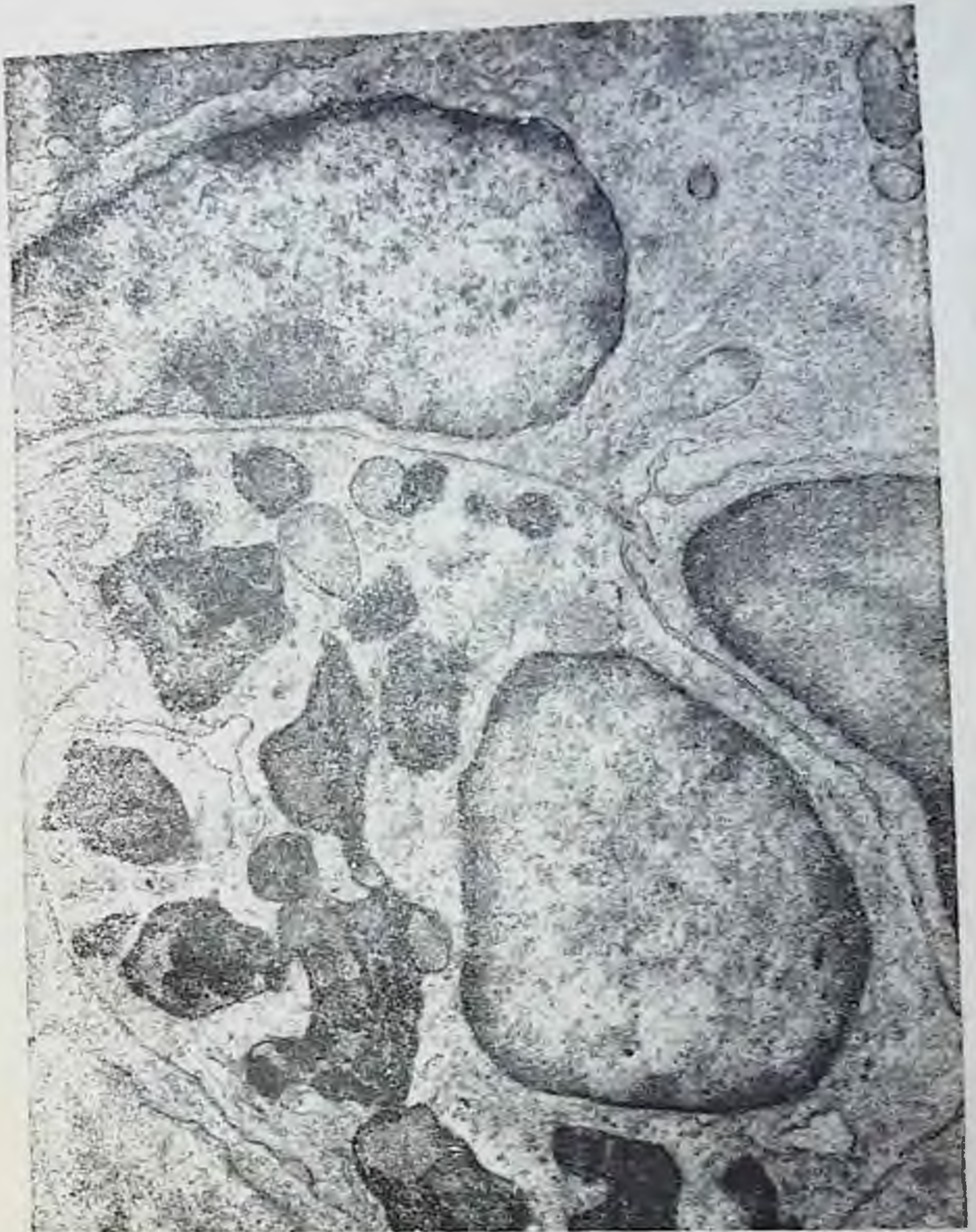
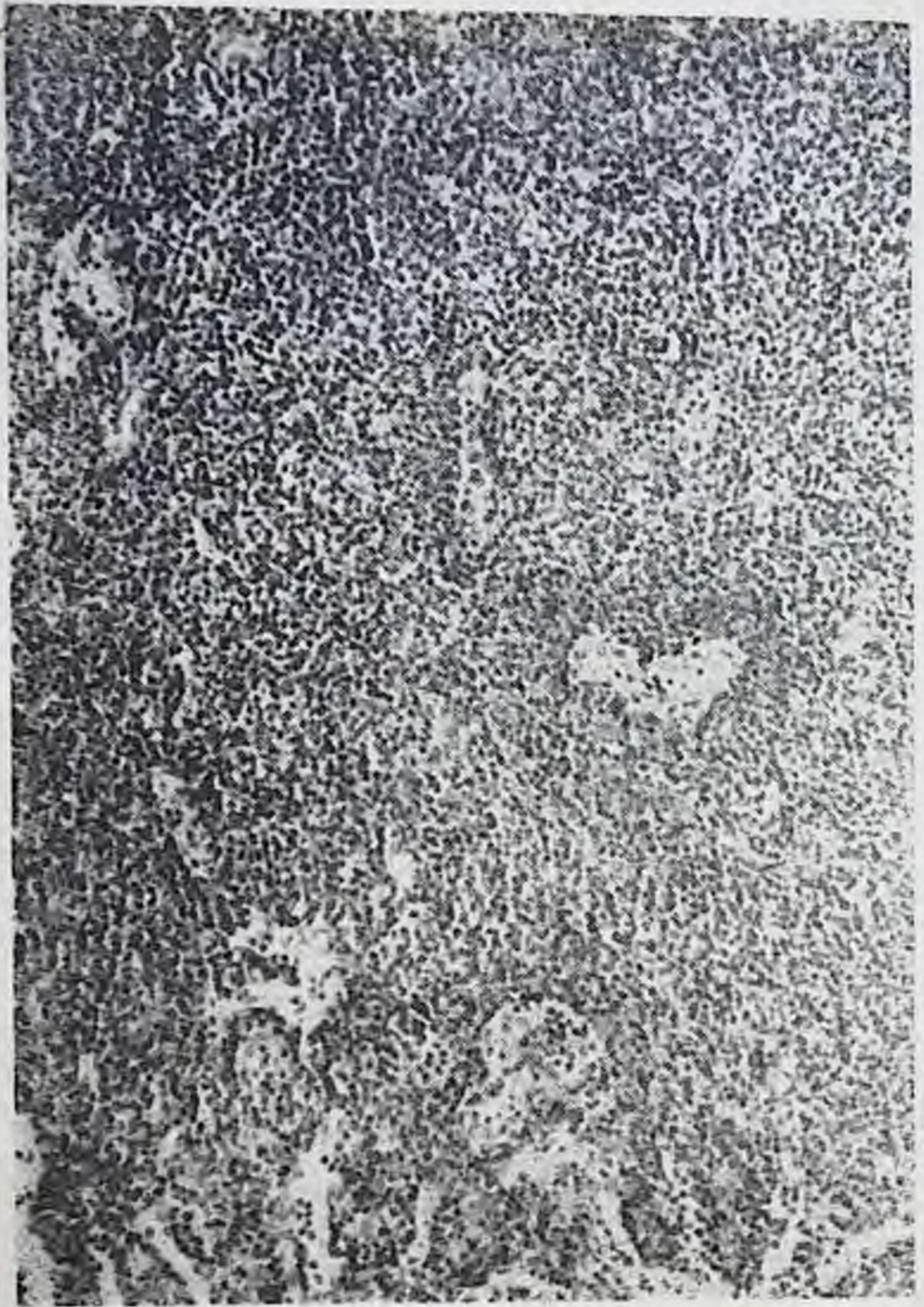


Рис. 9. Ультраструктура покоящейся и фагоцитирующей ретикулярной клетки на 3-й день аллотрансплантации. Ув. 14 000.





*Рис. 10.* Гиперплазия посткапиллярных венул. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 90.

выстилающих их эндотелиальных клеток (рис. 11). Причем эта гиперплазия сохраняется даже в первые дни после отторжения аллогенной кожи.

Период, предшествующий отторжению, характеризуется усилением рециркуляции лимфодиапедеза. Согласно нашим электронномикроскопическим данным, диапе-





Рис. 11. Гипертрофия эндотелиальных клеток посткапиллярных венул на 3-й день аллотрансплантации. Окраска гематоксилин-эозином, ув. 400.

дез лимфоцитов происходит как интрацеллюлярным, так и интерцеллюлярным путем.

Существенные сдвиги наблюдаются и со стороны клеток лимфоидного ряда. На 3-й день опыта число лимфобластов увеличивается в 3 раза —  $1,0 \pm 1,0$  ( $P < 0,05$ ). пролимфоциты составляют  $83,9 \pm 0,5$ . Вместе с тем коли-



чество малых лимфоцитов снижается до  $10,8 \pm 0,4$  ( $P < 0,05$ ). В указанных клетках увеличиваются содержание РНК и активность щелочной фосфатазы.

В ядрах клеток лимфоидного ряда нарастает электронная плотность, а в цитоплазме — число полисом. В митохондриях наблюдается лизис крист.

На 3-й день опыта содержание ДНК в ядрах малых лимфоцитов увеличивается почти в два раза ( $21 \pm 0,9$  при норме  $12 \pm 0,8$ ). В то же время содержание ДНК в ядрах пролимфоцитов и лимфобластов снижается соответственно до  $21 \pm 1,0$  и  $30 \pm 0,5$ , составляя в норме  $29 \pm 0,8$  и  $40 \pm 1,0$ ;  $P < 0,001$  (см. табл. 1).

В мозговом слое имеет место лишь умеренное расширение просвета синусов. Клетки плазматического ряда в количественном соотношении не претерпевают существенных сдвигов. Плазмобласты и протоплазмциты составляют  $0,1 \pm 0,03$ , плазмциты  $0,3 \pm 0,05$  ( $P < 0,005$ ). Клетки плазматического ряда отличаются высоким содержанием РНК и высокой активностью щелочной фосфатазы.

Как известно, одним из наиболее существенных образований в лимфатическом узле, влияющих на интенсивность иммунного ответа, являются фолликулы. На аллогенную пересадку они реагируют несколько позже — с 3-го дня. Увеличивается их число и объем, в связи с чем они располагаются не только субкапсулярно, но и в глубине коркового вещества. Зародышевые центры их крупные по размеру, с большим числом митозов и распадающихся клеток.

На 7-й день опыта гиперпластические процессы в лимфатическом узле приобретают более выраженный характер, что приводит к резкому увеличению его веса почти вдвое —  $11,2 \pm 0,9$  мг при  $6,0 \pm 0,15$  мг в контроле.

На 7—10-й дни аллогенной пересадки гиперплазия и гипертрофия фолликулов достигают максимума. В герминативных центрах много ретикулярных клеток, богатых РНК. Высока также их митотическая активность —  $4,4 \pm 0,6$  (см. табл. 2).

Резко увеличивается также объем паракортикальной зоны за счет выраженной иммунобластической реакции, гиперплазии посткапиллярных венул. Среди иммунобластов много митотически делящихся. Клетки богаты РНК, но в них отсутствует гликоген и активность щелочной фосфатазы.

Мякотные шнуры увеличиваются в объеме, синусы



резко расширены, с выраженным лимфоцитозом. В клетках плазматического ряда увеличено содержание РНК. Зрелые плазмоциты отличаются также высоким содержанием гликогена и высокой активностью щелочной фосфатазы. Вместе с тем существенных количественных сдвигов в клетках плазматического ряда не наблюдается. Число плазмобластов, протоплазмоцитов и зрелых плазмоцитов сохраняется в пределах нормы ( $0,1 \pm 0,02$ ,  $0,1 \pm 0,02$  и  $0,3 \pm 0,05$  соответственно).

В описываемый период резко изменяется количественное соотношение клеточных элементов лимфоузла, нарастает число ретикулярных клеток (до  $2,5 \pm 0,05$  против  $1,3 \pm 0,1$  — в контроле;  $P < 0,005$ ) и макрофагов — сравнительно с 3-м днем опыта их число увеличивается вдвое (соответственно  $0,2 \pm 0,05$  и  $0,4 \pm 0,05$ ;  $P < 0,005$ ). Макрофаги гистохимически неравнозначны. Активно фагоцитирующие отличаются накоплением гликогена и снижением содержания в них РНК.

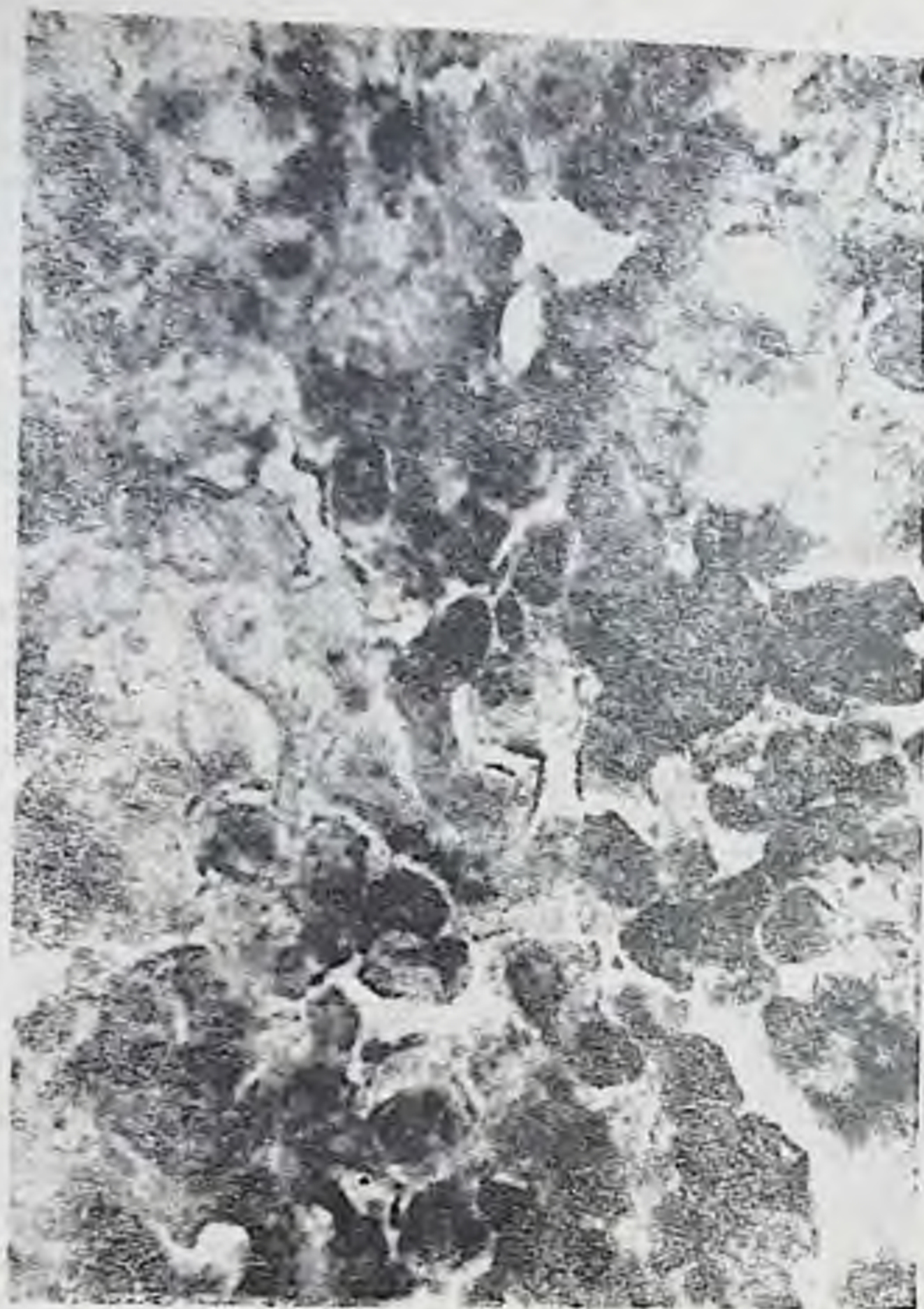
Приобретает также более выраженный характер и бластическая реакция.

Такое разрастание паракортикальной зоны с увеличением содержания иммунобластов играет, как известно, огромную роль в гиперчувствительности замедленного типа, к проявлениям которой относится и трансплантационный иммунитет; число их увеличивается в 5 раз ( $1,5 \pm 0,1$ ;  $P < 0,005$ ), пролимфоциты составляют  $83,0 \pm 0,6$ . В то же время количество малых лимфоцитов снижается до  $9,4 \pm 0,2$  ( $P < 0,05$ ).

Уменьшение числа малых лимфоцитов более чем в 2 раза в период, предшествующий отторжению, связано, по-видимому, с усилением распада этих клеток и их фагоцитозом, с одной стороны, и с другой — с их усиленной миграцией, о чем свидетельствует интенсивный лимфоцитоз синусов.

Гистохимически клетки лимфоидного ряда характеризуются увеличением содержания в них нуклеиновых кислот (см. табл. 1). Так, в ядрах малых лимфоцитов количество ДНК сравнительно с контролем нарастает более чем в два раза ( $26 \pm 0,7$ ) при норме  $12 \pm 0,8$ . В меньшей степени увеличивается содержание ДНК в лимфобластах ( $48 \pm 1,0$  против  $40 \pm 1,0$  в контроле) и в пролимфоцитах ( $31 \pm 1,0$ ). Резко повышается и активность щелочной фосфатазы в малых лимфоцитах, располагающихся как в фолликулах, так и в паракортикальной зоне (рис. 12).





*Рис. 12.* Высокая активность щелочной фосфатазы в лимфоцитах паракортикальной зоны на 7-й день аллотрансплантации. Окраска по Гомори. Ув. 90.

Электронномикроскопически на 7-й день в коре лимфатического узла расширяется межклеточное пространство, цитоплазматическая мембрана малых лимфоцитов становится более извилистой, образуя местами выросты (рис. 13). В лимфоцитах паракортикальной зоны увеличивается объем ядра и цитоплазмы. Ядра характеризуются резким увеличением числа карногранул. Крупные конгломераты образуют под ядерной оболочкой осмиофильные скопления, что обуславливает высокую электронную плотность ядер. В интерхроматиновой зоне обнаруживаются осмиофобные округлые тельца (нуклеоидные тельца). Характерно также появление ядрышек





Рис. 13. Ультраструктура клеток паракортикальной зоны узла на 7-й день аллотрансплантации. Ув. 8000.



и ядрышкоподобных образований. Митохондрии различной формы, матрикс их плотный, состояние крист различное. В некоторых имеет место очаговое нарушение целостности мембраны. Число рибосом и полисом в цитоплазме лимфоцитов увеличивается. В лимфобластах нарастает число везикулярных образований, рибосом, полисом. Характерен для этого периода выраженный клазматоз лимфоидных клеток. В пролимфоцитах и лимфобластах наблюдается умеренная гиперплазия и гипертрофия пластинчатого комплекса, особенно вакуолярного компонента. Лимфоциты, находящиеся в просвете синусов, весьма сходны по своей ультраструктуре с описанными малыми лимфоцитами тимусзависимой зоны. В коре определяется большое количество фагоцитирующих ретикулярных клеток. Характерным для этого периода является нарушение целостности цитолеммы лимфоцита в зоне его тесного контакта с макрофагом.

В лимфоцитах мякотных шнуров ядра округлой формы, менее электронноплотные, карногранулы мелкие и равномерно распределяются по карноплазме. Ядрышки четкие и занимают чаще центральное положение. Перинуклеарное пространство местами расширено. В цитоплазме число рибосом увеличено, появляются также отдельные цистерны зернистой цитоплазматической сети с большим числом прикрепленных рибосом. В других клетках цитоплазма более объемна, с множеством свободных рибосом (рис. 14). В зрелых плазматических клетках цитоплазма заполнена хорошо развитой зернистой эндоплазматической сетью в виде узких канальцев с большим числом прикрепленных рибосом. Местами отмечается незначительное расширение ее цистерн, в просвете которых обнаруживаются аморфные массы. Пластинчатый комплекс Гольджи имеет обычное строение и располагается в окооядерной зоне. Вокруг него — большое число лизосом. Митохондрии округлой и удлиненной формы, с просветленным матриксом, кристы укорочены или отсутствуют. Ядра плазмочитов весьма сходны по структуре с ядрами лимфоцитов мякотных шнуров.

Отмечается также гипертрофия ретикулярных клеток с гиперплазией органоидов и появлением в их цитоплазме липидных включений. В ретикулярных клетках, выстилающих синусы, отмечается увеличение числа и объема лизосом, пиноцитозных пузырьков. Цитолемма, обращенная в просвет синусов, образует множество цитоплазматических выростов сложного строения (рис. 15).





Рис. 14. Ультраструктура плазмобластов мякотных шнуров на 7-й день аллотрансплантации. Ув. 8000.





*Рис. 15.* Ультраструктура ретикулярной клетки, выстилающей синус, на 7-й день аллотрансплантации. Ув. 12000.





Рис. 16. Усиленный клеточный распад, фигуры митозов в герминативном центре лимфатического узла на 7-й день аллотрансплантации. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 90.

Через 10 дней после трансплантации аллогенного кожного лоскута в регионарном лимфатическом узле продолжают нарастать гиперпластические процессы. Лимфоидные фолликулы крупные, местами сливаются друг с другом, располагаются не только в субкапсулярной зоне, но и в толще коркового слоя узла. Герминатив-



ные центры увеличены в объеме, в них обнаруживается интенсивный клеточный распад (рис. 16) и большое число митозов. Ретикулярные клетки и иммунобласты характеризуются высоким содержанием РНК.

Паракортикальная зона гипертрофирована. Лимфоциты, составляющие ее, отличаются высокой активностью щелочной фосфатазы. Иммунобласты увеличены в числе, их цитоплазма и ядрышки богаты РНК при низкой активности щелочной фосфатазы. Рециркуляция лимфоцитов и их диapedез носят выраженный характер. В мозговом слое лимфатического узла синусы расширены и заполнены большим количеством клеточных элементов, среди которых преобладают малые лимфоциты и макрофаги; встречаются также нейтрофилы, макрофаги различные по содержанию РНК.

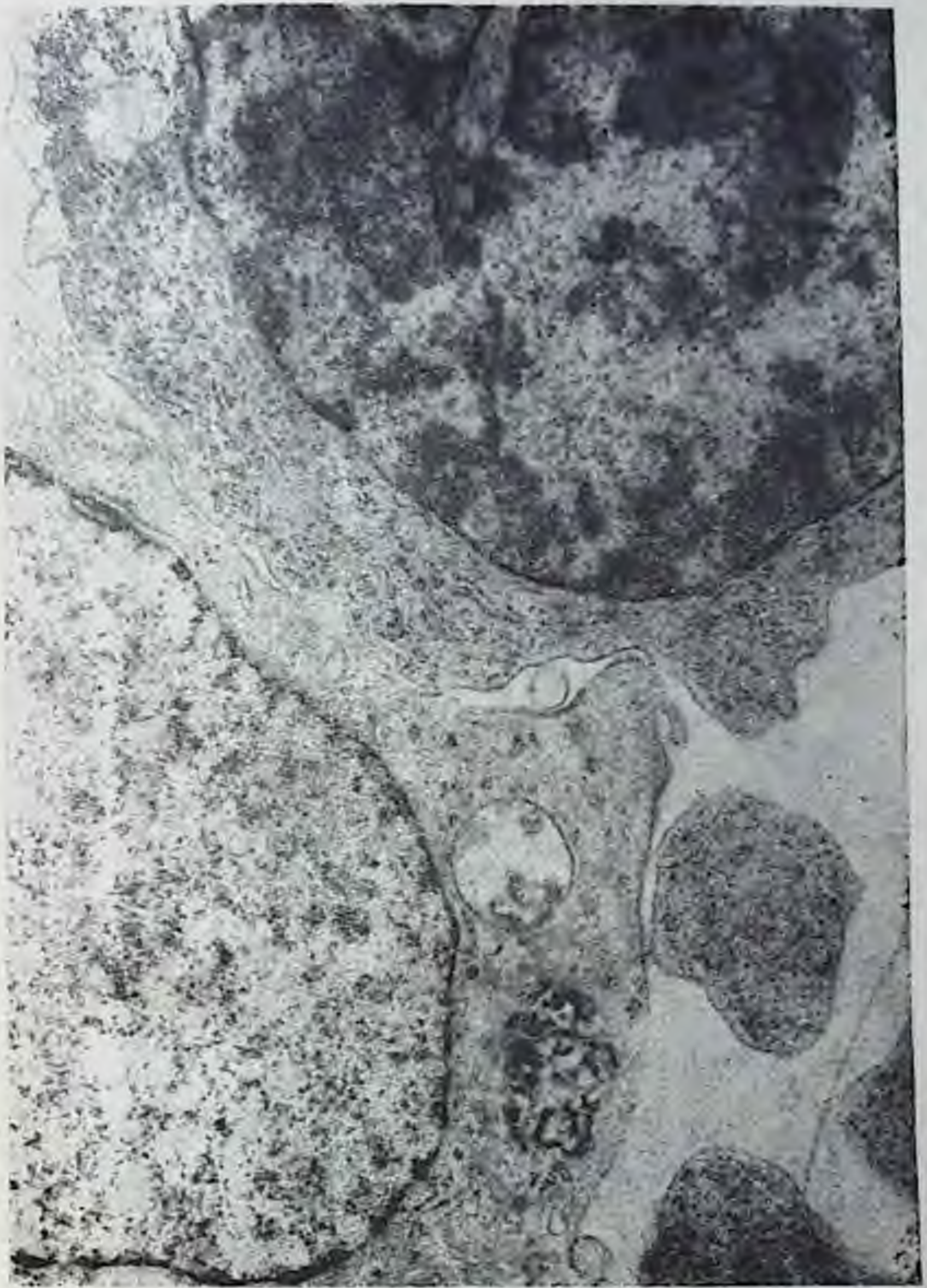
Мякотные шнуры гипертрофированы и содержат большое количество клеток плазматического ряда. Цитоплазма и ядрышки последних весьма богаты РНК.

В описываемые сроки опыта сохраняется выраженная бластическая реакция: лимфобласты составляют  $1,4 \pm 0,1$ , число пролимфоцитов достигает  $82,3 \pm 0,4$ , а малых лимфоцитов — лишь  $10,5 \pm 0,1$  ( $P < 0,005$ ). В эти же сроки появляются сдвиги в количественном отношении и со стороны клеток плазматического ряда. Так, число плазмобластов достигает  $0,4 \pm 0,005$ , протоплазмоцитов  $0,1 \pm 0,03$ , плазматические клетки составляют  $0,5 \pm 0,05$ . Ретикулярные клетки сравнительно с предыдущим сроком увеличены в числе ( $2,7 \pm 0,1$ ), макрофаги составляют  $0,5 \pm 0,05$ , то есть сравнительно с контролем число их увеличивается в 5 раз.

Электронномикроскопически на 10-й день после пересадки аллогенного кожного лоскута в корковой зоне лимфатического узла расширение межклеточного пространства становится более выраженным, особенно в периваскулярной зоне. Усиливается явление плазматоза со стороны клеток лимфоидного ряда (рис. 17). В лимфоцитах тимусзависимой зоны сохраняется высокая электронная плотность ядра и цитоплазмы за счет большого числа кариогранул и цитоплазматических органелл. Ядрышки и ядрышкоподобные образования располагаются эксцентрично. В интерхроматиновой зоне обнаруживаются 1—2 нуклеонидных тельца.

По ультраструктуре цитоплазмы лимфоциты неравнозначны. В целом число рибосом по сравнению с нормой остается высоким, хотя в ряде лимфоцитов их число





*Рис. 17.* Расширение межклеточного пространства, клазмиоз, увеличение числа рибосом в цитоплазме малого лимфоцита на 10-й день аллотрансплантации. Ув. 17 500.





Рис. 18. Появление липидных включений в цитоплазме покоящихся ретикулярных клеток. Ув. 20 000.



уменьшается по сравнению с предыдущим сроком исследования. Митохондрии набухшие, округлой и удлиненной формы, матрикс их светлый, кристы укорочены или разрушены полностью. На одном из полюсов целостность мембраны нарушена. Лимфоциты, находящиеся в просвете синусов, не отличаются по своей субмикроскопической организации от лимфоцитов тимусзависимой зоны. Лишь цитоплазматическая мембрана образует многочисленные выросты. В коре встречаются лимфоциты переходного типа: на одном из участков цитоплазмы располагаются цистерны зернистой цитоплазматической сети, различные по форме и величине, в их просвете аморфные хлопья. Ядро их отличается меньшей электронной плотностью. Пластничатый комплекс резко гипертрофируется (рис. 18).

В зрелых плазматических клетках в отличие от предыдущего срока исследования отмечается более выраженное расширение цистерн зернистой цитоплазматической сети: последние заполнены нежной хлопьевидной субстанцией. Цистерны различные по форме и величине. Митохондрии характеризуются просветленным матриксом, комплекс Гольджи гипертрофирован. Иммунобласты отличаются высоким содержанием в их цитоплазме полирибосом.

В мягкотных шнурах увеличивается число плазматических клеток, сходных по ультраструктуре ядра с малыми лимфоцитами.

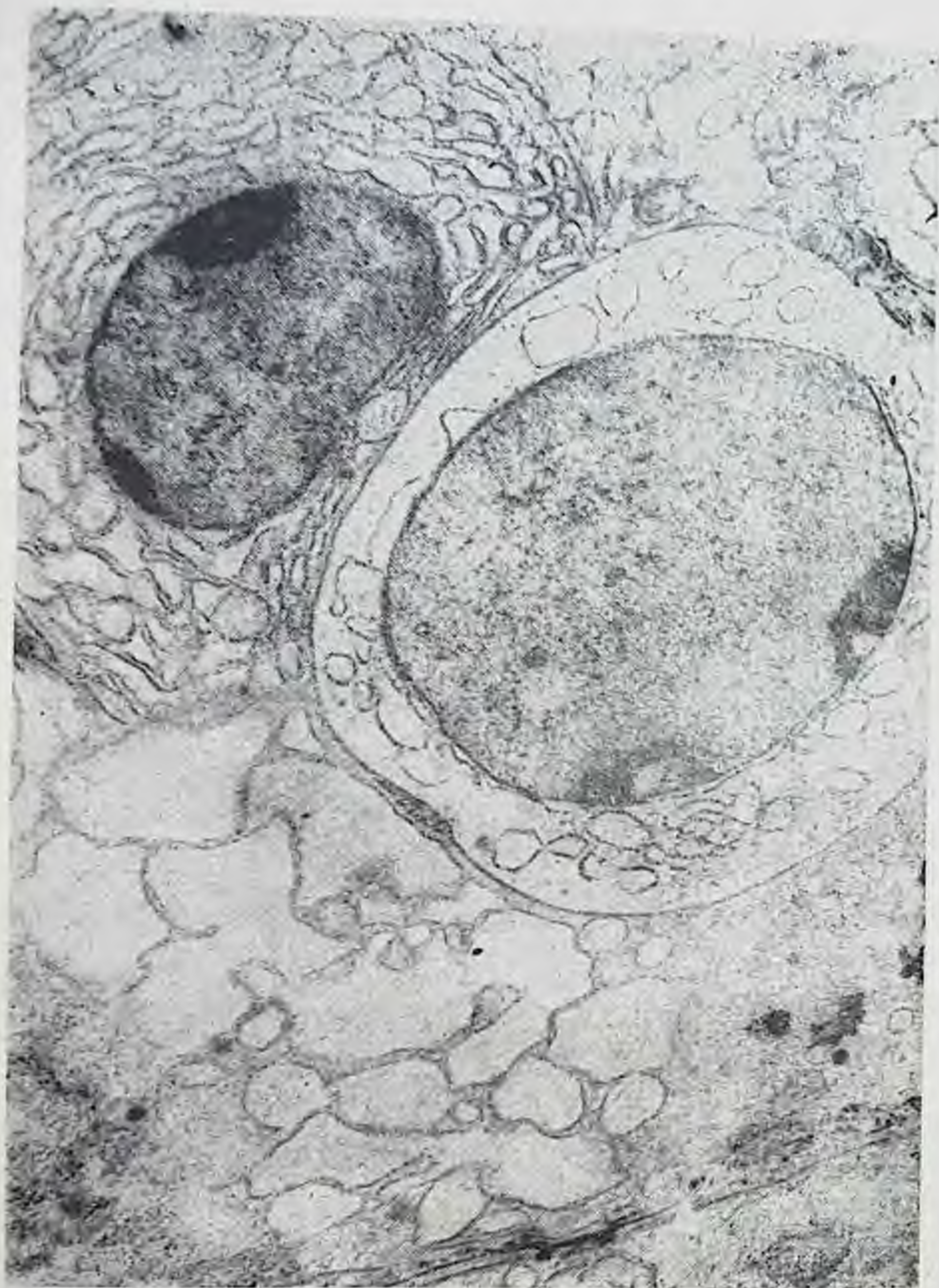
В малых лимфоцитах перинуклеарное пространство расширено с образованием крупных лакун, наружная мембрана которых усеяна прикрепленными рибосомами. В цитоплазме других клеток можно видеть отдельные цистерны зернистой цитоплазматической сети, расположенные вокруг ядра (рис. 19).

Встречаются также клетки, цитоплазма которых заполнена большим количеством пузырьков различной формы и размеров (рис. 20). Для всех описанных выше клеток характерно ядро округлой формы с равномерным распределением хроматина.

Увеличивается число ретикулярных клеток, фагоцитирующих дегенеративно измененные лимфоциты. В покоящихся ретикулярных клетках появляются липидные включения.

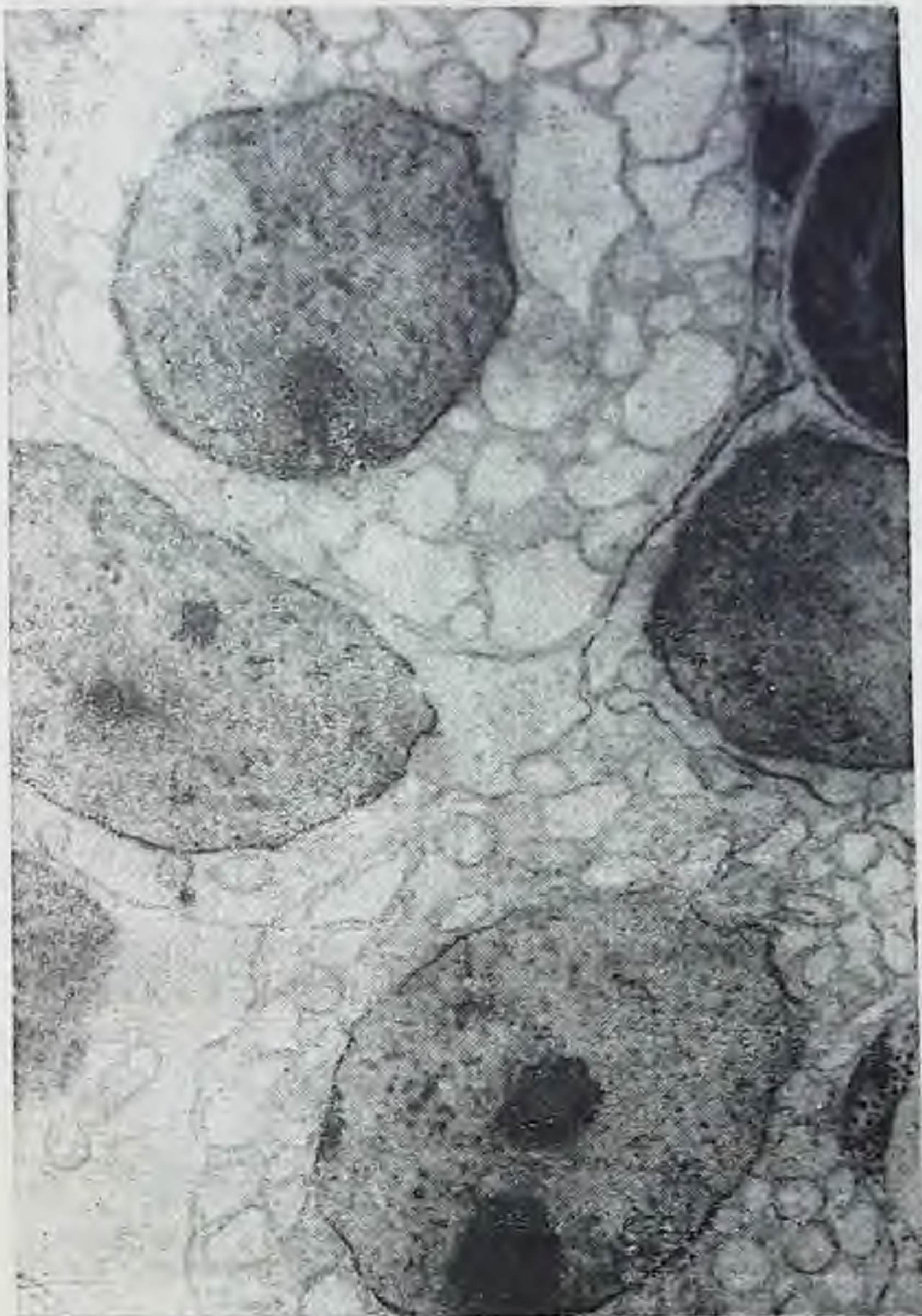
На 14-й день опыта с аллогенной пересадкой гиперпластический характер изменений сохраняется, но выражен менее интенсивно. Происходит уменьшение сред-





*Рис. 19.* Ультраструктура плазмоцитов различных по степени зрелости в мягкотных шнурах. Ув. 16 000.





*Рис. 20.* Ультраструктура клеток плазматического ряда мягкотных шнуров лимфатического узла на 10-й день. Ув. 16 000.



него веса регионарных лимфатических узлов, который составляет  $9,25 \pm 0,3$  мг ( $P < 0,005$ ). Лимфоидные фолликулы располагаются субкапсулярно, во многих из них определяются светлые центры размножения, число митозов остается в них высоким ( $4,46 \pm 0,31$ ). Из клеточных элементов в них преобладают ретикулярные клетки, в которых содержание РНК снижено сравнительно с предыдущим сроком исследования.

Паракортикальная зона сравнительно с предыдущим сроком исследования несколько уменьшается в объеме, снижается также интенсивность иммунобластической реакции. Степень гиперплазии посткапиллярных венул снижена, в просвете венул обнаруживаются единичные малые лимфоциты.

В малых лимфоцитах сохраняется высокое содержание ДНК ( $23 \pm 0,7$ ). В пролимфоцитах и лимфобластах сравнительно с предыдущим сроком опыта содержание ДНК в их ядрах несколько снижается (до  $27 \pm 0,9$  и  $41 \pm 0,8$ ), оставаясь все же выше, чем в контроле.

Мякотные шнуры мозгового вещества умеренно гиперплазированы за счет незначительной плазматизации. Степень лимфоцитоза синусов снижена. В краевом синусе выражена макрофагальная реакция. В клетчатке, окружающей лимфатический узел, определяются единичные тучные клетки.

В исследуемый срок число лимфобластов снижается до  $0,9 \pm 0,1$  по сравнению с предыдущим сроком исследования, хотя все еще остается высоким относительно исходных данных. Число пролимфоцитов снижается менее значительно (до  $79 \pm 0,8$ ), в то время как малые лимфоциты достигают  $14 \pm 0,6$  ( $P < 0,05$ ).

Число плазматических клеток несколько снижается относительно предыдущих сроков исследования. К этому времени плазмобласты составляют  $0,1 \pm 0,03$ , юные плазматические клетки  $0,1 \pm 0,05$ , а число зрелых плазматических клеток достигает  $0,5 \pm 0,05$  ( $P < 0,005$ ).

Уменьшается также количество ретикулярных клеток до  $2,1 \pm 0,1$ , хотя число их сравнительно с нормой остается все еще высоким ( $1,3 \pm 0,1$ ). Макрофаги, как и в предыдущие сроки, сохраняются в большем числе ( $0,5 \pm 0,1$  при норме  $0,1 \pm 0,03$ ).

В описываемый срок наблюдается выраженная ультраструктурная перестройка со стороны плазматических клеток мякотных шнуров. Ядерные поры резко расширены. В цитоплазме цистерны ЗЦС баллонообразно рас-



ширены. Содержимое различных цистерн неодинаково по своей электронной плотности. Митохондрии мелкие, округлой формы, с плотным матриксом. Пластинчатый комплекс, особенно вакуолярный компонент, гипертрофирован.

В ретикулярных клетках, выстилающих синусы, уменьшается сравнительно с предыдущим сроком исследования число лизосом и пиноцитозных пузырьков. На поверхности, обращенной к просвету синуса, цитоплазматические выросты менее выражены.

В лимфоцитах снижается электронная плотность ядра, а в цитоплазме уменьшается число рибосом и полисом, а также мембранных профилей зернистой цитоплазматической сети.

На 21—28-й дни после пересадки лимфатический узел в среднем весит  $7,4 \pm 0,21$  мг (при норме  $6,0 \pm 0,15$  мг). В краевом синусе реактивные изменения сохраняются, хотя гиперпластические процессы снижены. Фолликулы располагаются субкапсулярно, в некоторых из них определяются небольшие герминативные центры, причем в одних преобладают ретикулярные клетки, в других — иммунобласты; число митозов в них равно  $3,7 \pm 0,38$  (см. табл. 2). В малых лимфоцитах на 21-й день содержание ДНК равно  $22 \pm 0,5$ , в пролимфоцитах —  $27 \pm 1,2$ , в лимфобластах  $33 \pm 0,8$ . На 28-й день количество ДНК в ядрах малых лимфоцитов резко снижается, приближаясь к исходному уровню, в то время как в пролимфоцитах и лимфобластах содержание ДНК увеличивается, несколько превышая исходные данные  $35 \pm 1,6$  и  $55 \pm 2,5$  (см. табл. 1).

Объем паракортикальной тимусзависимой зоны уменьшен. Бласты немногочисленны, ядра их крупные, пузырькообразные, с эксцентрично расположенными ядрышками. Содержание РНК в цитоплазме бластов высокое. Посткапиллярные венулы немногочисленны. Гипертрофия и гиперплазия их обнаруживается лишь в отдельных случаях. Отмечается также умеренный лимфодиapedез.

В мозговом слое синусы расширены, число лимфоцитов и ретикулярных клеток в их просвете незначительно. Мякотные шнуры неодинаковы по своему клеточному составу. В одних преобладают лимфоциты, среди которых определяются единичные плазматические клетки, другие мякотные шнуры содержат большое количество плазматических клеток, образующих крупные скопления



и богатых гликогеном. В них определяется также высокая ферментативная активность. Эти клетки отличаются высоким содержанием РНК. Сосуды мякотных шнуров умеренно расширены, с единичными лимфоцитами в просвете. Эндотелий в большинстве из них уплощен.

Изучение цитограмм лимфатических узлов подтверждает выраженное снижение гиперпластических процессов со стороны клеточных элементов к 21-му дню опыта. По существу численность клеточного состава лимфоидного и плазматического пулов возвращается к исходному уровню через 10—11 дней после отторжения аллогенного кожного лоскута. Так, к 21-му дню число лимфобластов составляет  $0,4 \pm 0,1$ , пролимфоцитов —  $73,1 \pm 0,6$  ( $P < 0,05$ ). Малые лимфоциты увеличиваются до  $23,1 \pm 0,9$  ( $P < 0,05$ ). Плазмобласты и протоплазмциты составляют  $0,1 \pm 0,04$ , зрелые плазматические клетки  $0,4 \pm 0,06$ . Число ретикулярных клеток снижается до  $1,6 \pm 0,06$ , а макрофагов до  $0,2 \pm 0,06$ .

Изучение в динамике структурных изменений в лимфатическом узле, возникающих под воздействием трансплантационных антигенов, позволило нам установить, что первоначально реагируют ретикулярные клетки герминативных центров, пролиферация которых уже в первые часы после пересадки обуславливает увеличение объема последних. Несколько позже (к третьему дню) выраженный характер приобретают изменения в паракортикальной зоне: резко увеличивается число лимфобластов и ретикулярных клеток, посткапиллярных венул, что приводит к гипертрофии этой зоны. Гиперплазия лимфоидных фолликулов достигает максимального уровня к 7-му дню, в то время как плазмоклеточная реакция — к 10-му дню.

В литературе имеются различные точки зрения при оценке реакции лимфатического узла на аллотрансплантацию. Одни авторы придают основное значение изменениям со стороны герминативных центров (Andre et al., 1962; Humphrey, Frank, 1967), другие — плазмоклеточной реакции (Я. Л. Раппопорт с соавт., 1971; А. Я. Фриденштейн, И. Л. Чертков, 1969). Имеются также разногласия в оценке сроков развития плазмоклеточной реакции, а также изменений со стороны герминативных центров.

Согласно нашим данным, если говорить о последовательности реакций структурных элементов лимфатического узла, то первыми реагируют герминативные цент-



ры за счет пролиферации ретикулярных клеток; позднее всех в процесс вовлекаются плазматические клетки мозгового слоя. Ведущее значение вместе с тем имеет бласттрансформация. Следует также отметить, что гиперпластические процессы в регионарных лимфатических узлах сопровождаются увеличением содержания ДНК в малых лимфоцитах, РНК в ретикулярных клетках, иммунобластах, плазматических клетках и в эндотелиальных клетках посткапиллярных венул. В последних нарастает также активность щелочной фосфатазы. Это, несомненно, свидетельствует о повышении функциональной активности указанных клеточных элементов. Увеличение числа плазматических клеток с повышением содержания в них РНК в период криза отторжения свидетельствует о роли антител в трансплантационном иммунитете (М. М. Кадичников, 1973).

Изучение реакции лимфатических узлов в ответ на аллогенную трансплантацию показало, что описанные выше структурные изменения приобретают наиболее выраженный характер в период, предшествующий кризу отторжения. После отторжения гиперпластические процессы идут на убыль.

Наши данные свидетельствуют также о том, что структурные изменения, возникающие в лимфатических узлах при аллогенной пересадке, в сущности аналогичны изменениям, возникающим при антигенном раздражении любой природы, отличия заключаются лишь в темпах развития и интенсивности (А. Я. Фриденштейн, И. Л. Чертков, 1969; С. А. Юрина, А. К. Русина, 1976; Bloom, Fawcett, 1975).

Структурные изменения в селезенке при аллотрансплантации кожного лоскута менее интенсивны, чем в лимфатическом узле, и развиваются несколько позже. В течение первых 24 ч отмечается лишь венозное полнокровие и набухание эндотелия сосудов. Лишь на 3-и сутки увеличивается объем герминативных центров за счет гиперплазии ретикулярных клеток; число последних нарастает также в светлой клеточной кайме вокруг фолликулов, что приводит к увеличению ее объема. К 7-му дню размеры лимфоидных фолликулов становятся более значительными, что нередко приводит к их слиянию (рис. 21).

Герминативные центры хорошо выражены, с большим числом митозов и распадающихся клеток. Увеличение иммунобластов в селезенке наблюдается в тимусаза-





*Рис 21.* Увеличение в объеме лимфоидных фолликулов селезенки на 7-й день аллотрансплантации. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 90.

висимых зонах, начиная с 7-го дня. Гиперпластические процессы в красной пульпе достигают максимума в период криза отторжения.

Создается впечатление, что в селезенке в ответ на аллогенную трансплантацию наибольшую выраженность приобретает плазмноклеточная реакция с образованием большого количества клеток, ответственных за синтез



антител. Д. П. Линднер с соавторами (1973), Н. В. Елецкая (1974) указывают, что развивающаяся гиперплазия белой пульпы сменяется постепенно реакцией красной пульпы. В последней увеличивается содержание плазмочитов, лимфоплазмочитов. Причем, по данным Н. В. Елецкой, образование иммунобластов в тимусзависимых зонах белой пульпы обнаруживается непосредственно. Характерно увеличение содержания РНК в бластах, ретикулярных клетках и плазмочитах. Макрофаги и ретикулярные клетки отличаются также высокой фосфатазной активностью. В бластах активность кислой фосфатазы несколько меньше.

Цитологические сдвиги в селезенке несколько отличаются от таковых в лимфатическом узле. Так, число покоящихся ретикулярных клеток на протяжении всего эксперимента практически не меняется ( $0,7 \pm 0,045$ ), в то время как базофильные и переходные ретикулярные клетки увеличиваются в числе, особенно на 10-й и 14-й дни опыта, возвращаясь к исходным данным лишь к 28-му дню.

Так, на 3-й день опыта число базофильных ретикулярных клеток составляет  $0,25 \pm 0,05$ , на 7-й день увеличивается до  $0,4 \pm 0,077$  ( $P < 0,05$ ), на 10-й и 14-й дни — до  $0,6 \pm 0,077$ . На 21-й день число их незначительно снижается до  $0,4 \pm 0,077$ , составляя на 28-й день  $0,2 \pm 0,012$  ( $P < 0,05$ ).

Переходные ретикулярные клетки увеличиваются в большей степени. Так, на 3-й день их насчитывается  $0,4 \pm 0,077$  (при  $0,18 \pm 0,012$  в контроле), на 7-й день —  $0,84 \pm 0,15$ . На 10—14-й дни число их резко возрастает до  $1,0 \pm 0,077$  ( $P < 0,05$ ). Даже на 28-й день их насчитывается больше, чем в контроле ( $0,4 \pm 0,064$ ).

Из клеток плазматического ряда зрелые клетки не претерпевают количественных сдвигов, плазмобласты увеличиваются в незначительной степени (до  $1,5 \pm 0,18$  и  $1,4 \pm 0,15$  на 4-й и 10-й дни). В большей степени изменяется число юных плазмочитов. На 3-й день аллотрансплантации они увеличиваются до  $0,25 \pm 0,05$ , на 7-й день до  $0,3 \pm 0,038$ , на 10-й день до  $0,4 \pm 0,069$  ( $P < 0,05$ ). Даже на 21-й день опыта число их остается повышенным ( $0,3 \pm 0,37$ ).

Аллотрансплантация сопровождается также выраженной лимфобластической реакцией в селезенке. На 3-й день число лимфобластов увеличивается до  $1,4 \pm 0,077$ , на 7-й и 10-й дни — до  $2,0 \pm 0,015$  и  $2,2 \pm 0,11$



соответственно ( $P < 0,05$ ), на 14-й день опыта они составляют  $1,4 \pm 0,077$ , то есть наиболее выраженное увеличение лимфобластов наблюдается в период криза отторжения. Число пролимфоцитов не претерпевает существенных изменений, колеблясь от  $73,0 \pm 0,77$  до  $68,7 \pm 0,51$  (на 3-й и 14-й дни опыта).

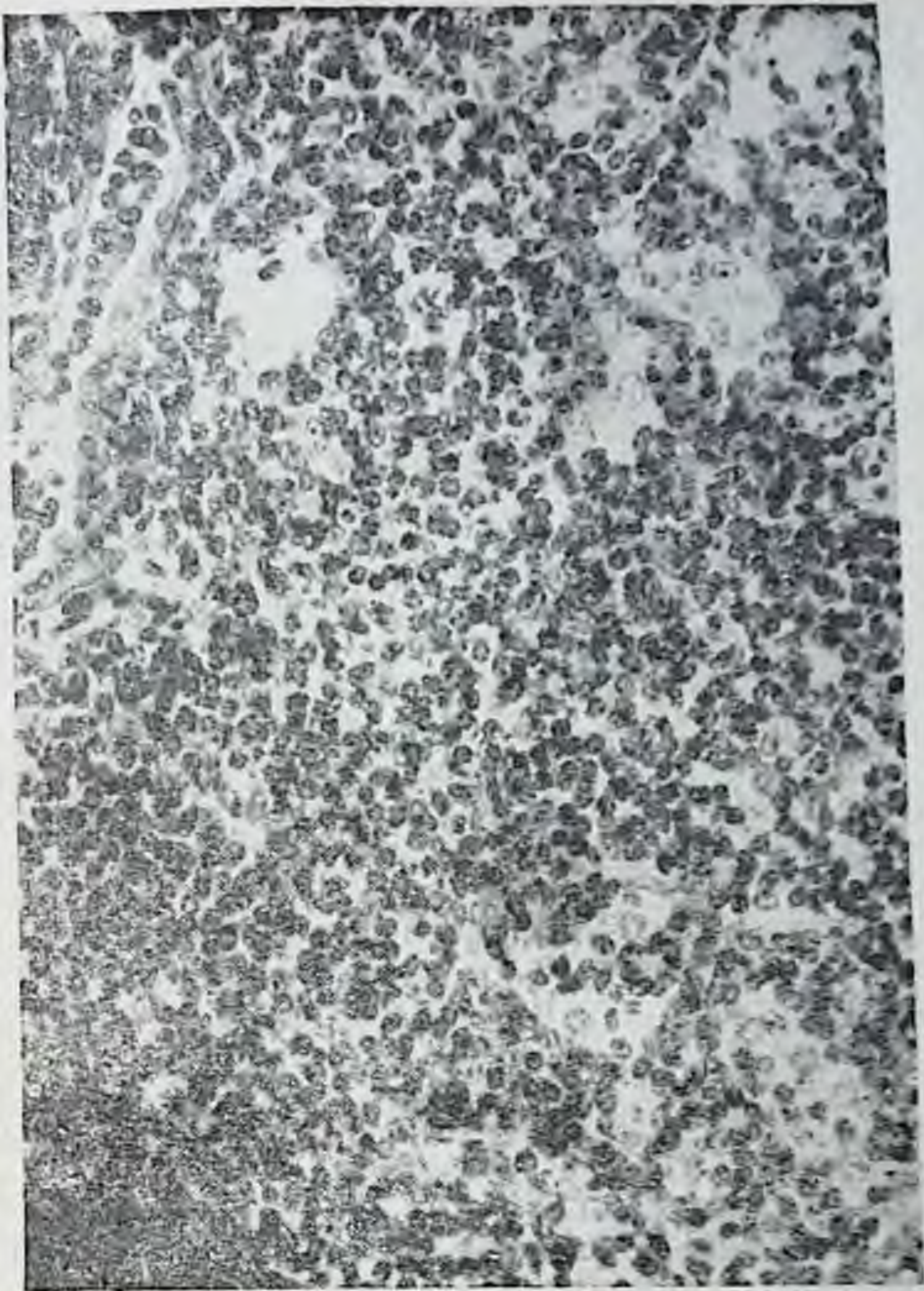
Некоторое статистически достоверное снижение числа малых лимфоцитов наблюдается на 7—10-й дни после аллогенной трансплантации ( $10,6 \pm 0,23$  и  $10,3 \pm 0,46$ ). В селезенке отмечается выраженная макрофагальная реакция при аллотрансплантации. Уже на 3-й день макрофаги статистически достоверно увеличиваются сравнительно с контролем более чем в 2 раза ( $0,4 \pm 0,077$ ); на 7-й день они составляют  $0,56 \pm 0,038$ . На 10-й и 14-й дни опыта число их возрастает в наибольшей степени (до  $0,6 \pm 0,077$ ;  $0,8 \pm 0,077$  соответственно). Даже на 21-й день, то есть спустя 10 дней после отторжения кожного лоскута, число их остается высоким  $0,7 \pm 0,058$  ( $P < 0,05$ ). Из клеток миелоидного ряда увеличивается количество эозинофилов.

Нами выявлена значительная ультраструктурная перестройка эозинофилов, особенно в период криза отторжения. Ядро чаще располагается эксцентрично, в цитоплазме уменьшается число и объем специфических гранул; при этом появляется большое число цистерн зернистой цитоплазматической сети, просвет которых расширен и заполнен аморфным содержимым.

Характерно при изучаемых условиях эксперимента усиление клеточного распада в селезенке, а также гиперплазия гигантских клеток типа мегакариоцитов. Значение этих клеток не очень известно (Э. М. Коган, 1954; В. В. Язвиков, 1967). Вместе с тем существует мнение о принадлежности мегакариоцитов к макрофагам (В. В. Язвиков, 1967). Увеличение их числа в наших опытах сопровождается повышением в них содержания РНК, гликогена, а также полисом. Вероятная принадлежность мегакариоцитов к особому типу макрофагов, гиперплазия этих клеток с увеличением содержания в них РНК и объема аппарата белкового синтеза позволяют предполагать возможное участие их в иммунной реакции, возникающей в ответ на аллогенную пересадку кожи.

Весьма своеобразными оказались структурные изменения в тимусе. В литературе существует мнение, что тимус не реагирует на антигены непосредственно, так как





*Рис. 22.* Появление тимоцитов в просвете сосудов мозгового слоя тимуса на 3-й день аллотрансплантации. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

последние из-за наличия гематотимического барьера в него не проникают (Weiss, 1963). Только при непосредственном введении антигена в тимус в нем появляются герминативные центры и развивается плазмноклеточная реакция (Miller, Dukar, 1964). Вместе с тем существует точка зрения о развитии зародышевых центров и плазмоцитарной трансформации при нарушении гисто-гемати-



ческого барьера и контакта тимоцитов с антигенами (Л. В. Белецкая с соавт., 1975).

Тщательное изучение структуры тимуса в различные сроки после аллогенной пересадки кожного лоскута позволило нам установить ряд морфологических изменений, характеризующих активное состояние тимуса.

Следует подчеркнуть, что на микроскопическом уровне изменения в тимусе на первый взгляд незначительны. В первые 24—72 ч в тимусе имеет место полнокровие сосудов, сохраняющееся на протяжении всего эксперимента. Отмечается также, начиная с 10—14-го дня, стирание границ между корой и мозговой зоной железы. В указанный срок просвет сосудов заполнен большим количеством тимоцитов (рис. 22). Обращает на себя внимание увеличение числа крупных пиронинофильных клеток, располагающихся в первые дни опыта субкапсулярно, а начиная с 14-го дня — и в глубине коркового вещества. К 10-му дню в тимусе появляются группы плазматических клеток.

Такие скудные гистологические изменения, по-видимому, и послужили основанием рассматривать тимус как лимфоидный орган, не реагирующий на антигенное раздражение.

Вместе с тем цитологическое и электронномикроскопическое изучение тимуса позволило обнаружить выраженные структурные изменения в нем при аллогенной пересадке кожного лоскута.

Уже с первых дней опыта статистически достоверно нарастает число ретикулярных клеток, достигая максимума на 10—14-й дни. Так, на 3-й день после операции число их составляет  $1,9 \pm 0,2$ , на 7-й день  $2,0 \pm 0,4$ , на 10—14-й дни —  $2,2 \pm 0,2$  и лишь на 28-й день число ретикулярных клеток приближается к исходному уровню:  $1,8 \pm 0,6$  при норме  $1,6 \pm 0,05$  ( $P < 0,05$ ).

Макрофагальная реакция в тимусе в отличие от лимфатического узла развивается несколько позже (с 7-го дня), достигая максимума на 14-й день. На 3-й день число макрофагов равно  $0,1 \pm 0,05$  ( $P < 0,05$ ), на 7-й день —  $0,3 \pm 0,05$ , на 10-й день —  $0,5 \pm 0,1$  ( $P < 0,05$ ). На 14-й день опыта число их снижается до  $0,4 \pm 0,1$ , а на 21-й день — до  $0,3 \pm 0,1$ . Далее, на 28-й день, то есть спустя 18 дней после отторжения адлокожи, число макрофагов остается повышенным.

Имеет место также выраженная лимфобластическая



реакция. На 3-й день опыта число лимфобластов статистически достоверно нарастает в 3 раза ( $1,5 \pm 0,2$ ). Пролимфоциты составляют  $4,6 \pm 0,4$ , лимфоциты —  $91,3 \pm 0,7$  ( $P < 0,05$ ). На 7-й день аллогенной пересадки кожи лимфобласты увеличиваются в числе более чем в 4 раза ( $2,5 \pm 0,2$ ), пролимфоциты увеличиваются до  $5,7 \pm 0,4$ . Количество малых лимфоцитов снижается до  $89,3 \pm 0,8$ . На 10-й день также определяется высокое содержание лимфобластов —  $2,4 \pm 0,2$  ( $P < 0,05$ ). Пролимфоцитов также больше, чем в норме ( $5,5 \pm 0,3$ ). Малые лимфоциты составляют  $89,0 \pm 0,7$  ( $P < 0,05$ ). Даже после отторжения кожного лоскута число лимфобластов и пролимфоцитов остается повышенным —  $2,0 \pm 0,2$ ,  $4,9 \pm 0,3$  соответственно ( $P < 0,05$ ). Малые лимфоциты составляют  $90,2 \pm 0,7$ . Лишь к 21-му дню имеет место тенденция к нормализации числа клеток лимфоидного ряда; хотя сравнительно с нормой лимфобласты и пролимфоциты обнаруживаются в большем числе ( $0,7 \pm 0,2$ ;  $4,0 \pm 0,4$ ), малые лимфоциты составляют  $93,0 \pm 0,5$  ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, лимфобластическая реакция так же, как и в лимфатическом узле и селезенке, интенсивная. В то же время уменьшение числа малых лимфоцитов не имеет столь выраженного характера, как в лимфатическом узле.

В тимоцитах сравнительно с нормой повышается активность щелочной фосфатазы. Значительные сдвиги наблюдаются также в содержании ДНК в клетках лимфоидного ряда (см. табл. 1). На 3-й день содержание ДНК в их ядрах составляет  $25 \pm 0,9$  (в норме  $15 \pm 0,7$ ), на 7-й день —  $34 \pm 0,9$ , на 14-й день —  $30 \pm 0,8$ , на 21-й день —  $18 \pm 0,8$ . Таким образом, пик увеличения ДНК в малых лимфоцитах наблюдается на 7-й день, то есть перед отторжением аллокожи. В пролимфоцитах и лимфобластах сдвиги в содержании ДНК также были выражены на 7-й день опыта (см. табл. 1).

На субмикроскопическом уровне тимоциты на 3—7-й день опыта характеризуются ядрами неправильной формы, повышением их электронной плотности за счет осмиофильных скоплений (рис. 23). Перинуклеарное пространство умеренно расширено. Цитоплазматическая мембрана слегка извилиста. Митохондрии преимущественно округлой формы, с плотным матриксом, кристы в большинстве митохондрий отсутствуют. Цитоплазма тимоцитов богата рибосомами и полисомами. Отмечается уплотнение матрикса цитоплазмы с увеличением числа





*Рис. 23. Ультраструктура тимоцита на 7-й день после аллотрансплантации. Ув. 22 000.*



рибосом. На участках цитоплазмы тимоцита, прилегающего к ретикулярным клеткам, наблюдается скопление рибосом.

В иммунобластах ядра крупные, осмиофобны, с равномерным распределением мелких карногранул. В цитоплазме обилие свободных рибосом и полисом, увеличение мембранных профилей зернистой цитоплазматической сети. Митохондрии сохраняют плотный матрикс, кристы в них уменьшены в числе и укорочены.

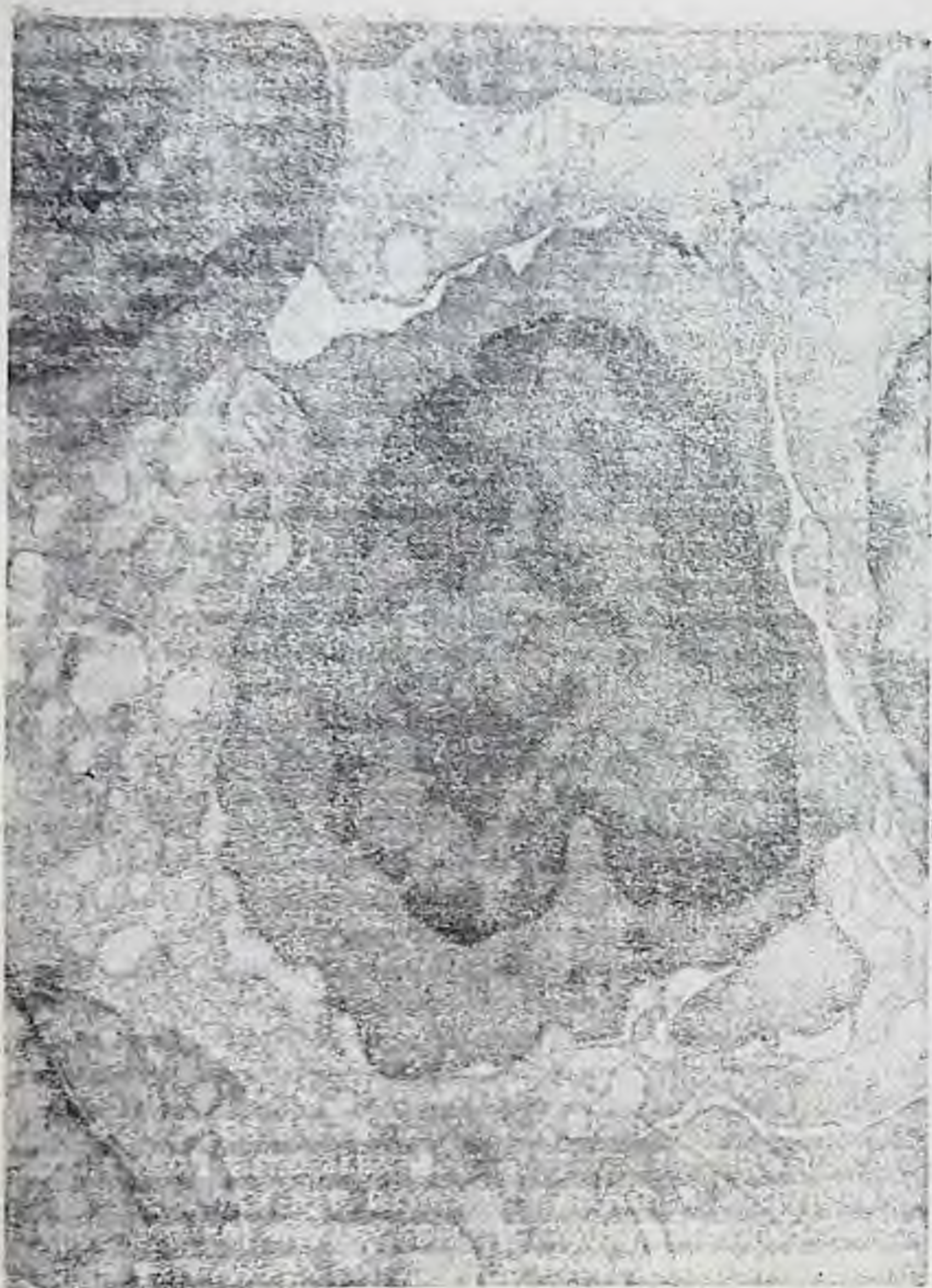
В коре встречаются плазматические клетки с электронноплотными ядрами за счет большого числа очаговых осмиофильных скоплений. Цитоплазма заполнена мощно развитой зернистой цитоплазматической сетью, представленной в виде плотно и параллельно расположенных узких канальцев. Митохондрии округлой формы, кристы на фоне плотного матрикса не определяются. В мозговом веществе встречаются плазмоциты, отличающиеся менее электронноплотным ядром, карногранулы которого равномерно распределяются по кариоплазме.

В ретикулоэпителиальных клетках мозгового вещества увеличивается число вакуолей, образующих плотноочаговые скопления, увеличивается объем комплекса Гольджи, рибосом и полисом. Обнаруживается также большое число тимоцитов в состоянии дегенерации и увеличение иммунобластов, характеризующихся обилием полисом в цитоплазме.

На 10-й день опыта межклеточное пространство расширено, наблюдается выраженный плазматоз, увеличение числа митозов, эозинофилов с характерной ультраструктурой, макрофагов. В просвете сосудов определяется большое число фрагментированных участков цитоплазмы тимоцитов. В тимоцитах нарастает электронная плотность ядра (рис. 24), появляется ядрышко, цитолемма формирует выросты, плотно примыкающие к соседним лимфоцитам и ретикулярным клеткам. В месте контакта последних с тимоцитами нарушается целостность цитолеммы этих клеток.

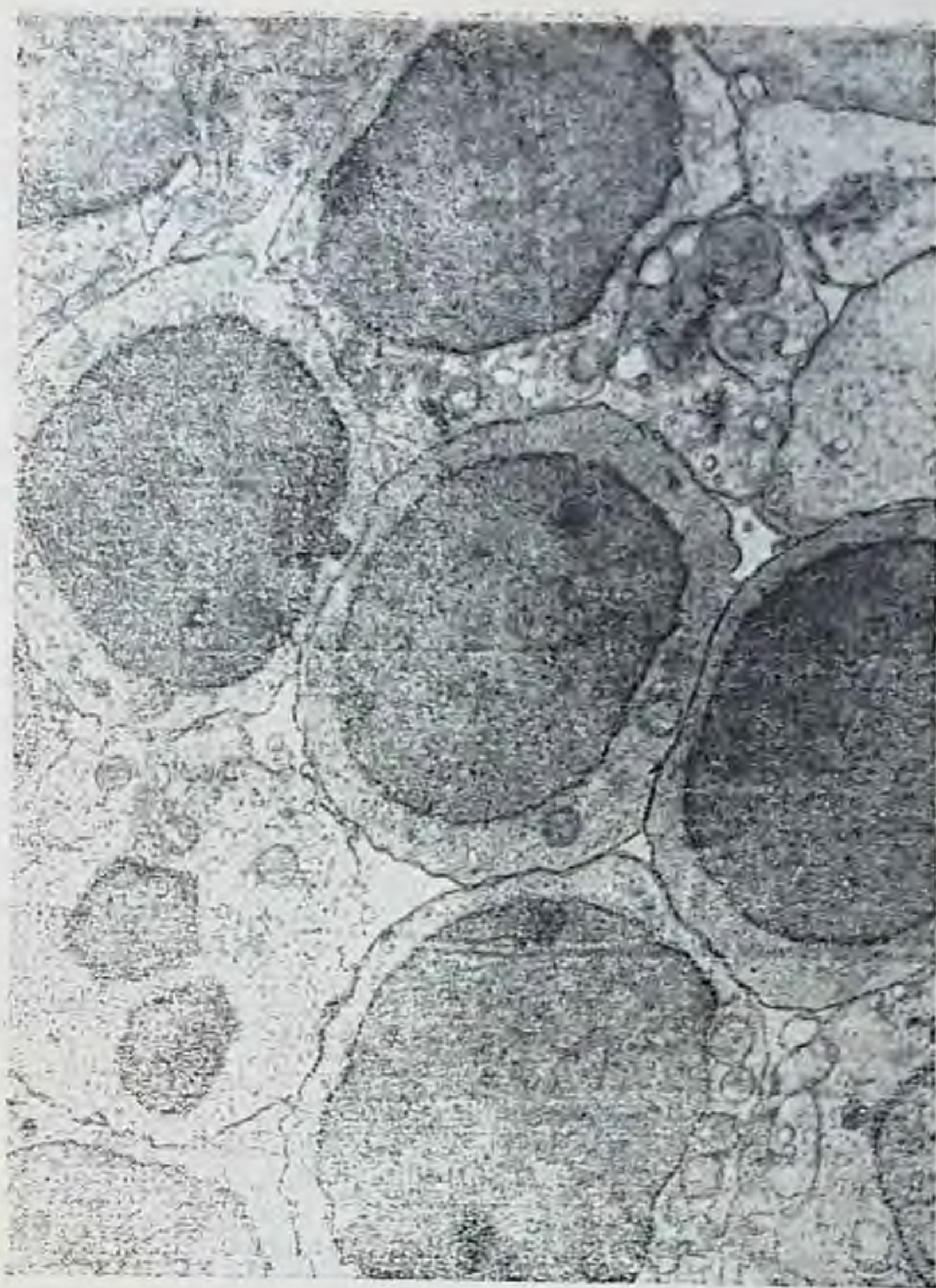
Представляет интерес увеличение числа лимфоцитов в тимусе, сходных по своей ультраструктуре с лимфоцитами мозговых тяжей лимфатических узлов: ядра их правильной округлой формы, менее электронноплотные, карногранулы равномерно распределены по ядру (рис. 25). Перинуклеарное пространство с очаговыми расширениями. В цитоплазме множество рибосом, митохондрии, клеточный центр. Слабо развит пластинчатый





Гис. 24. Ультраструктура тимоцита на 10-й день аллотрансплантации. Ув. 17 500.





*Рис. 25.* Ультраструктура тимоцитов мозгового слоя тимуса на 10-й день аллотрансплантации. Ув. 15 000.



комплекс Гольджи. Среди них встречаются клетки с более объемной цитоплазмой, с большим числом полисом или с небольшим числом цистерн зернистой цитоплазматической сети округлой формы, беспорядочно разбросанных по цитоплазме и имеющих тесный контакт с очаговыми расширениями перинуклеарного пространства.

Наряду с описанными клетками встречаются типичные по своей ультраструктуре плазмоциты, ядра которых идентичны ядрам лимфоцитов. В ряде клеток цистерны зернистой цитоплазматической сети резко расширены.

На 14-й день тимоциты сохраняют высокую электронную плотность ядра и цитоплазмы. В некоторых из них наблюдается гипертрофия пластинчатого комплекса. В ткани тимуса появляется большое число эозинофилов и фагоцитирующих ретикулярных клеток. Обращает на себя внимание увеличение числа плазматических клеток на границе мозгового и коркового слоев тимуса. В просвете сосудов определяется большое количество клеток, сходных по ультраструктуре с описанными выше тимоцитами коры (рис. 26).

Представляет интерес увеличение числа и гипертрофия ретикулоэпителиальных клеток. В наших опытах в период развития трансплантационного иммунитета такое увеличение числа РЭК с увеличением содержания РНК можно связать, с одной стороны, с их участием в токсическом разрушении лимфоцитов и их фагоцитозе (Miller, Duka, 1964), с другой — это может быть связано с тем, что секрет эпителиальных клеток определяет дифференцировку Т-лимфоцитов в тимусе, оказывает влияние на лимфопоз в других лимфоидных органах (Бернет, 1971; Л. В. Белецкая с соавт., 1975).

Что касается плазматической реакции, то она на гистологическом и гистохимическом уровне не определяется.

Вместе с тем при изучении тимуса в электронном микроскопе мы обнаружили трансформацию В-лимфоцитов и ретикулярных клеток в плазматические клетки, что будет описано ниже. На наличие плазматических клеток в тимусе как в норме, так и в условиях измененной реактивности указывают Г. Я. Свет-Молдавский с соавторами (1969), Sante-Maria (1964). О повышении функциональной активности тимуса свидетельствует также стирание границ между корковым и мозговым веществом.

Итак, резюмируя результаты гистологического и гистохимического изучения лимфоидной ткани, следует





Рис. 26. Ультраструктура циркулирующих тимоцитов на 14-й день аллогенной пересадки. Ув. 7500.



подчеркнуть, что в ответ на аллогенную трансплантацию кожного лоскута возникает генерализованная реакция во всех органах лимфоидной ткани. Отмечается лишь различие в сроках развития этой реакции и степени выраженности.

Так, в лимфатических узлах лимфобластическая реакция достигает максимума на 7-й день, в селезенке — на 10-й день, а в тимусе — на 14-й день, продолжая сохраняться на высоком уровне даже спустя 10 дней после отторжения. Вместе с тем процесс делимфатизации более выражен в регионарных лимфатических узлах. Плазмноклеточная реакция более интенсивна в селезенке и по времени развивается позже лимфобластической. В тимусе на микроскопическом уровне сдвига со стороны плазмочитарной реакции практически не определяется.

По-разному ведут себя и ретикулярные клетки. В лимфатических узлах число покоящихся ретикулярных клеток увеличивается на протяжении всего эксперимента, а в селезенке — лишь на 10—21-е сутки. В то же время в тимусе число их уменьшается. Базофильные ретикулярные клетки увеличиваются в ходе всего эксперимента лишь в селезенке, в то время как в лимфатическом узле число их возрастает на 7—14-й день, а в тимусе — на 14-й. Генерализованная гиперплазия во всех органах иммуногенеза отмечается лишь со стороны переходных ретикулярных клеток.

Указанные сдвиги со стороны ретикулярных клеток свидетельствуют об активном участии их в иммунной реакции, развивающейся в ответ на аллогенную пересадку кожного лоскута. Цитологическими исследованиями Л. Л. Хунданова с соавторами (1969) установлено увеличение числа переходных ретикулярных клеток и бластов при иммунологическом ответе.

Период, предшествующий кризу отторжения, и криз отторжения характеризуются гиперплазией ретикулярных клеток, резко выраженной бласттрансформацией и макрофагальной реакцией, гиперплазией лимфоидных фолликулов, лимфодиapedезом и лимфоцитозом синусов, делимфатизацией, увеличением числа эозинофилов. Причем в последних обнаруживается и своеобразная ультраструктурная перестройка, приводящая к развитию мощной ЗЦС. При этом отмечается редукция специфических гранул. Описанная ультраструктурная перестройка эозинофилов в селезенке, увеличение их числа, появление их в большом количестве в просвете синуса сви-



детельствуют о возможном их участии в развитии трансплантационного иммунитета. На возможную роль эозинофилов в иммуногенезе указывает также Л. Л. Хунданов (1978).

Результаты сравнительного гистологического и электронномикроскопического исследований позволили установить, что при аллогенной пересадке кожного лоскута наблюдается образование плазматических клеток из В-лимфоцитов мякотных шнуров и из ретикулярных клеток. Причем эти плазматические клетки отличаются друг от друга по ультраструктуре ядра, что связано, по видимому, с различным их происхождением.

Эти данные представляют интерес в плане имеющихся иммунологических сведений о наличии двух категорий плазматических клеток: плазмоцитов, имеющих короткий жизненный цикл (Д. Носсаль, 1966), и долгоживущих плазмоцитов (Miller, 1964). По данным К. Лебедева (1968), в лимфоцитах иммунизированных животных среди плазматических клеток выявляются 3 принципиально обособленные популяции.

Развитие трансплантационного иммунитета сопровождается выраженным клазматозом, особенно в период, предшествующий отторжению кожного лоскута. О значении клазматоза, наблюдаемого в лимфоидной ткани, нет единого мнения. В сущности клазматоз представляет собой цитоплазматическую фрагментацию лимфоидных клеток, то есть отделение клетками, находящимися на разных стадиях созревания, сферических безъядерных фрагментов-пептонов. С точки зрения Е. Н. Кабакова (1973), системный характер клазматоза, неспецифичность клазматозной реакции на различные воздействия и ее кинетические особенности позволяют предположить, что клазматоз имеет адаптационную природу. Многие считают, что лимфоциты путем отшнуровки цитоплазмы выбрасывают в плазму крови глобулины, а также нуклеиновые кислоты, которые утилизируются для образования новых клеточных элементов в поврежденных участках тканей (А. Поликар, 1965; Faigand, 1969; Бесси, 1970). Существует также мнение, что эти безъядерные фрагменты цитоплазмы содержат лимфокинины, которые играют важную роль в реализации цитотоксического действия.

Появление этой цитоплазматической фрагментации в наших опытах в период, предшествующий кризу отторжения, и самого криза отторжения свидетельствует, по-



видимому, о повышении функциональной активности клеток лимфоидного ряда. Причем эта реакция неспецифична, так как клазматоз наблюдается и при других патологических и физиологических состояниях, в частности, при развитии опухоли в организме (Л. П. Бобова, 1976), при длительной иммунизации крыс гетерологической сывороткой (Cotutiu et al., 1976).

Вместе с тем попадание цитоплазматических фрагментов в наших опытах в просвет сосудов иммунокомпетентной ткани является доказательством точки зрения А. Поликара и М. Бесси (1970) о том, что лимфоциты путем клазматоза выбрасывают в кровь биологически активные вещества, играющие весьма важную роль в синтетических процессах.

Изучение ультраструктуры лимфоцитов в динамике развития трансплантационного иммунитета позволило нам установить субмикроскопические отличия малого иммунного лимфоцита от интактного лимфоцита.

Согласно нашим данным, малые лимфоциты тимус-зависимой зоны лимфатического узла и коры тимуса в условиях раздражения трансплантационными антигенами характеризуются увеличением электронной плотности ядра за счет повышения содержания хроматина. Эти клетки отличаются и более высоким содержанием ДНК. Характерно также появление четко очерченного ядрышка. Ядерная мембрана приобретает более извилистый характер. Цитоплазма обогащается рибосомами и полисомами, появляются лизосомы. Для бластных форм этих клеток характерно появление в цитоплазме липидных включений, что свидетельствует о повышении их функциональной активности. Причем в сенсibilизированных Т-лимфоцитах при поступлении их в просвет синусов ядра приобретают неправильную форму за счет формирования ядерной оболочкой глубоких инвагинаций. Цитоплазма образует множество более крупных выростов, особенно на дистальном участке клетки.

Иначе меняется ультраструктура В-лимфоцитов тимуснезависимой зоны лимфатических узлов и мозгового вещества тимуса. Изучение ультраструктуры В-лимфоцитов и плазматических клеток в норме при ауто- и аллотрансплантации позволило установить нам динамику трансформации В-лимфоцитов в плазматические клетки. Причем обнаружена идентичность этого процесса трансформации в тимусе и лимфатическом узле.

Происхождение плазматических клеток окончатель-



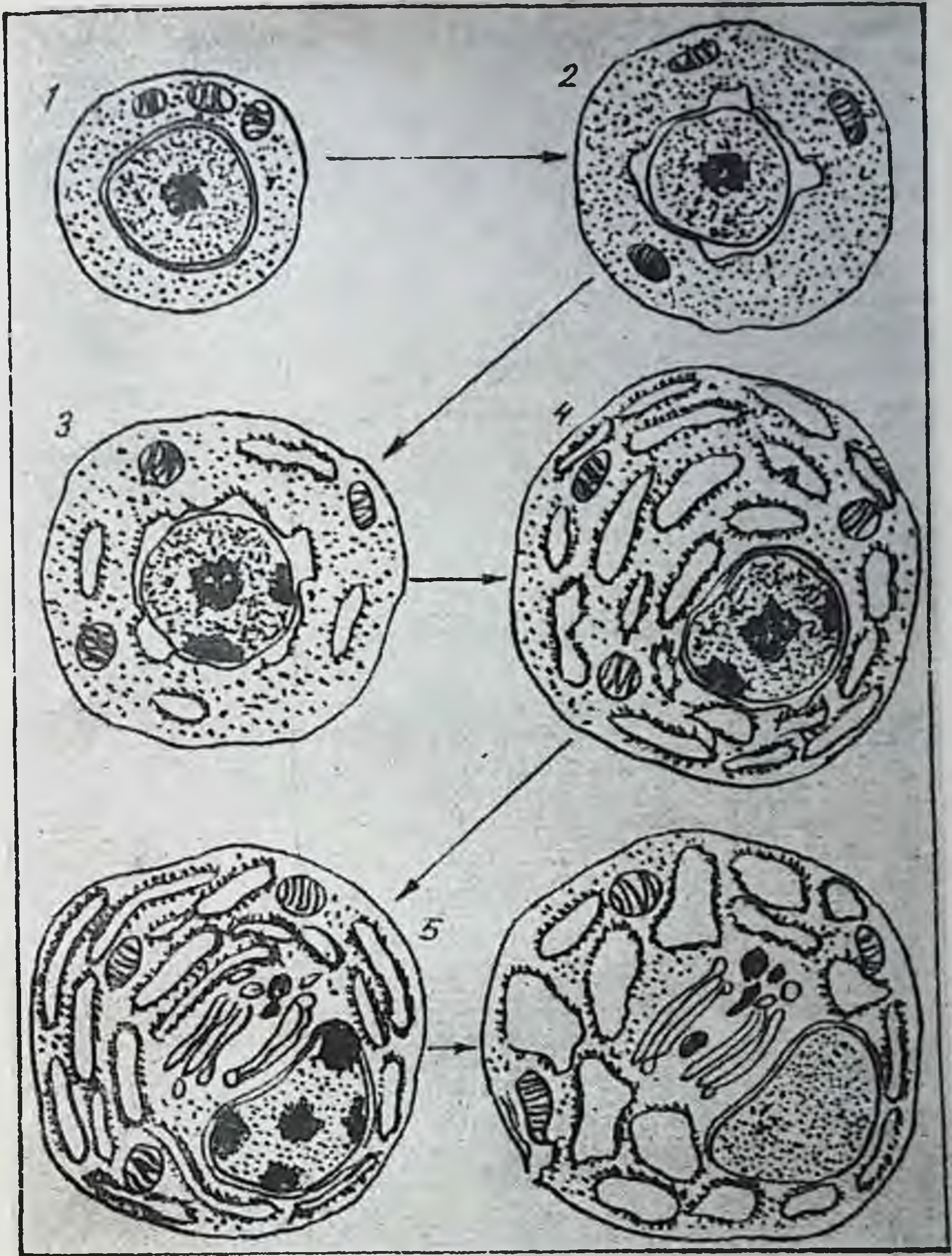


Рис. 27. Схема трансформации В-лимфоцита в плазматическую клетку.



но не выяснено. Существует мнение о происхождении их из самостоятельного предшественника, минуя бласт-форму. Считают также, что предшественники клеток, продуцирующих иммуноглобулины, могут быть также лимфоциты тимуса, которые дифференцируются не только в сенсibilизированные лимфоциты, участвующие в реакциях клеточного иммунитета (Betz, 1973).

Наши данные свидетельствуют, что В-лимфоцит является тем клеточным элементом иммунокомпетентной ткани, который при антигенном раздражении трансформируется в клетки, продуцирующие антитела.

Д. Носсаль (1966), изучая процесс синтеза антител, выделил 5 стадий развития плазматической клетки, способной к продукции белков. Схема строения плазмocyта, отображающая эту стадийность, весьма сходна с данными наших электронномикроскопических исследований. С другой стороны, наши данные показали, что под влиянием трансплантационных антигенов ретикулярные клетки также подвергаются трансплантации в плазматические, что подтверждает данные И. Барта (1976).

Изучение с помощью электронного микроскопа В-лимфоцитов в норме, а также в различные сроки при ауто- и аллотрансплантации позволило выявить среди них несколько типов (рис. 27): 1-й тип — это типичный В-лимфоцит, описанный выше. Ко 2-му типу мы отнесли клетки, объем цитоплазмы которых увеличен сравнительно с В-лимфоцитами. Ядро также гипертрофировано, не отличаясь по своей ультраструктуре от типичного В-лимфоцита. На фоне равномерно распределенного хроматина выделяется округлое ядрышко. Цитоплазма обогащена рибосомами и полисомами, зернистая цитоплазматическая сеть в виде мелких единичных цистерн. Более выраженным становится очаговое расширение геринуклеарного пространства. Комплекс Гольджи развит умеренно. Митохондрии немногочисленны и располагаются около ядра. Матрикс их с очаговым просветлением, выраженность крист различна. 3-й тип клеток характеризуется светлыми ядрами с равномерным распределением хроматина. Под ядерной оболочкой появляются 1—2 очаговых осмиофильных скопления хроматина. Ядрышко располагается эксцентрично. Наружная ядерная мембрана уже на всем протяжении оболочки ядра формирует многочисленные выпячивания, что приводит к образованию округлых полостей, к наружной мембране которых прикреплены рибосомы. В осмиофобной ци-



топлазме определяются цистерны зернистой эндоплазматической сети округлой формы, с небольшим количеством прикрепленных рибосом. Эти мембранные профили эргастоплазмы располагаются в 1—2 ряда в виде кольца вокруг ядра, тесно примыкая местами к расширенным участкам перинуклеарного пространства. Митохондрии единичны, со светлым матриксом. Комплекс Гольджи определяется в виде мелких вакуолей и отдельных трубочек. Клетки 4-го типа по электронной плотности, правильному очертанию ядра и по очаговому расширению перинуклеарного пространства аналогичны клеткам 3-го типа. Объем цитоплазмы резко увеличен, вся цитоплазма занята множеством пузырьков округлой и овальной формы зернистой эндоплазматической сети. Прослеживается их связь с расширенными участками перинуклеарного пространства. В цитоплазме определяется большое количество прикрепленных и свободных рибосом. Комплекс Гольджи увеличивается в объеме. Митохондрии локализируются в петлях зернистой эндоплазматической сети, имеют округлую форму. Плотность матрикса и состояние крист variabelно.

В клетках 5-го типа цитоплазма по объему превалирует над ядром, располагающимся эксцентрично. Ядро неправильно округлой формы, карногранулы равномерно распределяются по карноплазме, формируя лишь 1—2 мелких осмиофильных скопления. Эргастоплазма представлена в виде сети канальцев, к наружной мембране которых прикреплено большое количество рибосом. Митохондрии округлой и удлинённой формы. Матрикс их светлый. Комплекс Гольджи сравнительно с описанными выше типами клеток более мощно развит и располагается около ядра. В вакуолярном компоненте комплекса Гольджи обнаруживаются осмиофильные включения округлой формы.

Таким образом, выделение нами паракортикальной и мозговой зон лимфатического узла для отдельного изучения ультраструктуры составляющих их клеточных элементов у интактных животных, а также в динамике развития трансплантационного иммунитета позволило нам выделить субмикроскопические различия между Т- и В-лимфоцитами, а также перестройку их ультраструктуры в процессе развития иммунной реакции, обусловленной аллогенной пересадкой кожи.



### ГОССИПОЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ИММУНОДЕПРЕССОРЫ

Успешное развитие трансплантации тесно связано с решением такой сложной задачи, как преодоление тканевой несовместимости. В настоящее время существуют различные методы подавления функциональной активности иммунокомпетентной лимфоидной системы: биологические, физические, химические (Р. В. Петров, И. В. Маньков, 1971; Г. М. Соловьев, 1973; У. А. Арипов, 1977, и др.).

В последнее время в клинической и экспериментальной трансплантологии широко применяются антилимфоцитарные сыворотки, а также химические иммунодепрессоры: стероиды, антиметаболиты пуриновых и пиримидиновых оснований, алкилирующие соединения, антибиотики. Этим объясняется большое число исследований, посвященных результатам иммунодепрессивной терапии, а также осложнениям, возникающим при этом.

Вместе с тем механизм действия этих веществ на лимфоидную ткань изучен в недостаточной степени (В. А. Бабичев с соавт., 1974). Так, известно, что при применении 6-меркаптопурина, циклофосфамида и антибластомных препаратов, азатиоприна в эксперименте наблюдается ингибция продукции иммунокомпетентных клеток (Н. В. Иевенко, 1973; Н. Е. Гладкова, 1974; Р. Я. Войлокова, 1974; Г. Е. Аронов, Э. М. Оленюк, 1975; Э. Г. Исаева, 1975). Введение в качестве иммунодепрессора метатрексата обуславливает атрофию лимфоидных фолликулов (Т. Н. Михайлова с соавт., 1973), в то время как балидомид подавляет иммунологическую реакцию в регионарных лимфоузлах за счет угнетения иммунобластической реакции.



По данным Н. И. Белянчиковой (1968), Н. И. Белянчиковой и А. И. Павлоцкого (1968), Т. Н. Михайловой с соавторами (1972), 5-фторурацил приводит к исчезновению из кровотока нейтрофилов, уменьшает число бластов и плазматических клеток в лимфатических узлах.

Под воздействием кортикостероидов в лимфоузлах и тимусе наблюдаются выраженные ультраструктурные изменения в малых лимфоцитах и плазматических клетках (К. П. Зак, М. Л. Винницкая, 1973 а, б; 1975; К. П. Зак, 1975; Cowan, Sorenson, 1964; Lindin, Schelin, 1966; Dustmann, Stolpmann, 1968; Puschin, Marken, 1971).

Установлено также, что даже при однократном введении кортикостероидов наблюдаются изменения в субмикроскопической организации хроматина, а при многократном введении гидрокортизона кроликам в лимфатических узлах уменьшается число малых и отчасти средних форм лимфоцитов при относительном увеличении числа ретикулярных и плазматических клеток (К. П. Зак, М. Л. Винницкая, 1975). При этом авторы отмечают появление ядерных карманов в средних лимфоцитах при отсутствии каких-либо ультраструктурных изменений в оставшихся малых лимфоцитах. Наибольшим субмикроскопическим изменениям подвергаются под воздействием гидрокортизона ретикулярные клетки.

Исследованиями Л. Д. Колесниковой (1967) установлено, что редукция коркового вещества лимфатических узлов при введении большой дозы кортизона происходит не столько вследствие лимфоцитолита, сколько в результате резкого торможения лимфопоэза при продолжающемся удалении лимфоцитов с током лимфы. Отмечается резкое уменьшение числа плазматических клеток, при этом число тучных клеток не меняется.

Установлено также, что введение 5-окситриптофана и пиразолона уменьшает число антителообразующих клеток (Л. В. Девойно, Л. С. Елисеева, 1970; В. К. Демидова, 1973), в то же время барбитураты подавляют пролиферацию ретикулярных и лимфоидных клеток (В. К. Демидова, 1973).

При однократном внутрибрюшинном введении 100 и 200 мг  $Ge^{144}$  в лимфатических узлах в течение первых 7 дней (И. Б. Токин, 1974) наблюдаются исчезновение лимфоцитов из периферической зоны фолликула и активный фагоцитоз погибающих лимфоцитов макрофагами. Уменьшение числа лимфоцитов и макрофагов (соответ-



ственно в 3,8 и 5,6 раза) отмечается также и в тимусе. Все это приводит к опустошению органов и их атрофии. Начиная со второй недели, наблюдается уменьшение количества макрофагов и лимфоцитов, обнаруживается также увеличение числа тучных и плазматических клеток.

Длительное введение антибиотиков в процессе иммунизации животных вызывает подавление пролиферативных реакций и внутриклеточного обмена в лимфондных органах (В. К. Демидова, 1967; З. О. Караев, С. Ю. Гусейнова, Е. С. Карапетова, 1974, и др.). На основании полученных данных, авторы пришли к выводу, что подавление формирования иммуногенеза антибиотиками в значительной степени обусловлено нарушением метаболизма лимфоцитов, угнетением роста и развития плазматических элементов в них.

При введении в качестве супрессора антилимфоцитарных сывороток (Е. М. Киновассер, 1968; Л. Н. Маркарян, Н. Д. Вартазарян, 1970; А. А. Вихман с соавт., 1971; А. Бреваль, 1972; В. Н. Шабалин, Г. Г. Шляпочникова, Л. Д. Серова, 1973; Э. Г. Исаева, Г. Е. Аронов, 1972, 1973; Г. Е. Аронов, Э. М. Оленюк, 1975) в лимфоузлах и селезенке наблюдается исчезновение лимфондных фолликулов, гиперплазия ретикулярных клеток, умеренная макрофагальная реакция. Г. Е. Аронов, И. А. Лаптева (1973) указывают также на стимуляцию пролиферации юных плазматических клеток.

На электронномикроскопическом уровне показано (В. Н. Шабалин, Г. Г. Шляпочникова, Л. Д. Серова, 1973), что в малых концентрациях антилимфоцитарный глобулин оказывает стимулирующий эффект: в цитоплазме малых лимфоцитов определяется увеличение объема зернистой цитоплазматической сети, количества полисом, митохондрий. Отмечается также гипертрофия комплекса Гольджи. При увеличении концентрации антилимфоцитарного глобулина в лимфоцитах появляются признаки дегенерации. Применение 6-меркаптопурина вызывает отчетливое угнетение пролиферации молодых лимфондных клеток в лимфатических узлах и селезенке и не влияет на состав лимфондных популяций в тимусе и костном мозге.

В опытах с подавлением иммунологического ответа циклофосфаном (Б. Г. Аветикян, Т. А. Демченко, 1974) установлено, что указанный иммунодепрессор действует на лимфоциты, угнетая их способность превращаться в



макрофагальные клетки. Возможно, это приводит к снижению активности процесса антителообразования при депрессии циклофосфаном.

Н. П. Буркова (1975) наблюдала гибель лимфоцитов в корковом и мозговом веществе тимуса кроликов при введении пирогенала (полисахарида, выделенного из эндотоксина бактерий). М. Анчева (1972) сообщает об иммунодепрессивном действии онкогенных вирусов.

Вместе с тем следует отметить, что химические иммунодепрессоры, будучи цитостатиками широкого профиля, приводят к поражению быстро пролиферирующих тканей и к таким осложнениям, как угнетение антимикробной защиты, поражение кроветворной системы, желудочно-кишечного тракта, в том числе токсические гепатиты, дистрофические и некротические процессы в паренхиматозных органах (М. В. Биленко, 1966; Aubertu, 1974; Debray, 1974). Все это диктует необходимость изыскания новых препаратов, менее токсичных и вместе с тем обладающих иммунодепрессивными свойствами.

В отделе биоорганической химии АН УзССР (руководитель — акад. А. С. Садыков) на основе госсипола был получен ряд его производных: госсипол-барбитуровая кислота (батриден), ГСК, госсипол-иминоэтилсерно-кислый натрий.

В 1968 г. в лаборатории по преодолению тканевой несовместимости при пересадке органов и тканей (руководитель — акад. У. А. Арипов) и на кафедре патологической анатомии началось экспериментальное изучение госсипола и его производных как веществ, обладающих иммунодепрессивным свойством (У. А. Арипов с соавт., 1969; М. С. Абдуллаходжаева с соавт., 1969; А. И. Исмаилов в соавт., 1971).

Госсипол (2,2-ди-16,7-триокси-3-метил-5-изопропил-8-альдегид-нафтил) впервые выделен из хлопкового масла в 1899 г. Мархлевским и является одним из пигментов хлопчатника. В растении госсипол находится в госсиполовых железках (наряду с другими пигментами — госсипурином, госсифульвином, госсивердурином, госсифиолином) и выявляется во всех органах хлопчатника. Вместе с тем он накапливается главным образом в семенах и корнях хлопчатника (А. И. Исмаилов, А. С. Садыков, З. Шукуров, Л. Биктимиров, 1971).

В течение ряда лет это уникальное соединение изучается учеными-химиками, фармакологами, биологами,



онкологами, вирусологами, патологоанатомами, хирургами, дерматологами как противоопухолевое средство (Е. М. Вермель, Д. Б. Корман, 1971; И. Н. Димант с соавт., 1971, и др.), как противовирусное средство (С. А. Вичканова с соавт., 1971; 1974 а, б; Ш. Х. Ходжаев, М. А. Ходжаева, 1971, и др.).

Было проведено также клиническое изучение эффективности госсипола при некоторых дерматозах (Ю. К. Скрипкин с соавт., 1971; Б. А. Беренбейн, Е. Вербенко, А. М. Лалаев, 1971).

Изучение фармакологии и токсикологии госсипола и его производных (У. А. Арипов с соавт., 1971; 1974; М. С. Абдуллаходжаева с соавт., 1971; И. К. Камбаров с соавт., 1971; У. Б. Закиров с соавт., 1974) позволило установить малую токсичность этих препаратов, особенно производных госсипола.

Так,  $LD_{50}$  госсипола для мышей составляет 2620 мг/кг, а при введении батридена и мегосина даже в дозе 3000 мг/кг веса как при внутрижелудочном, так и при подкожном введении не наблюдалось гибели животных.

Исследования фармакологов показали, что мегосин (У. Б. Закиров с соавт., 1974), являясь малотоксичным препаратом, вызывает кратковременное снижение артериального давления, обладает периферическим аденолитическим и противогистаминным свойством. Даже в дозе 2500 мг/кг мегосин не оказывает отрицательного влияния на сердечную и дыхательную деятельность, несколько подавляя однако биоэлектрическую активность коры головного мозга. Как показали морфологические исследования М. С. Абдуллаходжаевой с соавторами (1974), снижение артериального давления у животных при введении мегосина обусловлено резким расширением кровеносных сосудов.

Малая токсичность препарата доказана также при морфологическом исследовании внутренних органов животных, получавших различные дозы госсипола и его производных. Так, установлено, что при введении малых доз госсипола (120—50 мг/кг веса) белым мышам линии Balb/c наблюдаются дистония внутриорганных сосудов и зернистая дистрофия паренхиматозных органов. При токсической дозировке выявляются некротические и некробиотические изменения (Е. А. Пригожин, М. С. Абдуллаходжаева, В. А. Павлова, 1971). При введении батридена и мегосина дисциркуляторно-дистрофические



изменения во внутренних органах выражены в значительно меньшей степени, чем в опытах с госсиполом и госсипол-серноокислым калием (Е. А. Пригожин с соавт., 1971; М. С. Абдуллаходжаева с соавт., 1974).

Изучение влияния батридена на кроветворение (Т. М. Алиева, М. Д. Уразметова, Д. Л. Арустамов, Н. Д. Давранова, 1971) показало, что госсипол-барбитуровая кислота в дозе 500 мг/кг веса, обладая выраженным иммунодепрессивным действием, не оказывает угнетающего действия на эритро- и лейкопоз. При изучении влияния батридена на фагоцитарную реакцию организма, как одного из физиологических факторов иммунитета, было обнаружено (М. Д. Уразметова, 1974), что в терапевтических дозах (100 мг/кг) этот препарат угнетает фагоцитарную реакцию.

При введении этого препарата наблюдается пролонгация жизни кожного лоскута с  $10,4 \pm 0,8$  дня в контроле до  $45,4 \pm 3,8$  дня в опыте (в дозе 500 мг/кг), резкое угнетение антителообразующих клеток в селезенке, а также способность препарата подавлять не только индуктивную фазу иммунитета, но и продуктивную (У. А. Арипов с соавт., 1971). Установлена также способность батридена (в дозе 100 мг/кг) пролонгировать функцию почечных аллотрансплантатов у собак: средний срок жизни животных 23,6 дня против 7,3 в контроле (У. А. Арипов, Ш. И. Каримов, Д. Л. Арустамов, Д. С. Ярмухамедова, В. С. Попова, 1971), причем аллотрансплантированная почка при иммунодепрессивной терапии этим препаратом способна поддерживать обмен натрия и калия, близкий к норме (С. Н. Альбекова с соавт., 1971).

При изучении морфологии кожного трансплантата структурные изменения, характерные для криза отторжения, наблюдаются при введении батридена позже сравнительно с контролем (М. Д. Уразметова, 1972). Срок выживания подопытных животных увеличивается в среднем до  $24,6 \pm 1,6$  дня против  $5,7 \pm 0,5$  дня при пересадке легкого в условиях перорального введения батридена в дозе 150 мг/кг. Бронхоспирометрические, рентгенорадиологические исследования указывали на удовлетворительное функционирование легочного трансплантата (И. Х. Хашимов, 1977). Причем комбинированное применение ослиного антилимфоцитарного глобулина (ОАЛГ) и батридена еще более пролонгирует жизнь собак с аллотрансплантированными легкими (до  $29,1 \pm 3,2$  дня).



Тщательные функциональные исследования состояния миокарда у собак, получавших длительное время батриден в дозе 100 мг/кг (М. Н. Картавцева, Е. А. Пригожин, 1974; И. Х. Хашимов, М. Н. Картавцева и др., 1974; М. Н. Картавцева, С. А. Гамиянц, 1975), показали, что лишь через 3 месяца наблюдается небольшое падение вольтажа зубцов ЭКГ, учащение ритма, а гистологически отмечается мутное набухание мышечных волокон, расширение сосудов миокарда.

При изучении состояния слизистой желудка у животных, получавших в течение 3 месяцев 100, 250 и 500 мг/кг батридена на хлопковом масле, не обнаружено каких-либо структурных изменений в слизистой оболочке, в то время как длительное введение хлопкового масла приводило к развитию поверхностного гастрита (Н. Н. Мурадов, Г. А. Полякова, 1974; Н. Н. Мурадов, 1978). В печени при длительном введении батридена отмечаются изменения типа паренхиматозной дистрофии обратимого характера (Н. Н. Мурадов, 1978).

Морфологическое исследование иммунокомпетентной ткани при аллогенной трансплантации кожи на фоне введения батридена подтвердило иммунодепрессивные свойства его. Установлено, что препарат подавляет митотическую активность и угнетает специфическую клеточную реакцию тимусзависимой паракортикальной зоны; в меньшей степени подавляется плазмоцитарная реакция в мягкотных шнурах (М. С. Абдуллаходжаева, Н. В. Елецкая, 1970; Н. В. Елецкая, 1974).

При изучении механизма действия батридена как иммунодепрессора (У. А. Арипов с соавт., 1974, 1976) было установлено, что препарат обладает лимфотоксической эффективностью, в значительной степени ингибирует миграцию стволовых клеток и после трансплантации нарушает кооперативное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов в ответ на гетерологичные эритроциты.

Новое водорастворимое производное госсипола — госсипол-иминоэтилсерноокислый натрий (мегосин) активно подавляет антителообразование (Р. И. Каримова с соавт., 1974; А. Д. Сахибов, 1974), удлиняет сроки жизни кожных аллотрансплантатов у мышей (при подкожном введении в дозе 100 мг/кг —  $51,8 \pm 3$  дня). Показано также, что при внутрибрюшинном и внутривенном введении мегосина иммунодепрессивный эффект более выражен, чем при внутрижелудочном введении его в той же дозе (У. А. Арипов, 1974 а, б).



Опыты с аллотрансплантацией почек у собак показали, что мегосин в дозе 20 мг/кг способен пролонгировать жизнеспособность почечного аллотрансплантата в среднем до 27 дней против 7,3 в контроле (А. Н. Колбасин с соавт., 1975). Препарат в терапевтической дозе (100 мг/кг) оказывает незначительное митостатическое действие, обладает избирательным лимфотропным действием, угнетает кооперацию клеток в опыте на 56% и не влияет на миграционную способность стволовых клеток (У. А. Арипов с соавт., 1974; У. А. Арипов, 1977).

В настоящее время установлено, что феномен розеткообразования обусловлен лимфоцитами — носителями специфических поверхностных рецепторов, способных фиксировать корпускулярные антигены. Изучение влияния мегосина на состояние розеткообразующих клеток (РОК) показало, что этот препарат так же, как и известный иммунодепрессор — преднизолон, способен подавлять функциональную способность розеткообразующих лимфоидных клеток (М. Д. Уразметова, Т. У. Арипов, 1975).

При изучении влияния мегосина на клеточный фагоцитоз и гуморальные (комплемент) механизмы естественной защиты организма обнаружено, что в дозе 20 мг/кг веса препарат оказывает некоторое угнетающее действие на фагоцитоз, причем это действие компенсируется за счет повышения активности фагоцитирующих нейтрофилов (Д. Л. Арустамов с соавт., 1974). Вместе с тем мегосин несколько снижает уровень комплемента в крови у подопытных животных и не вызывает нарушений функций печени и почек.

А. Д. Сахибов с соавторами (1974) в результате биохимических исследований отмечают, что мегосин, как и имуран, повреждает полисомный аппарат иммунокомпетентных клеток, снижая активность полисом на 49% (имуран на 45%). В дозе 200 мг/кг мегосин снижает количество антителообразующих клеток на 85%, из чего можно предположить, что препарат, по-видимому, может повреждать не только новые полисомы, но уже функционирующие молекулы м-РНК, а возможно и рибосомы. При электронномикроскопическом исследовании (Б. А. Шукуров, 1974) выявлено, что в лимфоцитах селезенки мышей, длительно получавших мегосин, наблюдается уменьшение объема рибосомо-полисомного аппарата, что подтверждает повреждающий эффект препарата на полисомы.



При длительном введении мегосина интактным животным (Б. А. Шукуров, 1974) обнаружены выраженные структурные изменения в лимфатических узлах: атрофия фолликулов, гипоплазия паракортикальной зоны, уменьшение объема мякотных шнуров, числа иммунобластов. Вместе с тем число ретикулярных и тучных клеток увеличивается.

Таким образом, приведенные иммунологические и биохимические данные свидетельствуют, что новые производные госсипола батриден и мегосин обладают иммунодепрессивным действием.

Для морфологического подтверждения иммунодепрессивных свойств этих двух препаратов и проведено настоящее исследование.



**ВЛИЯНИЕ АЗАТИОПРИНА  
И БАТРИДЕНА НА СТРУКТУРУ  
ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ  
В УСЛОВИЯХ  
АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
КОЖНОГО ЛОСКУТА**

При исследовании свойств и механизма действия химиопрепаратов иммунодепрессивного плана используются самые разнообразные методы, в том числе морфологические.

Одним из показателей эффективности исследуемого препарата может служить его влияние на различные стороны трансплантационного иммунитета. Последний, как известно, проявляется рядом морфологических феноменов, развивающихся в иммунокомпетентной системе организма. Не менее важным критерием активности препарата является состояние и сроки жизни трансплантата.

В настоящей главе приводятся результаты сравнительного изучения влияния отечественного азатиоприна и нового полусинтетического препарата батридена на структуру лимфоидной ткани.

Под опытом находились две группы инбредных мышей-самцов линии Balb/c и C57BL, отличающихся по сильному локусу гистонесовместимости H-2.

Пересадку аллокожи проводили по методике, описанной выше (глава III). Животным I группы вводили перорально азатиоприн в терапевтической дозе (30 мг/кг веса животного), начиная от 2 дней до пересадки и далее через сутки в течение всего эксперимента. Животные II группы получали батриден в виде масляной эмульсии в дозе 500 мг/кг. Препарат вводили внутрижелудочно с помощью металлического зонда по той же схеме, что и азатиоприн.

Животных I группы забивали на 2, 7, 10, 14 и 21-й дни соответственно пролонгации жизни кожного лоску-



га. Во II группе материал для исследования брали на 2, 7, 10, 14, 21, 35 и 60-й дни от начала опытов.

Сразу после забоя мышей извлекали селезенку, зобную железу, мезентериальные и оксиллярные лимфатические узлы; после взвешивания на торзионных весах кусочки фиксировали в жидкости Карнуа, 80% охлажденном спирте и 2%  $\text{OsO}_4$ .

Использованы гистохимические, гистологические и морфометрические методы: окраска гематоксилин-эозином, методы Браше, Фельгена, Мак-Мануса, Гомори. Для оценки реактивных изменений в различных структурных компонентах лимфатических узлов производили подсчет различных клеточных элементов на гистологических срезах (подсчитывали число митозов в герминативных центрах, число иммунобластов в паракортикальной зоне и количество юных и зрелых плазматических клеток в мякотных шнурах). В каждой из указанных зон лимфатического узла исследовали не менее 30 полей зрения при увеличении  $90\times 10$ .

Все количественные данные подвергнуты статистической обработке по методу Фишера—Стьюдента. Для электронной микроскопии материал фиксировали и обрабатывали по методу Palade (1952).

При введении животным с аллотрансплантатом кожи азатиоприна в дозе 30 мг/кг веса в лимфоидной ткани реципиента уже на 2—7-й дни наблюдаются отклонения в развитии и течении трансплантационной реакции. Через 2—7 дней после пересадки в регионарных лимфатических узлах при сравнении с опытами без иммунодепрессии наиболее заметные сдвиги наблюдаются в мякотных шнурах и в лимфатических фолликулах.

Так, отмечается относительная гипоплазия последних. Фолликулы обнаруживаются в обычной зоне своей локализации под капсулой, по периферии лимфатического узла. Герминативные центры вторичных фолликулов меньших размеров и характеризуются снижением митотической активности. Количество митозов составляет  $2,87 \pm 0,21$  (при  $4,46 \pm 0,39$  в опытах с аллотрансплантацией без применения азатиоприна). В мозговом слое синусы расширены, лимфоциты в них в умеренном количестве (рис. 28).

Параллельно с описанными выше изменениями происходит уменьшение плазматизации мякотных шнуров. При этом снижается количество зрелых, и особенно юных плазмоцитов ( $7,7 \pm 0,39$  и  $0,85 \pm 0,15$  соответствен-



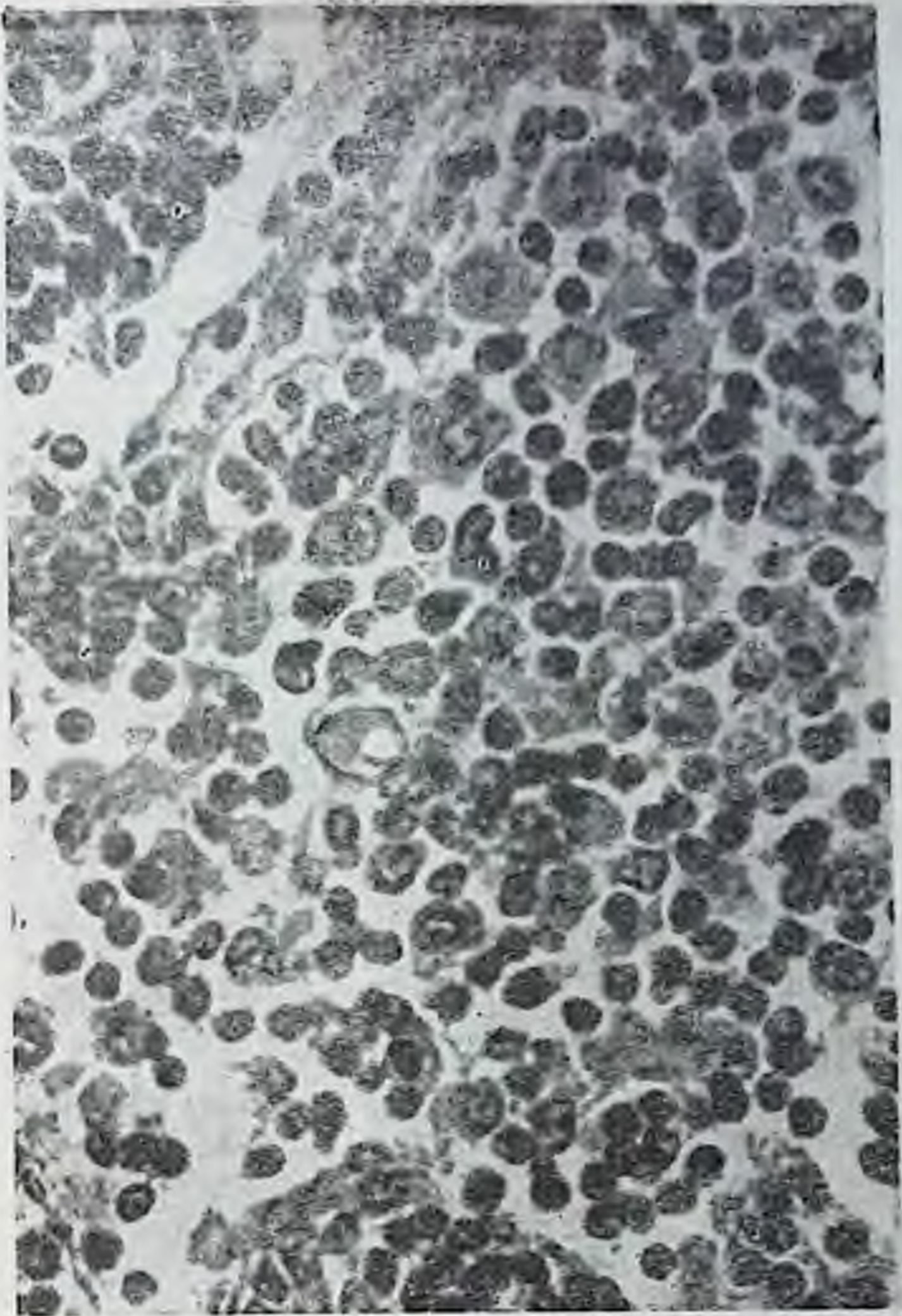


Рис. 28. Лимфоцитоз в синусах лимфатического узла на 7-й день иммунодепрессии азатиоприном. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400.

но, но  $13,73 \pm 0,46$  и  $3,05 \pm 0,12$  — при аллопересадке без иммунодепрессии).

В меньшей степени изменения касаются тимусзависимой паракортикальной зоны. Однако и здесь отмечается ослабление специфической иммунобластической реакции. Число иммунобластов составляет  $3,26 \pm 0,35$ , а в



Таблица 3

## Динамика изменений количества иммунобластов в паракортикальной зоне лимфатических узлов

Условия эксперимента	Всего исследованных	Срок исследования в днях и количество иммунобластов ( $M \pm m$ )						P
		2-й	7-й	10-й	14-й	21-й	35-й	
Интактные мыши (контроль)	17	—	—	—	$1,2 \pm 0,14$	—	—	$< 0,001$
Аутотрансплантация кожи	20	$2,06 \pm 0,13$	$1,85 \pm 0,09$	—	$2,13 \pm 0,17$	$1,45 \pm 0,13$	—	—
Аллотрансплантация кожи без иммунодепрессии	26	—	$4,2 \pm 0,22$	$3,7 \pm 0,21$	$2,98 \pm 0,14$	$2,72 \pm 0,27$	—	$< 0,001$
Аллотрансплантация кожи с введением азатиоприна в дозе 30 мг/кг	19	—	$3,26 \pm 0,35$	$3,7 \pm 0,4$	$3,23 \pm 0,48$	$2,2 \pm 0,21$	—	$< 0,05$
Аллотрансплантация кожи с введением батридена в дозе 50 мг/кг	33	—	$1,64 \pm 0,16$	—	$1,95 \pm 0,21$	$1,58 \pm 0,1$	$1,26 \pm 0,14$	$1,43 \pm 0,1$ $< 0,001$



опытах с пересалкой без иммунодепрессии  $1,2 \pm 0,2$  (табл. 3).

На субмикроскопическом уровне иммунобласты характеризуются уменьшением числа рибосом и полисом в цитоплазме, ядрышко увеличивается в объеме, доходя на одном из своих полюсов до ядерной оболочки. Клетки паракортикальной зоны располагаются плотно, в лимфоцитах сравнительно с аллотрансплантацией уменьшен объем аппарата белкового синтеза.

Эти процессы сопровождаются уменьшением содержания РНК, особенно заметным в ретикулярных клетках и иммунобластах герминативных центров. Менее выражены изменения содержания РНК и гликогена в плазматических клетках. Активность щелочной фосфатазы выявляется в большинстве клеток мягкотных шнуров. Заметных колебаний в распределении ферментативной активности не наблюдается. По-прежнему наиболее высокая активность щелочной фосфатазы определяется в эндотелии артерий и капилляров.

Необходимо отметить, что в единичных случаях изменения носили гиперпластический характер с выраженной плазматизацией мягкотных шнуров. Мозговые синусы неравномерно расширены, береговые клетки, выстилающие их, набухают и пролиферируют. Макрофагальная реакция выражена неодинаково и в разных случаях варьирует от умеренной до значительной. Макрофаги содержат довольно много гликогена. Содержание РНК в цитоплазме макрофагов колеблется в зависимости от их функционального состояния: фагоцитирующие бедны РНК, неактивные отличаются довольно высоким ее содержанием. В фагоцитирующих макрофагах объем зернистой цитоплазматической сети уменьшен так же, как и число свободных рибосом.

В селезенке спустя 3—7 дней после операции на фоне введения азатиоприна обнаруживается уменьшение, а в отдельных случаях полное исчезновение плазмоцитарной реакции в красной пульпе. В клеточных элементах селезенки содержание РНК и гликогена снижено, особенно в ретикулярных и мегакариоцитоподобных клетках. Последние встречаются гораздо реже. Содержание гликогена уменьшается и в ретикулярных клетках, расположенных по периферии фолликулов. Объем последних уменьшен.

Морфологическая картина тимуса через 7 дней от начала опыта почти не отличается от таковой в контро-



Таблица 4

Динамика изменений количества плазматических клеток в мякотных шнурах лимфатических узлов

Условия эксперимента	Всего исследованных	Срок исследования в днях и количество плазматических клеток ( $M \pm m$ )						P
		2-й	10-й	14-й	21-й	35-й	60-й	
Интактные мыши (контроль)	17	—	—	—	$6,54 \pm 0,40$ $9,65 \pm 0,03$	—	—	—
Аутотрансплантация кожи	20	$7,0 \pm 0,37$ $0,55 \pm 0,05$	—	$6,7 \pm 0,31$ $0,64 \pm 0,05$	$6,66 \pm 0,36$ $0,63 \pm 0,08$	—	—	—
Аллотрансплантация кожи без иммунодепрессии	26	$13,73 \pm 0,46$ $3,05 \pm 0,12$	$14,65 \pm 0,45$ $3,11 \pm 0,15$	$12,67 \pm 0,40$ $2,23 \pm 0,14$	$10,86 \pm 0,39$ $1,33 \pm 0,12$	—	—	$<0,001$
Аллотрансплантация кожи с введением азатиоприна (30 мг/кг)	19	$7,7 \pm 0,39$ $0,85 \pm 0,15$	$7,9 \pm 0,41$ $1,13 \pm 0,1$	$8,2 \pm 0,4$ $1,37 \pm 0,08$	$6,6 \pm 0,4$ $0,75 \pm 0,15$	—	—	$<0,001$
Аллотрансплантация кожи с введением батридена (500 мг/кг)	33	$8,73 \pm 0,46$ $1,6 \pm 0,1$	—	$7,14 \pm 0,48$ $1,1 \pm 0,1$	$7,77 \pm 0,41$ $1,43 \pm 0,11$	$7,26 \pm 0,36$ $0,74 \pm 0,05$	$6,51 \pm 0,31$ $0,72 \pm 0,07$	$<0,001$

Примечание: в числителе—зрелые плазматические клетки, в знаменателе—юные плазматические клетки.



ле. Граница между корковым и мозговым веществом тимуса хорошо различима. Кора инфильтрирована тимоцитами, среди которых много митотически делящихся. Иммунобласты, располагающиеся в субкапсулярной зоне, и единичные плазмоциты, лежащие периваскулярно, характеризуются высоким содержанием РНК. В субкапсулярной зоне обнаруживаются группы из ШИК-положительных клеток. Высокая ферментативная активность выявляется в тимоцитах и в эндотелии капилляров. В отдельных случаях отмечается неравномерная толщина коры тимуса.

Спустя 10 дней после аллотрансплантации при применении азатиоприна во всех структурных компонентах лимфатического узла развиваются реактивные изменения. Однако выражены они в разной степени и отличаются по характеру. Так, число митотически делящихся клеток в герминативных центрах почти не отличается от контрольного ( $2,43 \pm 0,22$  и  $2,55 \pm 0,36$  соответственно), тогда как в мякотных шнурах развивается умеренная плазматизация. При этом имеет место более выраженное увеличение юных плазмоцитов (табл. 4).

В зародышевых центрах появляется много иммунобластов с высоким содержанием РНК. Особенно богаты РНК их гипертрофированные ядрышки. Увеличивается содержание РНК в ретикулярных клетках. В тимусзависимой паракортикальной зоне развивается иммунобластическая реакция, мало чем отличающаяся от опытов с аллогенной пересадкой без иммунодепрессии. Однако следует отметить, что число их достигает максимума, зарегистрированного при чистой пересадке. В мозговых синусах наблюдается умеренная макрофагальная реакция. На субмикроскопическом уровне выражены явления плазматоза в клетках лимфоидного ряда. В них увеличивается также электронная плотность ядра и цитоплазмы.

В селезенке через 10 дней после пересадки на фоне введения препарата гипопластические процессы смещаются гиперпластическими. Лимфатические фолликулы гипертрофированы, имеют уродливые очертания, нередко сливаются друг с другом. В них обнаруживается усиленное бластообразование и резко выраженные альтеративные изменения клеток.

Явления раздражения красной пульпы в единичных случаях не отмечаются. В большинстве опытов они характеризуются пролиферацией и накоплением в красной



пульне ретикулярных клеток, плазмочитов и клеток типа мегакариоцитов. Все эти элементы отличаются чрезвычайно высоким содержанием РНК. Гигантские клетки селезенки обогащаются гликогеном.

Изменения в распределении активности щелочной фосфатазы обнаруживаются в лимфатических фолликулах, где она снижается в зонах бластообразования. Высокая активность фермента определяется в малых лимфоцитах.

Через 10 дней от начала опыта в тимусе также обнаруживаются изменения, характеризующиеся утолщением коркового вещества. В ряде случаев граница между мозговым веществом и корой тимуса нечеткая. Иммунобласты субкапсулярной области располагаются в несколько рядов, проникая в глубь коры, они богаты РНК, но отличаются низкой фосфатазной активностью. Не у всех опытных животных изменения аналогичны описанному выше. В единственном случае была обнаружена умеренная атрофия долек тимуса и истончение коркового вещества.

Спустя 14 дней после аллотрансплантации на фоне депрессии азатиоприном в лимфатических узлах наблюдается некоторое ослабление специфической клеточной реакции, уменьшается количество иммунобластов в паракортикальной зоне. Напротив, плазматизация в мягкотных шнурах становится максимально выраженной по сравнению с опытами более ранних сроков (7 и 10 дней). Однако плазматических клеток все же меньше, чем в опытах без иммунодепрессии, составляя соответственно зрелых и юных:  $8,2 \pm 0,4$  и  $1,37 \pm 0,08$  при  $12,67 \pm 0,4$  и  $2,23 \pm 0,14$  — без введения азатиоприна (см. табл. 4).

Параллельно с пролиферацией плазмочитов в мягкотных шнурах обнаруживаются альтеративные изменения клеток. Явления клеточного распада выражены даже более резко, чем в опытах без иммунодепрессии. Столь же заметно усиливается распад клеток в корковом веществе. Одновременно с плазмочитарной реакцией отмечается гиперплазия фолликулов. В герминативных центрах происходит активация митозов, хотя степень митотической активности ниже, чем в опыте того же срока с аллопересадкой, но без иммунодепрессии. Количество митозов составляет  $3,2 \pm 0,26$  при аллотрансплантации с введением азатиоприна и  $4,46 \pm 0,3$  — без его введения (см. табл. 2). В мозговых синусах наблюдается проли-



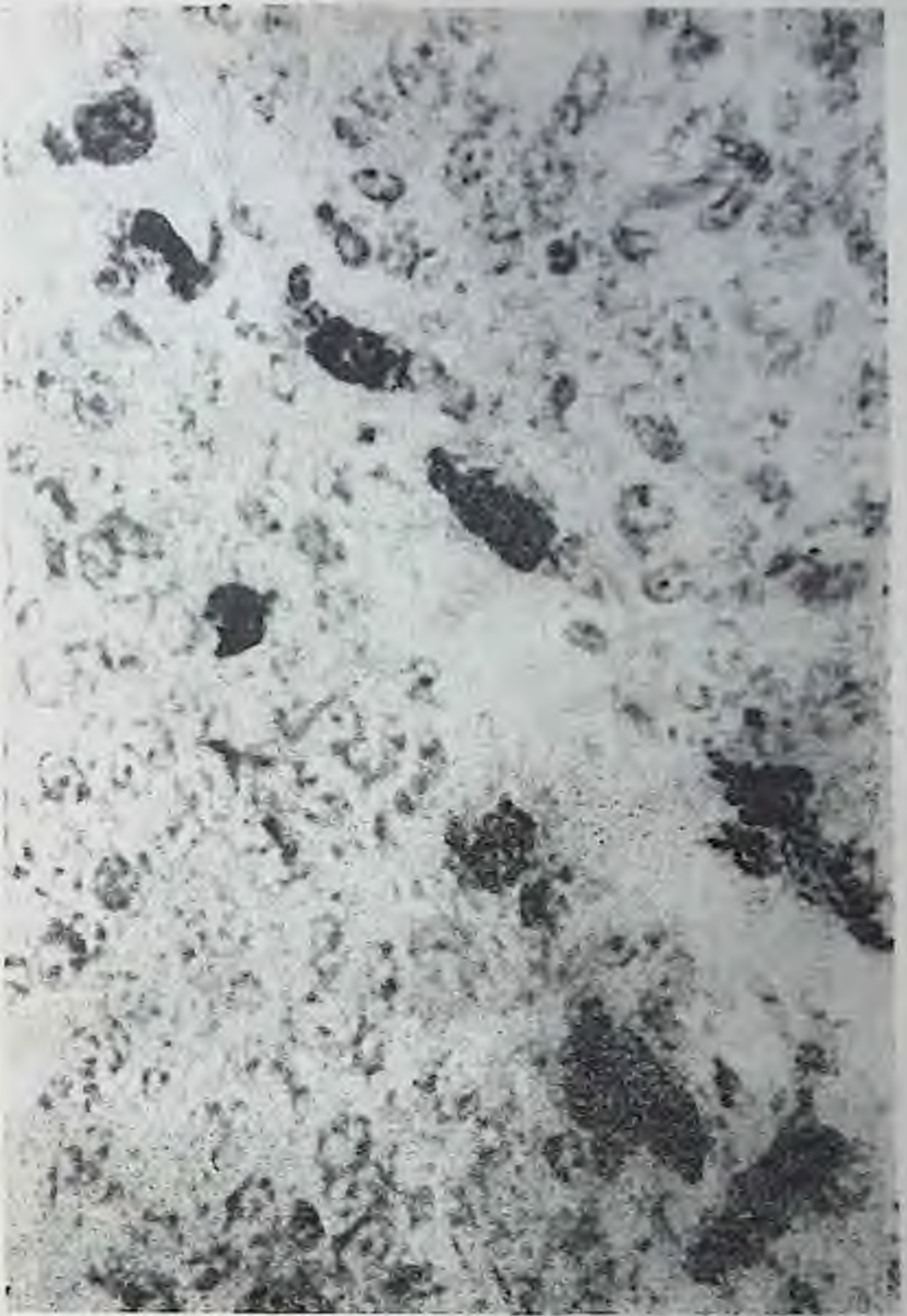


Рис. 29. Накопление тучных клеток в тимусе на 14-й день иммуно-  
депрессии азатиоприном. Метод Браше. Ув. 400.



ферация ретикулоэндотелия, макрофагальная реакция, обогащение макрофагов гликогеном.

Характерные изменения в эти сроки развиваются в селезенке. Гиперпластические процессы в белой пульпе стихают, а в остальных случаях не обнаруживаются совсем. Максимально выраженные морфологические сдвиги наблюдаются в красной пульпе. В ней появляются обширные, сливающиеся поля из пролиферирующих ретикулярных клеток и плазмочитов разной степени зрелости, иммунобластов; накапливаются клетки типа мегакариоцитов, характеризующиеся высоким содержанием РНК. Отмечается увеличение содержания гликогена в ретикулярных клетках по периферии фолликулов и в эндотелии сосудов.

Несколько иной характер носят изменения в тимусе, в котором отмечается атрофия долек. На фоне гипоплазии коры в ней обнаруживаются распадающиеся клетки. Клеточные обломки попадают и в мозговом веществе, общие изменения которого менее выражены. Эпителиальные клетки гипертрофируются, определяются крупные тельца Гассала. В рыхлой клетчатке вокруг тимуса, в капсуле и септах, а также на границе коры и мозгового вещества накапливаются крупные тучные клетки. Цитоплазма их предельно нагружена грубыми гранулами РНК (рис. 29).

Через 21 день после пересадки на фоне применения азатиоприна в регионарных лимфатических узлах происходит ослабление реактивных изменений, выраженное более отчетливо, чем в опытах того же срока без введения препарата. В паракортикальной тимусзависимой зоне заметно снижается специфическая клеточная реакция. Так, из табл. 3 видно, что количество иммунобластов хотя и уменьшается по сравнению с 14-дневными опытами ( $2,2 \pm 0,21$  и  $3,23 \pm 0,48$  соответственно), однако остается больше контрольного ( $1,2 \pm 0,14$ ).

Цитоморфологическое исследование мякотных шнуров показало отсутствие в них плазмочитарной реакции. Из табл. 4 видно, что количество зрелых и юных плазмочитов соответственно составляет  $6,6 \pm 0,4$  и  $0,75 \pm 0,15$  при  $6,54 \pm 0,4$  и  $0,65 \pm 0,03$  в контроле. Параллельно отмечается снижение митотической активности в герминативных центрах фолликулов.

Уменьшение содержания РНК в лимфатических узлах и в селезенке совпадает с гипоплазией клеток плазмочитарного ряда в мякотных шнурах и красной пульпе.



Распределение активности щелочной фосфатазы отличается крайней неравномерностью. Наиболее постоянно высокая ферментативная активность определяется в лимфоцитах фолликулов. Лежащие в красной пульпе плазматические клетки отличаются различной степенью активности фермента: от высокой до низкой. Содержание гликогена, особенно в макрофагах, довольно высокое.

В тимусе через 21 день после пересадки с введением азатиоприна характерной особенностью является атрофия долек. Граница между корковым и мозговым веществом стерта.

Введение батридена в зоне 500 мг/кг веса вызывает существенные изменения в лимфоидной ткани, обнаруживаемые на 2—7-й день после пересадки. Эти изменения наиболее отчетливо проявляются в лимфатических узлах, в первую очередь регионарных. В последних отмечается заметная гипоплазия коркового вещества как за счет лимфатических фолликулов, так и благодаря сокращению паракортикальной зоны. В ней значительно снижаются процессы клеточной трансформации по сравнению с опытами без иммунодепрессивной терапии. Результаты цитологического исследования, представленные в табл. 3, свидетельствуют об уменьшении количества иммунобластов ( $1,64 \pm 0,16$  при  $4,2 \pm 0,22$  в опытах без депрессии). Помимо этих изменений, отмечается гипоплазия лимфатических фолликулов. Размеры герминативных центров варьируют от небольших до обширных, однако первые преобладают. По сравнению с опытами без иммунодепрессии в них значительно снижаются пролиферативные процессы.

Число митотически делящихся клеток составляет  $1,64 \pm 0,16$ , а при пересадке —  $4,2 \pm 0,22$ . Изменениям подвергается и плазмоцитарная реакция мягкотных шнуров, интенсивность которой снижается. Это подтверждается цитологическими данными (см. табл. 4). Так, количество зрелых плазмоцитов составляет  $8,73 \pm 0,46$ , юных  $1,6 \pm 0,1$ , а при пересадке без иммунодепрессии (2-я опытная группа) число клеток соответственно равно  $13,73 \pm 0,46$  и  $3,05 \pm 0,12$ .

Несмотря на выраженное снижение процессов трансформации и пролиферации, уменьшение содержания РНК в цитоплазме иммунобластов и плазмоцитов и в ядрышке иммунобластов минимальное. Довольно высокое содержание РНК определяется в цитоплазме ретикулярных клеток кортикального слоя. Ретикулоэндоте-





*Рис. 30.* Снижение активности щелочной фосфатазы в мягкотных шнурах лимфатического узла на 7-й день иммунодепрессии батриденом. Окраска по Гомори. Ув. 200.

лий, выстилающий синусы, отличается умеренным содержанием РНК, которое повышается при освобождении клеток из синцития и превращения их в макрофаги. В последних определяется сравнительно много РНК и гликогена.

Нужно заметить, что макрофагальная реакция в синусах мозгового вещества лимфатических узлов у разных животных хотя и постоянна на протяжении почти всего эксперимента, но отличается разнообразием: от слабой и умеренной до выраженной.



Активность щелочной фосфатазы несколько снижена в мягкотных шнурах (рис. 30). Большинство клеток лимфоидно-плазмоцитарного ряда в них характеризуется невысокой фосфатазной активностью. Высокая активность фермента определяется в лимфоцитах фолликулов.

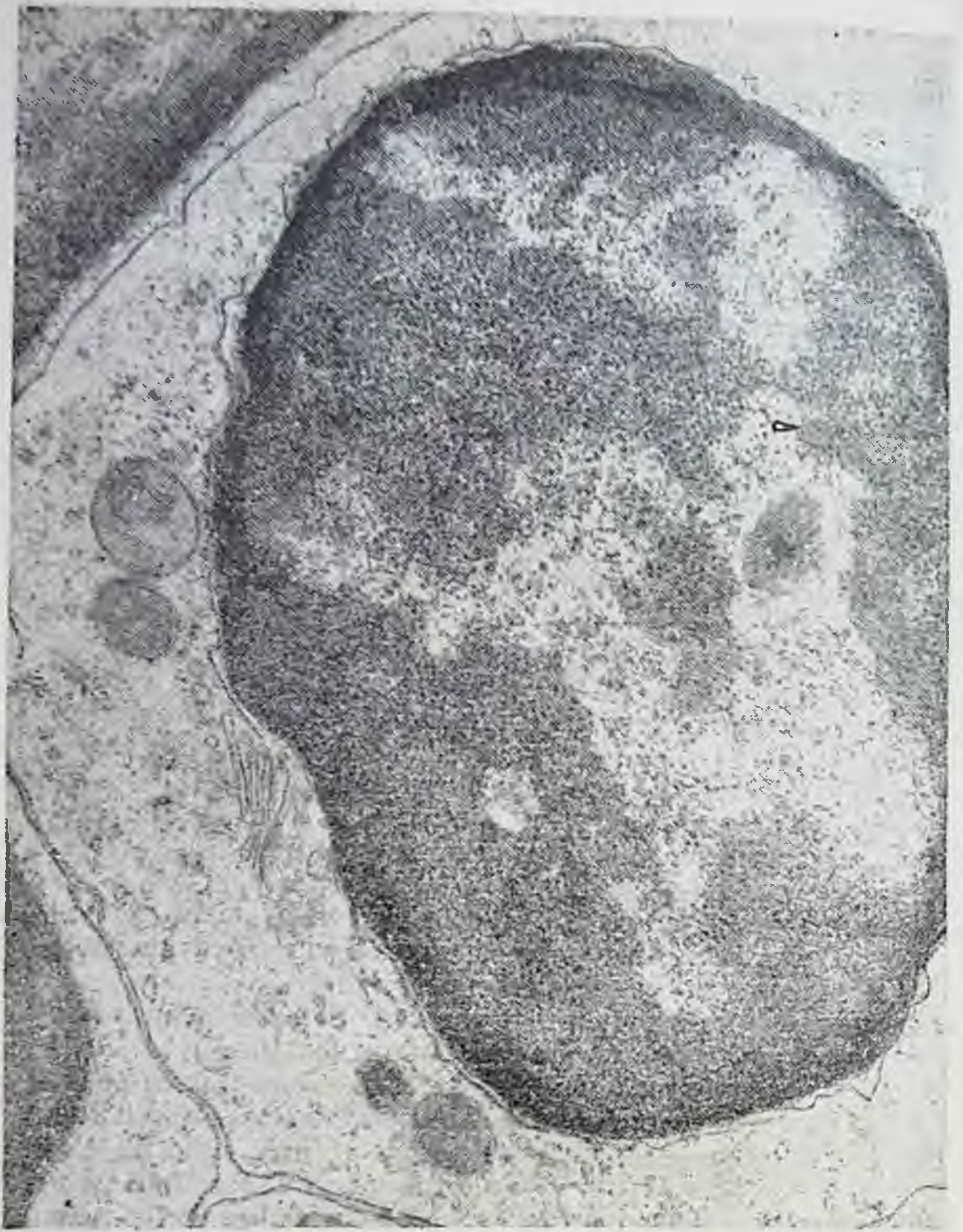
На субмикроскопическом уровне в клетках лимфоидного ряда в описываемый период опыта снижается содержание рибосом и полисом, а зернистая цитоплазматическая сеть представлена в виде единичных мелких везикул с небольшим числом прикрепленных рибосом (рис. 31). Ядро их богато карногранулами, ядрышко не определяется. В интерхроматиновой зоне обнаруживаются нуклеонные тельца. Перинуклеарное пространство умеренно расширено.

В селезенке через 7 дней после пересадки на фоне введения батридена наблюдается умеренная гипоплазия белой пульпы. Тимусзависимые зоны лимфатических фолликулов неактивны. В красной пульпе обнаруживаются процессы пролиферации и трансформации, но менее выраженные, чем в опытах без иммунодепрессии. Они характеризуются плазмоцитарной реакцией, увеличением бластов, пролиферацией ретикулярных клеток, преимущественно в субкапсулярной и перитрабекулярной зонах. Все эти клетки, особенно плазмоциты и иммунобласты, богаты РНК. Активность щелочной фосфатазы в фолликулах отличается неравномерным ее распределением в герминативных центрах, где она не выявляется и варьирует в лимфоцитах по периферии фолликулов: от умеренной до высокой. В красной пульпе низкая активность фермента определяется в цитоплазме мегакариоцитов; в ядерной оболочке и хроматине выявляется умеренная фосфатазная активность.

Изучение цитологических сдвигов в селезенке позволило установить подавление лимфобластической реакции под влиянием батридена в течение 21 дня. Так, на 14-й день опыта число лимфобластов составляет  $1,16 \pm 0,11$  (в опытах без депрессии —  $2,1 \pm 0,15$ ), а на 21-й день  $0,92 \pm 0,038$ .

Начиная с 28-го дня, лимфобластическая реакция резко возрастает ( $4,12 \pm 0,038$ ). Снижение числа малых лимфоцитов наблюдается также с 21-го дня. Так, если на 3-й день от начала введения батридена число малых лимфоцитов составляет  $20,56 \pm 0,11$  (при  $23,8 \pm 0,22$  в норме), то на 21-й день их насчитывается лишь  $10,68 \pm 0,11$ . Плазмноклеточная реакция в селезенке при им-





*Рис. 31.* Ультраструктура пролимфоцита на 7-й день иммунодепрессии батриденом. Ув. 12 500.



мунодепрессии батриденом подавляется в меньшей степени.

Тимус в эти сроки в большинстве опытов мало чем отличается от контрольного. Слои имеют различные границы, иммунобласты расположены в субкапсулярной зоне. В отдельных случаях отмечается отсутствие четких границ между мозговым веществом и корой. В капсуле, иногда в глубине паренхимы встречаются единичные, чрезвычайно богатые РНК тучные клетки. Тимоциты коры характеризуются отсутствием ядрышка в ядре, умеренной электронной плотностью последних. В цитоплазме сравнительно с нормой уменьшено число рибосом и полисом (рис. 32).

Характер развивающихся в лимфоидной ткани процессов не меняется и в более отдаленные сроки после пересадки аллогенной кожи с введением батридена.

Так, через 14 дней после операции в лимфатических узлах отмечается прогрессивное снижение гиперпластических процессов. Причем, как и в ранние сроки, более выражены изменения в паракортикальной зоне, в которой отмечается значительное уменьшение числа иммунобластов. Как видно из табл. 3, количество клеток составляет  $1,95 \pm 0,21$  то есть меньше, чем в опытах без депрессии ( $2,98 \pm 0,14$ ). Митотическая активность (см. табл. 2) в герминативных центрах снижается до контрольного уровня ( $2,55 \pm 0,21$ ) и на протяжении всего остального срока опыта не превышает его. Снижение митотической активности развивается параллельно с уменьшением плазматизации мягкотных шнуров. Однако количество плазмочитов, особенно юных, больше чем в контрольной серии (см. табл. 4).

Морфологические изменения в селезенке, обнаруживаемые через 2 нед после пересадки, не однотипны у разных животных. В ряде случаев отмечается умеренная гиперплазия красной пульпы с одновременной гипоплазией фолликулов, в других — наблюдается резко выраженная гиперплазия белой пульпы. В единичных опытах в перифолликулярной зоне наблюдается лимфоидное истощение и опустошение паренхимы, резко выраженный отек стромы и очаги некроза. Имеет место снижение активности щелочной фосфатазы в лимфоцитах фолликулов (рис. 33).

При аллотрансплантации кожи на фоне введения батридена не выявлялись гистологические изменения в





*Рис. 32. Ультраструктура тимоцита на 7-й день иммунодепрессии батриденом. Ув. 16 500.*





*Рис. 33.* Распределение активности щелочной фосфатазы в лимфоидном фолликуле селезенки на 14-й день иммунодепрессии батриденом. Реакция по Гомори. Ув. 200.



тимусе. Граница между корковым и мозговым веществом хорошо различима. Кора диффузно заполнена тимоцитами, иммунобласты локализуются в субкапсулярной зоне. Тельца Гассала в мозговом веществе имеют небольшие размеры. Сосуды, главным образом в мозговом веществе, расширены, полнокровны. Обращает на себя внимание появление большого числа тучных клеток. Вместе с тем при электронной микроскопии обнаруживается уменьшение в тимоцитах рибосом и полисом, проявление активности макрофагов и синтетических процессов в ретикулярных клетках.

При изучении гистохимических препаратов этого срока обнаружены существенные изменения клеточного метаболизма по сравнению с более ранними исследованиями. Так, в герминативных центрах фолликулов лимфатических узлов наряду со снижением пролиферативных процессов отмечается выраженное уменьшение содержания РНК. Содержание РНК резко уменьшается в цитоплазме ретикулярных клеток, вплоть до полного ее исчезновения. Очень низкое содержание РНК определяется в цитоплазме иммунобластов. На субмикроскопическом уровне в их цитоплазме уменьшается объем полисом.

В ядрышках последних РНК не выявляется или отмечается невысокое ее содержание. Распадающиеся клетки обнаруживают интенсивную пиронинофилию.

Подобные изменения содержания РНК наблюдаются в аналогичных клетках красной пульпы и фолликулов селезенки. Помимо этого, содержание РНК уменьшается и в отдельных мегакариоцитоподобных клетках. Последние характеризуются также уменьшением содержания гликогена. Менее заметны изменения в распределении активности щелочной фосфатазы.

Так, в лимфатических фолликулах селезенки большинство клеток, преимущественно малых лимфоцитов, характеризуется умеренной фосфатазной активностью. В ретикулярных клетках степень активности фермента низкая или отсутствует. Наиболее высокая фосфатазная активность отмечается в эндотелии центральных артериол. Последние вместе с тем отличаются уменьшением содержания гликогена.

В более поздние сроки, то есть через 21 день после пересадки, на фоне введения батридена в лимфатических узлах уменьшается толщина коркового вещества. Процессы клеточной трансформации снижаются. В тимусзависимой паракортикальной зоне уменьшается ко-



личество иммунобластов. Число их достигает  $1,58 \pm 0,1$  при  $1,2 \pm 0,14$  в контроле и  $2,2 \pm 0,21$  при аллопересадке с введением азатиоприна.

Менее заметно выражена гипоплазия фолликулов, среди них довольно много вторичных. Герминативные центры последних характеризуются снижением пролиферативных процессов, уменьшением числа митотически делящихся клеток. Более заметное уменьшение количества митозов в герминативных центрах происходит при аллопересадке с введением батридена ( $2,3 \pm 0,4$ ), чем при депрессии азатиоприном ( $2,71 \pm 0,25$ ) и даже по сравнению с контролем ( $2,55 \pm 0,36$ ).

Плазматизация мягкотных шнуров становится менее выраженной. В большинстве случаев количество ( $7,77 \pm 0,41$ ) зрелых плазмоцитов близко к контрольному ( $6,54 \pm 0,4$ ). Однако число юных плазматических клеток остается довольно высоким —  $1,43 \pm 0,11$  (при  $0,65 \pm 0,03$  в контроле).

Батриден влияет на изменение веса регионарного лимфатического узла. Увеличение его в первые 7 дней не было столь высоким, как в опытах без иммунодепрессии, а уменьшение было более значительным.

При исследовании селезенки через 21 день после аллотрансплантации с введением батридена в ней обнаруживается значительная гипоплазия красной пульпы. В последней исчезают клетки, богатые РНК: плазмоциты, иммунобласты, ретикулярные клетки. Белая пульпа находится в состоянии покоя. В ряде случаев в ней также отмечается клеточная гипоплазия. В красной пульпе селезенки некоторых животных отмечается умеренная плазматизация, в основном зрелыми клетками, накопление мегакариоцитоподобных и ретикулярных клеток, которые характеризуются высоким содержанием РНК.

Сколько-нибудь существенные изменения в тимусе через 21 день так же, как и в опытах предыдущего срока, не обнаруживаются. Морфологическая картина зобной железы практически не отличается от таковой в контрольной серии. Из гистохимических особенностей можно отметить несколько менее высокое содержание РНК в иммунобластах субкапсулярной области.

Через 35 дней после пересадки аллогенной кожи на фоне введения батридена в лимфатических узлах гиперпластические процессы не обнаруживаются, но сменяются ярко выраженной гипоплазией коркового вещества с



почти полным исчезновением паракортикальной зоны. В последней отмечается уменьшение количества иммунобластов. В мозговом веществе обнаруживается заметная редукция мякотных шнуров, в которых уменьшается число плазматических клеток. Изменение и даже исчезновение плазматизации мякотных шнуров идет параллельно со снижением митотической активности в герминативных центрах (см. табл. 3). Из нее видно, что количество митозов при аллотрансплантации на фоне введения батридена составляет  $2,16 \pm 0,22$ .

Гипопластические процессы обнаруживаются и в селезенке. В большинстве случаев они проявляются в виде уменьшения числа плазматических клеток в красной пульпе и характеризуются почти полным отсутствием РНК в цитоплазме этих клеток. В единственном опыте наблюдали лимфоидное опустошение и появление очагов некроза.

На 60-й день в изученных органах иммуногенеза гипопластические процессы сменяются гиперпластическими, характерными для периода криза отторжения.

Резюмируя приведенные выше материалы исследования реакции лимфоидной ткани мышей при аллогенной пересадке кожи на фоне иммунодепрессии азатиоприном и батриденом, можно сказать, что последние влияют на морфологию иммунного ответа.

Так, азатиоприн, вводимый *per os* в дозе 30 мг/кг веса, вызывает по сравнению с опытами без иммунодепрессии заметное снижение митотической активности в герминативных центрах, значительно уменьшает плазмоклеточную реакцию в мякотных шнурах. В меньшей степени азатиоприн оказывает подавляющее влияние на специфическую реакцию в паракортикальной зоне лимфатических узлов. Число иммунобластов остается довольно высоким.

Такое незначительное влияние азатиоприна на иммунобластическую реакцию в паракортикальной зоне, обнаруженное нами в отличие от других исследователей (Л. В. Биленко с соавт., 1966), возможно, связано со схемой применения препарата — за два дня до операции. Вместе с тем известно, что оптимальным является введение азатиоприна в день операции (И. Е. Ковалев, 1970).

Уменьшение содержания РНК в ретикулярных клетках и менее заметное в иммунобластах можно объяснить, по-видимому, нарушением синтеза нуклеиновых



кислот и связанного с ним деления клеток. Подобный механизм действия пуриновых антиметаболитов, к которым относится азатиоприн, был описан Nathan с соавторами (1961) и Calne (1963).

В более поздние сроки наблюдения (14—21-й дни) в лимфонной ткани вновь развиваются значительные реактивные изменения. Происходит усиление пролиферативных процессов в коре лимфатических узлов и в белой пульпе селезенки. При этом максимум иммунобластов, как и в опытах без депрессии, предшествует отторжению (10-й день), а максимум плазмочитов сопровождает его (14-й день).

Необходимо отметить, что вновь развивающиеся гиперпластические процессы носят менее выраженный характер по сравнению с опытами без депрессии. Следует отметить также непостоянный характер подавляющего эффекта азатиоприна в дозе 30 мг/кг веса, в результате чего иммунные реакции лишь задерживаются во времени.

Батриден при введении мышам с пересаженной аллогенной кожей несколько иначе меняет реакцию лимфонной ткани на трансплантацию.

Уже через 7 дней после операции специфическая клеточная перестройка в паракортикальной зоне выражена слабее, чем в опытах без применения батридена. В более поздние сроки пролиферация и трансформация лимфонных и ретикулярных клеток выражена незначительно.

В меньшей степени изменяется плазмочитарная реакция. Учитывая тот факт, что плазмочитарная реакция является морфологическим проявлением гуморального иммунитета (Turk, 1967), можно предположить, что батриден оказывает незначительное влияние на последний. Это согласуется с результатами исследований гемагглютининов в сыворотке иммунизированных животных при введении им батридена (М. Д. Уразметова, 1972).

Результаты сравнительных опытов с применением батридена и азатиоприна как иммунодепрессоров, показали, что оба препарата оказывают влияние на развитие и течение иммунологической реакции лимфонной ткани. Однако характер и длительность воздействия этих препаратов на различные стороны трансплантационной реакции не одинаковы.

Наиболее характерным при введении азатиоприна является почти полное устранение плазмочитарной реакции, особенно заметное в мякотных шнурах лимфатиче-



ских узлов, а также уменьшение митотической активности в герминативных центрах. В то же время в паракортикальной зоне обнаруживается довольно выраженная бласттрансформация. Но изменения эти кратковременны и сменяются гиперпластическими процессами.

В то же время батриден-терапия, снижая митотическую активность и в меньшей степени плазматизацию, приводит к ослаблению специфической перестройки в паракортикальной зоне, где значительно уменьшается количество иммунобластов.

Таким образом, батриден в более выраженной степени угнетает пролиферацию лимфоидных и ретикулярных клеток, подавляет бласттрансформацию, лежащую в основе гиперчувствительности замедленного типа. Имсет место также подавление синтетических процессов в клетках лимфоидного и плазматического ряда, а также в ретикулярных клетках, о чем свидетельствует снижение содержания РНК, а также объема аппарата белкового синтеза.

Все эти изменения и обуславливают, по-видимому, выраженную пролонгацию жизни аллотрансплантата.



**РЕАКЦИЯ  
ИММУНОКОМПЕТЕНТНОЙ ТКАНИ  
НА ИММУНОДЕПРЕССИВНУЮ  
ТЕРАПИЮ ИМУРАНОМ  
И МЕГОСИНОМ**

Для получения более объективных данных, подтверждающих иммунодепрессивные свойства мегосина, мы сочли необходимым представить результаты изучения морфологии иммунокомпетентной ткани мышей при иммунодепрессивной терапии широко известным депрессором — имураном.

При исследовании лимфатического узла на 3—7-й дни после пересадки на фоне введения имурана бросается в глаза гипоплазия собственно лимфоидной ткани узла. В корковом веществе в большинстве случаев не обнаруживается ни одного фолликула. Клетки лимфоидного ряда располагаются диффузно, изредка образуя под капсулой небольшие скопления. Следует подчеркнуть неоднородность структурных изменений в лимфатическом узле у различных животных. В ряде случаев в коре определяются единичные фолликулы со слабо выраженным герминативным центром или очаги полного лимфоидного опустошения с обнажением ретикулярной стромы узла.

Число малых лимфоцитов на 7-й день опыта снижено сравнительно с нормой в 2 раза —  $9,8 \pm 0,3$ . Пролимфоциты увеличиваются в числе незначительно ( $84,9 \pm 0,8$ ), а лимфобласты — в 3 раза ( $0,9 \pm 0,1$ ). Вместе с тем по сравнению с аллотрансплантацией без депрессии отмечаются незначительные сдвиги в числе малых лимфоцитов и пролимфоцитов при введении имурана. Лимфобластическая реакция изменяется в большей степени ( $1,5 \pm 0,1$  — при аллотрансплантации и  $0,9 \pm 0,1$  — при введении имурана). Обнаруживается также незначительное



подавление макрофагальной реакции ( $0,3 \pm 0,1$ ) и ретикулоцелочной ( $1,6 \pm 0,2$ ).

Объем паракортикальной зоны резко уменьшен, а в ряде случаев практически отсутствует. При наличии паракортикальной зоны в ней преобладают зрелые лимфоидные клетки. Иммунобласты встречаются в незначительном количестве. В посткапиллярных венулах эндотелий набухший, высокий, с умеренным содержанием РНК, в просвете венул единичные лимфоциты.

Иммунодепрессия имураном обуславливает умеренное снижение содержания РНК в цитоплазме ретикулярных клеток и иммунобластов. В ядрышках этих клеток сохраняется высокое содержание РНК. Имеет место также статистически достоверное снижение относительного содержания ДНК в лимфоидных клетках сравнительно с аллотрансплантацией (табл. 5). Содержание ДНК на

Таблица 5

Относительное содержание ДНК в лимфоидных клетках при аллотрансплантации и введении имурана белым мышам

День опыта	Вид клетки	Тимус		Лимфатические узлы	
		$M \pm m$	P	$M \pm m$	P
7-й	Лимфоциты	$19 \pm 0,7$	$< 0,001$	$18 \pm 0,7$	$< 0,001$
14-й		$20 \pm 0,8$	$< 0,001$	$18 \pm 0,6$	$< 0,001$
21-й		$23 \pm 0,8$	$< 0,001$	$20 \pm 0,7$	$< 0,001$
Контроль		$15 \pm 0,7$	—	$12 \pm 0,8$	—
7-й	Пролимфоциты	$23 \pm 0,8$	$< 0,001$	$23 \pm 0,7$	$< 0,001$
14-й		$27 \pm 0,8$	$< 0,001$	$25 \pm 1,0$	$< 0,003$
21-й		$37 \pm 1,0$	$< 0,001$	$30 \pm 0,8$	$< 0,37$
Контроль		$31 \pm 0,8$	—	$29 \pm 0,8$	—
7-й	Лимфобласты	$30 \pm 1,0$	$< 0,001$	$27 \pm 0,9$	$< 0,001$
14-й		$46 \pm 0,8$	$< 0,08$	$47 \pm 1,2$	$< 0,001$
21-й		$65 \pm 2,4$	$< 0,001$	$63 \pm 2,8$	$< 0,001$
Контроль		$44 \pm 0,8$	—	$40 \pm 1,0$	—

7-й день опыта в малых лимфоцитах снижается до  $18 \pm 0,7$ , а в ядрах пролимфоцитов и лимфобластов до  $23 \pm 0,7$  и  $27 \pm 0,9$  соответственно.

Мякотные шнуры уменьшены в объеме, клеточный состав их представлен лимфоцитами и преимущественно зрелыми плазмочитами. В мозговом слое обнаруживаются жировая клетчатка и периваскулярное разрастание соединительной ткани. Пучки фибробластов проникают



из воротного синуса в глубь мозгового вещества лимфатического узла. В синусах мозгового слоя резко выражена ретикулярная и макрофагальная реакция. Определяется также большое число тучных клеток.

На 10-й день опыта в коре лимфатического узла единичные фолликулы небольших размеров, а герминативные центры в них более выражены, чем в предыдущие сроки исследования. Содержание РНК в ретикулярных клетках и иммунобластах зародышевых центров умеренное. Вокруг последних располагаются зрелые лимфоциты, ядра которых характеризуются высоким содержанием ДНК.

В отличие от предыдущих сроков исследования паракортикальная зона выражена хорошо, хотя число иммунобластов значительно ниже сравнительно с теми же сроками опытов с аллотрансплантацией.

Содержание РНК в цитоплазме иммунобластов умеренное. Посткапиллярные венулы увеличены в числе, со стороны их эндотелия отмечаются гиперплазия и гипертрофия. В просвете венул небольшое число лимфоцитов.

На субмикроскопическом уровне лимфоциты в паракортикальной зоне расположены плотно. Цитоплазматическая мембрана малых лимфоцитов и пролимфоцитов слегка извилиста. Ядерная мембрана образует небольшие инвагинации. Возрастает электронная плотность ядра в зоне ядерной оболочки. В отдельных малых лимфоцитах определяются небольшие ядрышкоподобные образования. Цитоплазма богата рибосомами, полисомами и везикулярными образованиями. Митохондрии с плотным матриксом и укороченными кристами.

В мозговом слое синусы расширены, в их просвете умеренно выраженный лимфоцитоз и умеренная ретикуло-макрофагальная реакция с примесью тучных клеток. Степень плазматизации мягкотных шнуров варьирует. В большинстве случаев она носит выраженный характер, с преобладанием зрелых плазматических клеток; содержание РНК в цитоплазме их высокое. В единичных случаях в воротах лимфатического узла наблюдается разрастание фибробластов, богатых РНК.

На 14-й день после пересадки аллогенного кожного лоскута на фоне иммунодепрессивной терапии имураном в лимфоузле преобладают гиперпластические процессы. В коре увеличено число фолликулов, залегающих на различной глубине коркового слоя. Во всех фолликулах герминативные центры хорошо выражены, в них усилен



клеточный распад. Иммунобласты и ретикулярные клетки их характеризуются высоким содержанием РНК в цитоплазме и ядрышках.

Сравнительно с предыдущим сроком уменьшается число малых лимфоцитов (до  $8 \pm 0,2$ ) при резком нарастании лимфобластов более чем в 8 раз сравнительно с нормой ( $2,6 \pm 0,2$ ). Вместе с тем содержание ДНК в лимфондных клетках в отличие от опытов с аллотрансплантацией остается несколько сниженным. В малых лимфоцитах оно равно  $18 \pm 0,6$ , в пролимфоцитах и лимфобластах  $25 \pm 1,0$  и  $47 \pm 1,2$  соответственно.

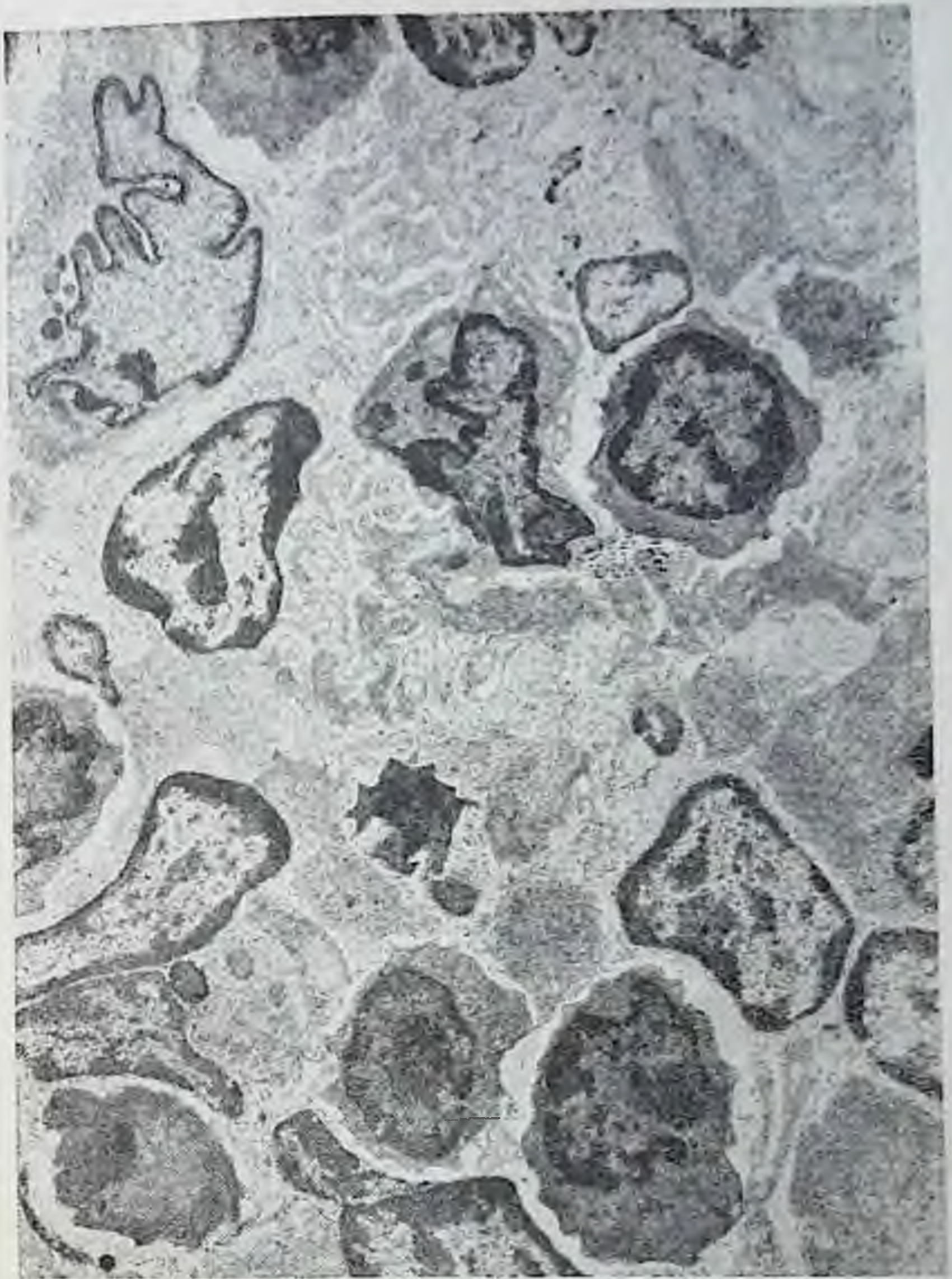
Имсет место также незначительное снижение содержания числа ретикулярных клеток ( $2,0 \pm 0,2$ ) и макрофагов ( $0,2 \pm 0,04$ ) по сравнению с соответствующим сроком исследования при аллотрансплантации.

Объем паракортикальной зоны значительно увеличивается, так что она преобладает над мозговым веществом лимфоузла. В ней обнаруживается скопление иммунобластов с высоким содержанием РНК в цитоплазме и ядрышках. Последние весьма крупны по размеру. Обращает на себя внимание расширение просвета посткапиллярных венул, увеличение их числа. Эндотелий их высокий, клетки располагаются в виде частокола. В цитоплазме эндотелиальных клеток определяется увеличение содержания РНК сравнительно с предыдущим сроком исследования. В просвете венул выявляются малые лимфоциты.

При электронномикроскопическом исследовании в корковом веществе расширяется межклеточное пространство. Объем цитоплазмы малых лимфоцитов возрастает. Цитолемма их формирует множественные цитоплазматические выросты. Цитоплазма более электронноплотная за счет увеличения числа рибосом и митохондрий с плотным матриксом. Увеличивается также электронная плотность ядра за счет множественных осмиофильных скоплений кариогранул, на фоне которых выделяются ядрышки (1—2). Среди клеточных элементов обнаруживаются фрагментированные участки цитоплазмы, отличающиеся более низким содержанием рибосом, а также молодые фибробласты (рис. 34). Встречаются единичные лимфоциты с нарушением ультраструктуры ядра и с концентрацией гетерохроматина у ядерной оболочки.

В клеточном составе мякотных шнуров преобладают малые лимфоциты. Плазматические клетки различной степени зрелости образуют небольшие скопления и вы-





*Рис. 34.* Расширение межклеточного пространства в корковом веществе лимфатического узла на 14-й день иммунодепрессии имураном.  
Ув. 7500.



деляются высоким содержанием РНК в цитоплазме, число их достигает  $0,6 \pm 0,1$ . Среди описанных клеточных форм встречаются тучные клетки, цитоплазма которых нафарширована крупными глыбками. Мозговые синусы расширены, в их просвете большое число лимфоцитов, умеренная ретикуло-макрофагальная реакция.

На 21-й день опыта во всех лимфатических узлах хорошо выражены лимфоидные фолликулы. В последних герминативные центры увеличены в объеме, с усиленным клеточным распадом и фигурами митозов.

Лимфобласты в описываемый срок составляют  $2,0 \pm 0,2$ , пролимфоциты и малые лимфоциты  $80,1 \pm 0,8$  и  $14,2 \pm 0,4$ , ( $P < 0,05$ ), то есть лимфобластическая реакция сохраняется, а число малых лимфоцитов сравнительно с аллотрансплантацией остается все еще низким. Ретикулярных клеток насчитывается  $1,8 \pm 0,2$ , а макрофагов  $0,3 \pm 0,06$ .

Относительное содержание ДНК в малых лимфоцитах равно  $20 \pm 0,7$ , в пролимфоцитах  $30 \pm 0,8$ , а в лимфобластах  $63 \pm 2,8$ , превышая все еще исходные данные. В иммунобластах и ретикулярных клетках содержание РНК высокое.

В герминативном центре обнаруживаются лимфобласты, отличающиеся менее электронноплотным ядром и крупными ядрышками. Карногранулы мелкие и равномерно заполняют карноплазму. В цитоплазме много рибосом. Зернистая эндоплазматическая сеть более развита, чем в лимфобластах паракортикальной зоны.

Клетки коры лимфатического узла располагаются плотно. В паракортикальной зоне число иммунобластов с различным содержанием РНК снижается. Цитоплазма этих клеток богата рибосомами, а зернистая эндоплазматическая сеть в виде немногочисленных и мелких канальцев и вакуолей. Митохондрии крупные, округлой формы, с деструкцией крист. Ядра весьма электронноплотные. Цитоплазматическая мембрана слегка извилиста. В малых лимфоцитах отмечается снижение электронной плотности ядра, а также содержания рибосом в цитоплазме. Последние локализуются преимущественно в перинуклеарной зоне. Вместе с тем отмечается очаговое расширение перинуклеарного пространства.

Просветы посткапиллярных венул расширены, в них определяются единичные лимфоциты. Для этого периода характерна более выраженная, чем в предыдущие сроки, плазмоцитарная реакция в мягкотных шнурах, ло-



явление в них тучных клеток. В синусах — умеренная ретикуло-макрофагальная реакция.

К 28-му дню наблюдается ослабление реактивных процессов. В корковом веществе лимфоидные фолликулы либо находятся в крайней степени гипоплазии без герминативных центров, либо вообще не определяются. Паракортикальная зона выражена, хотя специфическая клеточная реакция снижена: число иммунобластов при высоком содержании РНК в их цитоплазме снижено. Лимфоциты и пролимфоциты этой зоны по своей ультраструктуре приближаются к интактным. Ядрышко в них не обнаруживается, хроматин, как обычно, образует оснитофильные скопления под оболочкой. Последняя слегка извилиста. Цитоплазма небольшая по объему, содержит рибосомы и мелкие везикулярные образования. Митохондрии немногочисленны, матрикс их светлый. Встречаются также лимфоциты с нарушенной ультраструктурой хроматина.

В мозговом веществе мякотные шнуры небольшие по объему, в них также отмечается общая клеточная гипоплазия с заметным уменьшением числа зрелых плазматических клеток. Содержание РНК в последних умеренное. Синусы расширены и заполнены преимущественно ретикуло-макрофагальными клетками с примесью мастоцитов.

К 35-му дню в корковом веществе лимфоузла определяются единичные фолликулы, размер герминативных центров которых варьирует от незначительного до объемного. Клеточные элементы зародышевого центра по содержанию и распределению РНК не отличаются от нормы. Паракортикальная зона хорошо выражена, между лимфоцитами и ретикулярными клетками определяются иммунобласты, богатые РНК. Эндотелий посткапиллярных венул высокий, набухший, с умеренным содержанием РНК.

Мякотные шнуры небольшие по объему, плазматические клетки немногочисленны. Синусы мозгового слоя так же, как воротный и краевой, расширены, в их просвете большое количество макрофагов, ретикулярных и тучных клеток. Содержание РНК в макрофагах различное, в зависимости от их функционального состояния: фагоцитирующие макрофаги отличаются от клеток, находящихся в состоянии покоя более низким содержанием РНК. В синусах встречаются очаги разрастания молодых соединительнотканых клеток.



В селезенке на 2—7-й дни после операции и введения имурана гистологический рисунок сохраняется. Лимфатические фолликулы как обычно различной формы: округлой, удлинённой, неправильной, с хорошо выраженными герминативными центрами. Бласты и ретикулярные клетки отличаются низким содержанием РНК. В зародышевых центрах клеточный распад носит умеренный характер, митозы единичны. Узкая краевая светлая зона фолликулов выделяется нечетко, либо совсем отсутствует. Плазматические клетки в ней немногочисленны, с более умеренным содержанием РНК, чем в те же сроки опытов с аллогенной трансплантацией. В красной пульпе неравномерное полнокровие, умеренный гемосидероз. В этой зоне среди диффузно расположенных лимфоидных, ретикулярных и плазматических клеток отмечается большое количество мегакариоцитоподобных клеток. В последних, как и в ретикулярных клетках, содержание РНК снижено. В единичных случаях наблюдается периваскулярная мезенхимальная реакция.

На 10-й день эксперимента в селезенке гипопластические процессы со стороны лимфоидной ткани сохраняются. Содержание РНК в ретикулярных клетках и иммунобластах остается более низким, чем в контроле. Герминативные центры небольшие по объему, очень слабо выражена краевая светлая зона фолликулов с небольшим числом плазматических клеток. В красной пульпе значительное число мегакариоцитоподобных клеток с умеренным содержанием РНК. Наблюдается расширение синусов и их неравномерное полнокровие. Сосуды трабекул кровенаполнены.

На 14-й день после пересадки кожи на фоне иммунодепрессии имураном в селезенке лимфатические фолликулы увеличиваются в объеме, приобретают неправильную форму, некоторые фолликулы сливаются между собой своими краевыми зонами. Герминативные центры объемны, с резко выраженными альтеративными изменениями клеток. В них появляются бластные клетки с высоким содержанием РНК. Увеличивается в объеме также светлая перифолликулярная зона. Ретикулярные клетки в описываемый срок богаты РНК. В красной пульпе обнаруживается пролиферация ретикулярных и плазматических клеток. Менее выражена гиперплазия мегакариоцитов. Указанные выше клетки весьма богаты РНК.



На 21-й день опыта лимфоидные фолликулы в отличие от нормы увеличены в объеме и характеризуются наличием небольших по размерам герминативных центров. Хорошо выражена краевая светлая зона. В красной пульпе вокруг трабекул локализуются крупные скопления пролиферирующих плазматических клеток и иммунобластов. В большом количестве встречаются также ретикулярные клетки и мегакариоциты, характеризующиеся высоким содержанием РНК.

На 28-й день опыта в селезенке развиваются структурные изменения, свидетельствующие об ослаблении реакции клеточных элементов. Наблюдается уменьшение объема фолликулов и их герминативных центров. Краевая зона представлена узким ободком из ретикулярных клеток. Среди последних много плазматических клеток. Число мегакариоцитов уменьшается. Синусы красной пульпы полнокровные.

На 35-й день селезенка опытных животных по своему строению не отличается от таковой интактных животных.

В структуре тимуса при иммунодепрессии имураном нами выявлены также определенные структурные изменения. 1—7-й дни опыта отличаются расширением и полнокровием сосудов. В субкапсулярной зоне располагаются крупные пиронинофильные клетки, число которых увеличивается заметно к 3-му дню. Цитоплазма этих клеток богата РНК.

Корковое и мозговое вещество увеличено в объеме, четко разграничено. Периваскулярно и на границе коркового и мозгового вещества обнаруживаются плазматические клетки, содержание РНК в их цитоплазме высокое. Среди тимоцитов много митотически делящихся клеток. К 3-му дню более выраженный характер приобретает клеточная дегенерация. Обращает на себя внимание появление тучных клеток. В капсуле, по ходу септ, а также на границе между корковым и мозговым веществом число их увеличивается. В мозговом веществе определяются небольших размеров тельца Гассала.

На 7-й день наблюдаются существенные сдвиги в клеточном составе тимуса. Резко подавляется лимфобластическая реакция: число лимфобластов снижается по сравнению с аллотрансплантацией более чем в 4 раза, достигая исходных цифр ( $0,5 \pm 0,1$ ). Пролимфоциты составляют в этот срок  $4,2 \pm 0,2$ , а малые лимфоциты  $91,3 \pm 1,0$ , то есть существенных сдвигов в числе этих клеток не наблюдается. Интенсивность макрофагальной реак-



ции снижается минимально ( $0,2 \pm 0,1$ ), а число ретикулярных клеток снижается лишь до  $1,6 \pm 0,2$  ( $2,0 \pm 0,4$  при аллотрансплантации). Содержание плазматических клеток практически не меняется.

При иммунодепрессии имураном снижено содержание ДНК в клетках лимфоидного ряда (см. табл. 5). В лимфоцитах относительное содержание ДНК равно  $19 \pm 0,7$  ( $34 \pm 0,9$  при аллотрансплантации), в пролимфоцитах —  $23 \pm 0,8$  ( $44 \pm 1,0$  при аллотрансплантации), в лимфобластах —  $30 \pm 1,0$  ( $69 \pm 2,2$  при аллотрансплантации). В лимфобластах снижение содержания ДНК более выражено.

На 10-й день опыта структура тимуса не изменена. Железа состоит из различных долек, разделенных септами и небольшим количеством жировой ткани. Кортикальное и мозговое вещество отчетливо различимы. Периваскулярно располагаются крупные клетки, богатые РНК. В мозговом веществе тимуса увеличивается число ретикулярных клеток, содержание РНК в них снижено сравнительно с нормой. В ткани тимуса определяется большое число тучных клеток.

Через 14 дней после аллогенной пересадки кожи на фоне иммунодепрессии имураном наблюдается утолщение коркового вещества, а граница между корой и мозговым веществом тимуса несколько стирается. В субкапсулярной зоне появляется большое количество крупных клеток с высоким содержанием РНК в цитоплазме. Клетки эти образуют скопления, проникающие в глубь коркового вещества. Возрастает также число тучных клеток. В коре тимуса определяются очаги фиброза (рис. 35).

В описываемый период резко возрастает лимфобластическая реакция, характерная для периода, предшествующего кризу отторжения. Число лимфобластов достигает  $28 \pm 0,3$  ( $P < 0,05$ ), пролимфоциты составляют  $4,0 \pm 0,3$ , а малые лимфоциты  $89,8 \pm 1,0$ . В клетках лимфоидного ряда относительное содержание ДНК все еще остается низким по сравнению с аналогичным сроком опыта с аллотрансплантацией. В лимфоцитах содержание ДНК равно  $20 \pm 0,8$ , в пролимфоцитах —  $27 \pm 0,8$ , а в лимфобластах  $46 \pm 0,8$ .

На электронномикроскопическом уровне лимфоциты в коре располагаются рыхло за счет расширения межклеточного пространства. В последнем определяются цитоплазматические фрагменты, содержащие полисомы и





Рис. 35. Участок фиброза в ткани тимуса на 14-й день иммунодепрессии имураном. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

рибосомы, митохондрии. Цитоплазматическая мембрана образует выросты, контактирующие с ретикулярными клетками. Ядра лимфоцитов характеризуются резким возрастанием электронной плотности. Наблюдается гиперплазия рибосомально-полисомального аппарата клеток, появление в цитоплазме множества мелких вакуолей; иммунобласты также характеризуются повышением



электронной плотности ядра и гиперплазией рибосом и полисом, набуханием митохондрий и просветлением их матрикса. На ультраструктурном уровне также определяется большое количество тучных клеток с явлениями дегрануляции, гранулы их крупные, округлой формы, разных размеров и электронной плотности. Плазматические клетки коры тимуса характеризуются неправильной формой ядра, гранулы хроматина формируют небольшие осмиофильные скопления под ядерной оболочкой. Перинуклеарное пространство расширено. Вакуолярный компонент комплекса Гольджи гиперплазирован и гипертрофирован. В митохондриях кристы не определяются, а в матриксе имеются очаги просветления. Цистерны зернистой эндоплазматической сети расширены и заполнены аморфным веществом. Характерно появление плазмоцитов с очаговым нарушением целостности цитоплазматической мембраны и мембран цитоплазматической сети, в результате чего содержимое цистерн поступает в межклеточное пространство.

На 21-й день опыта дольки тимуса крупные. Кортикальное и мозговое вещество четко различимо. В коре определяется большое количество распадающихся клеток. Интенсивность лимфобластической реакции сравнительно с предыдущим сроком исследования снижается. Число лимфобластов равно  $2,0 \pm 0,2$ , то есть меньше, чем в опытах с аллотрансплантацией. Вместе с тем количество этих клеток остается выше контрольных цифр в 4 раза. Пролимфоциты составляют  $3,8 \pm 0,2$ , а малые лимфоциты  $90,8 \pm 1,0$ . Ретикулярные клетки и макрофаги составляют  $2,0 \pm 0,2$  и  $0,2 \pm 0,04$ , то есть число их остается повышенным.

Относительное содержание ДНК в лимфоидных клетках сохраняется более высоким сравнительно с нормой (в лимфобластах, пролимфоцитах и малых лимфоцитах ДНК составляет соответственно  $65 \pm 2,4$ ;  $37 \pm 1,0$  и  $23 \pm 0,8$ ). Бласты характеризуются высоким содержанием РНК, обилием свободных рибосом и полисом.

Зернистая цитоплазматическая сеть в виде немногочисленных узких канальцев с большим количеством прикрепленных рибосом. Митохондрии многочисленны, округлой и удлинённой формы, ультраструктура их вариабельна. Пластинчатый комплекс Гольджи увеличен в объеме. В тимоцитах сравнительно с предыдущим сроком исследования в цитоплазме снижается содержание рибосом и мелких везикул; митохондрии единичны, с



плотным матриксом. Ядра богаты хроматином. Кариогранулы образуют плотные осмиофильные скопления, ядрышко не определяется.

В мозговом слое ретикулоэпителиальные клетки увеличены в объеме, цитоплазма их характеризуется умеренным содержанием РНК. Тельца Гассала немногочисленны и имеют небольшие размеры. Особенностью описываемого срока исследования является огромное количество тучных клеток. Мастоциты обнаруживаются в капсуле, жировой клетчатке, по ходу септ, а также в корковом и мозговом веществе.

В последующие сроки исследования (28-й день опыта) характерная структура тимуса нарушена. Дольки железы небольших размеров, окружены, а частью полностью замещены жировой клетчаткой. Четкость коркового и мозгового вещества в органе нарушена, граница между ними стерта. Объем коры уменьшен в значительной степени. Отмечается общая лимфоидноклеточная гипоплазия с преобладанием ретикулоэпителиальной стромы тимуса. Ретикулоэпителиальные клетки увеличены в объеме, содержание РНК в них умеренное. В корковом веществе обнаруживаются значительные скопления плазматических клеток. В ряде случаев наблюдается очаговое разрастание незрелой соединительной ткани. Тельца Гассала не определяются. Тучные клетки в большом количестве локализуются в капсуле, жировой клетчатке и в коре тимуса. В коре тимоциты различны по размеру. В ядрах кариогранулы образуют осмиофильные конгломераты. В цитоплазме рибосомы немногочисленны. В митохондриях матрикс светлый, кристы уменьшены в количестве и укорочены.

На 35-й день отличительной особенностью тимуса является наличие массы тучных клеток во всех отделах железы: в капсуле, в мозговом и корковом веществе. Сосуды расширены, в их просвете большое количество тимоцитов (рис. 36).

Таким образом, при введении имурана на фоне аллогенной пересадки кожного лоскута в течение первых 14 суток в лимфоидной ткани развиваются гипопластические процессы, степень выраженности которых неоднотипна в тимусе, селезенке и лимфатических узлах. При этом длительность этих гипопластических процессов соответствует пролонгации жизни кожного лоскута.

К моменту отторжения его в лимфоидных органах развивается гиперплазия клеточных элементов, сменяю-





*Рис. 36.* Большое количество тимоцитов в просвете сосудов на 35-й день иммунодепрессии имураном. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

щаяся с 21-го дня умеренной гипоплазией. Гиперпластические процессы сопровождаются повышением содержания РНК в цитоплазме иммунобластов, увеличением числа рибосом и полисом, появлением в цитоплазме множества мелких вакуолей, повышением электронной плотности ядра.



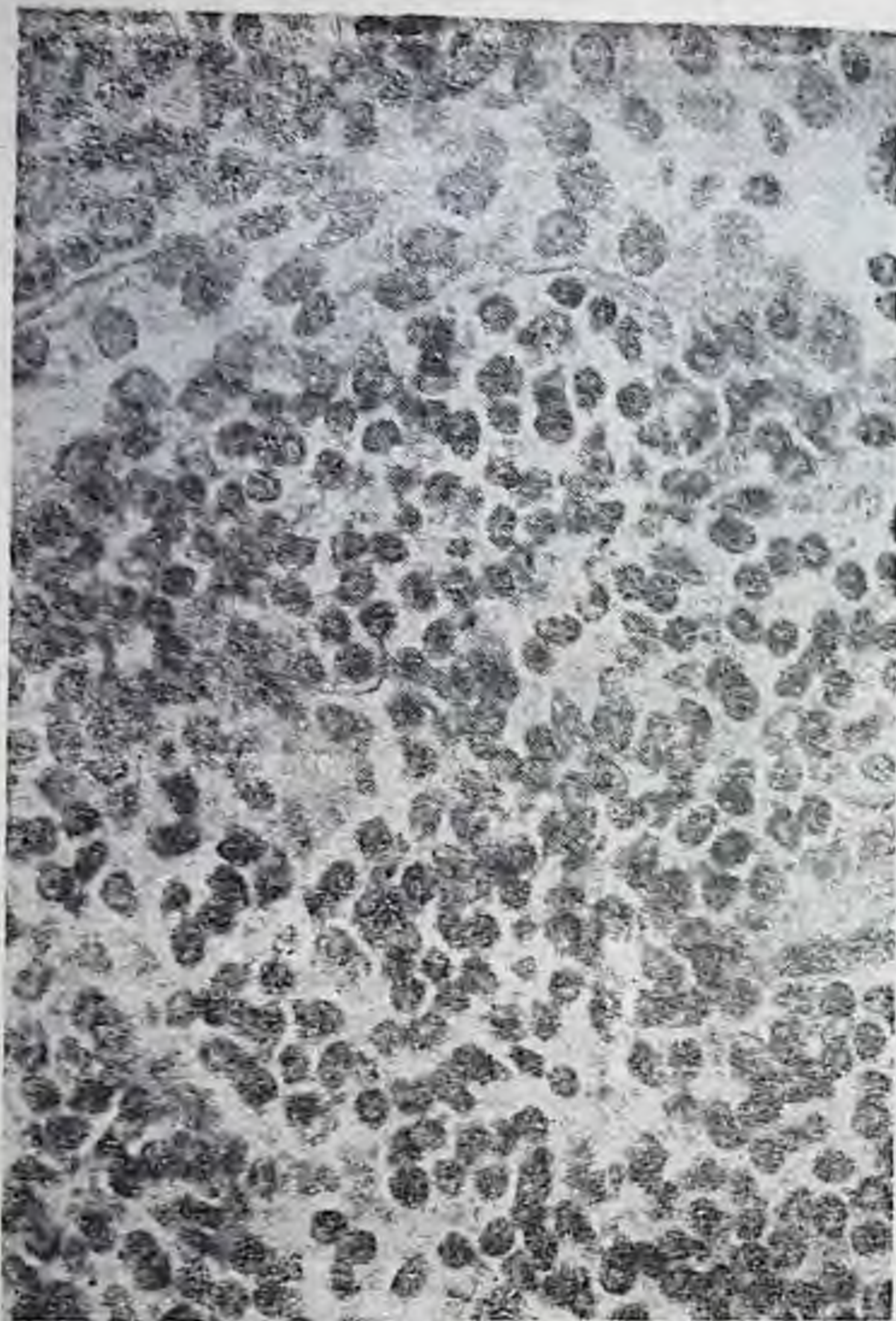
Несколько иного характера изменения обнаружены нами в лимфоидных органах экспериментальных животных при иммуносупрессивной терапии мегосином.

При исследовании лимфатических узлов мышей через сутки после внутрижелудочного введения мегосина лимфоидные фолликулы небольших размеров, располагаются непосредственно под капсулой и не имеют четких контуров: герминативные центры их либо отсутствуют, либо представлены небольшой группой ретикулярных клеток, среди которых встречаются единичные бласты. Содержание РНК в цитоплазме этих клеток сравнительно с нормой снижено. Посткапиллярные венулы расширены, выстланы высоким эндотелием, в их просвете умеренная рециркуляция лимфоцитов. В синусах мозгового слоя умеренный лимфоцитоз с примесью ретикулярных клеток и макрофагов. Клеточный состав мякотных шнуров изменений не претерпевает. Обращает на себя внимание увеличение числа тучных клеток в капсуле, появление их в большом количестве в синусах лимфатического узла.

На 3-й день лимфоидная гипоплазия приобретает более выраженный характер. Фолликулы единичные и имеют сравнительно небольшие размеры. В ряде случаев лимфоидные фолликулы полностью исчезают. Имеет место также и ретикулярная гипоплазия, сопровождающаяся снижением содержания РНК в цитоплазме этих клеток. Объем паракортикальной зоны несколько уменьшен. Посткапиллярные венулы расширены, в их просвете единичные лимфоциты. В мякотных шнурах по сравнению с предыдущим сроком исследования увеличивается число незрелых плазматических клеток. В синусах степень лимфоцита снижена. В ткани лимфатического узла большое количество тучных клеток.

В селезенке в первые сутки после введения мегосина лимфоидные фолликулы небольших размеров, преимущественно округлой формы. Герминативные центры в большинстве их отсутствуют. Светлая краевая зона увеличена в объеме. Ретикулярные клетки гипертрофированы, содержание РНК в них умеренное. В этой зоне выявляются группы плазматических клеток с высоким содержанием РНК. В красной пульпе среди диффузно расположенных лимфоидных и ретикулярных клеток обнаруживается большое число мегакариоцитов. На 3-й день лимфоидная гипоплазия более выражена. Уменьшается также объем светлой краевой зоны. В красной





*Рис. 37.* Набухание эндотелия посткапиллярной венулы лимфатического узла на 3-й день иммунодепрессии мегосином. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

пульпе синусы расширены, полнокровны, наблюдается увеличение числа незрелых плазматических клеток.

В тимусе структурные изменения менее выражены. Нарушается лишь четкое подразделение на корковое и мозговое вещество. В коре плотность расположения ти-



моцитов уменьшается. Ретикулоэпителиальные клетки гипертрофируются.

При иммунодепрессивной терапии новым отечественным препаратом мегосином в течение 1—3 дней большинство лимфоидных фолликулов лимфатического узла уменьшены в объеме, без реактивных центров и располагаются субкапсулярно. Некоторые из них представлены скоплением небольшого числа лимфоидных клеток. Паракортикальная зона хорошо выражена. На фоне ретикулярной стромы, клетки которой гиперплазированы и гипертрофированы, встречаются скопления из зрелых лимфоцитов и небольшие группы иммунобластов, располагающихся периваскулярно.

Уже на 3-й день опыта имеет место выраженное подавление лимфобластической реакции. Число иммунобластов близко к норме, то есть их в 2,5 раза меньше.

Таблица 6

Относительное содержание ДНК в лимфоидных клетках при аллотрансплантации и введении мегосина белым мышам

День опыта	Вид клетки	Тимус		Лимфатические узлы	
		$M \pm m$	P	$M \pm m$	P
3-й	Лимфоциты	$8 \pm 0,3$	$< 0,001$	$8 \pm 0,5$	$< 0,001$
7-й		$10 \pm 0,4$	$< 0,001$	$10 \pm 0,4$	$< 0,04$
14-й		$12 \pm 0,7$	$< 0,004$	$11 \pm 0,5$	$< 0,28$
21-й		$13 \pm 0,7$	$< 0,05$	$14 \pm 0,6$	$< 0,05$
28-й		$19 \pm 0,6$	$< 0,001$	$15 \pm 0,3$	$< 0,001$
35-й		$17 \pm 0,5$	$< 0,02$	$22 \pm 0,8$	$< 0,001$
45-й		$16 \pm 0,6$	$< 0,28$	$17 \pm 0,7$	$< 0,001$
Контроль		$15 \pm 0,7$	—	$12 \pm 0,8$	—
3-й	Пр олимфоциты	$30 \pm 2,8$	$< 0,77$	$26 \pm 1,0$	$< 0,03$
7-й		$20 \pm 2,4$	$< 0,001$	$18 \pm 0,5$	$< 0,001$
14-й		$16 \pm 0,8$	$< 0,001$	$15 \pm 0,7$	$< 0,001$
21-й		$22 \pm 1,2$	$< 0,001$	$23 \pm 2,4$	$< 0,02$
28-й		$24 \pm 1,0$	$< 0,001$	$20 \pm 0,4$	$< 0,001$
35-й		$29 \pm 1,8$	$< 0,32$	$42 \pm 2,1$	$< 0,001$
45-й		$24 \pm 1,3$	$< 0,001$	$31 \pm 0,9$	$< 0,14$
Контроль		$31 \pm 0,8$	—	$29 \pm 0,8$	—
3-й	Лимфобласты	$41 \pm 1,0$	$< 0,03$	$39 \pm 0,8$	$< 0,43$
7-й		$32 \pm 2,4$	$< 0,001$	$38 \pm 0,5$	$< 0,08$
14-й		$28 \pm 2,1$	$< 0,001$	$23 \pm 0,7$	$< 0,001$
21-й		$39 \pm 1,4$	$< 0,004$	$31 \pm 1,4$	$< 0,001$
28-й		$39 \pm 0,8$	$< 0,001$	$31 \pm 0,9$	$< 0,001$
35-й		$54 \pm 2,2$	$< 0,001$	$66 \pm 2,0$	$< 0,001$
45-й		$40 \pm 1,5$	$< 0,02$	$58 \pm 2,6$	$< 0,001$
Контроль		$44 \pm 0,8$	—	$40 \pm 1,0$	—



чем в опытах с аллотрансплантацией без иммунодепрессии (соответственно  $0,4 \pm 0,06$  и  $1,0 \pm 0,1$ ). Число малых лимфоцитов равно  $16,6 \pm 0,5$  (при аллопересадке  $10,8 \pm 0,4$ ), а пролимфоцитов  $80 \pm 0,9$ . Наблюдается также небольшое уменьшение числа ретикулярных клеток (до  $1,3 \pm 0,1$ ), в то время как макрофаги составляют  $0,2 \pm 0,03$ .

В отличие от опытов с введением имурана при депрессии мегосином наблюдается более резкое снижение относительного содержания ДНК в малых лимфоцитах (более чем в 2 раза). В меньшей степени эти сдвиги отмечаются в лимфобластах. Так, в малых лимфоцитах содержание ДНК равно  $8 \pm 0,5$ , в пролимфоцитах  $26 \pm 1,0$ , а в лимфобластах —  $39 \pm 0,8$  (табл. 6).

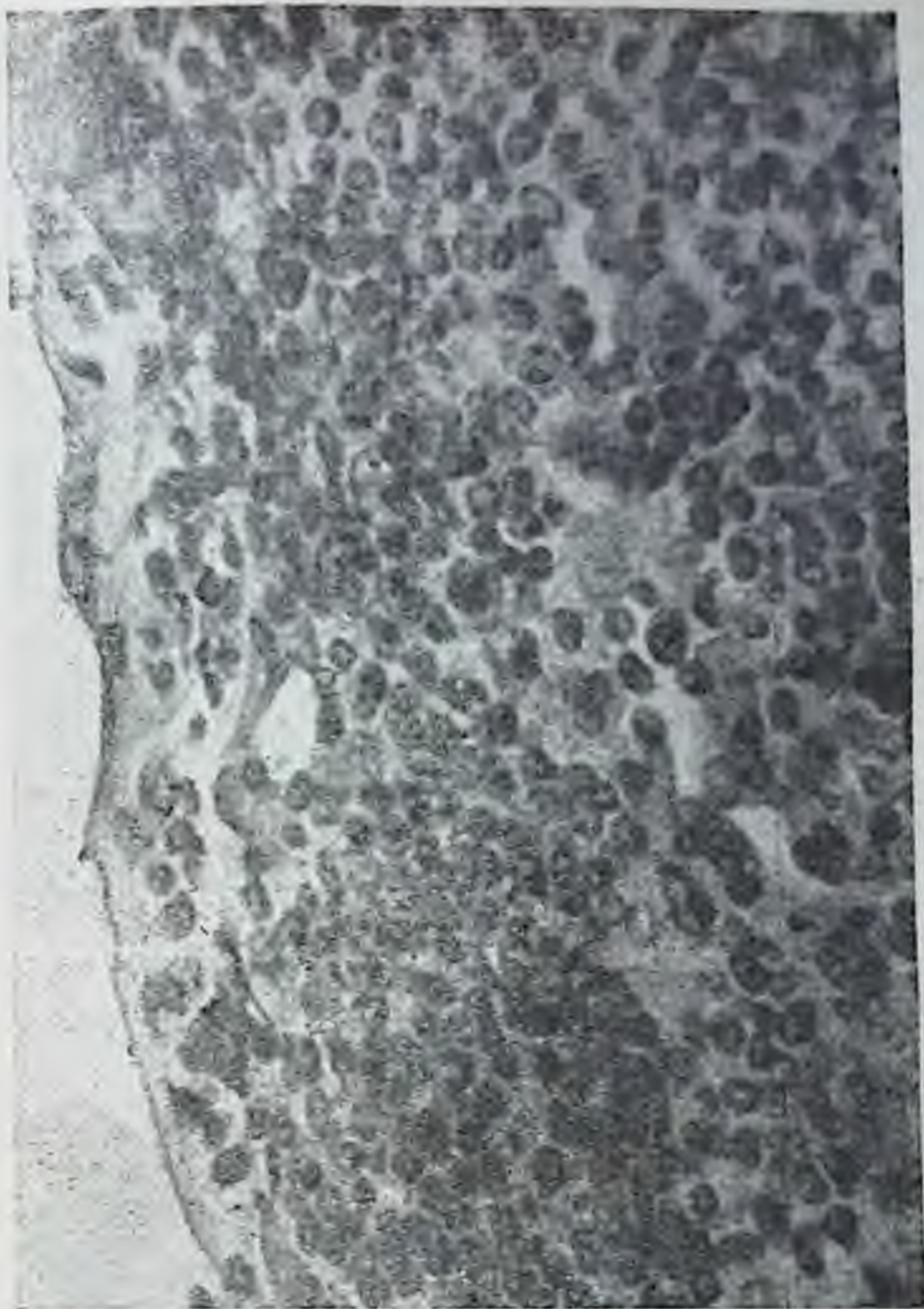
Посткапиллярные венулы увеличены в числе, эндотелий их набухший, высокий (рис. 37), богат РНК. Рециркуляция лимфоцитов носит умеренный характер. В структуре мягкотных шнуров выраженных изменений не наблюдается, отмечается лишь некоторое увеличение их объема. В синусах мозгового слоя умеренный лимфоцитоз. В краевом и воротном синусах обнаруживается ретикуло-макрофагальная реакция.

В численном составе и соотношении клеток плазматического ряда изменения практически отсутствуют. Плазмобласты в описываемый срок составляют  $0,1 \pm 0,03$ , протоплазмциты  $0,2 \pm 0,03$ , плазмциты  $0,3 \pm 0,05$  (в норме соответственно:  $0,14 \pm 0,02$ ,  $0,14 \pm 0,02$  и  $0,3 \pm 0,35$ ). Сравнительно с опытами с аллогенной трансплантацией без иммунодепрессии существенные изменения также не обнаруживаются ( $0,1 \pm 0,03$ ,  $0,1 \pm 0,03$  и  $0,3 \pm 0,05$ ).

На электронномикроскопическом уровне клетки в корковом веществе лимфатического узла располагаются плотно. Цитоплазматическая мембрана их слегка извилиста. В большинстве лимфоцитов паракортикальной зоны объем цитоплазмы и ядра увеличен. Ядро имеет округлую форму, менее электронноплотное, чем в норме. Перинуклеарное пространство местами расширено. В цитоплазме выявляется незначительное число мелких везикул, рибосом и фибриллярные нити. В лимфобластах хроматин мелкодисперсный. В цитоплазме определяется большое число рибосом.

В лимфоцитах мягкотных шнуров лимфатического узла хроматин в ядре распределен неравномерно. Ядрышко располагается в центре и менее электронноплотное,





*Рис. 38.* Атрофия лимфоидных фолликулов лимфатического узла на 7-й день иммунодепрессии мегосином. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200.

нежели в норме. В цитоплазме рибосомы немногочисленны. В некоторых плазматических клетках мякотных шнуров резко расширяется перинуклеарное пространство, цистерны зернистой цитоплазматической сети расположены беспорядочно, некоторые из них расширены. Митохондрии увеличены в объеме, в них наблюдается просветление матрикса.



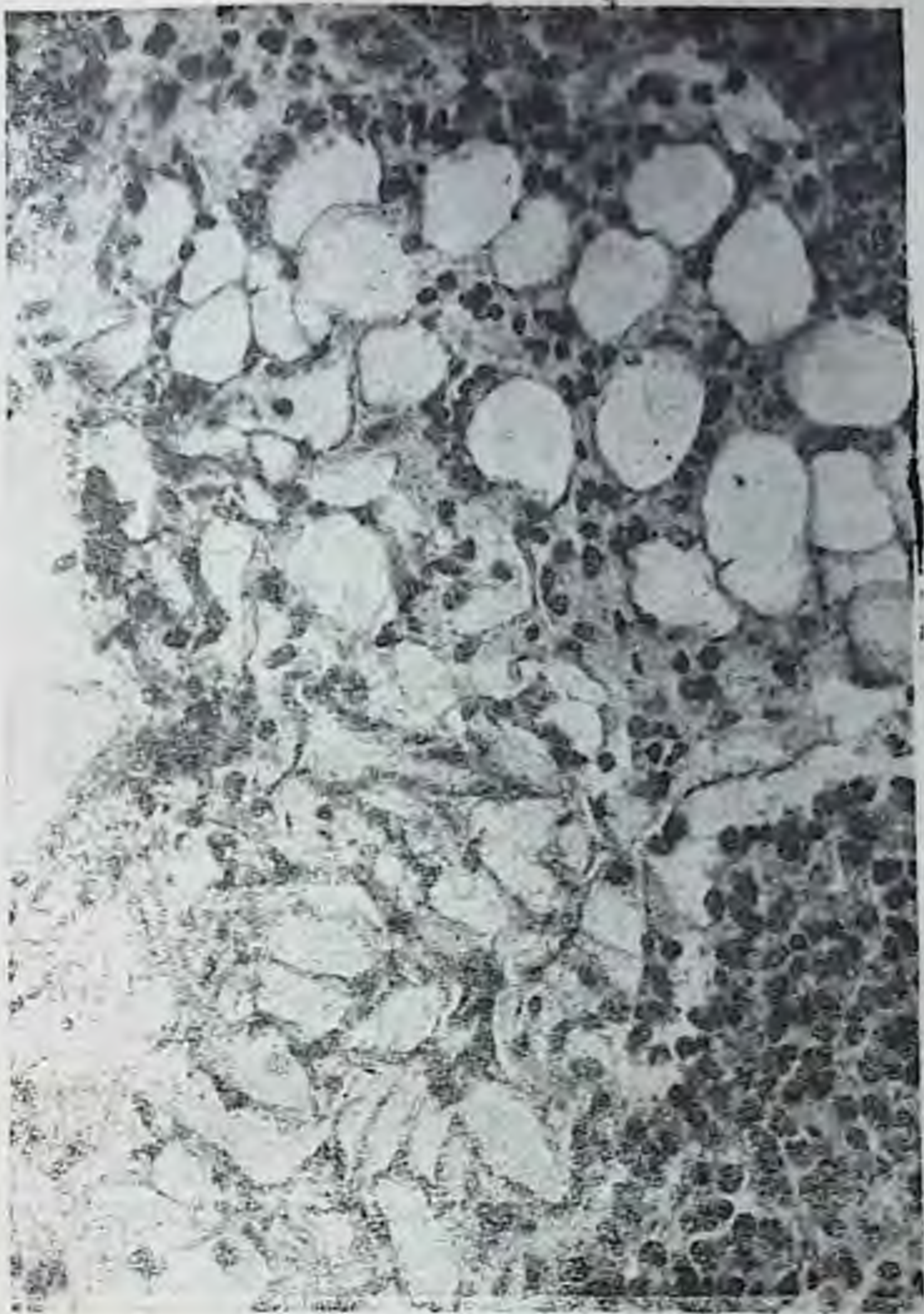
На 7-й день опыта в лимфатическом узле преобладают атрофические процессы. В коре фолликулы обнаруживаются в виде небольших скоплений лимфоидных клеток, расположенных субкапсулярно, в ряде случаев они не обнаруживаются (рис. 38). Паракортикальная зона уменьшена в объеме, иммунобласты немногочисленны и характеризуются более низким, чем в опытах без иммунодепрессии, содержанием РНК в цитоплазме. Число бластов также снижено более чем в 7 раз ( $1,5 \pm 0,1$  и  $0,2 \pm 0,03$ ). Малые же лимфоциты увеличиваются с  $9,4 \pm \pm 0,2$  до  $13,9 \pm 0,7$ , пролимфоциты составляют  $82,1 \pm 0,7$ . Ретикулярные клетки составляют  $1,4 \pm 0,1$ , а макрофаги  $0,3 \pm 0,05$ , то есть сравнительно с предыдущим сроком исследования имеет место незначительное усиление макрофагальной и ретикулоцелочной реакции ( $P < 0,05$ ).

Просвет посткапиллярных венул умеренно расширен, с единичными лимфоцитами. Эндотелий высокий. Субмикроскопически ядра их овальной формы, оболочка ядра формирует глубокие инвагинации. Цитоплазма увеличена в объеме, округлой формы, в ней определяется небольшое число пиноцитозных пузырьков. Митохондрии мелкие, с плотным матриксом. Зернистая эндоплазматическая сеть в виде узких канальцев, располагается перинуклеарно.

Структура мягкотных шнуров переменна, в отдельных наблюдениях объем их не меняется. В большинстве же случаев отмечается их атрофия, опустошение. В клетках плазматического ряда содержание РНК снижено. Обнаруживаются также замещение части мозгового вещества жировой тканью (рис. 39), очаговая фибробластическая реакция стромы на участках коры, прилегающих к мозговому слою; фибробласты богаты РНК. В синусах преобладают ретикулярные клетки. По сравнению с предыдущим сроком исследования более значительной становится тучноклеточная реакция синусов. Число клеток плазматического ряда остается близким к исходным цифрам (плазмобласты составляют  $0,2 \pm \pm 0,04$ , протоплазмоциты  $0,2 \pm 0,05$ , а плазмоциты —  $0,2 \pm 0,03$ ).

Гипопластические процессы сопровождаются снижением содержания РНК в иммунобластах, ретикулярных клетках и плазмоцитах. Резко уменьшается также и относительное содержание ДНК в клетках лимфоидного ряда. В лимфоцитах ДНК равно  $10 \pm 0,4$ , в пролимфоцитах —  $18 \pm 0,5$ , в лимфобластах —  $38 \pm 0,5$ , то есть отно-





*Рис. 39.* Разрастание жировой ткани в лимфатическом узле на 7-й день иммунодепрессии мегосином. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400.

сительное содержание ДНК в лимфоидных клетках снижается почти в 2 раза сравнительно с опытами с аллотрансплантацией (см. табл. 6).

На электронномикроскопическом уровне изменения аналогичны вышеописанным. В отличие от соответствующего срока исследования в опытах с аллогенной пере-





*Рис. 40.* Ультраструктура ядра лимфоцита с лизированной цитоплазмой (лимфатический узел). Ув. 35 000.



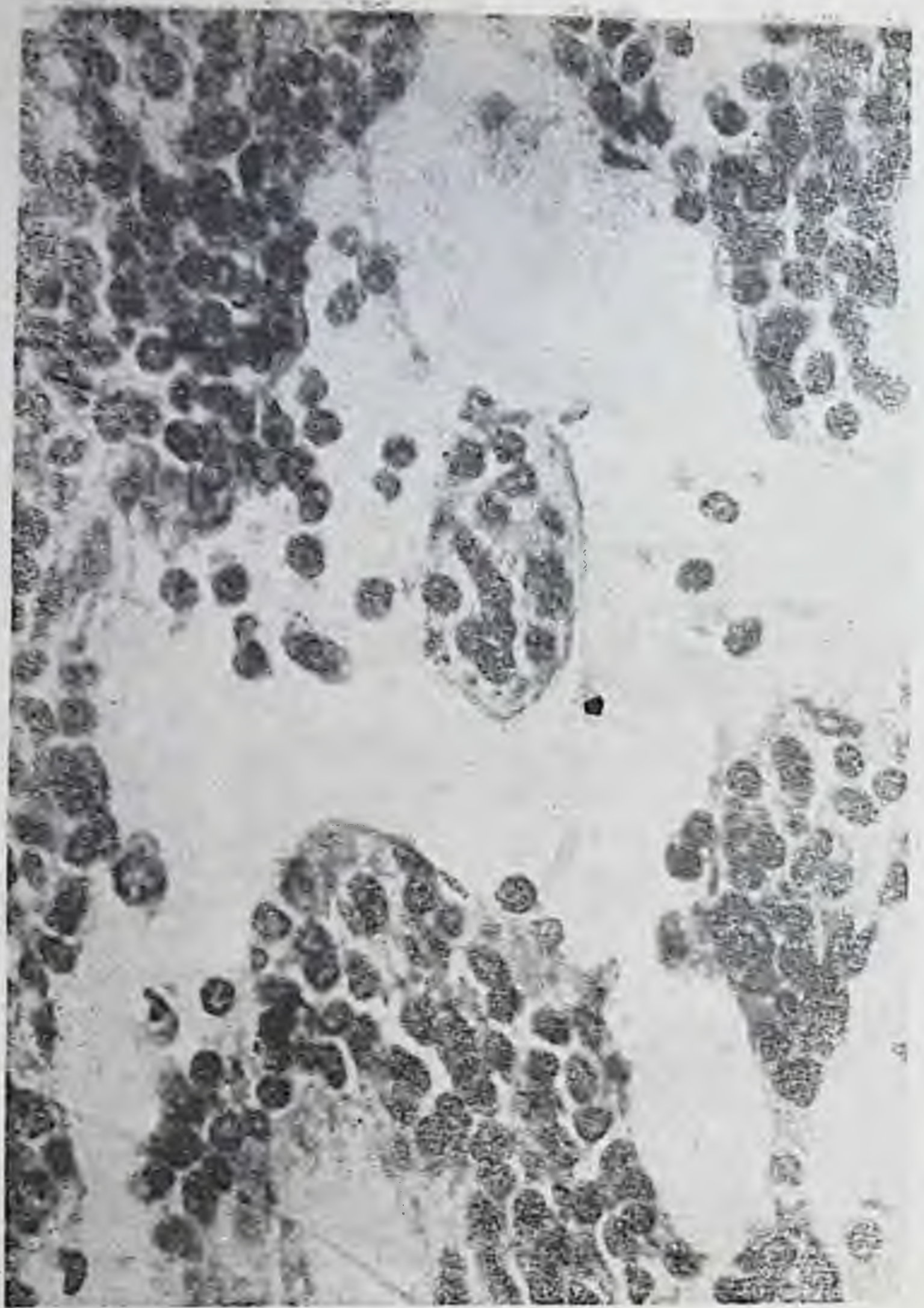
садкой кожи клазматоза, интенсивного фагоцитоза и расширения межклеточного пространства не наблюдается. Вместе с тем в клетках лимфоидного ряда снижается электронная плотность ядра и цитоплазмы. В цитоплазме лимфоцитов, пролимфоцитов и лимфобластов паракортикальной зоны лимфоузла уменьшено число рибосом и полисом, что соответствует гистохимическим данным, свидетельствующим о снижении в них содержания РНК. В цитоплазме лимфоцитов, локализующихся в мякотных шнурах, также обнаруживается снижение числа рибосом.

В просвете синусов определяется большое число разрушающихся лимфоцитов. Изучение большого числа электронограмм позволило установить, что разрушение клеток начинается с нарушения целостности цитолеммы, вследствие чего органеллы выходят в окружающую среду; с разрушением ядерной оболочки наблюдается выход нуклеоплазмы. В результате полного разрушения цитоплазмы в просвете синусов определяются голые ядра, прикрепляющиеся к интактным лимфоцитам (рис. 40).

На 10-й день иммунодепрессии мегосином морфологические и цитохимические изменения аналогичны вышеописанным. Более выраженный характер приобретает фибробластическая реакция в лимфатическом узле и атрофия мякотных шнуров (рис. 41). На субмикроскопическом уровне отмечается появление липидных включений в лимфобластах и ретикулярных клетках. В лимфоцитах паракортикальной зоны повышается электронная плотность ядра. Кариогранулы формируют крупные осмиофильные скопления. Цитоплазма увеличена в объеме, но рибосом значительно меньше, чем в соответствующие сроки опыта с аллогенной пересадкой кожи.

На 14-й день в корковом веществе определяются фолликулы небольших размеров, локализующиеся непосредственно под капсулой. В отдельных фолликулах имеются слабо выраженные герминативные центры, представленные в основном ретикулярными клетками, содержание РНК в цитоплазме которых увеличивается. В паракортикальной зоне умеренная гиперплазия посткапиллярных венул с единичными лимфоцитами в просвете. Иммунобластическая реакция не обнаруживается или слабо выражена. В ряде наблюдений паракортикальная зона отсутствует. Объем мякотных шнуров уменьшен сравнительно с нормой. Синусы расширены, в их просвете ретикулярные клетки и лимфоциты.





*Рис. 41.* Атрофия мякотных шнуров лимфатического узла на 10-й день иммунодепрессии мегосином. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 400.

Имеет место и очаговая фибробластическая реакция стромы со стороны капсулы в мозговом веществе лимфатического узла.

При изучении мегосина в течение описываемого периода лимфобластическая реакция резко подавляется. Число лимфобластов уменьшается сравнительно с аллотрансплантацией почти в 3 раза, приближаясь тем самым



к исходным данным. Лимфобласты составляют  $0,3 \pm 0,01$ , пролимфоциты  $83,2 \pm 0,8$ , а малые лимфоциты —  $13,9 \pm 0,7$  ( $P < 0,05$ ). Следовательно, малые лимфоциты уменьшены в своем числе.

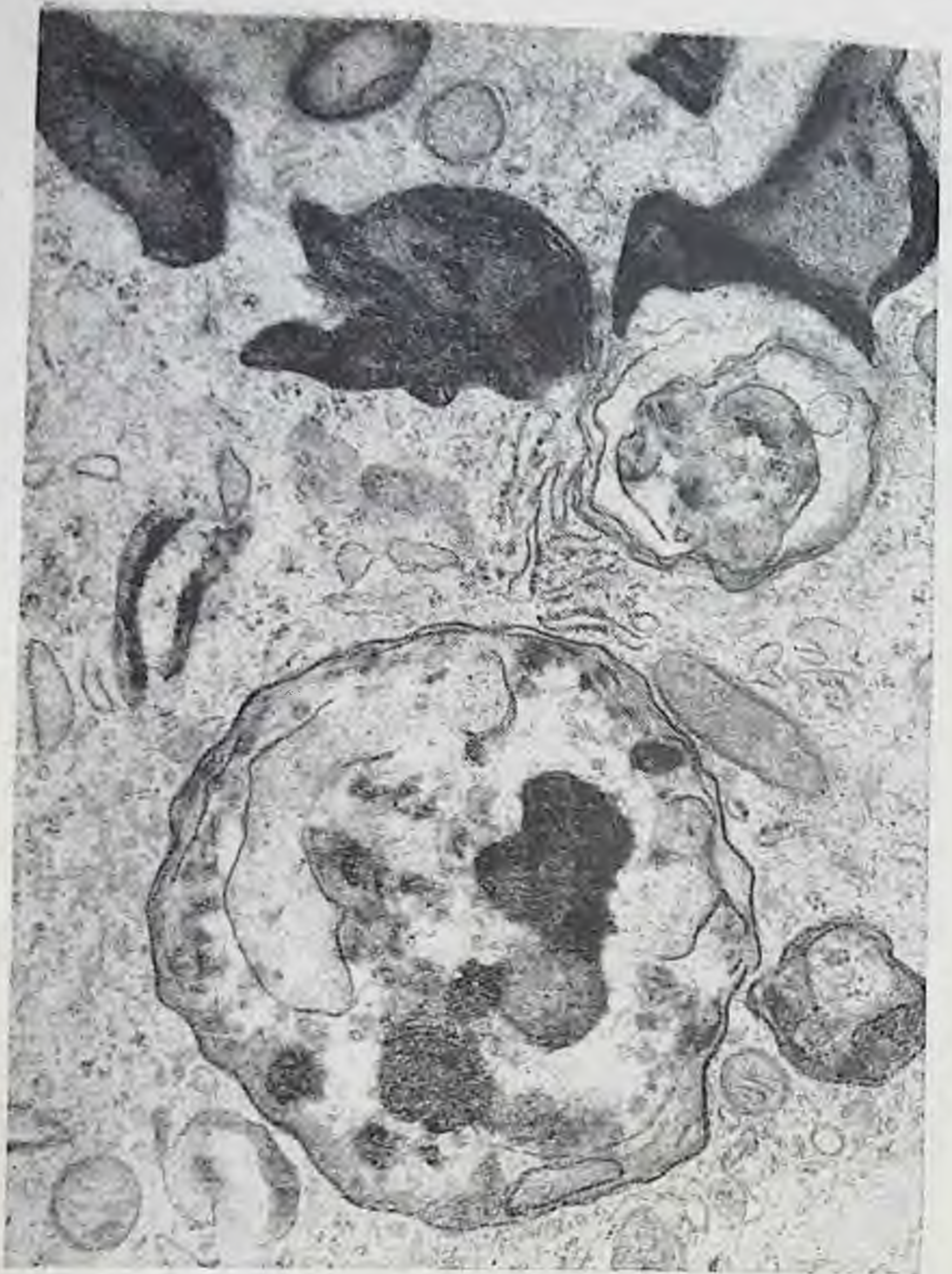
Под влиянием мегосина снижается содержание нуклеиновых кислот. Иммунобласты, ретикулярные клетки и плазмоциты характеризуются умеренным содержанием РНК. Почти в два раза уменьшается относительное содержание ДНК в лимфоидных клетках. В малых лимфоцитах оно равно  $11 \pm 0,5$ , в пролимфоцитах —  $15 \pm 0,7$ , а в лимфобластах —  $23 \pm 0,7$  (см. табл. 6).

При электронной микроскопии обнаруживается компактное распределение клеток в корковом веществе лимфатического узла. Местами отмечается небольшое расширение межклеточного пространства. Объем клеток лимфоидного ряда фолликулов несколько увеличивается, хотя содержание органондов почти не меняется сравнительно с предыдущим сроком исследования. Обращает на себя внимание повышение электронной плотности ядра и появление 2—3 ядрышек.

В паракортикальной зоне малые лимфоциты увеличены в объеме, ядра их более электронноплотные сравнительно с предыдущим сроком исследования. В цитоплазме ряда клеток увеличивается также число рибосом, вместе с тем ядрышки отсутствуют. В посткапиллярных венах эндотелиальные клетки не претерпевают выраженных субмикроскопических изменений. Ретикулярные клетки коркового вещества характеризуются умеренным содержанием рибосом и везикулярных структур, что соответствует низкому содержанию РНК, определяемому гистохимически. Следует отметить также, что в отличие от предыдущих сроков исследования в корковом веществе лимфатического узла можно обнаружить единичные фагоцитирующие ретикулярные клетки, в цитоплазме которых находятся дегенеративно измененные лимфоциты. В некоторых из них определяются также осмиофильные образования, напоминающие кристаллические структуры (рис. 42).

В мягкотных шнурах лимфоциты и плазматические клетки мало чем отличаются по своей ультраструктуре от таковых у интактных животных. Так, в В-лимфоцитах более извитой характер приобретает ядерная оболочка (рис. 43), а ядрышко располагается эксцентрично. В ядрах плазматических клеток наблюдается лишь увеличение ядрышкоподобных образований.





*Рис. 42.* В цитоплазме фагоцитирующей ретикулярной клетки определяются различные виды лизосом, некоторые из них напоминают кристаллические структуры. 14-й день иммунодепрессии мегосином, лимфатический узел. Ув. 35 000.





Рис. 43. Ультраструктура лимфоцита мякотного шнура лимфатического узла на 14-й день иммуносупрессии мегосином. Ув. 225 000.



На 21-й день лимфоидные фолликулы малых размеров, большинство из них не имеет герминативных центров и располагаются субкапсулярно. Ретикулярные клетки и единичные иммунобласты, обнаруживаемые в зародышевых центрах, характеризуются умеренным содержанием РНК. Паракортикальная зона незначительная по объему, иммунобласты определяются лишь вокруг сосудов. В посткапиллярных венах просвет расширен, имеет место умеренная рециркуляция лимфоцитов. В расширенных синусах мозгового слоя ретикуло-макрофагальная реакция наблюдается с примесью тучных клеток; последние определяются также в капсуле и в толще лимфоузла. Лимфобластическая реакция слабо выражена. Лимфобласты составляют  $0,5 \pm 0,04$ , малые лимфоциты —  $6,9 \pm 0,3$ , пролимфоциты —  $88,1 \pm 0,9$ . Число ретикулярных клеток равно  $1,6 \pm 0,1$ , а макрофагов  $0,4 \pm 0,07$  ( $P < 0,05$ ). Таким образом, в описываемый период лимфобластическая реакция подавляется, но нарастает макрофагальная.

Содержание РНК в иммунобластах, ретикулярных клетках и плазмочитах умеренное. В клетках лимфоидного ряда относительное содержание ДНК остается все еще сниженным по сравнению с аналогичным сроком исследования при аллотрансплантации. В малых лимфоцитах оно равно  $14 \pm 0,6$ , в пролимфоцитах —  $23 \pm 2,4$ , в лимфобластах —  $31 \pm 1,4$ .

На электронномикроскопическом уровне выявляется большое число фагоцитирующих ретикулярных клеток. В их цитоплазме определяется большое число осмиофильных образований различной формы и величины, а также липидных включений. Обращает на себя внимание увеличение числа рибосом и мембранных профилей зернистой цитоплазматической сети в их цитоплазме. Характерно разрушение крист и просветление матрикса в митохондриях ретикулярных клеток. В некоторых из них наблюдается расширение цистерн зернистой цитоплазматической сети и пор в ядерной оболочке. В некоторых случаях наблюдается потеря четкости контуров цитоплазматической мембраны ретикулярных клеток в участках тесного контакта с клетками лимфоидного ряда.

В лимфоцитах паракортикальной зоны электронная плотность ядра высокая, но в цитоплазме содержание рибосом остается низким. Вместе с тем встречаются отдельные лимфоциты, цитоплазма которых богата рибосомами и полисомами. Представляет интерес очаговое



нарушение целостности цитоплазматической мембраны таких лимфоцитов на участке тесного контакта с ретикулярной клеткой.

Совершенно иная картина наблюдается на 28-й день иммунодепрессивной терапии мегосином. Нарастает объем коры, лимфодные фолликулы увеличиваются в объеме и располагаются не только субкапсулярно, но и в глубине коркового вещества. Герминативные центры хорошо выражены, с интенсивным клеточным распадом. В ретикулярных клетках и иммунобластах повышается содержание РНК. Паракортикальная зона объемна, с выраженной иммунобластической реакцией. Бластные клетки увеличиваются до  $1,5 \pm 0,14$ , в то время как малые лимфоциты резко уменьшаются в числе (до  $2,7 \pm 0,1$ ).

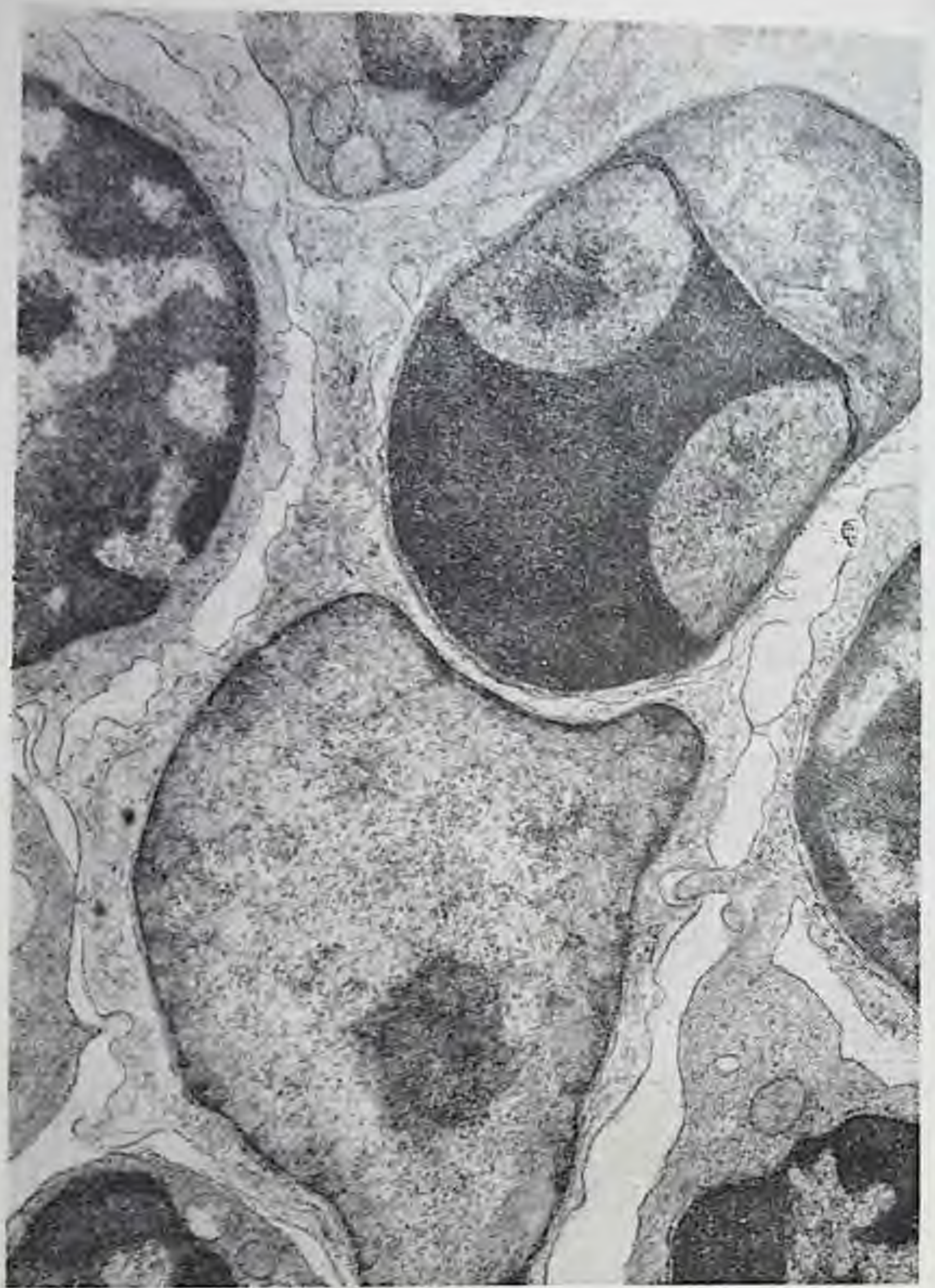
Посткапиллярные венулы гиперплазированы, эндотелий их гипертрофирован и богат РНК. В просвете венул большое число лимфоцитов. В мозговом слое несколько увеличивается объем мякотных шнуров, в синусах выражен лимфоцитоз. Вместе с тем наблюдается очаговое разрастание фибробластов в воротном синусе. Число плазмобластов увеличивается до  $0,3 \pm 0,04$ , зрелых плазматических клеток до  $0,5 \pm 0,06$ . Протоплазмоциты составляют  $0,2 \pm 0,02$ . Изменяется также интенсивность ретикулоклеточной и макрофагальной реакции. Ретикулярные клетки несколько увеличиваются в числе до  $1,8 \pm 0,1$ , а макрофаги до  $0,4 \pm 0,06$ .

Относительное содержание ДНК сравнительно с предыдущим сроком исследования практически не меняется. В малых лимфоцитах оно равно  $15 \pm 0,3$ , в пролимфоцитах  $20 \pm 0,4$  и в лимфобластах —  $31 \pm 0,9$ .

В ткани лимфатического узла расширяется межклеточное пространство, в котором можно видеть отшнурованные фрагменты цитоплазмы клеток. Малые лимфоциты характеризуются весьма плотными ядрами с 1—2 ядрышками. Плазматическая оболочка образует выросты различных размеров. Цитоплазма обогащена рибосомами и везикулярными структурами. Обнаруживается также тесный контакт малых лимфоцитов с ретикулярными клетками, причем на участках их соприкосновения нарушена целостность цитолеммы этих клеток. Лимфобласты характеризуются высоким содержанием полирибосом.

В корковом веществе определяется большое количество макрофагов с фагоцитированными лимфоцитами





*Рис. 44.* Лимфоцит тимуса с дегенеративными изменениями в хроматине цитоплазмы макрофага на 28-й день иммунодепрессии мепосином. Ув. 17 500.



(рис. 44). Усилен лимфоидный узел как трансэндотелиальным, так и интерэндотелиальным путем. В просвете синусов и сосудов находятся целые группы лимфоцитов, которые отличаются ядрами более неправильной формы и увеличением числа цитоплазматических выростов.

На 33—35-й дни опыта, то есть в момент отторжения кожного лоскута, гиперпластические процессы в лимфоидном узле достигают максимума. Лимфоидные фолликулы крупные, местами сливаются. Герминативные центры объемные, с усиленным клеточным распадом и большим числом митозов. Ретикулярные клетки и иммунобласты их богаты РНК. Паракортикальная зона увеличена в объеме, иммунобласты обнаруживаются в виде крупных скоплений с высоким содержанием РНК в их цитоплазме и ядрышках. Посткапиллярные вены гиперплазированы, с интенсивной рециркуляцией лимфоцитов. В мягкотных шнурах более интенсивный характер приобретает плазмноклеточная реакция. Особенно увеличивается число зрелых плазматических клеток (до  $0,8 \pm 0,07$ ). Бласттрансформация достигает максимума. Лимфобластов насчитывается  $3,2 \pm 0,12$ , пролимфоцитов  $89,7 \pm 0,9$ . Резко уменьшается число малых лимфоцитов ( $1,7 \pm 0,1$ ). Ретикулярные клетки составляют  $2,1 \pm 0,1$ , макрофаги  $0,4 \pm 0,06$ .

Характерным для этого периода является увеличение относительного содержания ДНК в лимфоидных клетках. Сравнительно с первыми днями опыта относительное содержание ДНК в малых лимфоцитах возрастает почти в 3 раза ( $22 \pm 0,8$ ), в пролимфоцитах в 1,5 раза ( $42 \pm 2,1$ ), в лимфобластах — почти в два раза ( $66 \pm 2,0$ ).

Электронномикроскопически межклеточное пространство резко расширено, с большим числом фрагментированных участков цитоплазмы лимфоидных клеток. Ядра клеток лимфоидного ряда богаты хроматином. В цитоплазме множество рибосом и везикул. В мозговом веществе в области ворот определяется большое количество плазматических клеток, среди которых встречаются нейтрофилы, базофилы и эозинофилы.

Клетки плазматического ряда мягкотных шнуров отличаются по ультраструктуре зернистой цитоплазматической сети. В одних клетках зернистая цитоплазматическая сеть представлена в виде округлой формы пузырьков, в других — системой канальцев с неравномерным расширением их просвета. Для плазматических клеток ха-



рактарно расшнрнне перннуклеарного пространства. Клазматоза со стороны плазмочтов не наблюдается.

На 40—45-й дни иммунодепрессии мегосином, то есть на 5—7-е сутки после отторжения, интенсивность гиперпластических процессов снижается. Объем лимфондных фолликулов небольшой, располагаются они субкапсулярно. Герминативные центры в них слабо выражены. Паракортикальная зона также уменьшена в объеме, интенсивность иммунобластической реакции менее выражена по сравнению с предыдущим сроком исследования. Число лимфобластов снижается до  $1,8 \pm 0,08$ , а малых лимфоцитов увеличивается до  $13,8 \pm 0,6$  ( $P < 0,05$ ); пролимфоциты составляют  $79,8 \pm 0,8$ . Интенсивность ретикулоцелочной и макрофагальной реакции сохраняется. Рециркуляция лимфоцитов в посткапиллярных венулах менее выражена. Мякотные шнуры уменьшены в объеме.

В описываемый период отмечается также снижение относительного содержания ДНК до показателей, близких к контрольным данным. Так, в малых лимфоцитах оно равно  $17 \pm 0,7$ , в пролимфоцитах —  $31 \pm 0,9$  и в лимфобластах  $58 \pm 2,6$  (см. табл. 6).

В селезенке в течение первых 3 дней обнаруживается гипоплазия белой пульпы. Фолликулы небольших размеров, округлой формы, зародышевые центры в них отсутствуют. Краевая светлая зона уменьшена в объеме. Синусы красной пульпы полнокровны. Плазмочитарная реакция носит умеренный характер, бласты также уменьшены в числе сравнительно с предыдущим сроком исследования. В ретикулярных, плазматических клетках, а также иммунобластах содержание РНК более умеренное, чем при аллогенной пересадке.

Через 7—10 дней от начала пересадки на фоне иммунодепрессии мегосином гистологическая структура селезенки сохранена. Белая пульпа представлена мальпигиевыми тельцами разной величины (рис. 45). Некоторые из них представляют собой скопления небольшого числа лимфондных клеток. Вокруг центральных артериол располагается небольшое число пирониофильных клеток. Контуры мальпигиевых телец отчетливые, краевая зона вокруг них узкая и представлена в основном ретикулярными клетками с умеренным содержанием РНК. Гиперплазия красной пульпы носит умеренный характер, мегакариоциты обнаруживаются в большом количестве.

На 14—21-й дни опыта большая часть мальпигиевых телец небольших размеров, отмечается уменьшение их





*Рис. 45.* Атрофия лимфоидных фолликулов селезенки на 7-й день иммунодепрессии мегосином. Окраска гематоскилин-эозином. Ув. 80.

числа. Зародышевые центры обнаруживаются реже, чем в предыдущий срок исследования. Клеточная дегенерация слабо выражена, митозы единичны. Лимфоцитарный вал вокруг сравнительно небольших герминативных центров широкий. Краевая зона в отличие от 7—10-го дня опыта несколько увеличивается в объеме. Интерфолликулярная зона меньшая по объему. Тимусзависимые



зоны вокруг центральных артериол не определяются или встречаются в единичных фолликулах. Красная пульпа разнообразна по клеточному составу. По ходу трабекул и крупных сосудов наблюдается более плотное расположение клеток лимфоцитарного и плазмоцитарного ряда. В последних содержание РНК умеренное. Мегакариоцитов сравнительно с предыдущим сроком меньше.

На 28—33-й дни опыта фолликулы увеличены в объеме, местами сливаются. Краевая светлая зона объемна, ретикулярные клетки богаты РНК. В зародышевых центрах усилен клеточный распад и много митозов. В красной пульпе синусы полнокровны. Мегакариоциты и плазматические клетки увеличены в числе и богаты РНК. Нарастает также число эозинофилов. На субмикроскопическом уровне мегакариоциты характеризуются наличием митохондрий гигантских размеров, матрикс их светлый, кристы укорочены. В цитоплазме обильно рибосом. Большое количество рибосом определяется также в цитоплазме лимфоцитов. Митохондрии этих клеток характеризуются просветлением матрикса и лизосом крист. Обращает на себя внимание ультраструктурная перестройка эозинофилов: уменьшение числа эозинофильных гранул, увеличение количества митохондрий, появление большого числа мембранных профилей зернистой цитоплазматической сети. Цистерны зернистой цитоплазматической сети расширены и заполнены мелкозернистой субстанцией.

На 40—45-й дни опыта мальпигиевы тельца варьируют в объеме. Краевая светлая зона значительно расширена, лимфоцитарный вал вокруг зародышевых центров преобладает над ними. Красная пульпа variabelна по клеточному составу.

В тимусе на 3-й день иммунодепрессии мегосином отмечается неравномерное утолщение капсулы. Субкапсулярно располагаются крупные пирсиниофильные клетки с объемной цитоплазмой, богатой РНК. Дольки разной величины, окружены значительным количеством жировой клетчатки. Граница между корковым и мозговым веществом тимуса довольно отчетлива. Кора состоит из массы тесно расположенных зрелых лимфоцитов, богатых ДНК.

Лимфобластическая реакция резко подавляется. Число лимфобластов сравнительно с аллотрансплантацией снижается в 5 раз ( $0,3 \pm 0,04$ ), пролимфоциты составляют, как и в норме,  $3,4 \pm 0,1$ , малые лимфоциты —  $93,1 \pm$



$\pm 0,8$ . Ретикулярные клетки и макрофаги составляют  $1,7 \pm 0,1$  и  $0,2 \pm 0,02$ , то есть имеет место незначительное увеличение их числа.

Введение мегосина обуславливает снижение относительного содержания ДНК в лимфоидных клетках (см. табл. 6). В малых лимфоцитах оно снижается по сравнению с аллотрансплантацией почти в 3 раза ( $8 \pm 0,3$ ), в пролимфоцитах в 1,5 раза ( $30 \pm 2,8$ ); в меньшей степени это снижение наблюдается в лимфобластах ( $41 \pm 1,0$ ). В отличие от имурана мегосин более резко снижает содержание ДНК в малых лимфоцитах. В мозговом веществе тельца Гассала немногочисленны и имеют небольшие размеры. Характерно для этого срока появление плазмочитов в периваскулярной зоне в корковом и мозговом веществе. Цитоплазма этих клеток отличается высоким содержанием РНК.

На 7—10-й дни опыта общая структура тимуса сохранена. Корковое вещество отделяется от мозгового четкой границей. Число лимфобластов снижено более чем в 4 раза сравнительно с опытами с аллотрансплантацией и составляет  $0,4 \pm 0,04$ . В меньшей степени изменяется число пролимфоцитов и малых лимфоцитов ( $36 \pm 0,1$  и  $95 \pm 0,8$ ). Иммунобласты характеризуются высоким содержанием РНК и располагаются непосредственно под капсулой. Тимоциты располагаются плотно. Содержание ДНК в них в 3 раза выше, чем в опытах с аллотрансплантацией ( $10 \pm 0,4$ ), в пролимфоцитах и лимфобластах оно ниже в 2 раза ( $20 \pm 2,4$  и  $32 \pm 2,4$ ). В коре наблюдается очаговый распад клеток. В капсуле и окружающей тимус жировой клетчатке обнаруживаются в большом количестве тучные клетки. Плазматические клетки локализируются периваскулярно, а также на границе коркового и мозгового вещества.

Электронномикроскопически тимоциты характеризуются ядрами округло-овальной формы, оболочка ядра извилиста. Кариогранулы формируют осмиофильные скопления, на фоне которых выделяется ядрышкоподобное образование. В цитоплазме рибосомы и везикулярные структуры немногочисленны. Матрикс в митохондриях светлый, кристы уменьшены в числе.

На 14-й день структура тимуса не претерпевает заметных изменений на гистологическом уровне сравнительно с предыдущим сроком исследования. Вместе с тем цитологическое исследование позволило установить выраженное подавление лимфобластической реакции





Рис. 46. Ультраструктура тимоицита на 14-й день иммунодепрессии мегосином. Ув. 35 000.



под влиянием иммунодепрессивной терапии. Число лимфобластов снижено до  $0,6 \pm 0,1$ . Пролимфоциты и малые лимфоциты составляют соответственно  $3,5 \pm 0,1$  и  $94,5 \pm 0,9$ . Ретикулярных клеток насчитывается  $1,6 \pm 0,1$ , а макрофагов  $0,4 \pm 0,04$ .

Относительное содержание ДНК в лимфоидных клетках также снижено почти в два раза по сравнению с опытами с аллотрансплантацией. Причем, под влиянием мегосина ДНК снижается более интенсивно, чем при иммунодепрессии имураном.

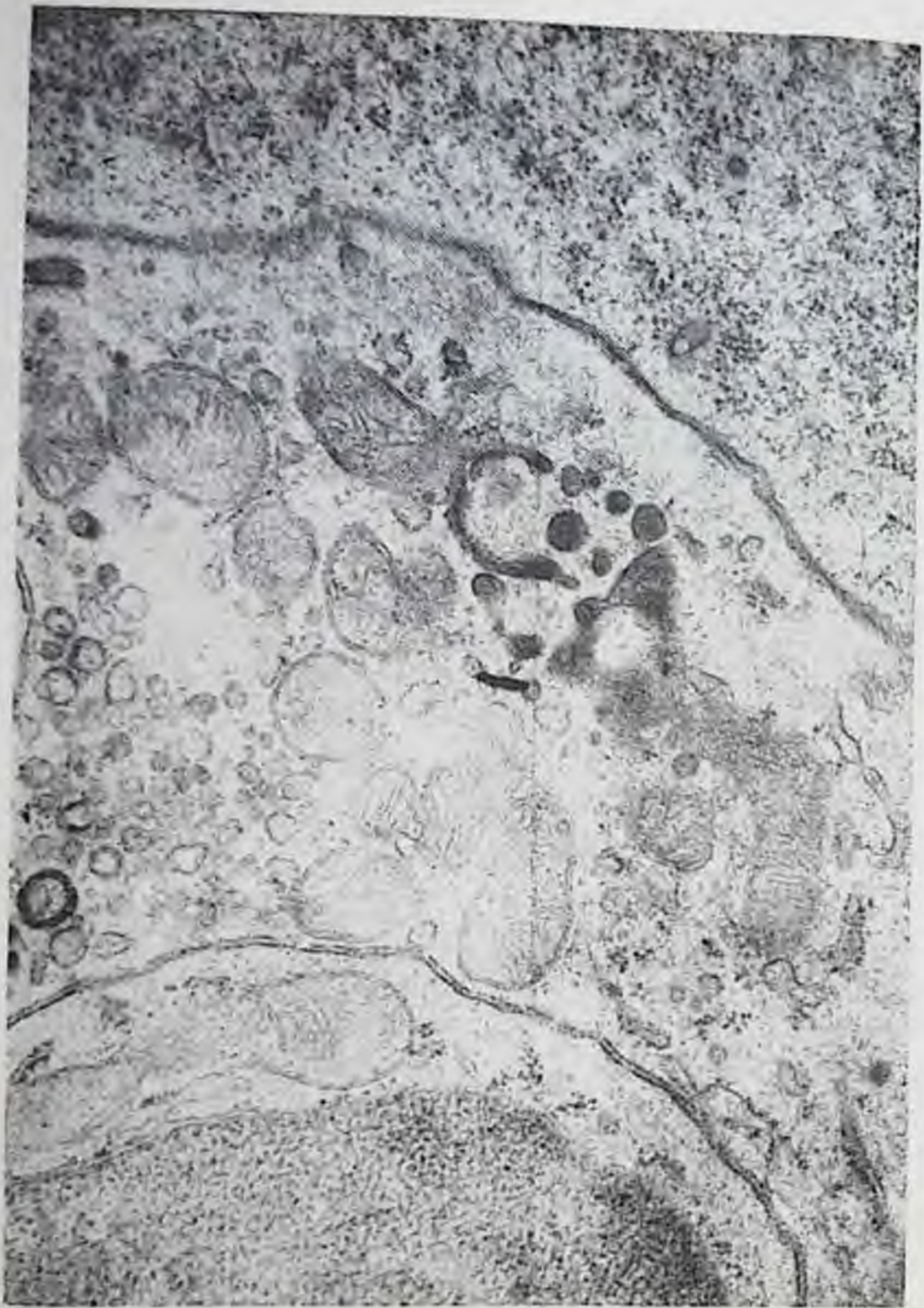
Субмикроскопически плазмоциты, располагающиеся периваскулярно, характеризуются ядрами овальной формы, карногранулы их располагаются в виде очаговых осмиофильных образований под ядерной оболочкой. Зернистая цитоплазматическая сеть в виде узких канальцев, анастомозирующих между собой. В митохондриях матрикс плотный, кристы отсутствуют. Тимоциты располагаются плотно и отличаются вариабельностью ультраструктуры. В большинстве тимоцитов цитоплазма осмиофобна, в ней определяются немногочисленные рибосомы и полисомы (рис. 46), отдельные везикулярные структуры и канальцы зернистой цитоплазматической сети. В митохондриях матрикс просветлен. Карногранулы в ядре распределяются неравномерно. В других тимоцитах цитоплазма отличается более высоким содержанием рибосом.

В капсуле и по ходу септ тимуса увеличивается число тучных клеток, последние появляются также на границе коркового и мозгового вещества. Обращает также на себя внимание превалирование мозгового слоя над корковым.

На 21-й день иммунодепрессии мегосином в тимусе увеличивается объем коры, появляются митотически делящиеся клетки. В субкапсулярной зоне увеличивается число крупных клеток с высоким содержанием РНК. В мозговом слое выявляются крупные тельца Гассала, богатые РНК. Тучные клетки единичны. Нарастает лимфобластическая реакция. Число лимфобластов достигает к описываемому периоду  $2,0 \pm 0,1$ . Сохраняется интенсивность ретикулоклеточной и макрофагальной реакции.

Относительное содержание ДНК в лимфоидных клетках сохраняется на низком уровне. В малых лимфоцитах содержание ДНК равно  $13 \pm 0,7$ , в пролимфоцитах —  $22 \pm 1,2$ , в лимфобластах —  $39 \pm 1,4$ , то есть несколько ниже, чем у интактных животных.





*Рис. 47.* В цитоплазме тимоцита рибосомы немногочисленны (снизу). Вверху — цитоплазма бласта заполнена большим числом полисом. Ув. 35 000.



На субмикроскопическом уровне в ядрах тимоцитов карногранулы образуют осмиофильные скопления под ядерной оболочкой. Цитоплазма бедна органеллами, выявляются немногочисленные рибосомы, единичные мембранные профили зернистой цитоплазматической сети (рис. 47). В митохондриях матрикс светлый, кристы укорочены, уменьшены в числе. Встречаются тимоциты, ядра которых характеризуются равномерным распределением карногранул. Цитоплазма этих клеток богата рибосомами и мелкими везикулярными структурами. Обращает внимание появление фагоцитирующих ретикулярных клеток.

На 28-й день отмечаются значительные структурные сдвиги в тимусе. Граница между корой и мозговым слоем становится нечеткой, кора по объему начинает преобладать над мозговым веществом. Увеличивается число бластических элементов, располагающихся не только субкапсулярно, но и в глубине коры в виде значительных скоплений. Клетки весьма богаты РНК. Отмечается также интенсивный клеточный распад и большое число митозов. Расширение и полнокровие сосудов тимуса приобретает в данный срок исследования более выраженный характер. Тучные клетки не обнаруживаются. Интенсивность лимфобластической реакции возрастает почти в 6 раз ( $2,9 \pm 0,1$ ), пролимфоциты увеличиваются до  $4,4 \pm 0,1$ , число малых лимфоцитов несколько снижается ( $88,8 \pm 0,8$ ). Сравнительно с предыдущим сроком исследования относительное содержание ДНК несколько увеличивается, оставаясь однако ниже исходных данных (в малых лимфоцитах —  $19 \pm 0,6$ , в пролимфоцитах —  $24 \pm 1,0$ , в лимфобластах —  $39 \pm 0,8$ ).

Межклеточное пространство в коре тимуса расширяется, цитоплазматическая оболочка становится более извилистой, образуя многочисленные цитоплазматические выросты. Можно наблюдать их тесный контакт с телами или отростками ретикулоэпителиальных клеток (рис. 48). Тимоциты гипертрофированы, в ядре карногранулы в виде многочисленных осмиофильных скоплений. В цитоплазме увеличивается число рибосом, полисом и митохондрий, в митохондриях матрикс светлый, кристы уменьшены в числе. В коре встречаются многочисленные клетки, зернистая цитоплазматическая сеть которых в виде узких канальцев. В цитоплазме фагоцитирующих ретикулярных клеток можно видеть лимфоциты с дегенеративными изменениями в хроматине.





*Рис. 48.* Контакт цитоплазматического выроста тимоицита коры тимуса с отростком ретикулярной клетки, 28-й день иммунодепрессии мегосином. Ув. 40 000.



На 35-й день опыта продолжает нарастать лимфобластическая реакция в тимусе ( $3,4 \pm 0,1$ ). Интенсивный характер приобретает также ретикулоклеточная и макрофагальная реакция ( $2,2 \pm 0,1$ ,  $0,4 \pm 0,04$ ). Представляет интерес увеличение числа зрелых плазматических клеток в тимусе в 3 раза ( $0,3 \pm 0,04$ ). Этот факт в совокупности с данными электронной микроскопии свидетельствует о накоплении плазмоцитов в тимусе в период криза отторжения кожного лоскута. Относительное содержание ДНК увеличивается преимущественно в лимфобластах ( $54 \pm 2,2$ ). В пролимфоцитах и лимфоцитах относительное содержание ДНК практически не меняется сравнительно с предыдущим сроком исследования.

В тимоцитах коры обнаруживается гиперплазия рибосомально-полисомального аппарата, резко повышается электронная плотность ядра. Вместе с тем можно встретить тимоциты, в которых при высокой электронной плотности ядра цитоплазма осмиофобна и содержит единичные полисомы. В описываемый срок можно встретить фагоцитирующие ретикуло-эпителиальные клетки. На границе коркового и мозгового вещества встречаются группы плазматических клеток, ядра их характеризуются равномерным распределением кариогранул. Ядрышко располагается эксцентрично. За счет очагового расширения в перинуклеарном пространстве образуются небольшие полости. Ультраструктура зернистой цитоплазматической сети в плазматических клетках переменна. В ряде клеток цистерны зернистой цитоплазматической сети расширены.

На 45-й день иммунодепрессии мегосином граница между корой и мозговым веществом становится более отчетливой. Характерно для этого периода наличие в субкапсулярной зоне и в более глубоких слоях коры большого количества клеток с объемной цитоплазмой; последняя богата РНК. Клетки коры располагаются плотно, цитоплазма их несколько уменьшается в объеме. По ультраструктуре тимоциты приближаются к норме. Интенсивность лимфобластической реакции снижается ( $1,5 \pm 0,4$ ) сравнительно с предыдущим сроком исследования, хотя остается все еще выше, чем в норме. Пролимфоциты составляют  $3,9 \pm 0,1$ , лимфоциты —  $91 \pm 0,9$ . Содержание ДНК в лимфоидных клетках приближается к исходному уровню. В лимфобластах оно равно  $40 \pm 1,4$ , в пролимфоцитах  $24 \pm 1,3$ , в лимфоцитах  $16 \pm 0,6$ . Число плазматических клеток и протоплазмоцитов равно  $0,2 \pm$



0,03, то есть в 2 раза больше, чем в норме ( $P < 0,05$ ). Интенсивность макрофагальной реакции снижается ( $0,2 \pm \pm 0,04$ ). Число ретикулярных клеток составляет  $2,0 \pm 0,1$ .

Резюмируя результаты опытов с аллогенной пересадкой кожного лоскута на фоне иммунодепрессивной терапии, следует отметить, что при введении имурана и мегосина характер реактивных процессов, развивающихся в лимфоидной ткани в ответ на аллотрансплантацию, меняется. Причем в воздействии этих препаратов на развитие трансплантационной реакции имеется некоторая общность.

Так, мегосин и имуран обуславливают гипоплазию ретикулярной и лимфоидной ткани, подавляют макрофагальную, иммунобластическую и плазмноклеточную реакции. Характерно для изучаемых иммунодепрессоров появление в лимфатических узлах и тимусе большого числа тучных клеток уже в ранние сроки введения препаратов, а также снижение содержания ДНК в лимфоидных клетках. Вместе с тем сроки развития указанных структурных сдвигов и их интенсивность различны для имурана и мегосина.

Гипопластические процессы в лимфоидной ткани при введении имурана наблюдаются в течение первых 10 дней. В лимфатических узлах и селезенке лимфоидные фолликулы атрофичны, с отсутствием в них герминативных центров. Паракортикальная зона лимфоузлов уменьшена в объеме. В лимфоидных органах снижена и интенсивность иммунобластической реакции, особенно в тимусе. На 10-й день начинает возрастать интенсивность макрофагальной, ретикулоцелочной и иммунобластической реакции. Гиперпластические процессы достигают максимума на 14-й день опыта, то есть в период, предшествующий кризу отторжения. Нарастает также активность аппарата белкового синтеза в иммунокомпетентных клетках.

При иммунодепрессии мегосином гипопластические процессы в лимфатических узлах, селезенке и тимусе наблюдаются до 28-го дня. Так, в течение 21-го дня в лимфатических узлах и селезенке фолликулы представлены в виде небольших скоплений лимфоидных клеток, герминативные центры практически отсутствуют. Значительно уменьшена в объеме также светлая краевая зона в селезенке, состоящая преимущественно из ретикулярных клеток. Синусы расширены, лимфоцитоз в них в отличие от опытов с аллогенной пересадкой кожи практи-



чески отсутствует. В указанный период не обнаруживается специфической клеточной перестройки в тимусзависимых зонах лимфатического узла и селезенки. Слабо выражены рециркуляция лимфоцитов и лимфодиапедез. Резко подавляется лимфобластическая реакция. Число лимфобластов снижается сравнительно с нормой в 7 раз. Причем, лимфобластическая реакция при введении мегосина подавляется (по сравнению с имураном) в 4 раза сильнее.

Эти данные свидетельствуют о том, что бласттрансформация, имеющая большое значение в развитии гиперчувствительности замедленного типа, подавляется в большей степени при введении нашего отечественного иммунодепрессора мегосина. Гипоплазия основных клеточных элементов лимфоидной ткани приводит к атрофии органов и заместительному разрастанию фиброзной ткани.

Следует отметить также, что описанные выше гипопластические процессы, развивающиеся под влиянием мегосина и имурана, сопровождаются снижением содержания РНК в цитоплазме ретикулярных клеток, иммунобластов и плазматических клеток. Имеет место также снижение относительного содержания ДНК в лимфоидных клетках. Так, в малых лимфоцитах содержание ДНК снижается по сравнению с контролем в 4 раза, а в пролимфоцитах и лимфобластах — в 2 раза. Причем, под влиянием мегосина наблюдается более выраженное снижение содержания ДНК.

Обнаруженные изменения количества ДНК под действием иммунодепрессоров являются вероятно, следствием сложного влияния этих веществ на клетки популяции. Среди возможных причин может быть подавление митозов, падение синтеза ДНК, разрушение клеток, деградация ДНК. Весьма вероятно, что существенное значение в процессах деградации ДНК играет выключение определенной части РНК. Этот вопрос требует специального изучения.

При иммунодепрессии мегосином структурные сдвиги в лимфоидной ткани, характерные для криза отторжения, развиваются лишь к 28-му дню. Так, в лимфатических узлах и селезенке лимфоидные фолликулы увеличиваются в числе и размерах, герминативные центры в них хорошо выражены, с интенсивным клеточным распадом. Тимусзависимые зоны гипертрофируются, интенсивность иммунобластической реакции в них возрастает.

Характерно для описываемых сроков возрастание ин-



тенсивности плазмноклеточной реакции в мягкотных шнурах лимфатических узлов, в красной пульпе селезенки и в тимусе. Увеличение числа зрелых плазматических клеток в тимусе в период криза отторжения свидетельствует о том, что аллогенная пересадка обуславливает плазматизацию тимуса.

При электронной микроскопии нами обнаружено образование плазматических клеток из В-лимфоцитов тимуса, а также повышение функциональной активности плазмоцитов. Совокупность этих данных позволяет нам предположить, что тимус реагирует непосредственно на введение трансплантационных антигенов. Интенсивная иммунобластическая реакция, гиперплазия и гипертрофия ретикулярных клеток, плазмноклеточная реакция сопровождаются увеличением содержания в них РНК и ДНК. После отторжения трансплантата интенсивность гиперпластических процессов в лимфоидных органах снижается.

Представляет интерес сохранение в тимусе выраженной иммунобластической реакции даже спустя 10 дней после отторжения кожного лоскута, а также появление большого числа малых лимфоцитов в просвете сосудов и в периваскулярных щелях.

Наращение иммунобластической реакции в тимусе, усиленная миграция лимфоцитов на периферию после отторжения кожного лоскута, когда периферические органы иммуногенеза истощены, подтверждает участие тимуса в регенераторных процессах и его влияние на лимфопоез в периферических лимфоидных органах.

На субмикроскопическом уровне нами обнаружено, что в течение 21 дня при введении мегосина не наблюдается установления контакта между ретикулярными клетками и лимфоцитами с нарушением целостности цитолеммы, что имеет место при аллотрансплантации. С помощью электронной микроскопии установлено, что мегосин приводит к снижению электронной плотности ядра лимфоидных клеток, что представляет интерес в плане полученных нами данных о снижении в них содержания ДНК.

С другой стороны, при введении мегосина и имурана в ткани лимфатического узла и тимуса появляются лимфоциты с нарушенной ультраструктурой хроматина, что выражается в сегрегации эухроматина от гетерохроматина с конденсацией последнего в ядерной оболочке и виде полулуния или очагов различной формы. Кардио-



пикноз и карнорексис наблюдаются в основном в лимфоцитах тимусзависимой зоны лимфатического узла и в коре тимуса, то есть там, где локализуются Т-лимфоциты.

В лимфоцитах мягкотных шнуров описанные выше изменения ультраструктуры хроматина не обнаруживаются. Можно предположить, что указанные иммунодепрессоры нарушают равновесие между эухроматином и гетерохроматином, в результате чего наступает их разделение, конденсация гетерохроматина у ядерной мембраны.

При введении мегосина наблюдается также выраженное снижение содержания рибосом и полисом в цитоплазме лимфоцитов и ретикулярных клеток.

Как известно, иммунизация стимулирует синтез белка в иммунокомпетентных органах. Биохимическими исследованиями А. Д. Сахибова с соавторами (1974) установлено повреждение активности полисом на 72% в лимфоидной ткани при введении мегосина. Совокупность этих данных свидетельствует о том, что мегосин при своем введении нарушает белоксинтезирующую систему в иммунокомпетентных клетках.

Иммунодепрессия мегосином обуславливает интенсивный распад лимфоцитов как в ткани лимфатического узла, так и в просвете синусов. Изучение многочисленных электроннограмм позволило установить, что лимфоцитоллиз начинается с разрыва цитоплазматической оболочки, вследствие чего органоиды выходят во внеклеточную среду, что приводит к частичной или полной потере клетками цитоплазмы. Голые ядра лимфоцитов отличаются по своей ультраструктуре от ядер интактных лимфоцитов и соприкасаются с поверхностью их цитоплазматической оболочки. Наблюдается также отсутствие ядерной оболочки на отдельных участках с выходом нуклеоплазмы во внеклеточную среду.

Подобное разрушение лимфоцитов описано также при взаимодействии перевиваемых L-клеток-мишеней и иммунных лимфоцитов (С. Н. Сура с соавт., 1970).

Представляет интерес тот факт, что в условиях иммуносупрессии мегосином и имураном в лимфатическом узле и тимусе появляется большое количество тучных клеток. Причем в период криза отторжения число этих клеток резко уменьшается.

В литературе отсутствуют динамические исследования тучных клеток в активированных органах иммуни-



тета, хотя имеются указания на их участие в иммунологических реакциях (Н. А. Гушин, 1973; Торо, 1970). Существует точка зрения о том, что гепарин подавляет накопление антителообразующих клеток и иммунологическую память (Ноган, Увпас, 1977). В связи с этим можно предположить, что увеличение числа тучных клеток, возможно, усиливает депрессивный эффект мегосина. Этот интересный факт требует специального исследования.

Все вышеприведенные данные позволяют нам говорить о наличии иммуноподавляющего эффекта у мегосина. По механизму действия на иммунокомпетентную ткань мегосин близок к имурану. В основе его иммунодепрессивного эффекта лежит подавление бласттрансформации, плазмоклеточной, ретикулоклеточной и макрофагальной реакции, угнетение синтетических процессов в иммунокомпетентных клетках, атрофия тимусзависимой и тимуснезависимой зон лимфоидных органов.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение лимфоидной ткани при трансплантации и иммунодепрессии с помощью различных и современных методов морфологии позволило нам получить ряд новых данных, касающихся структурной организации иммунокомпетентных клеток, их участия в развитии трансплантационной иммунной реакции, а также механизма действия новых отечественных иммунодепрессоров.

Нами выявлены морфологические критерии, позволяющие идентифицировать лимфоциты тимусзависимых и тимуснезависимых зон лимфоидной ткани, а также тимоциты коры и мозгового слоя тимуса. Такая идентификация дала возможность выявить особенности их структурной перестройки при воздействии трансплантационными антигенами. Так, лимфоциты тимусзависимой паракортикальной зоны лимфатического узла и коры тимуса в условиях аллогенной пересадки кожного лоскута подвергаются ультраструктурной перестройке, характерной для сенсibilизированных лимфоцитов: наблюдаются гипертрофия этих клеток, повышение электронной плотности ядра за счет крупных осмиофильных скоплений, появление в них ядрышка, обогащение цитоплазмы рибосомами и полисомами. Цитоплазматические выросты этих клеток вступают в более тесный контакт с отростками ретикулярных клеток с нарушением целостности их цитолеммы в участках соприкосновения.

Лимфоциты мозгового слоя лимфатического узла и тимуса при развитии трансплантационной иммунной реакции трансформируются в плазматические клетки.

Изучение динамики ультраструктурной перестройки В-лимфоцита в плазмоцит позволило нам выявить ста-



дийность этого процесса, отражением которого послужило появление в мозговом слое лимфоузла и тимуса плазмочитов различных по своей ультраструктуре и степени зрелости.

Разработанная нами схема трансформации В-лимфоцита в плазмочит несколько отличается от существующих в литературе схем (Weiss, 1972).

Наши результаты свидетельствуют о том, что источником образования плазматических клеток могут быть ретикулярные клетки коры лимфатического узла и красной пульпы селезенки. В тимусе трансформацию ретикулоэпителиальных клеток в плазмочиты нам выявить не удалось. Представляет интерес тот факт, что при аллогенной пересадке кожного лоскута в эозинофилах селезенки наблюдаются ультраструктурные изменения, приводящие к появлению мощно развитой зернистой цитоплазматической сети, при этом специфические структуры в цитоплазме эозинофилов начинают исчезать. Эти данные наводят на мысль о возможности образования плазмочитов из эозинофилов при антигенной стимуляции. Исследования в этом направлении нами продолжаются.

Оценивая структурные изменения в лимфоидных органах при аллотрансплантации, следует подчеркнуть генерализованный характер реакции, возникающей в тимусе, селезенке и лимфатических узлах, хотя интенсивность и сроки развития этой реакции различны в периферических и центральных органах иммуногенеза. Наиболее интенсивны реактивные изменения в регионарных лимфатических узлах.

Если говорить о последовательности структурных изменений в лимфатическом узле при развитии трансплантационной иммунной реакции, то, согласно нашим данным, первыми реагируют ретикулярные клетки, позднее всех в процесс вовлекаются плазматические клетки (в период криза отторжения). Ведущее значение в гиперчувствительности замедленного типа имеет иммунобластическая реакция, развивающаяся уже с 3-го дня опыта.

Весьма своеобразными оказались изменения в тимусе. В литературе существует точка зрения о том, что тимус не реагирует на антигены непосредственно из-за наличия гематотимического барьера.

Вместе с тем, согласно результатам нашего исследования, тимус реагирует на введение трансплантационных антигенов гиперплазией ретикулоэпителиальных клеток, миграцией и распадом лимфоцитов, повышением мито-



тической активности клеток коры, активной макрофагальной реакцией. Характерно также развитие выраженной иммунобластической реакции, интенсивность которой сохраняется даже после отторжения кожного лоскута. Нами обнаружено также, что при аллогенной трансплантации в тимусе имеет место плазматизация, развивающаяся непосредственно перед кризом отторжения. О плазматизации свидетельствует статистически достоверное увеличение зрелых плазматических клеток в тимусе, а также усиление трансформации В-лимфоцитов в плазмциты, выявляемое при электронной микроскопии тимуса.

Криз отторжения характеризуется гипертрофией Т- и В-зависимых зон, интенсивной бласттрансформацией, гиперплазией ретикулярных, плазматических клеток, гипертрофией лимфоидных фолликулов, лимфоцитозом синусов, интенсивным плазматозом, усилением рециркуляции и диапедеза лимфоцитов, а также нарастанием интенсивности макрофагальной реакции.

Причем обнаруженные изменения мы рассматриваем как неспецифические, так как они в сущности аналогичны тем структурным сдвигам, которые возникают при антигенном раздражении любой природы. Отличие заключается лишь в сроках развития и интенсивности реактивных процессов в лимфоидной ткани.

При изучении влияния новых отечественных иммунодепрессоров батридена и мегосина на морфологию трансплантационного иммунного ответа установлен их выраженный иммуноподавляющий эффект.

Причем механизм их действия на иммунокомпетентную ткань в сущности идентичен. Оба препарата угнетают пролиферацию ретикулярных клеток, обуславливают атрофию тимусзависимой и тимуснезависимой зон, подавляют бласттрансформацию. Они угнетают также плазмоцитарную и макрофагальную реакцию, нарушают синтез ДНК и РНК в иммунокомпетентных клетках, обуславливают атрофию аппарата белкового синтеза.

Указанные выше структурные изменения в лимфоидной ткани свидетельствуют об иммунодепрессивных свойствах батридена и мегосина.



## ЛИТЕРАТУРА

Абдуллаходжаева М. С. Влияние производных госсипола как иммунодепрессоров на лимфоидную ткань и организм реципиента. В сб.: Производные госсипола как иммуносупрессоры. Материалы III Республиканского симпозиума по применению госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1978, с. 56—59.

Абдуллаходжаева М. С., Елецкая Н. В., Уразметова М. Д. Морфологическое изучение лимфоидной ткани иммунизированных животных при применении некоторых отечественных производных госсипола. Материалы I съезда хирургов республик Средней Азии и Казахстана. Ташкент, 1969, с. 204—205.

Абдуллаходжаева М. С., Елецкая Н. В., Пригожин Е. А. Изменения в лимфоидной ткани, в некоторых органах и тканях животных при аллотрансплантации и введении некоторых производных госсипола. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 41—44.

Абдуллаходжаева М. С., Полякова Г. А., Павлова В. А. и др. Патоморфологические изменения в органах мышц при длительном введении ГСН. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 45—50.

Абдуллаходжаева М. С., Шефталович Р. М., Шукуров Б. А. и др. Морфология и цитохимия тимуса при аллотрансплантации кожи и иммунодепрессии.— «Медицинский журнал Узбекистана», 1974, № 7, с. 53—58.

Авербах М. М., Гергерт В. Я., Литвинов В. И. Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс. М., 1974, с. 245.

Аветикян Б. Г., Демченко Т. А. Влияние ингибиторов биосинтеза антител на феномен макрофагальной трансформации лимфоцитов. ЖМЭИ, 1974, № 9, с. 101—104.

Агеев А. К. Гистохимия щелочной и кислой фосфатаз человека в норме и патологии. Л., 1969, с. 143.

Агеев А. К. Гистопатология вилочковой железы человека. Л., 1973, с. 128.

Агеев А. К. Т- и В-лимфоциты. Распределение в организме, функционально-морфологическая характеристика и значение.— «Архив патологии», 1976, т. 38, в. 12, с. 3—11.



Адо В. А. Иммунологическая и физиологическая значимость тимуса. ЖМЭИ, 1975, № 4, с. 17—23.

Алиева Т. М., Уразметова М. Д., Арустамов Д. Л. и др. Кроветворение при применении госсипол-барбитуровой кислоты в качестве иммунодепрессора. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 36—41.

Альбекова С. Н., Арустамов Д. Л., Каримов Ш. И. и др. Состояние кислотно-щелочного равновесия у собак с аллотрансплантированной почкой в условиях иммунодепрессии госсипол-барбитуровой кислотой. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 56—60.

Антонян А. К., Бостанджян М. Г., Фадеева Л. Л. Подавление иммунного ответа с помощью циклофосфамида. В кн.: Химиотерапия инфекций и лекарственная устойчивость патогенных микроорганизмов. М., 1973, с. 148—149.

Анчова М. Изучение иммунодепрессивного действия онкогенных вирусов. Автореф. дис. канд., М., 1972.

Арипов У. А., Уразметова М. Д., Арустамов Д. Л. и др. Материалы по изучению госсипол-барбитуровой кислоты в качестве иммунодепрессора. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 25—30.

Арипов У. А., Каримов Ш. И., Арустамов Д. Л. Влияние госсипол-барбитуровой кислоты на пролонгацию функций почечного аллотрансплантата у собак. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 30—33.

Арипов У. А., Каримов Ш. И., Арустамов Д. Л. и др. Изучение иммунодепрессивных свойств госсипол-барбитуровой кислоты при аллотрансплантации почек у собак. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 50—56.

Арипов У. А., Арустамов Д. Л., Бидрат М. С. и др. К механизму иммунодепрессивного действия ГСН. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 50—55.

Арипов У. А., Каримов Р. И., Уразметова М. Д. и др. Исследование иммунодепрессивной активности препарата ГСН. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 55—65.

Арипов У. А., Бигматова С. А., Арустамов Д. Л. и др. Изучение влияния госсипол-имино-этилсернистого калия на трансплантационный иммунитет. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 65—71.

Арипов У. А., Арустамов Д. Л., Хаитов Р. М. и др. К механизму иммунодепрессивного действия батридена. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 81—86.

Аронов Г. Е., Лаптева Н. А. Подавление реакции гистонесовместимости при аллотрансплантации кожи у крыс. В кн.: Иммунология и аллергия, Киев, 1973, в. 6, с. 87—89.

Аронов Г. Е., Оленюк Э. М. Применение АКТГ и 6-меркаптопурина при аллотрансплантации кожи в эксперименте. В кн.: Иммунология и аллергия, Киев, 1975, в. 9, с. 110—113.

Арустамов Д. Л. Антилимфоцитарный ослиный иммуноглобулин и производные госсипола в аллотрансплантации. Докт. дис., Ташкент, 1972.



Арустамов Д. Л., Уразметова М. Д., Хашимов И. Х. и др. Влияние ГСН на некоторые показатели функций организма экспериментальных животных. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974. с. 73—81.

Атаманова Т. И. Реакция лимфондных элементов на костный гомотрансплантат. Тр. Пермского мед. института. Вопросы морфологии. 1967, т. 71, в. 3, с. 70—77.

Афанасьев Ю. И., Бобова Л. П. Гистофизиология вилочковой железы.— «Архив патологии», 1976, №7, с. 3—17.

Бабичев В. А., Утешев Б. С., Пинегин Б. Б. Некоторые вопросы теории иммунодепрессивной практики. Тр. II Московского мед. института, серия «Фармакология», 1974, т. 25, в. 4, с. 5—19.

Баранов В. И. Ультраструктура селезенки мыши в норме и при экспериментальном амилоидозе. Автореф. канд. дис., М., 1973.

Белецкая Л. В., Тер-Григоров В. С. и др. К функциональной морфологии вилочковой железы.— «Архив патологии», 1972, т. 34, в. 8, с. 53—57.

Белецкая Л. В., Гиездицкая Э. В. Роль эпителиальной ткани тимуса в формировании естественной иммунологической толерантности.— «Успехи современной биологии», 1975, т. 79, в. 1, с. 128—137.

Белянчикова Н. И. Действие 5-фторурацила на популяцию клеток лимфатических узлов. Докл. АН СССР, 1968, т. 184, в. 4, с. 982—983.

Белянчикова Н. И. Динамика цитологических изменений в лимфатических узлах под влиянием стимулятора Фрейнда. ЖМЭИ, 1968, № 1, с. 114—116.

Белянчикова Н. И., Павлоцкий А. И. Действие водного раствора и масляной эмульсии 5-фторурацила на клетки лимфатических узлов крыс. ЖМЭИ, 1968, № 6, с. 95—98.

Бережкова Р. В. Реакция регионарных лимфатических узлов и селезенки при ауто- и аллотрансплантации конечности в эксперименте. В кн.: Вопросы трансплантации конечности. Ярославль, 1975, с. 93—96.

Бережная Н. М. Современные представления о некоторых механизмах клеточного иммунитета. В кн.: Иммунология и аллергия, 1974, Киев, № 7, с. 3—12.

Беренбейн Б. А., Вербенко Е. В., Галаев А. М. Клиническое изучение эффективности эмульсии госсипола при некоторых дерматозах. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 109—111.

Бобова Л. П. Морфология вилочковой железы в норме и при росте трансплантированной карциномы «РС-I». Автореф. канд. дис., М., 1976.

Брондз Б. Д. Иммунологическое распознавание и реакция клеточного иммунитета.— «Успехи современной биологии», 1972, т. 73, в. 1, с. 42—47.

Брондз Б. Д. Клеточные основы иммунологического распознавания. Сообщение I. Соотношения и кооперативные взаимодействия между субпопуляциями Т- и В-лимфоцитов в ходе первичного иммунологического распознавания.— «Успехи современной биологии», 1977, т. 84, в. 5, с. 219—236.

Бубашвили М. Е. Роль макрофагов и их лизосомного аппарата в неспецифической регуляции иммуногенеза. Автореф. канд. дис., М., 1973.



Буркова Н. П. Об изменении лимфондной ткани тимуса кроликов после введения пирогенала. Тезисы докл. конференции молодых ученых морфологов Ленинграда. Л., 1975, с. 35—36.

Быкова Н. А. Морфологические проявления тканевой несовместимости при гомотрансплантации некоторых органов в эксперименте. Матер. IV Всесоюзной конф. по пересадке органов и тканей. М., 1966, с. 178—180.

Быкова Н. А. Морфологические проявления тканевой несовместимости при аллотрансплантации. Автореф. докт. дис., М., 1969.

Быкова Н. А. Реакция лимфоузлов и селезенки при алло- и ауто-трансплантации в эксперименте. Матер. V Всесоюзн. научн. конф. по пересадке органов и тканей. Горький, 1970, с. 291—292.

Васильев Н. В. Очерки о роли кроветворной ткани в анти-телообразовании. Томск, 1975, с. 175.

Васильев Н. В., Михайлова Т. Н. О возможности воспроизведения плазматической реакции в тимусе в ответ на антигенные воздействия. Всесоюзная конф. по общей и прикладной иммунологии. М., 1974, в. 1, с. 33.

Вермель Е. М., Корман Д. Б. Клиническое изучение противоопухолевых свойств госсипола. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 74—78.

Вихман А. А., Карасик О. А., Сафронов Б. Н. Чувствительность лимфондных клеток к действию антилимфоцитарной сыворотки на разных этапах иммуногенеза.— «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 1971, т. 71, № 5, с. 77—80.

Вичканова С. А., Горюнова Л. В., Шипулина Л. Д. Экспериментальные данные о противовирусных свойствах госсипола в отношении вируса гриппа и герпеса. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 86—89.

Вичканова С. А., Горюнова Л. В., Прохорова И. И. Противовирусная эффективность госсипола при аэрозольном способе введения в эксперименте. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974а, с. 258—267.

Вичканова С. А., Горюнова Л. В., Шипулина Л. Д. и др. Изучение противовирусного действия госсипола и его производных и других препаратов из *gossipium hirsutum* L. в отношении некоторых миксо- и герпес вирусов. Ташкент, 1974б, с. 267—274.

Войлокова Р. Я. Сравнительная характеристика действия АЛС и азатиоприна на лимфондную и кроветворную ткань. Вопросы трансплантационной иммунологии (научные труды АМН СССР). М., 1974, с. 54—60.

Галустян Ш. Д. Строение зобной железы в свете экспериментального анализа. М., 1949.

Гамбаров С. С. Регуляторная функция тимусзависимых лимфоцитов в иммунной системе. Автореф. канд. дис., М., 1973.

Гамбаров С. С., Головастик И. Н., Писарев В. М. К вопросу о взаимодействии клеток в иммуногенезе.— «Биологический журнал Армении», 1973, т. 26, в. 8, с. 41—45.

Гербек Г. В. Клеточный состав тимуса белых крыс при действии раздражителей антигенной и неантигенной природы. Тр. Томского НИИ вакцины и сывороток, 1971, в. 22, с. 186—189.

Гербек Г. В. Клеточная реакция лимфондных органов при действии раздражителей антигенной и неантигенной природы. Автореф. канд. дис., Томск, 1972.

Гладкова Н. Е. Влияние азатиоприна, метатрексата, хлор-



амфеникола на формирование вторичного иммунного ответа. Сб. научных статей (тр. II мед. ин-та), 1974, т. 25, серия «Фармакология», в. 4, с. 105—109.

Говалло В. П. Изучение показателей трансплантационного иммунитета кроликов при гомопластической пересадке кожи. В кн.: Материалы по изучению проблем трансплантации». М., 1962, с. 12—14.

Девойно Л. В., Елисеева Л. С. Иммунный ответ клеток регионарных лимфатических узлов на фоне действия 5-окситриптофана и 3,4-диоксифенилаланина.— «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 1970, т. 69, № 2, с. 63—66.

Демидова В. К. Изменения структурных элементов лимфоидных узлов белой крысы под влиянием сульфаниламидов и антибиотиков. Морфологические и химические изменения в процессе развития клетки. Рига, 1967, с. 241—248.

Демидова В. К. Влияние фармакодинамических средств на гистологическую и гистохимическую структуру лимфатических узлов белой крысы. Доклады научн. конфер. анатомов, гистологов и эмбриологов Эстонии, Латвии, Литвы. Тарту, 1973, с. 132—136.

Димант И. Н., Абдурасулов Д. М., Локтионов Г. М. и др. О влиянии госсипола и его производных на экспериментальные мозговые новообразования. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 85—89.

Драке Р. Б. Изучение иммунодепрессивного действия некоторых химиопрепаратов на гомотрансплантацию кожи в эксперименте. Канд. дис., Рига, 1970.

Древаль А. Действие АЛС на лимфатические узлы и некоторые особенности ее лимфоцитотоксического эффекта (экспериментально-морфологическое исследование). Автореф. канд. дис., М., 1972.

Дурихин К. В., Леви М. И. Физиологические основы плазмолитической реакции. ЖМЭИ, 1971, № 5, с. 112—117.

Елецкая Н. В. Реакция лимфоидной ткани на аллотрансплантацию кожи в условиях иммунодепрессии батриденом. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 139—146.

Елецкая Н. В. Морфология и гистохимия лимфоидной ткани мышцей при аллотрансплантации кожи и иммунодепрессивной терапии батриденом. Канд. дис., Ташкент, 1974.

Елисеева Л. С., Идова Г. В., Девойно Л. В. Угнетение 5-окситриптофаном, включение в иммунный процесс клеток лимфатических узлов. Матер. 5-й научн. конфер. физиологов, биохимиков и фармакологов Зап.-Сиб. объединения. Томск, 1973, с. 244—245.

Жданов Д. А., Шахламов В. А. Электронномикроскопическое исследование лимфатических узлов человека.— «Архив анатомии, гистологии и эмбриологии», 1968, в. 5, № 7, с. 25—34.

Забусов Ю. Г. О гистогенезе телец Гассалья, их роли в жизнедеятельности тимуса и состояние при рассеянном склерозе. Тимико-лимфоцитарная система и вопросы нейрогуморальной регуляции при рассеянном склерозе. Казань, 1975, с. 36—43.

Зак К. П. Современные представления о механизме действия кортикостероидов на лимфоидные органы и лимфоциты циркулирующего пула. В кн.: Механизм действия гормонов. Киев, 1975, с. 49—71.

Зак К. П., Винницкая М. Л. Влияние однократного вве-



дения гидрокортизона на ультраструктуру лимфоузлов кроликов — «Архив патологии», 1973, т. 35, в. 2, с. 22—29.

Зак К. П., Винницкая М. Л. Субмикроскопическое строение вилочковой железы после введения гидрокортизона — «Врачебное дело», 1973, № 4, с. 108—110.

Зак К. П., Винницкая М. Л. Влияние многократного введения гидрокортизона на ультраструктуру лимфатических узлов кроликов. — «Архив патологии», 1975, т. 37, в. 7, с. 43—56.

Зак К. П., Коломнец Г. Я., Барановский М. А. Исследование влияния гидрокортизона на субмикроскопическое строение клеток лимфатических узлов. — «Патология и генетика», 1977, № 1, с. 78—79.

Закиров У. Б., Ганиева Р. Г., Ишмухамедов Н. А. О фармакологических свойствах ГСН. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 38—43.

Зарецкая Ю. М., Алексеев Л. П., Львицына Г. М., Шкурко В. И. Иммунологические аспекты аллотрансплантации. М., 1974, с. 230.

Иевенко И. В. Влияние антибластомных препаратов на плазмотарную реакцию в условиях иммунизации. Сб. научн. трудов Харьковского мед. ин-та, 1973, т. 111, с. 14—16.

Иоффе В. И., Осипова П. В. К изучению иммунологических процессов в лимфатических узлах. Ежегодник института экспериментальной медицины АМН СССР, 1961, с. 297—303.

Исаева Э. Г. Цитологические и цитохимические изменения в лимфатических органах под воздействием 6-меркаптопурина при реакции гистонесовместимости. В кн.: Иммунология и аллергия, 1975, Киев, № 9, с. 122—124.

Исаев Э. Г., Аронов Г. Е. Клеточные изменения при аллотрансплантации в условиях применения антилимфоидных препаратов и 6-меркаптопурина в комбинации с кортизоном. В кн.: Иммуносупрессия при аллотрансплантации. Ташкент, 1972, с. 19—20.

Исаева Э. Г., Аронов Г. Е. Особенности цитологических и гистохимических изменений в лимфатических узлах и селезенке при аллотрансплантации и применении АЛС. В кн.: Иммунология и аллергия. Киев, 1973, № 6, с. 89—91.

Исманлов А. И., Садыков А. С., Шукуров З., Биктимиров Л. Госсипол и его производные. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 6—11.

Кабачков Е. Н. Прямой и опосредованный эффект антигенов на лептонообразование в лимфатических узлах. В кн.: Нейрогуморальная и фармакологическая коррекция иммунологических реакций в эксперименте и клинике. Л., 1975, с. 27—28.

Кабачков Е. Н. Цитоплазматическая фрагментация лимфоидных клеток (клизматоз) у адреналэктомированных мышей. — «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 1973, т. 76, № 11, с. 53—56.

Камилов И. К., Насиров С. А., Абдумаликова Н. В. и др. К фармакологии и токсикологии госсипола. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 16—19.

Кареев З. О., Гусейнова С. Ю., Карапетова Е. С. Влияние антибиотиков на морфологические и гистохимические сдвиги



ги в лимфондной ткани в процессе иммунизации.— «Антибиотики», 1974, т. 19, № 2, с. 142—146.

Каримова Р. И., Уразметова М. Д., Хашимов И. Х. Влияние ГСН на антителообразование. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 65—73.

Картавцева М. Н., Гамиянц С. А. Изменения в сердце, как проявление степени иммунодепрессии при аллотрансплантации кожи у мышей. В кн.: Иммунодепрессия при аллотрансплантации. Ташкент, 1975, № 3, с. 129—130.

Картавцева М. Н., Пригожин Е. А. Электрокардиографические и морфологические параллели у собак под влиянием батридена. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 153—156.

Капичников М. М. Трансплантационный иммунитет. В кн.: Руководство по иммунологии. М., 1973, с. 76—88.

Квачев В. Г. Ультраструктурные и иммуноцитохимические исследования лимфоцитов в норме и при вирусном экспериментальном канцерогенезе. Автореф. канд. дис., Киев, 1975, с. 23.

Кипервассер Е. М. Влияние лимфатической антисыворотки на клеточный состав лимфатических органов. Автореф. канд. дис., М., 1965.

Кипервассер Е. М. Влияние лимфатической антисыворотки на клеточный состав лимфондных органов.— «Современные проблемы гематологии и переливания крови», 1968, № 40, с. 50—53.

Кирпатовский И. Д., Быкова Н. А. Влияние регионарных лимфатических узлов на состояние кожного гомотрансплантата. В кн.: Трансплантация органов и тканей в эксперименте. Тр. 1-го МОЛМИ, 1966, т. 49, № 2, с. 9—18.

Ковалев И. Е., Сергеев П. В., Имамбаев С. Е. Гемато-тимусный барьер и иммунологическая реактивность. ЖМЭИ, 1971, № 5, с. 85—90.

Ковалевский Г. В. Лимфоцитоз синусов как своеобразная реакция лимфатических узлов на антигенную стимуляцию. ЖМЭИ, 1970, № 1, с. 89—94.

Коваленко П. П. Научные основы современной транспантологии.— «Вестник хирургии», 1974, т. 113, № 10, с. 97—103.

Коган Э. М. Изменения селезенки после удаления узлов сплетения. Дис. канд., М., 1954.

Козинец Г. И., Талеленова Н. Н., Шишканова Э. Г. и др. Исследование клеток крови в сканирующем электронном микроскопе. Тезисы докл. X Всесоюзн. конфер. по электронной микроскопии. Ташкент, 1976, в. 2, с. 309—310.

Колбасин А. Л., Хашимов И. Х., Усманов А. М. и др. Иммунодепрессивная терапия метафином при аллотрансплантации почки в эксперименте. В кн.: Иммунодепрессия при аллотрансплантации. Ташкент, 1975, в. III, с. 74—75.

Колесникова Л. Д. Изменения лимфатических узлов различной локализации под влиянием массивной дозы кортизона. Матер. Юбилейной научной конфер. (Донецкий мед. институт) Донецк, 1967, с. 29—30.

Краева В. М. Морфология и гистохимия регионарных лимфатических узлов при гомотрансплантации консервированной кожи у крыс. Вопросы морфологии (Тр. Пермского мед. ин-та), 1968, т. 81, в. 4, с. 75—81.



Краскина Н. А., Фонталин Л. И. К вопросу об иммунологических потенциях малого лимфоцита. В кн.: Трансплантация органов и тканей М., 1966, с. 327—329.

Кривский И. Л. Некоторые вопросы иммуноморфологии лимфатических узлов в норме. В кн.: Современные проблемы оперативной хирургии. М., 1968, в. 2, с. 32—33.

Кривский И. Л. Цитоморфологические особенности регионарных лимфатических узлов. Научн. труды Новосиб. мед. ин-та, 1968, в. 50, с. 85—92.

Кривский И. Л., Новикова Т. К., Янкелевич Л. М. Участие лимфатических узлов в иммунологических процессах. Вопросы функциональной анатомии сосудистой системы. М., 1973, с. 109—110.

Лашене Я., Сталлорайтите Е. Эндокринные железы новорожденного (функциональная морфология). Вильнюс, 1969, с. 304.

Лебедев К. А. Локализация в лимфатических узлах клеток, синтезирующих специфические и неспецифические антигены.— «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 1968, № 8, с. 70—73.

Лебедев К. А. Морфологические аспекты дифференцировки антителообразующих клеток. Автореф докт. дис., М., 1971.

Лебедев К. А., Скрябин А. С., Чахава О. В. Морфологическая и функциональная активность центров размножения лимфатических узлов в связи с антигенной нагрузкой организма. Тезисы IX Международного конгресса анатомов. Л., 1970, с. 32—33.

Линг Н. Р. Стимуляция лимфоцитов. М., 1971, с. 288.

Линднер Д. П., Коган Э. М. Тучные клетки как регуляторы тканевого гомеостаза и их место в ряду биологических регуляторов.— «Архив патологии», 1976, т. 38, в. 8, с. 3—14.

Линднер Д. П., Поберий И. А., Махлин Н. В. Динамика цитологических и гистологических изменений в тимусе, лимфатических узлах и селезенке при аллогенной трансплантации кожи у мышей. В сб.: Трансплантация органов и тканей. Рига, 1972, с. 162—163.

Линднер Д. П., Поберий И. А., Махлин Н. В. Гистология и цитология лимфатических узлов, селезенки и тимуса при аллогенной трансплантации кожи у мышей.— «Архив патологии», 1973, т. 35, в. 6, с. 19—25.

Лисяный Н. И., Скуратовский М. Ф., Черненко В. Д. и др. Изменение содержания Т- и В-лимфоцитов при аллотрансплантации у морских свинок в условиях иммунодепрессии антитимусной и антикостномозговой сыворотками. В сб.: Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации. Ташкент, 1976, т. 2, с. 257—259.

Малыжев П. А., Глотова Т. В. Бласттрансформация лимфоцитов селезенки мышей под влиянием низкомолекулярного гуморального фактора тимуса.— «Цитология», 1975, т. 17, в. 9, с. 1062—1066.

Маркарян Л. Н., Вартазарян Н. Д. Морфология и гистохимия лимфатических узлов селезенки белых мышей при длительном введении антилимфоцитарной иммунной сыворотки.— «Экспериментальная и клиническая медицина», 1970, т. 10, в. 3, с. 15—21.

Махлин Б. И. Реакция лимфатических узлов кролика на алло- и ксенотрансплантацию селезенки. В сб.: Морфология и морфогенез тканей и органов мезенхимального происхождения. Иркутск, 1975, с. 176—178.



Меерсон Е. М. Цитоморфология лимфатических узлов при гомотрансплантации кожи. Материалы III Всесоюзн. конфер. по пересадке органов и тканей. Ереван, 1963, с. 61—63.

Михайлова Т. Н., Ратнер Г. М., Штернберг И. Б. Динамика сдвигов в лимфатической ткани при действии метатрексата. Тр. Томского НИИ вакцины и сывороток, 1973, в. 23, с. 218—221.

Михайлова Т. Н., Шубина Т. С., Зингер Г. В. Состояние лимфатической ткани и факторов естественного иммунитета при введении крысам больших доз 5-фторурацила и фторафура. Вопросы радиобиологии и биологического действия цитостатических препаратов. Томск, 1972 в. 4, с. 33—38.

Михайловская Э. В. Сравнительная оценка клеточного состава культур лимфатического узла иммунизированных и интактных животных. Дифференцировка клеток и гисто- и органогенез. Киев, 1975, с. 56—60.

Мурадов Н. Н. Влияние нового отечественного иммунодепрессора — батридена на слизистую оболочку желудка и печень. Автореф. канд. дис., Ташкент, 1978.

Мурадов Н. Н., Полякова Г. А. Общеморфологические и некоторые гистохимические изменения в слизистой желудка у мышей при длительном пероральном введении батридена. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 148—153.

Носсаль Д. Как клетки производят антитела. В кн.: Молекулы и клетки. М., 1966, с. 115—128.

Носсел Г. Антитела и иммунитет. М., 1973.

Пестова И. М. Морфологические изменения лимфатических узлов при гомотрансплантации. В кн.: Трансплантация органов и тканей. М., 1966, с. 200—201.

Петров Р. В. Формы взаимодействия генетически различающихся клеток лимфатических тканей (трехклеточная система иммуногенеза) — «Успехи современной биологии», 1970, т. 69, № 2, с. 261.

Петров Р. В. Клеточные основы иммунитета и проблемы клинической иммунологии. — «Клиническая медицина», 1976, т. 54, № 11, с. 12—19.

Петров Р. В., Чередеев А. Н., Михайлова А. А. Взаимодействие и кооперация клеток при иммунном ответе. В кн.: Общие вопросы патологии. ВИНТИ, 1972, в. 3, с. 106—109.

Петров Р. В., Горохов А. А. Различные этапы взаимодействия Т- и В-клеток в иммунной реакции. Иммунореактивность организма. Калининград—Таллин, 1973, 162—164.

Петров Р. В., Чередеев А. Н. Т- и В-лимфоциты. — «Успехи современной биологии», 1974, т. 77, № 1, с. 90—105.

Пожарисская Т. Д., Дунаевская Л. И. Об участии долго- и короткоживущих лимфоцитов в восстановлении клеточного состава коры лимфатических узлов после облучения. — «Радиобиология», 1974, № 14, с. 406—409.

Покровская М. П., Краскина Н. А., Левенсон В. И. и др. Морфология и номенклатура иммунологически компетентных клеток лимфатической ткани. ЖМЭИ, 1965, № 3, с. 8—13.

Полов В. И., Нездатный М. М. Влияние некоторых лекарственных препаратов и общего облучения на трансплантационный иммунитет. Матер. III Всесоюзн. конфер. по пересадке органов и тканей. Ереван, 1963, с. 17.

Поляк А. И. Первичный и вторичный иммунологический от-



вет ткани лимфатического узла, трансплантированный в переднюю камеру глаза.— Патологическая физиология и экспериментальная терапия». 1969, т. 13, № 3, с. 19—23.

Пригожин Е. А., Абдуллаходжаева М. С., Павлова В. А. К патоморфологии внутренних органов экспериментальных животных при введении госсипола. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 23—25.

Простакова Т. М. Цитохимическое исследование лимфоцитов интактных и иммунизированных мышей. Автореф. канд. дис., М., 1973.

Раппопорт Я. Л. Иммуноморфология. В кн.: Руководство по иммунологии. 1973, с. 43—51.

Раппопорт Я. Л., Фальковский Г. Э., Галанкина И. Е. Иммуноморфология и патология аллотрансплантированного сердца (без иммунодепрессивного воздействия).— «Архив патологии», 1971, № 4, с. 43—49.

Ростомян М. А., Абрамян К. С. Ультраструктура клеток крови. Ереван, 1975, с. 152.

Сахибов А. Д., Халиков С. К., Сологуб Г. Р. Влияние имурана и ГСН на функцию белоксинтезирующей системы селезенки и печени иммунизированных крыс. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 105—112.

Сахибов А. Д. О специфичности иммунодепрессивного эффекта имурана и ГСН. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 112—116.

Свет-Молдавский Г. Я., Равкина Р. И., Зинзар С. Н. Тимус-лимфатическая система, иммуногенез и злокачественный рост. Матер конф. по опосредованному воздействию на опухолевый процесс. Л., 1963, с. 77—79.

Серов В. В., Кактурский Л. В. Гиперчувствительность замедленного типа.— «Архив патологии», 1973, т. 35, в. 6, с. 3—19.

Скрипки Ю. К., Сомов Б. А., Ведрова И. Н. и др. Опыт применения 3% эмульсии госсипола при некоторых дерматозах. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 106—109.

Соловьев Г. М. Вопросы трансплантационной иммунологии. М., 1974.

Степаненко С. Б., Сухомовская Н. Г. Реакция лимфатических узлов при ауто- и гомотрансплантации. В кн.: Трансплантация органов и тканей. М., 1966, с. 368—369.

Сура С. Н., Быковский А. Ф., Кадагидзе З. Г. Электронномикроскопическое и радиоавтографическое изучение взаимодействия лимфоцитов и клеток мишеней в культуре тканей.— «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 1970, т. 70, № 9, с. 98—101.

Сыкало А. И. Некоторые данные к гистофизиологии и онтогенезу тимуса (гистологическое, гистохимическое и электронномикроскопическое исследование). Автореф. дис. канд., Минск, 1973, с. 23.

Терентьева Э. И., Шишканова З. Г. Атлас ультраструктуры клеток кроветворной ткани. М., 1974, с. 82.

Терентьева Э. И., Шишканова З. Г., Талеленова Н. Н. и др. Изменение ультраструктуры лимфоцитов периферической крови здоровых людей в процессе краткосрочного культивирования с фитогемагглютинином.— «Проблемы гематологии и переливания крови», 1973, № 1, с. 25—29.



Тимченко В. Г. Реакция лимфатической ткани на тканевой антиген. «Охрана здоровья детей и подростков», 1971, № 3, с. 97—98.

Токин И. Б. Проблемы радиационной цитологии. Л., 1974, с. 319.

Уманский Ю. А., Глузман Д. Ф., Юдин В. М. Цитологическая идентификация Т- и В-лимфоцитов мышей. Докл. АН СССР, 1975, т. 221, № 5 (С), с. 1193—1195.

Уразметова М. Д. Изучение имурана как иммунодепрессора. Канд. дис., Ташкент, 1972.

Уразметова М. Д. Изменение фагоцитарной реакции организма собак под влиянием различных доз батридена. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 156—163.

Уразметова М. Д., Арипова Т. У. Влияние метафина и преднизолона на розеткообразующую активность лимфоцитов крыс. В кн.: Иммунодепрессия при аллотрансплантации. Ташкент, 1975, в. 3, с. 132—134.

Фонталин Л. Н. Иммунологическая реактивность лимфатических органов и клеток. Л., 1967, 108.

Фрейдлин И. С., Артеменко И. А. Восстановление макрофагами иммунного ответа у мышей после введения им иммунодепрессантов — «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 1975, т. 79, № 3, с. 70—73.

Фриденштейн А. Я., Чертков И. Л. Клеточные основы иммунитета. М., 1969, с. 254.

Хашимов И. Х., Картавцева М. Н., Абдуллаходжаева М. С. и др. Сравнительная функциональная и морфологическая характеристика сердца у собак, получавших длительное время ГСН и ГСК. Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 214—222.

Хлыстова З. С. Морфология лимфатического узла и селезенки гнотобиотической крысы. — «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 1976, т. 81, № 5, 619—621.

Ходжаев Ш. Х., Ходжаева М. А. Динамика иммунологических показателей у больных гриппом А<sub>2</sub> Гонконг-68, леченных госсиполом. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1971, с. 115—120.

Хунданов Л. Н., Настоящая Н. Н., Вербницкий М. Ш. и др. Влияние антилимфоцитарной и антимакрофагальной сывороток на длительность выживания кожных ксенотрансплантатов у мышей. — «Патологическая физиология и экспериментальная медицина», 1972, № 5, с. 47—52.

Хунданов Л. Л., Портной В. Ф., Кривский И. Л. и др. Роль лимфатических узлов в трансплантационном иммунитете. — «Патологическая физиология и экспериментальная медицина», 1969, т. 13, № 5, с. 82—87.

Черниченко А. В., Свядиш А. В. Цитологическая картина регионарных лимфатических узлов при трансплантационном иммунитете. Ежегодник научных работ Алма-Атинского ИУВ, 1969, в. 4, с. 136—138.

Чертков И. Л. Стволовая кроветворная клетка и ее функциональные свойства. — «Проблемы гематологии», 1976, № 2, с. 23—27.

Шабалин В. Н., Шляпочникова Г. Г., Серова Л. Д. Электронномикроскопические особенности структуры лимфатических



клеток, обработанных АЛГ.— «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 1973, т. 76, № 11, с. 50—55.

Шахламов В. А. Субмикроскопическое строение лимфатической системы и некоторые спорные вопросы, связанные с ее функционированием. Вопросы функциональной анатомии сосудистой системы. М., 1973, с. 196—197.

Шефгалович Р. М. Относительное содержание ДНК при аллотрансплантации и иммунодепрессии в лимфоидных клетках тимуса и лимфатических узлов белых мышей. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 198—208.

Шукуров Б. А. Электронномикроскопическое исследование селезенки мышей при пероральном введении ГСН. В кн.: Перспективы применения госсипола и его производных в медицине. Ташкент, 1974, с. 128—135.

Юрина С. А., Русина А. К. Цитоархитектоника лимфатических узлов при введении чужеродного белка.— «Архив анатомии», 1976, т. 71, № 12, с. 57—61.

Яглинский В. А. Иммуногистохимическое изучение центров размножения фолликулов при антигенном раздражении организма Матер. Всесоюзной конф. по общей и прикладной иммунологии. М., 1974, 2, с. 87—88.

Язвиков В. В. О «мегакариоцитах» селезенки.— «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», 1967, № 9, с. 104—107.

Якименко Л. Б., Уманский Ю. А. Характеристика антигенообразующих клеток некоторых иммунокомпетентных органов мышей линии Balb/c.— ЖМЭИ, 1972, т. 48, № 6, с. 104.

Anderson V., Edelman J. M., Möller B., Sjöberg O. Activation of B lymphocytes by locally concentrated concanavain A.— *Europ. J. Immunol.*, 1972, 2, 233—235.

Andre J. A., Schwartz R. S., Mitus W. J., Daurshiek W. The morphological Responses of the Lymphoid System to Homografts. First and Second Set. Responses in Normal Rabbits — *Blood*, 1962, 19, 3, 313.

Astaldi G., Lisiewicz L., Yalcin B., Cichocki T. Current studies on lymphocyte immunological functions.— *Boll. Ist. sieroter. Milan.*, 1972, 51, 5—6, 379—392.

Baker R. J., Reed N. D., Stashak P. W., Amsbaugh D. F., Prescott B. Regulation of the antibody response to type 111 pneumococcal polysaccharide.— *J. Exptl. Med.*, 1973, xxi, 121/1, 137—138, 6, 1431—1441.

Banks K. The effect of antibody on antigen lymphocyte transformation. *J. Immunol.*, 1973, 110, 3, 709—716.

Барт И. Селезенка (анатомия, физиология, патология и клиника). Будапешт, 1976, 264.

Beauvieu I., Lacassagne C. Donneés experimentales sur lun des aspects de la physiologie du thymus. Le thymocyte. Existence d'une thymocytose: signification fonctionelle.— *Comp. rend scances Acad. Sci.*, 1963, 256, 2914.

Бернет Ф. Клеточная иммунология. М., 1971, 542.

Бесси М. Лимфоидная ткань.— В кн.: Электронномикроскопическая анатомия. 1967, 100—106.

Betz E. H. L'immunité de transplantation quelques problèmes biologiques. *Arch. anat. pathol.*, 1973, 21, 1, 5—12.

Blomgren H., Svedmur E. In vitro stimulation of mouse



thymus cells by PHA and allogenic cells.—*Cell. Immunol.*, 1971, 2, 1, 285—299.

Bloom W., Fawcett D. A textbook of Histology. W. B. Saunders company. Philadelphia—London—Toronto, 1975.

Braunsteiner H., Höfer R., Sailer S. Der Lymphocyt.—*Dtsch. med. Wschr.*, 1961, 86, 721—722.

Burke J., Simon G. Electron microscopy of the spleen. *Am. J. path.*, 1970, 58, 157—181.

Burwell R. G. Studies in the transplantation of bone IV. The Immune response of lymph nodes draining second set homografts of fresh cancellous bone.—«*J. Bone Jt. Surg.*» (Brit.), 1962, N 44-B, p. 688—710.

Cantor H., Asofsky R. Synergy among lymphoid cells mediating the graft—versus—host response. III. Evidence for Interaction Between two (2) Types of Thymus—Derived Cells.—*J. Exp. med.*, 1972, 135, 4, 764—779.

Clark S. L. The thymus in mice of strain 129J studied with electron microscope.—*Amer. J. anat.*, 1963, 112, 1—35.

Clark S. L. The thymus in immunology.—New York—London, 1964, 85.

Clark S. L. Cytological evidences of secretion in the thymus. The thymus: experimental and clinical studies ciba foundation.—*Symposium L*, 1966, 29—39.

Clark S. L. The intrathymus environment.—*Cont. Topics in immunology*, N—Y L, 2, 1973, 77—99.

Cosenza H., Leserman L. D. Cell interactions in antibody formation in vitro. I. Role of the third cell in the in vitro response of spleen cells to erythrocyte antigens.—*J. Immunol.*, 1972, 108, 2, 418.

Cotutiu C., Hrisanidid S., Ionescu C. Ultrastructure of the lymph node after prolonged immunization. *Rev. roum. morphol. et physiol. Ser. morphol. et embriol.*, 1976, 22, 1, 53—56.

Cougdon G. J. Effect of injections of foreign bone marrow on the lymphatic tissues of normal mice.—*J. Nat. Canc. Inst.*, 1962, 28, 305.

Cowan W. K., Sorenson J. D. Electron microscopic observations of acute thymic involution produced by hydrocortisone.—*Lab. Invest.*, 1964, V. 13, 353—370.

Davie J. M., Paul N. E. Role of T-lymphocytes in the humoral immune response. I. Proliferation of B-lymphocytes in thymus-derived mice.—*J. Immunol.*, 1974, 113, 1438—1445.

Dennert J., Lennok E. Cell interaction in humoral and cell—mediated immunity.—*Nature, New Biology*, 1972, 238, 114.

Dmochowski L., Bowen J. M. Current Trends in Basic Immunology as Applied to the Problem of Human Neoplasia.—*Am. J. Clin. Path.*, 1974, 62, 167—172.

Dort J., Turk I. L. A histological and autoradiographic study of lymph nodes during the development of contact sensitivity in the guinea—pig.—*Brit. J. experim. pathol.*, 1965, 46, 147—154.

Dustmann H. O., Stolpmann H. J. Die Beeinflussung des Lymphknotens durch Glucocorticosteroid. *Virchow Arch. (Bath. Anat)*, Abt. A., 1968, Bd. 345, S. 121—131.

Dvorjak M., Konecna H., Strastna J. Submicroscopic structure of cells of lymphoid tissue in the thymus. *Folia morphol.*, 1965, 4, 414—422.

Elkins W. L. Decreased immunogenicity of a transplantation



antigen in hosts sensitized to other isoantigens of its cellular venicle.—«J. Immunol.», 1964, N 92, p. 275—280.

Everett N. B., Tyler R. W. Heterogeneity and circulation of lymphocytes. In: blood cells as a tissue. N. Y. London, 1970, 47—72.

Fagraeus A. Antibody production in relation to development of plasma cells.—«Acta med. Scand.», 1948, Suppl., v. 204, N 130, p. 3.

Feldman M. Cell interactions in the immune response in vitro. II. The requirement for macrophages in Lymphoid cell collaboration. J. Exp. Med., 1972, 135, 1049.

Friedberg S. T., Weissman I. L. Lymphoid tissue architecture. 2. Ontogeny of peripheral T and B cells in mice: evidence against Peyer's patches as the site of generation of B cells.—J. Immunol., 1974, 113, 1477—1492.

Fukumizu R., Kobe J. A lippinciff publication for physicians in the practice of medicine.—Med. Sci., 1967, 13, 81—100.

Galindo B., Imaedo R. Electron microscope study of the white pulp of the mouse spleen.—Anat. Rec., 1962, 143, 399—404.

Gelland M. C., Ellenbein G. J., Frank M. M. Ontogeny of B-lymphocytes. 2. Relative rates of appearance of lymphocytes bearing surface immunoglobulin and complement receptors.—J. Exp. Med., 1974, 139, 1125—1141.

Gena R. S., Schucceberger F., Posen F. S., Merler E. Interaction of human thymus. Derived and non—thymus—derived lymphocytes in vitro. Induction of proliferation and antibody synthesis in B-lymphocytes by a soluble factor released from antigen. Stimulated T-lymphocytes. J. Exp. Med., 1973, 138, 5, 1230—1247.

Gershon R. K., Lanke E. M., Kondo K. Immuno-regulatory role of spleen localizing thymocytes.—J. Immunol., 1974, 112, 2, 546—554.

Gilbert C. W., Lajtha L. G. A beta-ray extracorporeal irradiator.—«Phys. Med. Biol.», 1966, v. 11, p. 281—285.

Gilbert C. W., Mulbal S., Lajtha L. G. Rate of chromosome duplication at the end of the deoxyribonucleic acid synthetic period in human blood cells.—«Nature» (London), 1965, N 208, p. 159—161.

Gohen G. Function und Oberflächenmarker menschlicher T-und B-lymphozyten. Dtsch. med. Wochenschrift, 1974, Bd, 99, 2241—2245.

Goldstein A. L., Guna A., Have M. L., White A. Ontogenesis of cell-mediated immunity in murine thymocytes and spleen cells and its acceleration by thymosin a thymic hormone.—J. Immunol., v. 106—107, 1971.

Good R., Gabrielson A. Thymus in immunobiology.—New York, 1964.

Good R. A., Dalmaso A. P., Martiner C., Archer O. K., Pierce J. O., Papermaster B. W. The role of the thymus in development of immunologic capacity in rabbits and mice.—J. Exp. Med., 1962, 116, 5, 773—795.

Gowans J. L., Knight E. F. The role of re-circulation of lymphocytes in the rat.—Proc. Roy. Soc., 1964, B 159: 257—282.

Haelst U. van. Light and electron microscopic study of the normal and pathological thymus of the rat.—Z. Zellforsch., 1967, 77, 534—553.

Hamburger J. Le lymphocyte et ses acolytes en immunology.—Thaim. biol., 1976, 10, 103, 25—28.

Hess M. W., Sordat B., Cattier H. Le role du thymus



dans l'immunité de transplantation.— Arch. anat. pathol., 1973, 21, 1, 45—49.

Hezzenberg L. A., Shan E. L., Ravitch M. M., Riblett R. I. Active suppression of immunoglobulin allotype synthesis.— J. Exptl. Med., 1973, 137, 6, 1311—1324.

Hoffman-Fezer G., Rodt H., Eulitz M., Thierfelder S. Immunohistochemical identification of T- and B-lymphocytes delineated by the unlabeled antibody enzyme method. Anatomical distribution of positive and Ig-positive cells in lymphoid organs of mice. J. Immunol. Meth., 1976, 13, 3—4, 261—270.

Hoshimo E. The fine structure of ciliated vesicle-containing reticular cells in the mouse thymus.— Exptl. Cell. Res., 1962, 1—3, 27, 615—617.

Hummeler K., Harris I. N. Electron microscope observations on antibody-producing cells in lymph and blood.— J. Exp. Med., 1966, 124, 2, 255.

Humphrey J. H., Frank M. M. The localization of non-microbial antigens in the draining lymph nodes of tolerant, normal and primed rabbits.— Immunology., 1967, v. 13, 87—100.

Inman D. R., Cooper E. H. The relation of ultrastructure to DHE synthesis in human leucocytes. Atypical lymphocytes in phytohaemagglutinin cultures and infections mononucleosis.— Acta Haematol., 1965, 33, 257.

Kaden J. Grundfragen der transplantation — immunologie.— Dtsch. gesundheitsw. 1973, 28, 14, 625—630.

Kahri A., Salmi A., Hannuksela M., Karaharju E. O. Histochemistry of rat thymus during involution induced by alkylating agents.— Acta pathol. et microbiol. Scand., 1965, 64, 441—449.

Kaiserling E., Lennert K. Die interdigitierende Reticulumzelle in menschlichen Lymphknoten. Eine spezifische Zelle der thymusabhängigen Region.— «Virchows. Arch. (Zellpath)», 1974, Bd 16(1), S. 51—61.

Kaplan J., Shope T. C., Peterson W. D. Epstein—Barr virus-negative human malignant T-cell lines.— J. Exp. Med., 1974, 139, 1070—1076.

Kazuhiro A., Tokoshi I. Fine Structure of Small Lymphocytes in the Thymus of the Mouse: Qualitative Analysis by Electron Microscopy.— Lellforsch. und mikros anatomie, 1970, 110, 321—335.

Kazuhiro A., Tokoshi I. Tubular complex of small Lymphocytes in lymphatic tissue of the mouse.— Arch. histol., Jap., 1974, 37, 2, 133—142.

Knox W. Effect of regional lymphatic ablation on kidney homograft survival.— Amer. J. Surg. 1964, v. 107, 547—552.

Kocandle V., Houttuin E., Prohaska J. V. Regenerace lymfatickeho systemu po transplantaci tenkeha streva. Rozhl. chir., 1966, 45, 261—265.

Kocandle V., Houttuin E., Prohaska J. V. Regeneration of the lymphatic after autotransplantation and homotransplantation of the entire small intestine.— Surg. Gynec. Obstet., 1966, 122, 587—592.

Konovarov O. V. Morphological characteristics of changes in the lymphoid tissue after allografting.— Bull. Exp. Biol. Med., 1977, 5, 577—578.

Kossowska-Paul B. Studies on the regional lymph node blastic reaction evoked by allogenic graft of fresh and preserved bone tissue.— Bull. Acad. Pol. Sci. (Biol.), 1966, 14, 651—657.



- Kossowska-Paul B. Studies on cytological changes in regional lymph node and thymus of mice after skin grafting. *Folia Biol. (Praha)*, 1967, 13, 193.
- Kostowiecki M. Primary human lymphocytes as derivatives of the thymic epithelial cords.—*Zeitschrift für mikrosk. anat. Forsch.*, 1965, 73, 404—432.
- Kurtz S. M. *Electron Microscopic Anatomy*.—Academic Press, New York, 1964.
- Lafferty K. J., Talmage D. W. Theory of allogenic reactivity and its relevance to transplantation biology.—*Transplant. Proc.*, 1976, 8, 3, 349—353.
- Le Boulleiller Ph., Kinsky R. G., Vujanovic N., Duc N. T., Voisin G. A. Morphological differences between thymus and bone marrow-derived lymphocytes. II. An electron microscopic and experimental study in instimulated mice.—*Differentiation*, 1976, 6, 3, 125—141.
- Lennert K. Lymphknoten.—«Hdb. spez. path. Anat.». 1961, S. 1—3.
- Lennert K., Niedorf H. R. Nachweis von desmosomal verknüpften Reticulumzellen im follicularen Lymphom (Brill Symmerrz).—«Virchows. Arch. Abt. B. Zellpath», 1969, N 4, p. 148—150.
- Levine M. A., Claman H. N. Bone marrow and spleen. Dissociation of immunologic properties by corticosterone.—*Science*, 1970, 167, 3924, 1515.
- Lundin P. M., Schelin U. The effect of steroids on the histology and ultrastructure of lymphoid tissue. I. Acute thymic involution.—*Path. Europ. (Brill)*, 1966, v. 1, 15—28.
- Lundin P. M., Schelin U. Ultrastructure of the thymus.—*Acta Path. Microbiol. Scand.*, 1965, 65, 379—394.
- Maruyama Y., Hanaoka M. Relationship between the structure and antigen distribution in the germinal center of the lymph nodes.—«*Proc. Jap. Soc. R.E.S.*», 1966, p. 146.
- Maximof A. A. Development of non-granular leucocytes, lymphocytes and monocytes into polyblasts (macrophages and fibroblasts) in vitro.—*Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 1926, 24, 570.
- Metcalf D. Functional interactions between the thymus and other organs. In the thymus wistar Inst. Symp. Monogr. Philadelphia, 1964, 2, 53.
- Metcalf D., Ishidate M. Pas—positive reticulum cells in the thymus cortex of high and low leukaemia strains in mice. *Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1962, 40, 57.
- Metcalf D. *The thymus*.—Springer, 1966, 144.
- Michalka W. D., Hess M. W., Riedvixi H. Thymic lymphopoiesis and cell loss in new born mice.—*Blood*, 1969, 33, 541—554.
- Michalowsky A., Bartoszewicz W., Korubowski J. Blastic transformation leucocyte cultures.—*Lancet*, 1966, 2, 11, 1130.
- Mickletham H. S., Brown J. A. Germinal centers allograft sensitivity and isoantibody formation in skin allograft mice. In germinal centers in Immune Responses.—Berlin—Springer, 1967, 277.
- Miller J. F. Immunological function of the thymus.—*Lancet*, 1961, 11, 7205, 748—749.
- Miller J. F. Effect of neonatal thymectomy on the immunological responsiveness of the mouse.—*Proc. R. Soc. B.*, 1962, 156, 415.
- Miller J. F. *The thymus and Transplantation Immunity*.—*Brit. Med. Bull.*, 1965, 21, 111.



Миллер Дж. Роль вилочковой железы в иммуногенезе. — «Пат. физиол. и эксперим. терапия», 1965, т. 9, № 5, с. 3—13.

Миллер Дж. Роль лимфатических узлов в трансплантационном иммунитете — «Пат. физиол. и эксперим. терапия», 1969, в. 13, № 5, с. 82—87.

Miller J. F. Lymphocyte interaction in antibody responses. — International review of cytology. New-York — London, 1972, 1, 33, 77—130.

Miller J. F., Basten A. Interaction between lymphocytes in immune responses. — Cell. Immunol., 1971, 2, 469.

Миллер Ж. Д., Дукор П. Биология тимуса. — М., 1967, 112 с.

Miller J. F., Osoba D. Current concepts of the immunological function of the thymus. — Physiol. Rev., 1967, 47, 3, 437.

Miller J., Dukor P. Die Biologie des thymus nach dem heutigen stande des forschung. — Basel — New-York, Karger, 1964, 98.

Moore R. D., Mumaw V., Schoenberg M. D. Changes in antibody producing cells in the spleen during the primary response. — «Exp. Molec. Pathol.», 1965, v. 4, N 4, p. 370—390.

Mori Y., Lennert K. Electron microscopic atlas of lymph node. — «Amer. J. Pathol.», 1969, v. 65, N 1, p. 1—24.

Nagaya H., Siekar H. O. Effects of antithymus serum on thymic lymphopoiesis: a radioautographic study. — J. Immunol., 1969, 103, 776—786.

Nelson David S. Immunobiology of the macrophage. — New York Acad. Press., 1976, 633.

Norikazu T., Kozaburo E. Electron microscopic observation of the thymus and lymph nodes of the nude mouse. — Proc. Jst. Int. Work-shop nude Mice, Scanticon, Aarhus, 1973, Stuttgart, 1974, 43—49.

Nossal G. I. V., Ada G. L., Austine C. M. Antigen in immunity. IV. Cellular localization of  $^{125}$ I and  $^{131}$ I labeled flagella in lymph nodes. — «Aust. J. exp. Biol. med. Sci.», 1964, v. 42, N 3, p. 311—330.

Olah O., Röhlich P., Törö O. Ultrastructure of Lymphoid organs. (an electron-microscopic atlas). — Budapest, 1975, 317.

Oort I., Turk I. L. A histological and autoradiographic study of lymph nodes during the development of contact sensibility in the guinea-pig. — «Brit. J. exp. pathol.», 1965, N 46, p. 147—154.

Osoda D., Miller J. F. Evidence for a humoral thymus factor responsible for the maturation of immunological faculty. Nature, 1963, 199, 4894—4895.

Papamichail M., Brown J. C., Holborow E. J. Immunoglobulins on the Surface of human lymphocytes. — Lancet, 1971, 2, 7729, 850—852.

Paraskevas F., Lee S. T., Israels L. G. Cell surface associated gamma globulins in lymphocytes. I. Reverse immune cytoadherence: a technique for their detection in mouse and human lymphocytes. J. Immunol., 1971, 106, 160—170.

Parrott D. M. V. The integrity of the germinal center: an investigation of the differential Localization of labelled cells in lymphoid organs. — In germinal centers in Immune Responses. Berlin Springer, 1967, 168.

Parrott D. M. V. de Sousa M. A. B., East I. Thymus-dependent areas in the lymphoid organs of neonatally thymectomized mice. — Exp. Med., 1966, 123/6/, 191—203.



Policard A. Physiologie et pathologie due systeme lymphoide.— Masson, Paris, 1963.

Поликар А. Физиология и патология лимфондсий системы. М., 1965, 210 с.

Поликар А. Элементы физиологии клетки. М., 1976, 390 с.

Поликар А., Бэсси М. Элементы патологии клетки. М., 1970, 348 с.

Policard A., Celliet A. Physiologie du tissu emjonetif. Normal et pathologique.— Paris, Masson, 1961.

Porter K. R., Bonneville M. A. Einführung in die Feinstruktur von Zellen und Geweben.— Springer, Berlin — New-York, 1965.

Rajan Thiruchandusai. Immune system introduction — N. Y. State J. Med., 1976, 76, 7, 1077—1085.

Röhlich P., Guenes T. Rosette formation of Concanavalin A-Treated erythrocytes around polymorphonuclear leucocytes and lymphocytes.— Acta biol. Acad. Sci. hung., 1976, 27 (4), 281.

Sainte-Marie G. Thymus-cell population dynamics. In: Thymus in Immunobiology, 1964, N-Y—L, 207—225.

Schmidt H. A. E., Keiderling W. Die lebensreit CR<sup>51</sup>-markierter erythrocyten bei hämatologischen krankheitsbildern vor und nach splenektomie.— Klin. Wschr., 1960, 38, 309—318.

Schoeffl G. I. The Migration of Lymphocytes Across the Vascular Endothelium in Lymphoid Tissue.— J. Exp. Med., 1972, 136, 3, 568—588.

Schwartz Antony, Orbach-Arboys Simone, Gershon Richard K. Participation of cyclophosphamide—sensitive T-cells in graft—VS—host reactions.— J. Immunol., 1976, 117, 3, 871—875.

Scothorn R. J., McGregor I. A. Cellular changes in lymph nodes and spleen following skin homografting in the rabbit. J. anat., 1955, 89, 283—292.

Shaw W. The scanning electron microscopic study of the lymph node. Acta haemat. Jap., 1972, 35, 4, 483—505.

Snogross M., Shook T. A study of some histochemical and phagocytic reactions of the reticulo endothelial system of the rabbit spleen.— Anat. Rec., 1971, 170, 243—254.

Stobo S. D., Paul W. E. Functional heterogeneity of Murine lymphoid cells. III. Differential Responsiveness of T-cells to phytohemagglutinin and Concanavalin A as a pube for T-cell subsets.— J. Immunol., 1973, 110, 362—375.

Streilein J. W., Grebe S. C., Kaplan H. J., Streilein J. S. An immunoregulatory role for the spleen in transplantation. Transplant. Today. Vol. S. Proc. 5th Int. congr. Transplant. Soc. Jerusalem, 1974, New York, e. a., 1975, 349—354.

Sugimura M., Takahata K., Kudo N. Regional differences in the appearance of various cells in the mouse lymph nodes.— «Jap. J. Veterin. Res», 1963, v. 11, N 4, p. 124—134.

Sundberg R. D. The lymphocyte and Lymphocytic Tissue. 1960, 4, 1—21.

Sunderman A., Mey U. Über die Bedeutung der Milz bei der Autoaggyessionskrankheiten. Münch. med. Wschr., 1964, 31, 1366—1369.

Szaniawski W., Pluzanska A., Maidukiewicz G. Structura powierzchni ludzkich limfocytow T i B w rozetach z erytro-



cytami w mikroskopia elektronowym skaningowym.— *Acta haematol. pol.*, 1976, 7, 3, 217—222.

Tanaka H. Mesenchimal and epithelial reticulum in lymph nodes and thymus of mice as revealed in the electron microscopy.— *Ann. report. Inst. virus. Res. Kyoto Univ.*, 1962, 5, 146—169.

Thornthwaite J. T., Leif R. C. The plaque cylogram assay. I. Light and scanning electron microscopy of immunocompetent cells.— *J. Immunol.*, 1974, 11, 6, 1897—1908.

Toivanen P., Toivanen A. Selective activation of chicken T-lymphocytes by concanavalin A.— *J. Immunol.*, 1973, 111, 1602—1603.

Traczyk L. T- and B-lymphocytes. Distribution in the organism, their properties and functions.— *Acta haematol. pol.*, 1973, 4, 1, 97—83.

Tufveson G., Juhlin R., Steineek G., Alm G. V. Role of the thymus in generation of lymphocyte function. I. Demonstration of lymphocytes reactive to mitogens and allogenic cells in the embrionic mouse thymus organ culture. *Scand. J. Immunol.*, 1976, 5, 18, 901—907.

Turk I. L. Action of lymphocytes in transplantation.— *Tissue and organ Transplantation*. London, 1967, 423—429.

Turk I. L. Cytology of the induction of hypersensitivity.— *Brit. Med. Bull.* 1967, 23, 1, 3—8.

Turk I. L., Hellmann K., Duka D. Effect of thalidomide on the immunological response in local lymph nodes after a skin homograft.— *Lancet*, 1966, 1, 1134—1136.

Unanue E. R., Grey H. M. Immunoglobulins on the surface of lymphocytes. II. The bone marrow as the main source of lymphocytes with detectable surface—Bound immunoglobulin.— *J. Exp. Med.*, 1971, 133, 1188—1198.

Veldman D. J. Correlates of visual acuity in collage freshmen.— «*Precept Motor skills*», 1970, N 30, p. 551—558.

Vujanovic Hikola, Kinsky Radslav, Voisin Guy Andre. Persistence des differences morphologiques entre lymphocytes thymo-dependants et thymo-independants de la souris apres sollicitation antigenique selective de l'une ou de l'autre population.— *C. R. Acad. sci.*, 1973, 227, 10, 901—904.

Watanabe S. The scanning electron microscopic study of the lymph node.— «*Acta haemat. Jap.*», 1972, v. 35, N 4, p. 483—505.

Weiss L. Electron microscopic observation on the vascular barrier in the cortex of thymus of the mouse.— *Anat. Rec.*, 1963, 145, 413.

Weiss L. The cells and tissues of the immune system. Structure, functions. Interactions. New Jersey, 1972, 601, 252.

Westermann J., Shelly J., Engelbert V. Orotoplasmic fragments in haemopoetic tissues and analysis of intranuclear vesicles in lymph node blast cells of the rabbit.— *Can. J. Zool.*, 1969, 48, 11, 709—715.

White A., Goldstein A. L. Hormones and the immune response. Thymosin, a thymic hormone influencing lymphoid cell immunological competence.— *Ciba Found. Study group.*, 1970, 36, 3—19.

Williams R. C. Lymphocytes and their interactions: recent observations.— New York, Raven Press Publ, 1975, 239.

Wlodarski K., Rymaszewska T., Kossowska-Paul B. et al. Specificity of regional lymph node blastic reaction in rabbits.— *Bull. Acad. pol. Sci.*, (Biol), 1966, 14, 189—192.



Yoshiaki A. Electron microscopic and autoradiographic study of the nucleolus in nature lymphocytes. *Acta haematol. jap.*, 1975, 38, 3, 275—284.

Zaleski M., Rymaszewska T., Darnynkiewicz Z. Autoradiographic studies of cells from lymph nodes draining the tissue graft area. *Bull. Acad. Pol. Sci., (Biol)*, 1975, 13, 43—47.

Zaleski M., Viklicky V. Cytological changes in regional lymph nodes of mice elicited by skin grafts.—*Folia. biol., (Praha)*, 1965, 11, 396—401.



# ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ . . . . .	3
ГЛАВА I. Современное представление о структуре и функции лимфоидной ткани . . . . .	5
ГЛАВА II. Морфология иммунокомпетентных клеток . . . . .	19
ГЛАВА III. Лимфоидная ткань и трансплантационный иммунитет . . . . .	38
ГЛАВА IV. Госсипол и его производные как иммунодепрессоры	88
ГЛАВА V. Влияние азатиоприна и батридена на структуру лимфоидной ткани в условиях аллогенной трансплантации кожного лоскута . . . . .	97
ГЛАВА VI. Реакция иммунокомпетентной ткани на иммунодепрессивную терапию имураном и мегосином . . . . .	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .	165
ЛИТЕРАТУРА . . . . .	168

**МАЛИКА САМАТОВНА АБДУЛЛАХОДЖАЕВА,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
**УКТАМ АРИПОВИЧ АРИПОВ,**  
профессор, академик АН УзССР

**МОРФОЛОГИЯ  
ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ  
ПРИ  
АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ  
И ИММУНОДЕПРЕССИИ**

Издательство «Медицина» УзССР, Ташкент, Навои, 30

Редактор Н. М. Третьякова  
Худ. редактор А. Ахмеджанов  
Художник Ж. Тахтаров  
Техн. редактор Л. А. Жижарская  
Корректор Н. М. Полонская

**ИБ № 459**

Сдано в набор 7.02.80. Подписано в печать 23.09.80. P15723. Формат 84X108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>  
Бумага № 1. Гарнитура литературная. Высокая печать. Усл. печ. л. 9,97.  
Уч.-изд. л. 10,39. Изд. № 15-19. Тираж 1000. Заказ 478. Цена 90 к.

Типография № 3, цех № 1 Ташкентского полиграфического производственного объединения «Матбуот» Государственного комитета УзССР по делам издательств полиграфии и книжной торговли. Ташкент, Радиальный пр., 10.



