

З. КЕМИЛЛЕВА

ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА



З. Кемилева

ТИМУС

«МЕДИЦИНА И ФИЗКУЛТУРА» 1979
СОФИЯ

З. КЕМИЛЕВА

ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА

Перевод с болгарского А. Н. ИВАНОВА

Под редакцией доктора медицинских наук
профессора *Р. М. Хаитова*



МОСКВА • «МЕДИЦИНА» • 1984

8/4

54.15

К35

УДК 612.438

КЕМИЛЕВА З. Вилочковая железа: Пер. с болг. — М.: Медицина, 1984, 256 с. ил.

КЕМИЛЕВА З. Тимус. София: Медицина и физкультура, 1979.

В монографии рассматривается целостная функциональная характеристика вилочковой железы, показано ее участие в иммунных механизмах и в осуществлении иммунных реакций, описываются участие вилочковой железы в осуществлении некоторых обменных процессов и ее связь с другими эндокринными железами; обсуждается влияние тимэктоми на течение экспериментального миокардита и артрита.

Для эндокринологов, иммунологов.

К $\frac{4112050000-174}{030(01)-84}$ 101-84

© Здравка Савова Кемилева, 1972
© Перевод на русский язык
Издательство «Медицина» 1984

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	7
Онтогенетическое и филогенетическое развитие вилочковой железы	10
Анатомические и гистологические особенности	12
Возрастная инволюция вилочковой железы	21
Физиологическое значение вилочковой железы	24
Общая характеристика	24
Тимэктомия — основной метод изучения функции вилочковой железы	25
Неонатальная тимэктомия	26
Wasting-синдром	27
Мутантная атимия	29
Тимэктомия у взрослых животных	30
Нарушения функции вилочковой железы	33
Аутоиммунитет	36
Вилочковая железа и иммунная реактивность	42
Медиаторы иммунной реакции	49
Гистамин	50
Серотонин	58
Кининовая система	60
Брадикинин	61
Другие медиаторы	64
Лимфокины	66
Вилочковая железа и клеточно-зависимый тип сверхчувствительности	69
Экспериментальный миокардит и артрит — модели аллергической реакции клеточно-зависимого типа	74
Влияние неонатальной тимэктомии на течение экспериментального миокардита и артрита	76
Признаки артрита	76
Содержание гистамина и контролирующих его ферментов в тканях	78
Гистологические изменения	81
Другие лабораторные и физиологические исследования	84
Адьювант-артрит у крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде	85

Влияние тимэктомии у взрослых животных на модель экспериментального миокардита и артрита	97
Модель экспериментального миокардита и артрита, вызванных на 15-й день после тимэктомии у взрослых животных	98
Экспериментальный миокардит и артрит у взрослых животных через 48 и 120 дней после тимэктомии	103
Адьювант-артрит после тимэктомии, произведенной взрослым животным	115
Вилочковая железа и гуморальный иммунитет	118
Анафилактический шок и неонатальная тимэктомия	123
Анафилактический шок и тимэктомия у взрослых животных	125
Вилочковая железа как эндокринный орган	127
Гормональная функция вилочковой железы	127
Биологически активные вытяжки вилочковой железы	128
Микроскопические данные о секреции вилочковой железы	138
Взаимоотношения между вилочковой железой и другими эндокринными железами	140
Вилочковая железа и гипофиз	141
Вилочковая железа и надпочечники	145
Вилочковая и щитовидная железы	152
Вилочковая железа и функция половых желез	153
Вилочковая железа и паращитовидная железа	155
Влияние вилочковой железы на обмен веществ	159
Влияние вилочковой железы на липидный обмен при холестероловой нагрузке	179
Влияние вилочковой железы на сердечно-сосудистую систему	188
Влияние вилочковой железы на артериальное давление	194
Влияние вилочковой железы на функцию желудка	213
Заключение	228
Список литературы	234

ПРЕДИСЛОВИЕ

Вилочковая железа (тимус) в структурном отношении представляет собой комплексный орган, состоящий из стромы и регенеративной лимфоидной ткани. Строма составляет около 10% массы органа и состоит из ретикулярных и эпителиальных клеток. Лимфоидные клетки большей частью находятся в состоянии митотической активности и являются смесью тимоцитов и мигрировавших костномозговых клеток [Defendi V., Metcalf D., 1964].

В эмбриологическом аспекте вилочковая железа — один из первых эндокринных органов и первый лимфоидный орган [Luskey T. D., 1973]. В ранней стадии эмбрионального развития лимфобластные клетки костного мозга обосновываются в вилочковой железе, и она становится основным продуцентом лимфоцитов и тимоцитов, которые поступают в кровь и другие лимфоидные органы не только в эмбриональный период, но и на протяжении всей жизни организма. Таким образом, вилочковая железа является регулятором и в то же время продуцентом лимфоидных клеток, которые представляют собой основу защитной системы организма в отношении патогенных микроорганизмов и чужеродных молекул. Эта система, включая лимфоидные ткани, лимфоидные образования в крови, костном мозге, печени и других органах, составляет 5% массы тела [Osgood E. E., 1954].

Фундаментальными исследованиями в области иммунных механизмов и выявления роли вилочковой железы в их осуществлении доказано, что вилочковая железа является первичным регулятором иммунных процессов в организме и основным органом лимфогенеза.

Выясняются многие вопросы, которые еще недавно были неразрешенными. Так, например, до недавнего времени считалось, что иммунорегуляторная функция вилочковой железы исчерпывается в пренатальном и раннем постнатальном периоде; в настоящее время доказано [Haggis J. E., Sinkevics J. G., 1976], что вилочковая железа и во взрослом организме не утрачивает своего значения. До недавнего времени было неясно участие вилочковой железы в осуществлении иммунных реакций клеточного и гуморального типа. С открытием двух видов иммунокомпетентных лимфоцитов (Т и В), их дифференциации и взаимо-

действия между ними прояснилась и роль вилочковой железы в реакциях гуморального типа.

Особенности структуры вилочковой железы (лимфоидного органа), отсутствие существенных изменений после тимэктомии были причиной того, что эту железу долгое время не относили к эндокринным железам. Полученные противоречивые результаты воздействия тимэктомии на организм связывают с недостаточно углубленными исследованиями в различное время, недостаточными контрольными исследованиями, наличием добавочных образований вилочковой железы или неполной экстирпацией железы, развитием компенсаторных эквивалентных тканей, включением неспецифических для вилочковой железы факторов и пр.

За последние 10 лет накоплено большое число исследований в отношении эндокринной функции вилочковой железы, изолированы ее различные активные вещества, обладающие различной степенью активности и различным эффектом. Исследуется в первую очередь их влияние на иммунные процессы и отчасти на изменения в обмене веществ и на процессы роста организма.

Несмотря на значительные успехи в изучении биологии вилочковой железы, представление о ее функциональном значении все еще неполное.

В своих исследованиях мы исходили из предположения, что вилочковая железа претерпевает физиологическую инволюцию с возрастом и что в период резкого понижения ее активности (в возрасте старше 35—40 лет) учащаются различные заболевания (сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и др.). Мы предполагаем, что между этими параллельными явлениями имеется взаимообусловленная зависимость и что удаление вилочковой железы создает условия, аналогичные ее гипофункции. Мы расценили тимэктомию как модель преждевременного старения и проследили за изменениями в некоторых органах и системах. К изучению некоторых регуляторных функций вилочковой железы, представленных в настоящей монографии, были привлечены сотрудники кафедры патологической физиологии медицинского факультета в Варне (К. Великов, И. Козаров, К. Демирева, М. Щерева), кафедры патологической физиологии Медико-биологического института в Софии (А. Узунова, Н. Попова, М. Балуцов, И. Петкова, М. Петкова, Т. Илиева, З. Бубняк, Р. Лолов, З. Волков, М. Тодорова), которым мы приносим благодарность за участие в разработке проблемы, тогда еще (в 1961 г.) недостаточно перспективной, и за помощь в осуществлении экспериментальных исследований.

Целью исследования были: выяснение некоторых неуточненных вопросов в отношении участия вилочковой железы в инфекционно-аллергических механизмах у взрослых индивидов; изучение ее роли в осуществлении иммунных реакций гуморального типа у животных, подвергшихся тимэктомии в неонатальном и зрелом возрасте; установление наличия компонента иммунной

реакции замедленного типа при стрептококковом миокардите и артрите; изучение участия вилочковой железы в осуществлении некоторых обменных процессов и их влияния на патологические изменения в организме; установление некоторых коррелятивных отношений с другими эндокринными железами; создание условий для изучения некоторых изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и регуляции артериального давления.

Предлагаемый труд не претендует на исчерпывающую полноту изложения, однако в настоящее время как в нашей, так и в других странах нет монографии, в которой бы рассматривалась вилочковая железа в ее целостной функциональной характеристике. На основании собственных данных и сведений из литературы мы попытались выяснить некоторые механизмы, в которых участие вилочковой железы в физиологических условиях может иметь лишь частичное значение, но при наличии патологического процесса может играть другую роль и оказывать другое влияние.

Приведенные данные можно пока считать начальными, так как в последние годы продолжаются исследования функционального значения вилочковой железы, или, выражаясь фигурально, начался «золотой век тимологии».

З. Кемилева

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Вилочковая железа — парный орган, разделенный на доли и расположенный в переднем средостении, непосредственно за грудиной. Из-за своей специфической формы, напоминающей вилы или лист используемого в религиозном культе растения тимьяна, железа и получила название вилочковой (тимус).

О вилочковой железе известно уже давно. В зависимости от знаний о ее структуре и функции ее причисляли к эндокринной, лимфоидной или иммунной системе. В настоящее время ее считают первичным регулятором иммунной защиты в организме и одновременно эндокринным органом, принимающим участие в регуляции и других функций в организме. Ее эндокринная функция все еще недооценивается, так как доминирует представление о ее иммунной роли, связанной с ее отношением к лимфоидным образованиям.

Филогенетические исследования показывают, что развитие иммунных механизмов связано с эволюцией и организацией лимфоидных структур [Miller J. F., 1967; Auegbach R., 1966]. Наличие иммунных механизмов у данного животного вида характеризуется следующими признаками: 1) способностью отторжения трансплантата; 2) способностью к специфическому иммунному ответу (клеточному или гуморальному); 3) наличием вилочковой железы; 4) наличием эффекторных клеток (лимфоциты и плазмоциты); 5) наличием иммуноглобулинов. Эти признаки отсутствуют у беспозвоночных, что связывают с отсутствием иммунной реакции как формы защиты и приспособления [Burnet F. M., 1969]. Первые представители позвоночных (Cyclostomes) не обладают образованиями, подобными вилочковой железе или лимфоидным органам, несмотря на то что имеют лимфоподобные клетки и могут реагировать воспалительной реакцией [Hess M. W., 1969].

Рудиментарная вилочковая железа, состоящая из скопления лимфоидных клеток в фарингеальной области, описана у более поздних представителей позвоночных — рыб (Pisces), которые могут отторгать трансплантат и реагировать гиперчувствительностью замедленного типа. Относительно хорошо сформированная вилочковая железа с четко отграниченными корковой и медуллярной зонами описана у акул (Elasmobranchia). У этих видов имеется относительно хорошо сформированная лимфоидная ткань (селезенка и др.), но плазматические клетки

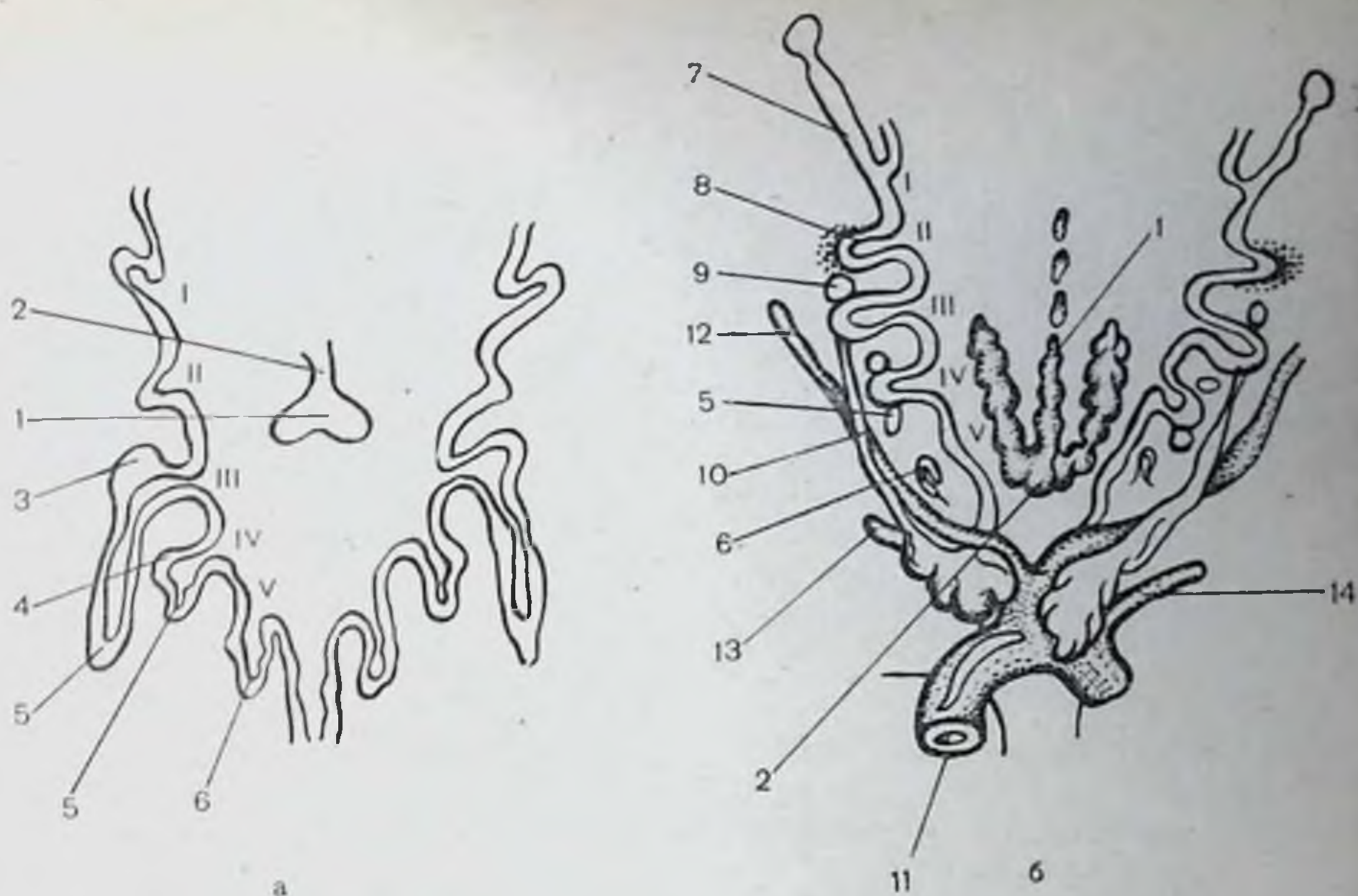


Рис. 1. Схема эмбрионального развития вилочковой железы.

а — 16—18-дневный зародыш; б — 2-месячный зародыш; I—V — жаберные карманчики; 1 — зачаток щитовидной железы; 2 — ductus thyroglossus; 3, 4, 9 — зачатки парашитовидной железы; 5, 6 — зачаток вилочковой железы; 7 — слуховая (евстахиева) труба; 8 — миндалины; 10 — вилочковая железа с сохранившимся ductus thymopharyngeus; 11 — аорта; 12 — a. carotis; 13, 14 — aa. subclavia.

отсутствуют. У них могут осуществляться иммунные реакции посредством клеток, однако гуморальные антитела не образуются.

У Chondrostei, Holostei и некоторых Teleostei с недоразвитой тканью вилочковой железы, хорошо сформированной селезенкой, плазматическими клетками и лимфоидными очагами осуществляются и реакции гуморального типа.

У птиц имеется полностью развитая вилочковая железа, но в отношении иммунных механизмов более существенное значение имеет фабрициева сумка.

Появление фабрициевой сумки у птиц считается существенным шагом в эволюции иммунной системы [Hess, 1968]. Вместе с вилочковой железой она играет важную роль в стабильности иммунной реакции у этих животных.

У млекопитающих развитие и значение вилочковой железы оказывают доминирующее влияние на иммунный механизм. До настоящего времени не открыто образование типа фабрициевой сумки и не установлен орган с бурсоподобной функцией, но принято считать, что подобную роль выполняют групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки), червеобразный отросток (аппендикс), тонзиллы и лимфоидная ткань в илеоцекальной области.

Эмбриогенез вилочковой железы с небольшими исключениями одинаков у всех позвоночных животных, в особенности у млекопитающих. У пресмыкающихся зачаток вилочковой железы образуется из первых трех глоточных

карманов и лишь у некоторых — из четвертого глоточного кармана. У млекопитающих вилочковая железа образуется из третьего глоточного кармана, тогда как у кенгуру, австралийского опоссума и некоторых других животных — из первого и второго глоточных карманов [Агеев А. К., 1973; Пэттен Б. М., 1959; Copenhagen W. et al., 1971].

Вилочковая железа — парное образование эндодермального происхождения, начинающее свое развитие как эпителиальный отросток третьего, а иногда и четвертого жаберного кармана (рис. 1). Вначале этот эпителиальный отросток растет каудально и достигает сердца, затем постепенно утолщается и его проксимальная часть формируется как *ductus thymopharyngeus* — проток железы. Впоследствии происходит атрофия этого протока, а каудальная часть формируется в железистое образование, дающее начало вилочковой железе. Чаще всего проксимальная часть эпителиального отростка редуцируется, но ее развитие может продолжаться, и в таком случае образуются добавочные вилочные железы. В дальнейшем развитие вилочковой железы характеризуется сегментированием и развитием соединительнотканых элементов и кровеносных сосудов. Две половины (левая и правая) железы сближаются, и она приобретает свой окончательный вид.

У человека развитие вилочковой железы начинается на 2-м месяце эмбрионального периода от третьего и частично четвертого жаберного кармана, причем эпителиальные элементы, происходящие от четвертого жаберного кармана, подвергаются редукции или дают начало другим железистым образованиям в указанной области (околощитовидные железы). На 6-й неделе эмбрионального периода вилочковая железа является чисто эпителиальным образованием, а на 7—8-й неделе после проникновения мезенхимальных элементов и кровеносных сосудов появляются и первые лимфоциты. Таким образом, железа превращается в лимфоэпителиальный орган. На 3-м месяце эмбрионального развития формируются доли с корковым и медуллярным слоем с тельцами Гассала. Этим заканчивается окончательное формирование железы, дальнейшее развитие приводит лишь к увеличению ее объема и массы. Этот рост продолжается и в постнатальном периоде, и железа достигает максимальной относительной массы (по отношению к массе тела) в период полового созревания, после чего начинается ее инволюция.

А. Поликар (1965) разделяет онтогенетическое развитие на два периода: первый — с 6-й недели эмбрионального развития до конца 2-го месяца, второй — с начала 3-го месяца и до рождения. При этом он исходит из того факта, что в первый период железа представляет собой эпителиальный отросток, а во втором периоде она формируется как лимфоэпителиальный орган с вращанием кровеносных сосудов и образованием долей, ограниченных соединительноткаными перегородками.

АНАТОМИЧЕСКИЕ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Вилочковая железа располагается за грудиной в области *trigonum thymicum*, не покрытой пристеночной плеврой. Нижний край ее достигает уровня отходящих от сердца крупных



Рис. 2. Терминальное русло вилочковой железы у собаки в 40-дневном возрасте. Микрофотография.

1 — междольковая перегородка; 2 — медуллярная часть дольки вилочковой железы; 3 — кортикальная часть дольки вилочковой железы; 4 — поверхностные сосуды; 5 — глубокие сосуды.

кровеносных сосудов, верхний — уровня *manubrium sterni*. Она состоит из двух асимметричных частей — правой и левой долей, плотно прилегающих друг к другу и соединенных рыхлой соединительной тканью. Форма железы значительно варьирует. Ее части (доли) иногда тонкие и длинные, в других случаях — более короткие и широкие. Цвет железы у детей серо-розовый, а у взрослых — желтоватый. Консистенция ее мягкая, она не поддается деформации при сдавлении соседними органами и сосудами.

Вилочковая железа покрыта тонкой соединительной капсулой (оболочкой), создающей во внутренней части перегородки, разделяющие железу на дольки — *lobuli thymi* [Becker R. F. et al., 1971]. Каждая долька состоит из коркового и медуллярного слоев. Корковый слой составляют густо расположенные мелкие одноядерные клетки, подобные периферическим лимфоцитам; некоторые авторы называют эти клетки тимоцитами.

Медуллярная часть дольки содержит значительно меньше лимфоцитов, чем корковая. Они состоят преимущественно из ретикулярных клеточных элементов различной формы и величины.

Кровоснабжение вилочковой железы осуществляется множеством мелких артерий — *aa. thymicae*, берущих начало от *a. thoracica interna* и от *a. thyroidea inferior* (снабжающей самую верхнюю часть железы). Ответвления этих сосудов проникают по перегородкам в корковую часть дольки, где в свою очередь разветвляются на капилляры и проходят в корковый и медуллярный слои дольки. В центре дольки формируются венозные сосуды, которые выходят из нее и по ходу артериальных сосудов выносят кровь из органа. В. Ван-

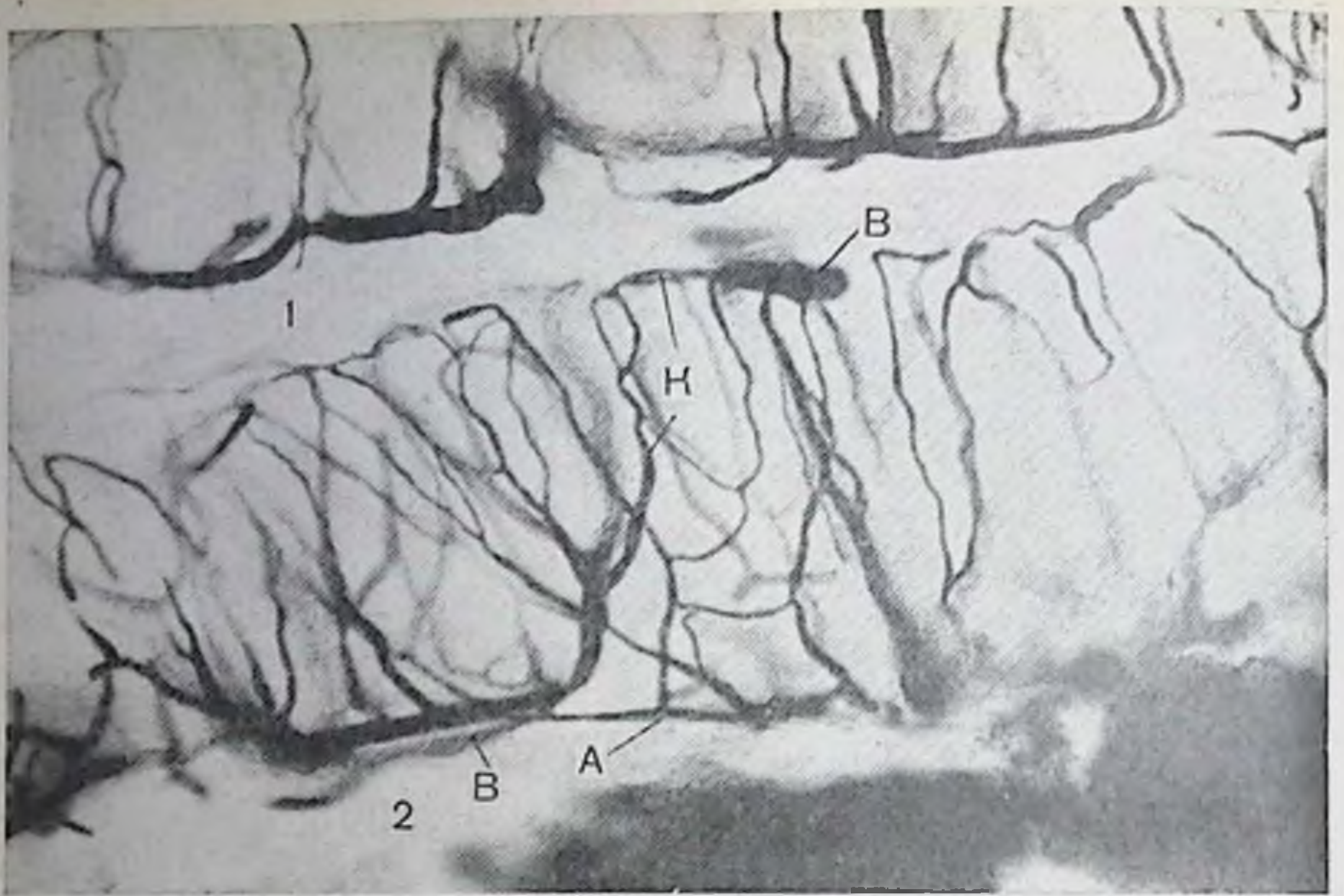


Рис. 3. Вилочковая железа 40-дневной собаки. Просветленный препарат.
1 — междолевая перегородка; 2 — сердцевина дольки вилочковой железы; А — артериальный сосуд; К — капилляры; В — венозные сосуды.

ков и М. Петкова (1974), исследовавшие строение терминального сосудистого русла вилочковой железы у собак (рис. 2), установили, что капиллярная сеть кортикальной части начинается почти всегда от артериальных сосудов, расположенных на периферии медуллярной части. Авторы делят кровеносную сеть дольки на поверхностную (находящуюся на поверхности кортикальной части) и глубокую (находящуюся на границе между корковым и медуллярным слоями). Артериальные ответвления ориентированы радиально. Кровообращение медуллярной части более скудное (рис. 3). Посткапилляры и венулы проходят в двух направлениях — через кортикальный слой к периферии медуллярного слоя и по поверхности дольки. Эти данные позволяют сделать вывод, что более богатая васкуляризованная кортикальная часть обладает и более высокой функциональной активностью. Они не обнаружили кровеносных сосудов к тельцам Гассала, независимо от степени их развития. При инволюции вилочковой железы архитектура сосудов изменяется, стирается разница в кровоснабжении медуллярной и кортикальной частей и вся долька заполняется густой сосудистой сетью. В центре дольки располагаются крупнокалиберные, а в периферической части — мелкокалиберные сосуды. Тельца Гассала окружены кровеносными сосудами, но не васкуляризованы [Ванков В., Петкова М., 1974].

Согласно данным ряда авторов, строение стенок кровеносных сосудов вилочковой железы не отличается от строения сосудов других органов, следовательно, нет анатомических предпосылок для существования гемовилочкового (гемотимусного) барьера [Ito T., Hoshino T., 1966; Kramagaku B. et al., 1967]. Другие авторы [Потапова И. Н., 1971; Copenhagen W. M. et al., 1971] отмечают, что кровеносные сосуды вилочковой железы обладают плотным эндотелием, толстой базальной мембраной и ретикулярными клетками с внешней стороны, что можно считать анатомическим основанием гемовилочкового барьера, препятствующего проникновению некоторых составных частей крови, и в особенности циркулирующих антигенов, в вилочковую железу. Функциональное наличие такого барьера доказано отсутствием иммунного ответа в

вилочковой железе в случае парентерального введения антигена и его прямого введения в вилочковую железу.

Лимфатические сосуды в вилочковой железе располагаются между дольками и не проникают в лимфоидную ткань. Они направляются к лимфатическим сосудам средостения.

Иннервация вилочковой железы осуществляется ветками блуждающего нерва и симпатическими волокнами шейных ганглиев. Они направляются по ходу кровеносных сосудов; описаны волокна, заканчивающиеся свободно в лимфоидной ткани.

S. L. Clark (1963), исследовавший клеточную структуру вилочковой железы, считает, что она представляет собой эпителиальный орган, разделенный на дольки, кортикальный слой которого состоит из фолликулов, густо инфильтрированных пролиферирующими лимфоцитами, медуллярный слой менее инфильтрирован лимфоцитами и другими клетками, отчасти связанными с кровеносными сосудами. Основную массу клеток вилочковой железы представляют лимфоциты, которые, по подсчетам некоторых авторов [Rugaard J., 1973], составляют 90% всей клеточной популяции. Принято считать, что эта разница не только анатомическая, но и функциональная. Медуллярные лимфоциты более резистентны к действию кортизона и в функциональном отношении являются более зрелыми [Deschaux P., 1980]. Некоторые авторы полагают, что указанная разница является выражением созревания Т-лимфоцитов [Bach J. et al., 1974].

S. L. Clark (1963), описавший фолликулярное строение вилочковой железы, считает, что оно отличается от фолликулярного строения периферических лимфатических органов по беспорядочному расположению лимфоцитов в них и отсутствию герминативных центров независимо от большого числа митозов (в 7 раз больше, чем в других лимфатических органах). При сопоставлении лимфоцитов вилочковой железы с лимфоцитами грудного протока выявляются некоторые различия. Н. В. Медуницын (1969) установил, что лимфоциты вилочковой железы и периферические лимфоциты идентичны. По мнению М. Ф. Вигпет (1971), разница между этими двумя типами выражается в меньшей иммунной активности лимфоцитов вилочковой железы. В последние годы доказано наличие изоантигена Θ , известного теперь как Thy1 на клеточной мембране лимфоцитов вилочковой железы [Reif A. E., Allen J. M. V., 1963, 1964]. Считается, что лимфоциты вилочковой железы обладают большой кинетической способностью, легко преодолевают кортикальную часть вилочковой железы и попадают в медуллярную часть, откуда могут мигрировать, хотя и в небольшом числе (5%), в периферические лимфатические органы.

Механизм эмбриогенеза тимоцитов все еще остается спорным, эксперименты в этом направлении продолжаются. Согласно одной гипотезе они представляют собой клетки *sui generis*, происходящие от эпителиального ретикулума вилочковой железы [Togō I. et al., 1968]. Это предположение было высказано еще в конце XIX века и в начале XX века [Hess M. W., 1968]. F. T. Sanel (1967) при помощи светового и электронного микроскопа установил, что

у эмбриона мышцы тимоциты образуются путем трансформации эпителиальных клеток. Ультраструктура многих эпителиальных клеток и наличие эндотелиальных пор ставит вилочковую железу в ряд органов с активными синтезирующими и секреторными процессами. Согласно другой гипотезе, лимфоциты вилочковой железы характеризуются как клетки мезодермального происхождения — потомство мезенхимальных клеток, которые мигрировали в первоначальный эпителиальный росток вилочковой железы [Gregoire C., 1956]. H. De Winiwate (1933) высказал свою точку зрения, связывающую эти две противоположные гипотезы. Он предполагал, что на раннем этапе эмбриогенеза лимфоциты вилочковой железы происходят от эпителиальных клеток, но в более поздние периоды мигрировавшие в вилочковую железу клетки могут быть предшественниками тимоцитов. Автор пришел к такому выводу на основании исследования гистогенеза вилочковой железы у морских свинок.

Эмбриогенез клеток вилочковой железы основывается преимущественно на исследованиях эмбрионов мышей, но поскольку особенности и характеристики лимфонной системы у млекопитающих очень близки, эти находки можно принять как достоверные для всех млекопитающих. Представляют интерес исследования R. Auegbach (1964, 1966); в опытах *in vitro* он изучал эмбриональную ткань вилочковой железы мыши. Им установлено, что эмбриональная ткань вилочковой железы (12-дневные эмбрионы), обработанная трипсином, остается эпителиальной, если ее культивировать как тканевую культуру, но если ее культивировать в другой среде (передняя камера глаза старых мышей, слюнная железа, легкие, почка и др.), то развиваются лимфонные элементы. R. Auegbach считает эти данные прямым доказательством трансформации эпителиальных клеток в лимфоциты вилочковой железы и делает вывод, что эта трансформация возникает благодаря мезенхимальным стимулам на эпителиальные клеточные элементы. G. A. Askerman (1964), проводивший электроно-микроскопические исследования, также пришел к выводу, что такая же трансформация происходит у птиц.

A. Я. Фриденштейн (1966) при подкожной и внутрибрюшной трансплантации трипсинизированной культуры вилочковой железы, помещенной в диффузионную камеру, не наблюдал развития лимфонных элементов. По мнению I. Tōgō (1969), логично допустить, что тимоциты эпителиального происхождения не отличаются от тимоцитов мезенхимального типа; в то же время эти два вида клеток отличаются от аналогичных клеток, образуемых в периферических лимфатических органах.

Экспериментально доказано, что отсутствие мезенхимы в какой-то тканевой культуре вилочковой железы не изменяет характера образуемых клеток, а трансплантированная в хорион-аллантоисную оболочку вилочковая железа вызывает образование лимфоцитов типа трансплантата. Установленная более высокая резистентность лимфоцитов к некоторым ферментативным воздействиям по сравнению с тимоцитами свидетельствует о различии в белковом составе двух видов клеток. Гистокультуры из ткани вилочковой железы показывают, что в ходе деления одна эпителиальная клетка дает начало одному лимфоциту и одной эпителиальной клетке. Затем этот лимфоцит делится путем митоза на 8 лимфоцитов, которые после этого двойным делением приводят к образованию 128 малых лимфоцитов. Это усиленное деление лимфоцитов в вилочковой железе осуществляется в ее кортикальной части.

H. Klug (1967) считает, что в вилочковой железе млекопитающих тимоциты имеют различный генез: в кортикальной части они мезенхимального происхождения, а в медуллярной — эпителиального. Это свое утверждение автор обосновывает различной реакцией двух видов клеток на рентгеновское облучение, кортизон и др., а также установленными морфологическими особенностями — различным содержанием и различной локализацией нуклеиновых кислот. Исходя из этих соображений, некоторые авторы [Зоркин Е., Пиерапаоли В., 1970] полагают, что указанные выше различия обусловлены не различным происхождением, а различным возрастом двух видов клеток. Аналогичные соображения высказываются и в отношении различий существующих между лимфоцитами вилочковой железы и лимфоцитами крови и периферических лимфатических узлов.

Согласно современным взглядам, первичное лимфоидное развитие вилочковой железы осуществляется путем трансформации эпителиальных клеток под влиянием мезенхимальной индукции, а основная лимфоидная популяция в раннем эмбриогенезе происходит от первичной вилочковой железы. Эти лимфоидные элементы заселяют другие лимфоидные органы и создают основу всей лимфоидной колонии в организме [Hess M. W., 1968]. Лимфоцитарная популяция весьма разнообразна как по структуре (мембранные рецепторы), так и по функции [Rose N. et al., 1979]. В последующем развитии организма из костного мозга непрерывно выходят родоначальные клетки — лимфоциты-прекурсоры, часть которых (около 5%) попадает в вилочковую железу [Deschaux P., 1980], заселяет кортикальную часть долек вилочковой железы, где пролиферирует, после чего переходит в медуллярную часть. Многие из них погибают, а остальные дифференцируются в Т-лимфоциты и через кровеносные сосуды попадают в периферические лимфатические органы.

D. Metcalf (1966) описывает три группы ретикулярных клеток в кортикальной части; он считает что их более уместно классифицировать как гистиоциты или макрофаги. В них содержатся цитоплазматические ШИК-положительные гранулы. Эти клетки располагаются во внешней трети кортикального слоя, другие богаты цитоплазмой, преимущественно эозинофильны, содержат ШИК-положительные гранулы. Ядра овальной формы, расположены эксцентрично. Число этих клеток увеличивается с возрастом. Вторая часть ШИК-положительных клеток обладает фагоцитарной способностью и около $\frac{1}{3}$ из них содержат лимфоциты в стадии пикноза.

Ретикулярная соединительная ткань состоит из десмосом, которые служат опорой для свободных клеточных элементов. Ретикулярные волокна скудные, а ретикулярные клетки не фагоцитируют коллоидные красители.

До недавнего времени ретикулярные клетки считали потомством первичных эпителиальных клеток зачатка вилочковой железы. А. Поликар (1965) доказал, что в вилочковой железе существуют особые эпителиально-ретикулярные клетки, которые не обладают фагоцитарной способностью и не образуют ретикулярных волокон. Кроме них, существуют и ретикулярные клетки с фагоцитарными качествами. А. К. Агеев (1973) предполагает, что эти два вида ретикулярных клеток имеют различное происхождение и связаны с экто- и эндодермальным происхождением железы.

Ретикулярные клетки в тканевых культурах проявляют четкие признаки эпителиальных клеток, вследствие чего их называют еще и эпителиальными. Ретикулярные клеточные элементы расположены преимущественно в медуллярной части железы. Это крупные клетки со слабо окрашенной протоплазмой и рыхлым ядром. Кроме них, описаны и ретикулярные клетки

мезенхимального происхождения с типичными свойствами макрофагов [Miller J. F., 1967].

I. Tōgō и соавт. (1964) проследили при помощи микрокинематографических исследований за различными процессами в ретикулярных клетках, в тканевых культурах вилочковой железы 4-месячных эмбрионов человека. Они обнаружили четыре зоны в эпителиальных клетках. Ядра находятся в центре, окружены густой, центрально располагающейся цитоплазмой, вокруг которой имеется митохондриальная зона, отделенная цитоплазматическим кольцом от гранулированной структуры; маргинальная часть клетки сформирована в виде гомогенной структуры.

При помощи электронно-микроскопических исследований эпителиальных клеток вилочковой железы S. L. Clark (1966, 1968) обнаружил грубый эндоплазматический ретикулум и хорошо развитый пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи). Исходя из этой находки, он высказал предположение, что в указанных клетках происходит секреция протенна и муцина, чье место и характер свидетельствуют о наличии секреторной функции. По данным J. Rygaard (1973), секреторная активность вилочковой железы начинается с образования мелких гранул, секреция муцинозных веществ возрастает в первые недели жизни, после чего постепенно уменьшается и продукт секреции обнаруживают в (вне) эпителиальных клетках.

M. Pariegnik и соавт. (1975) культивировали эпителиальные клетки вилочковой железы человека (возраст — от 9 мес до 9 лет) совместно с клетками селезенки взрослых тимэктомизированных мышей (в микропористых камерах или вне их). Установлено, что достаточно 15-минутной инкубации, чтобы активизировать чувствительность лимфоцитов к анти-Θ-сыворотке. Полученные результаты дают основание согласиться с эпителиальным происхождением гормона вилочковой железы и произвести оценку его специфичности.

Эпителиальные клетки проявляют пиноцитотические свойства при контакте с соседними клетками в форме единичных или множественных цитоплазматических связей. Ретикулярные клетки содержат ШИК-положительные вещества и липидные гранулы [Csaba G. et al., 1967, 1960; Tōgō I., 1961]. Обилие митохондрий в ретикулярных клетках связано с большим потреблением окислительных ферментов и говорит в пользу высокой целлюлярной активности. Из митохондрий образуются мелкие тельца в форме гроздевидных скоплений, называемых митохондриосомами, которые могут покинуть клетки и двигаться экстрацеллюлярно. Предполагают, что они влияют на клетки вилочковой железы и таким образом играют роль в формировании иммунной способности клеток. Эта деятельность ретикулярной клетки расценивается как секреторная и ее идентифицируют при помощи ШИК-положительных мукополисахаридов. Многие авторы связывают эту секрецию с формированием

телец Гассалья. Они поддерживают мнение о том, что вилочковая железа обладает гормональной функцией, но не в состоянии подтвердить достоверно, где осуществляется ее воздействие — в самой железе или в кровеносном русле. Е. Кара и сотр. (1968) доказали при помощи электронно-микроскопических исследований, что в вилочковой железе лягушки содержатся миондные клетки с четко выраженными миофибриллами и саркоплазматическим ретикулумом. Незрелые формы этих клеток локализованы преимущественно на поверхности, полузрелые — во внутренней, а зрелые (с признаками дегенерации) — в медуллярном слое вилочковой железы. Они почти идентичны с миондными клетками млекопитающих (4—5-месячные эмбрионы) и принимают участие в формировании иммунокомпетентных клеток.

Установлена очень тесная взаимосвязь между тимоцитами и эпителиальными клетками железы. I. Tögo и сотр. (1969), W. D. McFarland и сотр. (1965) доказали, что существует симбиоз между эпителиальными и лимфатическими клетками вилочковой железы. Этот симбиоз удается установить и в тканевых культурах из эпителиальных клеток, чья секреторная функция возрастает при отсутствии тимоцитов, а добавление тимоцитов ее ингибирует. При трансплантации молодой вилочковой железы ее эпителиальные клетки сохраняют способность развиваться и делиться, тогда как в случае трансплантации зрелой вилочковой железы эпителиальные клетки дают картину ее необычной структуры с подчеркнутым аффинитетом к тимоцитам реципиента. В свете этого симбиоза рассматривается и функция вилочковой железы.

ШИК-положительное вещество принято считать веществом с секреторной функцией, от которой зависят специфические реакции вилочковой железы, а паренхиму вилочковой железы — типичной железистой паренхимой.

Для медуллярной части долек вилочковой железы весьма характерны тельца Гассалья. До недавнего времени считалось, что их происхождение обусловлено концентрическим наслоением эпителиальных клеток, в которых преимущественно в центральной части начинаются процессы дегенеративного характера. По мнению А. Поликара (1965), в их формировании участвуют и макрофаги. В. Н. Jagoslow (1967), основываясь на гисторадиографическом исследовании вилочковой железы крыс с флагелином, меченым радиоактивным йодом, предполагает, что они имеют сосудистое происхождение. Тельца Гассалья представляют собой концентрические скопления продолговатых и веретенообразных клеток с большими ядрами и слабо ацидофильной цитоплазмой. Сердцевина тельца образуется из нескольких первоначально набухших ретикулярных клеток. Внутренняя часть тельца постепенно распадается и «заселяется» лимфоцитами и эозинофильными гранулоцитами. Предполагают, что при их образовании осуществляется цикл из несколь-

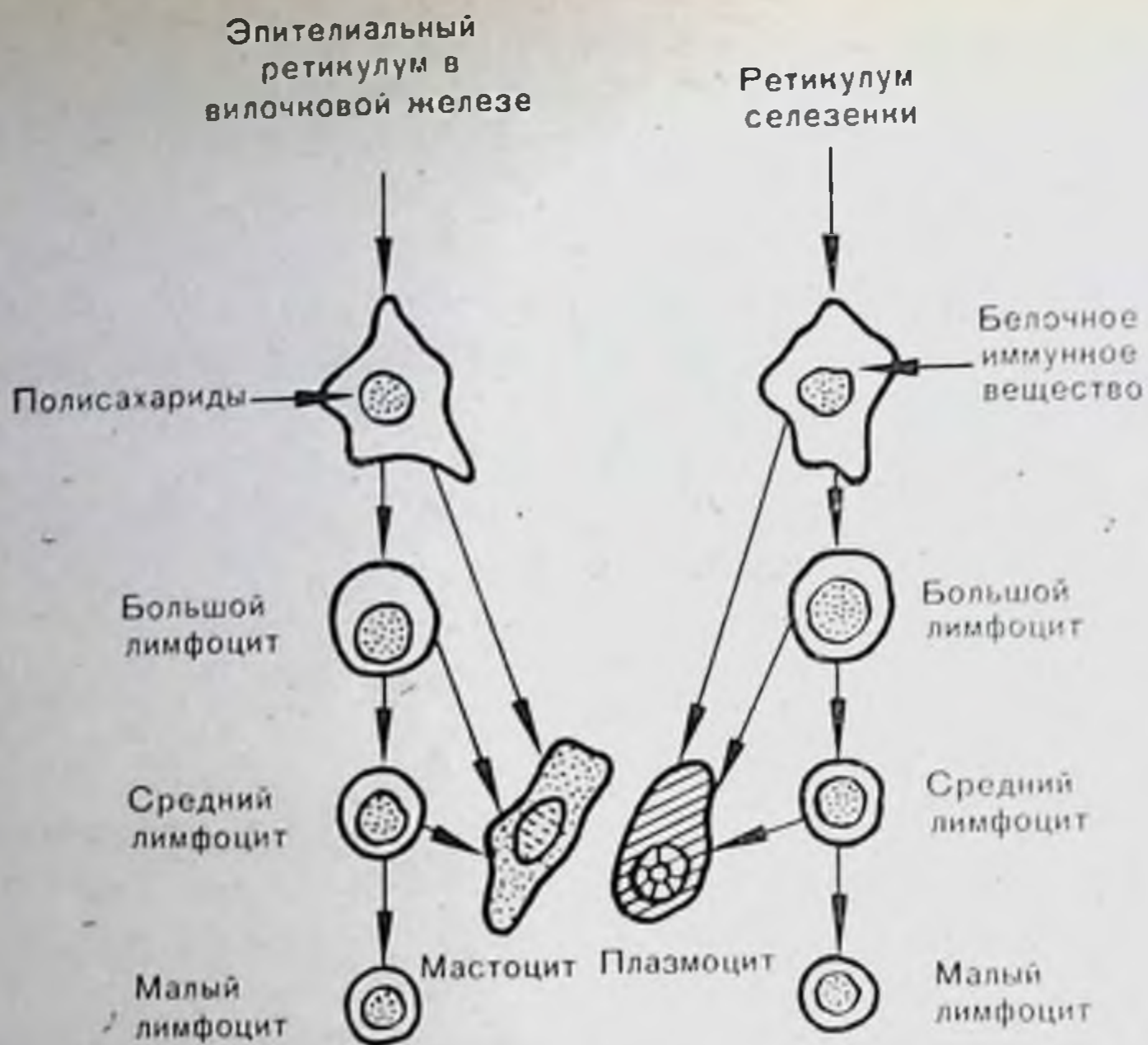


Рис. 4. Схема образования мастоцитов и плазмоцитов.

ких последовательных фаз: возникновение, некроз и ресорбция [Miller J. F., 1967]. По мнению Т. Нoshiно (1962), основой для образования телец Гассалья служат гипотрофичные клетки, которые часто находятся в состоянии дегенерации. В тельцах Гассалья имеются уплотненные участки; некоторые из них обызвествляются, можно обнаружить вакуоли и внутриплазмочитные пузырьки, заполненные аморфным веществом [Miller J. F., 1967; Clark S. L., 1968]. Характерно, что число телец Гассалья увеличивается с возрастом. Эти тельца в медуллярной части вилочковой железы принято считать секреторным аппаратом или следствием дегенеративного процесса. Б. Бьодей (1977) полагает, что в пренатальном развитии телец Гассалья имеет место двойной генез — по пути гипертрофии эндодермальных клеток или на основе облитерировавших кровеносных сосудов. Образование телец Гассалья воспринимается этим автором как активный тканевой процесс, в котором активное участие принимает медуллярная паренхима вилочковой железы. Описанная «тканевая реакция» характеризуется «привлечением новых клеток при помощи механизмов хемотаксиса». Несмотря на преобладающее мнение, что эти тельца представляют собой дегенеративные участки, их сущность и функция пока недостаточно выяснены.

Другими характерными клетками вилочковой железы являются мастоциты, расположенные в периферической части долек вокруг кровеносных сосудов [Tōgō I., Csaba G., 1960; Csaba G. et al., 1963]. Мастоциты происходят от эпителиальных клеток или от больших и средних лимфоцитов (рис. 4). Их продукция

считается постоянной функцией вилочковой железы как в нормальных, так и в спровоцированных (антигеном) условиях. Выделяя медиаторы для сосудистой проницаемости (гистамин, серотонин и др.), мастоциты облегчают контакт и переход стволовых клеток и лимфоцитов при рециркуляции и миграции образовавшихся тимоцитов [Burnet F. M., 1971].

Иногда в вилочковой железе можно обнаружить отдельные макрофаги, плазматические клетки и др. Представляет интерес то обстоятельство, что, несмотря на основное иммунорегуляторное значение вилочковой железы, в ней содержится небольшое число плазматических клеток. Предполагаемый гематотимусный барьер ограничивает их контакт с обыкновенными антигенными раздражителями, и обычное, прямое введение антигена в ткань вилочковой железы не вызывает общих иммунных реакций [Медуницин Н. В., 1969; Miller J. F., 1967].

При углубленных электронно-микроскопических исследованиях вилочковой железы мышей S. L. Clark (1966) обнаружил в коре доли характерное «альвеолярное строение». Альвеола состоит из капилляра, нескольких макрофагов и тимоцитов, окруженных капсулой, состоящей из эндотелиальных клеток и скудного количества коллагенных и эластических волокон. Анализируя результаты гистологического исследования вилочковой железы, J. F. Miller (1967) пришел к выводу, что она представляет собой особую лимфоидную структуру, отличающуюся от остальных лимфоидных органов.

ВОЗРАСТНАЯ ИНВОЛЮЦИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Развитие вилочковой железы (рис. 5) происходит неравномерно у человека и у некоторых млекопитающих. Ее масса по отношению к массе тела у мышей несколько уменьшена в первые 2—3 дня после рождения, после чего масса железы начинает быстро увеличиваться [Hess M. W., 1968]. D. Bellamy, K. Mohamed (1982) описали три фазы в развитии вилочковой железы цыпленка: в первые 3 дня жизни рост происходит за счет предварительно существующих популяций лимфоцитов, после чего появляется несколько новых образований вилочковой железы и в третьей фазе развивается самое большое образование вилочковой железы, а остальные образования прекращают рост. На 58-й день жизни цыпленка начинается инволюция, происходящая почти параллельно с инволюцией сумки Фабриция. Авторы считают, что существует единый контроль в процессе развития двух органов. Аналогичный двухфазный рост вилочковой железы установил и Н. Е. М. Кау (1962) у человеческого эмбриона в различном возрасте. Относительная масса вилочковой железы достигает максимума в период иммунного созревания (у людей в возрасте 10—12 лет), а абсолютный рост железы достигает своего максимума к 30 годам. После этого начинается возрастная инволюция, выражающая-

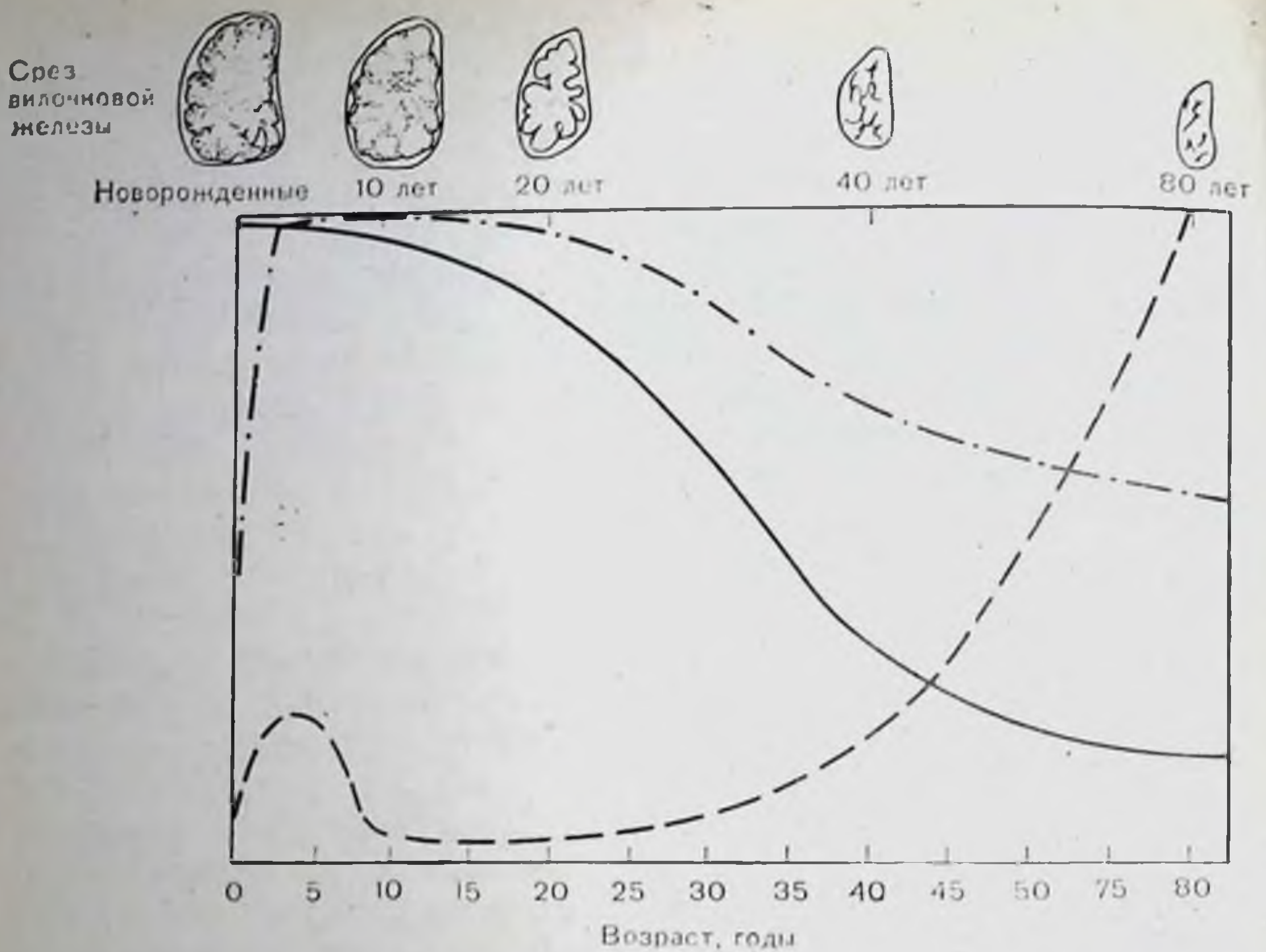


Рис. 5. Изменения массы вилочковой железы и иммунных функций в зависимости от возраста.

ся в постепенной атрофии. По данным Б. Бьодей (1977), инволюционные процессы в вилочковой железе начинаются уже в пренатальном периоде в I лунном месяце, когда можно обнаружить пери- и интралобулярную соединительную ткань за счет лимфопоэтической паренхимы. Р. Deschaux (1980) приводит данные других авторов, по мнению которых, инволюция происходит вскоре после достижения половой зрелости. Несмотря на то что атрофические процессы имеют прогрессирующий характер, железа не исчезает полностью даже до глубокой старости и ее остатки сохраняются до конца жизни [Чижов И. И., 1926]. В гистологическом отношении атрофические процессы выражаются в постепенном замещении междольковых перегородок волокнистой соединительной тканью, а позднее и жировой тканью. J. A. Hammar (1936) различает 5 типов вилочковой железы в зависимости от степени возрастной инволюции.

J. A. Simpson и сотр. (1975) исследовали вилочковую железу людей, разделенных по полу и возрасту на 9 групп (с интервалом 5 лет). При помощи гистометрической техники они определяли объем коры, медуллярной части и паренхимы (кровеносные сосуды, мастоциты и соединительная ткань).

Причины возрастной инволюции вилочковой железы полностью не выяснены. Предполагают, что она связана с умень-

шением лимфопоэза в железе с возрастом. Однако в любом случае она не зависит от уменьшения числа родоначальных клеток, от которых происходят лимфоциты [Фриденштейн А. Я., Чертков И. Л., 1969]. При трансплантации молодой вилочковой железы старым мышам железа развивается, как у молодых животных, и приток клеток достаточен, чтобы гарантировать огромную репопуляцию ткани вилочковой железы [Metcalf D., 1965].

А. Поликар (1965) высказывает предположение, что нормальную инволюцию вилочковой железы можно связать с увеличением продукции других эндокринных желез, в особенности половых.

Степень возрастной инволюции нельзя определить на основании массы или относительной плотности вилочковой железы, так как ее масса может сохраниться за счет жировой соединительной ткани, а атрофические процессы могут затронуть только специфическую паренхиму железы; с другой стороны, необходимо подчеркнуть, что существует много индивидуальных различий в степени инволюции железы в одном и том же возрасте. Это можно связать с высокой чувствительностью ее к ряду воздействий внешней среды, которые могут вызвать как гиперпластические, так и гипопластические процессы [Агеев А. К., 1973].

Непосредственно с возрастными изменениями в железе связан вопрос о так называемом *status thymico-lymphaticus*. J. L. Cagg (1945) высказывает сомнение по поводу существования *status thymico-lymphaticus*, так как в случаях внезапной насильственной смерти также обнаруживается хорошо развитая вилочковая железа по сравнению с таковой в случае смерти после болезни. Все большее число авторов принимают эту точку зрения, поскольку в случаях внезапной насильственной смерти не было отмечено клинических признаков гиперплазии железы (тяжелая форма миастении и др.) и в то же время при значительной ее гиперплазии в случае *myasthenia gravis* не наступает внезапная смерть и заболевание имеет затяжное течение.

Кроме возрастной инволюции, наблюдается и быстрая гипотрофия железы под влиянием различных воздействий (глюкокортикоидные гормоны, инфекционные болезни, голодание, общее истощение, гиповитаминоз и др.). В отличие от возрастной, эту инволюцию называют акцидентальной, или случайной. После устранения первопричины восстанавливается нормальное развитие железы.

Несмотря на многочисленные исследования возрастных изменений вилочковой железы и *status thymico-lymphaticus*, этот вопрос полностью не выяснен. Возможно, что его удастся выяснить, когда будут установлены специфические функции вилочковой железы [Porter E. L., 1948].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Сведения о нормальной функции вилочковой железы получены главным образом за последние 10—20 лет. Несмотря на выясненные в последнее время вопросы, все еще остается сложной проблема не только структуры вилочковой железы, но и ее функционального значения. Проведенные до сих пор исследования представляют бесспорное доказательство того, что вилочковая железа является основным регулятором иммунных механизмов в организме. Ей принадлежит доминирующее физиологическое значение в развитии, регенерации и поддержке иммунной системы по отношению как к клеточно-зависимому типу иммунных реакций, так и к реакциям гуморального типа.

С иммунорегуляторной функцией вилочковой железы непосредственно связана и ее лимфопоэтическая (лимфотворная) функция. Эта функция приобретает еще большее значение, если учесть, что из общего числа лимфоцитов в периферической крови Т-лимфоциты составляют 80%, В-лимфоциты 10% и «нулевые» лимфоциты без клеточного рецептора на мембране — 10% [Bain-ton D. F., 1980]. По данным N. Rose и соавт. (1979), некоторые из «нулевых» лимфоцитов обладают способностью воздействовать вместе с антителами прямо на микробные клетки и убивать их, поэтому их называют клетками-киллерами (убийцами), или К-клетками.

Основной функцией вилочковой железы является дифференциация популяции Т-лимфоцитов. По мнению R. Schulof и соавт. (1981), вилочковая железа является основным органом, осуществляющим созревание и поддержание различных подклассов Т-лимфоцитов, включая как эффекторные (киллерные), так и регуляторные (хелперные и супрессорные) клетки. Авторы считают, что данная функция вилочковой железы осуществляется путем освобождения гуморальных факторов, оказывающих действие в самой железе или на расстоянии (в периферических лимфатических органах и в крови). Исследования, проведенные H. Wekerle, U. Ketelsen (1980), показали, что в медуллярной части вилочковой железы происходит охват оказавшихся здесь Т-прекурсорных клеток, которые размножаются и дифференцируются. P. Deschaux (1981) ставит под сомнение возможность того, что гуморальные факторы эпителиальных клеток вилочковой железы дают дистанционный эффект на дифференциацию; он считает, что этот механизм пока еще не выяснен. По его мнению, в процессе дифференциации Т-лимфоциты получают на свою мембрану антигенные маркеры (у мышей антигены TL, Ly, MSLA, Thy 1, у человека — антиген HTLA).

Исследования, проведенные в последние годы, показывают, что иммунорегуляторная и лимфотворная функции в значительной степени осуществляются посредством гуморального фактора или факторов, выделенных вилочковой железой. Это обстоятельство свидетельствует о принадлежности вилочковой железы к эндокринной системе, на это же указывают новые данные об участии вилочковой железы как части эндокринной системы в регуляции нервно-мышечной передачи, в обмене кальция и фосфора в организме, в углеводном и белковом обмене. Дополнением к этому являются и данные о взаимоотношениях вилочковой железы с остальными эндокринными железами.

Врожденные дефекты развития или приобретенные в течение индивидуальной жизни аномалии вилочковой железы характеризуются специфическими

проявлениями, которые, в зависимости от степени и характера поражения, могут протекать как аутоиммунные заболевания, при которых различным образом поражаются отдельные функции и системы.

Установленная гипертрофия вилочковой железы и сопутствующая ей иммуносупрессия при наличии опухолевого процесса в организме дают основание полагать, что в патогенезе опухолевого процесса важную роль играет функциональное состояние вилочковой железы.

Исследования взаимоотношений между вилочковой железой и слюнными железами, вилочковой железой и артериальным давлением показывают, что этот орган принимает участие и в ряде других регуляторных механизмов, в связи с чем возрастает его функциональное значение для организма.

J. L. Ambus и C. Ambus (1973) дают более расширенную характеристику нормальных функций вилочковой железы и патологических проявлений их расстройства.

Нормальная функция вилочковой железы	Патологические проявления недостаточности вилочковой железы
Развитие иммунной компетентности	Синдром иммунной недостаточности
Восстановление иммунной компетентности	Аутоиммунные заболевания
Поддержание иммунной компетентности	Неоплазия, связанная с отсутствием иммунного контроля
Регуляция периферической лимфоидной системы	Лимфонная деплеция
Производство фактора стимулирующего костный мозг	Тимома, агаммаглобулинемия с эритроцитарной аплазией
Производство гипогликемического фактора	Гипогликемия при лейкозе
Производство фактора проницаемости	Замедленный тип сверхчувствительности
Производство фактора ингибирующего нервно-мышечную передачу	Myasthenia gravis

Описанные функции вилочковой железы и собранные за последние годы новые данные позволяют определить вилочковую железу как первичный орган иммунной системы; орган участвующий в лимфопоэзе; элемент эндокринной системы, продуцирующий гуморальные факторы с характеристикой гормонов и влияющий таким образом на обмен веществ в организме; орган участвующий в регуляции функций других органов и систем; фактор, при патологическом состоянии которого развиваются иммунный дефицит и аутоиммунные заболевания. Определение функций вилочковой железы, таким образом, позволяет дополнить их новыми фактами и искать возможные механизмы взаимодействия. Основными методами, при помощи которых изучают функции вилочковой железы, являются: тимэктомия (неонатальная и у взрослых животных), мутантная атимия и введение вытяжек вилочковой железы и гормонов.

ТИМЭКТОМИЯ — ОСНОВНОЙ МЕТОД ИЗУЧЕНИЯ ФУНКЦИИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тимэктомия — широко применяемая операция для определения как иммунной, так и других функций вилочковой железы у различных видов животных в различном возрасте. Произ-

водится она различными методами. Наиболее широко распространен метод оперативного извлечения железы — освобождения ее тупым путем от окружающих тканей или аспирации при помощи воздушной струи; последний метод описан V. Defendi (1964), B. J. Helyer (1963) и J. F. Miller (1960). Кроме оперативной тимэктомии, применяется медикаментозная тимэктомия. D. R. Webster и соавт. (1963) достигают острого обызвествления, которому предшествуют воспаление и склероз ткани, у животных комбинированным введением дигидротахистерола и 9- α -флуоро-16- α -дигидроксипреднизолон-диацетата. M. Draskoci и B. D. Jancovic (1964) сообщают, что им удалось добиться инволюции вилочковой железы при помощи резерпина. Редукция вилочковой железы возникает и при продолжительном введении диэтилстилбэстрол-дипропионата [Linhartova A., 1964]. Уретан также вызывает гистологические изменения и редукцию вилочковой железы у мышей [Hargon-Chega N., Kaplan H. S., 1964]. По нашим наблюдениям, гипотрофия вилочковой железы возникает и при гиповитаминозе В [Кемилева З. и др. 1972].

НЕОНАТАЛЬНАЯ ТИМЭКТОМИЯ

Животные легко переносят неонатальную тимэктомию, так как ее можно произвести без наркоза или под легким ингаляционным наркозом. Метод неонатальной тимэктомии легко применим у крыс, так как ткань вилочковой железы у них сконцентрирована в одном месте и развитие добавочных желез наблюдается редко [Comsd J., 1959].

Оперативное удаление вилочковой железы производят у животных непосредственно после рождения (не позднее 48 ч). Животных фиксируют в положении на спине на операционном столе; операция производится в асептических условиях. Проводят сагиттальный разрез кожи по средней линии от середины шеи книзу (на 3—4 см выше верхнего края грудной клетки). Передние шейные мышцы отодвигают (можно их перерезать) и рассекают грудину, продолжая разрез до уровня III ребра [Узунова А., 1968]. Если отверстие в грудной клетке более широкое, работа затрудняется из-за пролабирования легкого в рану. Вилочковую железу освобождают тупым путем от связок с медиастинальной плеврой, перикардом и крупными кровеносными сосудами; обычно начинают отделять железу с ее нижнего края. При вдохе железа пролабирует в рану. Экстирпацию ее обычно производят при помощи аспиратора для дозированной аспирации. Аспиратор связан с масляным насосом и имеет ампуловидное расширение, через которое осуществляют визуальный контроль за экстирпацией вилочковой железы. После полного изъятия железы рану присыпают стрептоцидом, а в случае кровотечения применяют гемостатическую губку. Края грудины соединяют швами. (В более поздних опытах было установлено, что наложение швов не является необходимым). Кожные края раны соединяют 2—3 швами и покрывают коллодием. При тщательно выполненной операции кровотечение, как правило, незначительное.

Последствия неонатальной тимэктомии зависят от периода, в который она произведена, и в определенной степени от вида животного [Parrot D. M., 1962]. По M. W. Hess (1968), последствия неонатальной тимэктомии зависят от общего состояния животных и от возраста, в котором проводится исследование.

По данным V. Defendi и соавт. (1967), эффект неонатальной тимэктомии намного более устойчивый и показательный у мышей и крыс, чем у других видов грызунов и подопытных животных.

Использование крупных подопытных животных (например, собак) неудобно, так как продолжительность жизни после неонатальной тимэктомии (обязательно в сочетании с аппендэктомией) у этого вида животных коротка [Кемилева З., 1966; Osoba D., 1966]; кроме того, уход за ними более сложный. Неонатальная тимэктомия, произведенная в первые 48 ч после рождения, не вызывает особых изменений непосредственно после ее выполнения. Обычно нормальное развитие животных продолжается до прекращения вскармливания и перевода их на общее питание. После этого у животных развивается картина Wasting-синдрома.

WASTING-СИНДРОМ

Признаки Wasting-синдрома, или синдрома истощения, характеризуются отставанием в росте животных по сравнению с теми, которые родились одновременно от одной и той же матери, но не были подвергнуты тимэктомии. Общее состояние оперированных животных плохое [Miller J. F., 1962; Miller J. F., 1962; Wilson R. et al., 1964; Pierpaoli W., Sorokin E., 1972]. Они малоподвижны, легко впадают в летаргическое состояние, отмечают дистрофические изменения кожи, шерсть редкая, вздыбленная, животные принимают вынужденное положение (образуется кифоз). Синдром истощения наблюдали у мышей [Miller J. F., 1962; Burnet F. M., 1971; Hess M. W., 1968], крыс [Miller J. F., 1962b; Miller J. F., 1963; Miller J. F., 1966], морских свинок [Козаров И., 1972] и хомяков [Sherman J. D. et al., 1963]. N. L. Tilney и соотр. (1965) описали дефекты у подвергнутых неонатальной тимэктомии собак, напоминающие Wasting-синдром: деплецию лимфоидной ткани, гипо- и агаммаглобулинемию.

Наши исследования показали, что у 18% крыс линии Вистар, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде, развивается картина Wasting-синдрома. У этих животных наблюдается полная редукция подкожной жировой ткани; отмечают вялость, сонливость, дегенеративные изменения кожи, плешивость, дорсальный кифоз и неуверенная походка (рис. 6). Аналогичные явления наблюдаются и при неонатальной тимэктомии морских свинок (рис. 7). По нашим данным, для морских свинок характерно то, что процент развития Wasting-синдрома более низкий по сравнению с крысами; выживаемость морских свинок более высокая, чем у крыс, для которых исход этого заболевания почти всегда фатальный. H. Balner и H. Dersjant (1966) находят половые различия при развитии Wasting-синдрома. Из 44 подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде мышей-самцов (C₅₇BL или CBA × C₅₇BL) у 21 развился синдром истощения со смертельным исходом до 6-месячного возраста, а из 35 самок — лишь у 9. Другими авторами эти различия не описаны. В. G. Arnason и соотр. (1962) находят, что у крыс



Рис. 6. Синдром истощения (Wasting-синдром) у крыс.

после неонатальной тимэктомии Wasting-синдром развивается у 10—30% животных; В. Fischer и соотр. (1965) не описали синдрома истощения у неонатально тимэктомированных крыс породы Long-Evans. Р. Deschaux (1980) считает, что Wasting-синдром может вызвать кахексию и летаргию, которые могут привести к смерти, но эти явления чаще преходящие.

Механизм развития Wasting-синдрома пока еще не выяснен полностью. М. W. Hess (1968), исходя из установленных патогистологических изменений и результатов собственных опытов, пришел к выводу, что у этих животных речь идет о воспалительном процессе. Он наблюдал за животными, подвергнутыми тимэктомии в неонатальном периоде, оперированными в абсолютно стерильных условиях (germ-free), и установил, что у них не развивается синдром истощения. Этот же автор предпо-

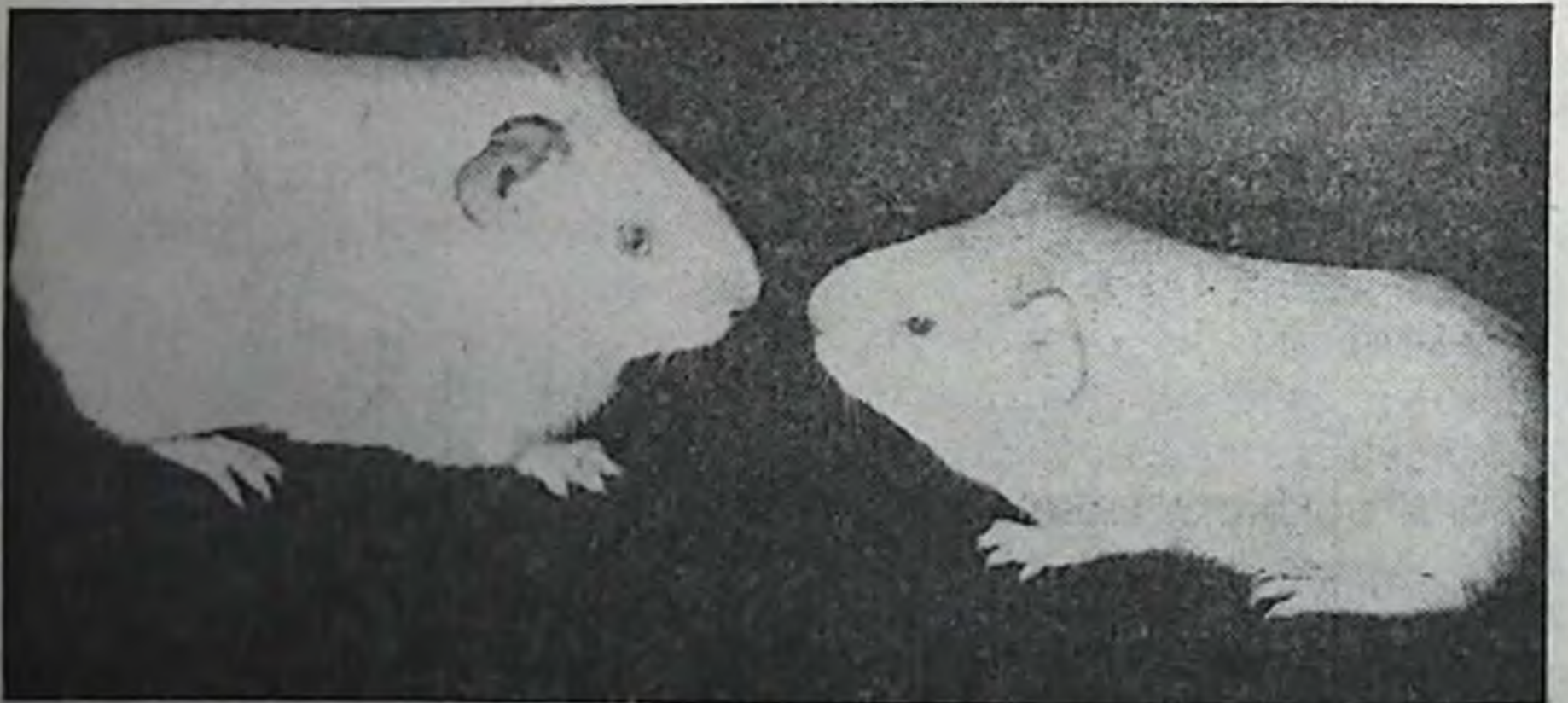


Рис. 7. Синдром истощения (Wasting-синдром) у морских свинок.

лагают, что после тимэктомии в результате угнетения лимфоидной системы увеличивается проницаемость стенок кишечника, микроорганизмы из кишечника могут легко проникнуть в организм, и тогда развивается картина генерализованного инфекционного процесса. Тот факт, что неонатальная тимэктомия, произведенная на 2-й или 3-й день жизни, не вызывает синдрома истощения, автор объясняет возможной мобилизацией стенок кишечника и неспособностью микроорганизмов проникать через нее.

По данным De Vries M. J. и сотр. (1964), развитие Wasting-синдрома обусловлено патологическим состоянием иммунной системы, связанным с отсутствием иммунокомпетентных клеток, обладающих способностью распознавать собственные ткани организма. При отсутствии этих клеток могут возникнуть аутоиммунные процессы вследствие развития клеточных клонов, атакующих собственные ткани. В результате возможна развитая генерализованная гипотрофия, развивающаяся при неонатальной тимэктомии. Эти предположения пока находятся в сфере гипотез, так как не установлено, является ли отсутствие вилочковой железы причиной развития аутоиммунных процессов или же лимфоидная генерализованная гипотрофия есть результат аутоиммунных процессов. В свете новейших данных не исключена возможность, что синдром истощения находится в прямой связи с гуморальной функцией вилочковой железы и является следствием ее взаимоотношений с остальными эндокринными железами. Как известно, взаимоотношения между вилочковой железой и остальными эндокринными железами разнообразны и в данном случае могут иметь место взаимоотношения между вилочковой железой и гипофизом, в частности с соматотропным гормоном (СТГ).

Остальная часть подвергнутых неонатальной тимэктомии животных, у которых не развивается синдром истощения, после окончания послеоперационного периода продолжают расти как неоперированные животные, несмотря на некоторое уменьшение массы тела (в пределах статистической ошибки).

P. Deschaux, C. J. Binimbi-Massenger, R. Fontanges (1978), P. Deschaux и сотр. (1979) описывают нарушенное гормональное равновесие, которое они связывают с изменениями в системах гипофиз — вилочковая железа — надпочечники и гипофиз — вилочковая железа — тестикулы.

МУТАНТНАЯ АТИМИЯ

Своеобразным аналогом Wasting-синдрома после неонатальной тимэктомии является мутантная атимия у лабораторных мышей и крыс в инбредных линиях. Это животные, выведенные в лабораторных условиях в 60-е годы, для которых уже составлена полная характеристика в отношении как иммунной недостаточности (иммунного дефицита), так и анатомических

и патогистологических отклонений. У них отсутствует оволосение кожи, из-за чего они известны и как «голые» (nude). Для них характерны меньшая масса тела по сравнению с нормальными мышами (около 64—68%), меньшая продолжительность жизни (до 25 нед) и высокая смертность (в первые 2 нед жизни погибает 55% потомства, тогда как среди нормальных животных смертность не превышает 6%). На вскрытии обнаруживается повреждение печени с очаговым некрозом и атрофией. Микроскопически обнаруживается некроз как в центральных, так и в периферических участках доль печени.

У животных с мутантной атимией имеется лимфоидная депляция в тимусзависимой сфере. Число Т-лимфоцитов минимальное, они зачастую полностью отсутствуют. Это явление связывают с трансплацентарным проникновением гуморального фактора из материнской вилочковой железы или с проникновением Т-лимфоцитов матери, так как у этих животных вилочковая железа отсутствует, или если существует некоторое подобие ее в виде скопления клеток, то оно не обладает функциональной способностью. J. Rugaard (1973) пришел к такому выводу на основании результатов собственных исследований, в ходе которых он выявил отсутствие зрелых Т-лимфоцитов и активного тимозинового фактора в сыворотке крови.

Число В-лимфоцитов обычно не изменяется и сохраняется их способность связывать антиген и образовывать антитела. J. Rugaard (1973) описал даже усиленную популяцию прекурсорных В-клеток. В настоящее время продукция аутоантител у «голых» мышей отсутствует или наблюдается крайне редко.

Клеточно-зависимый иммунный ответ во всех его формах отсутствует, поэтому животные с мутантной атимией считаются лучшими реципиентами чужих трансплантатов среди всех лабораторных животных.

Мутантная атимия у мышей и крыс представляет идеальную модель для изучения функции вилочковой железы, и, в особенности гуморальной, путем имплантации клеточных элементов вилочковой железы и гуморальных элементов. В настоящее время мутантная атимия является генетической моделью неонатальной тимэктомии и тимэктомии у взрослых животных, дополнительно облученных в сублетальных дозах при реконструкции с сингенным костным мозгом.

ТИМЭКТОМИЯ У ВЗРОСЛЫХ ЖИВОТНЫХ

Тимэктомия у взрослых животных производится оперативным путем. Некоторые авторы [Miller J. F., 1961; Dishler W., Rudali G., 1961] пользуются при этом тем же методом, который применяется при неонатальной тимэктомии. Использование этого метода связано с некоторыми трудностями, так как у взрослых животных имеются связи вилочковой железы с прилегающими вокруг тканями и кровеносными сосудами, при

повреждении которых почти всегда наступает смерть. Б. П. Шадрин (1961) предлагает метод тимэктомии у мышей, приемлемый и для тимэктомии у взрослых крыс. Автор рекомендует перевязывать все кровеносные сосуды вокруг вилочковой железы. Мы считаем, что более простым и быстрым является метод оперативного вмешательства с соблюдением относительной стерильности, применяющийся в Институте государственного контроля гормональных препаратов в Москве С. Г. Гасановым (неопубликованные материалы).

Производят разрез по средней линии шеи; его начинают на уровне гортани и заканчивают на 5—6 мм выше грудины. Фасцию и подлежащие мышцы отпрепаровывают тупо, обнажая трахею и верхнее отверстие грудной клетки. При таком разрезе доступны лишь те части вилочковой железы, которые располагаются по двум сторонам трахеи. Доступ к вилочковой железе становится более удобным, если разрез продлить (на 5—6 мм) по средней линии грудины, две части которой отводят в стороны при помощи нитей. Таким образом обнажают не только отдельные рога вилочковой железы, но и часть ее тела. Синхронно с дыханием вилочковая железа пролабирует, и создается возможность отпрепаровать ее тупым способом. Для этой цели лучше всего воспользоваться небольшим пинцетом; сначала удаляют передние связки железы, а затем боковые и отчасти нижние. Пинцетом охватывают тело железы и постепенно извлекают ее, причем пинцет непрерывно смещают глубже. Легкими движениями, синхронно дыханию, удается извлечь всю вилочковую железу; экстирпацию начинают с наиболее низко расположенной части, кончая двумя боковыми рогами, расположенными сбоку от трахеи. После этого накладывают послойные швы, рану присыпают стрептоцидом во избежание послеоперационных осложнений воспалительного характера.

При этом методе тимэктомии послеоперационная смертность составляет 6—8%, она зависит от опыта и квалификации оператора. Обычно смерть наступает непосредственно после оперативного вмешательства и причиной ее является обильное кровотечение. Послеоперационный период продолжается 5—7 дней, после чего состояние животного восстанавливается быстро и без последствий и оно не отличается от интактного животного того же возраста.

Последствия тимэктомии у взрослых особей не показательны. А. Д. Чапапа и сотр. (1967) не находят изменений в скорости роста телят, подвергнутых тимэктомии в возрасте 8—29 нед. У них не отмечается изменений массы тела и они развиваются нормально, не отличаясь от интактных животных этого возраста (контрольных) и подвергнутых ложной операции (псевдотимэктомия) [Miller J. F., 1962a, 1966]. Эти факты явились основанием для множественных дискуссий о роли вилочковой железы у молодых и взрослых животных. В начале своих исследований J. F. Miller (1962a), изучавший наиболее основательно функцию вилочковой железы, высказал категорическое мнение, что специфическая функция вилочковой железы ограничивается в период жизни перед ее инволюцией и, следовательно, оказав однажды свое действие, становится ненужной и исчезает как жизненно необходимый орган. В своих более

поздних исследованиях J. F. Miller (1965) и D. Metcalfe (1965) установили, что тимэктомия у взрослых животных приводит к уменьшению массы периферических лимфатических органов (селезенка) и общего числа лимфоцитов, а в некоторых случаях к угнетению иммунного ответа в отношении бараньих эритроцитов и при анафилаксии [Cody D. T., Cade C. F., 1963]. Этот эффект усиливается, если тимэктомия сочетается с рентгеновским облучением и во избежание гибели от облучения животным вводят гомогенный костный мозг. Угнетение функции вилочковой железы у взрослых животных достигается и введением антитимоцитарной или антилимфоцитарной сыворотки [Hirsch M. S. et al., 1967; Strom T. et al., 1968].

M. W. Hess (1968) сообщает, что у взрослых мышей, подвергнутых тимэктомии, титр гемагглютиниана не меняется по сравнению с таковым при псевдотимэктомии, если антигенную стимуляцию провести вскоре после тимэктомии. Если эту же стимуляцию произвести через 11 мес после тимэктомии, титр антител значительно понижается, а через 13 мес после операции у 50% животных отсутствует способность к иммунному ответу. J. F. Miller и соотр. (1965) производили тимэктомию мышам линии СВА в зрелом возрасте, прослеживая за иммунным ответом по отношению к бараньим эритроцитам на протяжении 2—22 мес после тимэктомии. Авторами установлено, что уменьшается продукция антител, а антигенная стимуляция, произведенная спустя 9 мес и более, приводит к иммунному дефициту у 50% животных. Аналогичные данные получил R. B. Taylor (1965), который констатировал нарушение иммунного ответа у мышей той же породы по отношению к альбумину сыворотки крупного рогатого скота.

J. F. Miller, D. Osoba (1967) на основании большого экспериментального материала (чужого и собственного) пришли к выводу, что тимэктомия у взрослых животных не сопровождается непосредственными изменениями иммунной реактивности; эти изменения проявляются через более продолжительный период. Авторы установили в собственных исследованиях, что лимфоциты подвергнутых тимэктомии мышей обладают пониженной способностью отвечать graft-versus-host-реакцией. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют о том, что у взрослых особей вилочковая железа содействует развитию адекватной популяции долгоживущих иммунокомпетентных клеток, вероятно, циркулирующих лимфоцитов. Иммунный дефицит после тимэктомии у взрослых животных проявляется лишь тогда, когда число этих клеток уменьшается вследствие их естественного отмирания в границах продолжительности их жизни. Сам автор, а также ряд других исследователей [Miller J. F., 1962; Koller P. C. et al., 1968; Gerchon R. K. et al., 1968; Davies A. J. et al., 1967] ускоряют процесс гибели иммунокомпетентных клеток рентгеновским облучением всего тела в сублетальной дозе. При такой постановке опытов установлен интересный

первичный и вторичный иммунный ответ. Аналогичные данные получили и Л. В. Ковальчук (1969) и А. Aisenberg (1964).

Наши данные [Кемилева З., 1971; Кемилева З., Бубняк З., 1975] свидетельствуют в пользу гипотезы, согласно которой вилочковая железа продолжает оказывать свое регуляторное влияние на иммунные реакции замедленного клеточного типа наряду с возрастом и что при ее удалении возникает угнетение этой реактивности в более отдаленные сроки после оперативного удаления вилочковой железы.

Несмотря на имеющиеся в литературе данные, Р. Deschaux и соавт. (1979), исходя из результатов собственных исследований, не находят общих изменений у мышей и крыс после тимэктоми, произведенной в допубертатном возрасте. В отношении иммунной функции Р. Deschaux (1980) считает, что речь идет о ранних, но не непосредственных изменениях, выражающихся в уменьшении количества лимфоцитов, маркированных аутоантигенами Thy 1, в измененной резистентности к опухолевым разрастаниям, интрацеллюлярном паразитизме и появлении аутоиммунных реакций.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Патологические повреждения вилочковой железы встречаются как самостоятельные и как сопутствующие заболевания. Первичные повреждения могут быть обусловлены аплазией, гипоплазией и дисплазией, проявляющихся в виде иммунного дефицита или гиперплазии и опухолевых процессах, протекающих с признаками аутоаллергии.

Гипо- и апластические нарушения могут быть генетического происхождения или связаны с вторичными воздействиями в период онтогенеза и постнатального развития. Врожденная гипоплазия (синдром Незелова) и аплазия (синдром Диджордже) характеризуются генерализованной лимфоидной деплецией и гипотрофией периферических лимфатических образований; часто наблюдаются гипо- или агаммаглобулинемия, иногда с увеличением уровня IgM. При этих состояниях имеет место угнетение синтеза антител и иммунных реакций клеточного типа. Эти состояния наблюдаются у новорожденных и обычно заканчиваются смертью до конца 1-го года жизни. По данным Ф. М. Burnet (1971), при врожденной аплазии или гипоплазии вилочковой железы затруднена нормальная дифференцировка стволовых клеток в иммунокомпетентные Т-лимфоциты ввиду отсутствия «цензорской функции» вилочковой железы. В этих условиях стволовые клетки, по всей вероятности, подвергаются другим воздействиям, приводящим к аномальной дифференцировке и понижению иммунной способности.

Большое разнообразие клинических проявлений иммунодефицитных состояний объясняется неоднородной клеточной популяцией и внутренней дифференцировкой в Т- и В-системах

(для Т-лимфоцитов — T_1 , T_2 и T_3 , для В-лимфоцитов — B_1 , B_2). При наличии иммунодефицита в некоторых видах клеток изменяется и иммунная реакция, связанная с их функцией. Так, например, можно констатировать агаммаглобулинемию некоторых из основных классов иммуноглобулина.

По мнению J. L. Ambrus и C. Ambrus (1973), гипоплазия вилочковой железы может быть последствием эмбрионального или постнатального повреждения костного мозга (продуцирующего стволовые клетки). В таком случае уменьшение числа костномозговых клеток может стать причиной генерализованной лимфоидной гипоплазии.

При иммунодефицитных состояниях могут оказаться затронутыми в различной степени тимусзависимая и бурсозависимая зоны, и таким образом получится значительная вариабельность признаков. Исследования Р. В. Петрова (1976) у детей с иммунодефицитными состояниями показали, что можно различить четыре наиболее часто встречающиеся ситуации: 1) нормальная функция Т-системы при полной блокаде В-системы; 2) резкое угнетение Т-системы при нормальной функции В-системы с нормальным образованием основных классов иммуноглобулинов и нормальными реакциями гуморального типа; 3) подавление Т-системы и частичная блокада синтеза IgA с нормальной или даже повышенной продукцией IgM и IgG; 4) угнетение всех форм иммунной реакции за исключением первичных реакций, связанных с продукцией IgM.

Попытки классификации иммунодефицитных состояний встречают ряд затруднений. В генезе этих состояний участвуют различные факторы при относительно различных условиях онтогенетического и постнатального развития. Наличие генетических компонентов, возможности соматических мутаций в процессе онтогенеза и постнатального развития, воздействие различных факторов внешней среды, характер и специфика антигенов обуславливают разнообразие клинических проявлений, которые порой имеют характер индивидуальных особенностей.

К вторичным иммунодефицитным состояниям относится случайная гипоплазия вилочковой железы, развивающаяся при ряде заболеваний и отражающаяся на их патогенезе. В этом плане большой интерес представляет иммунодефицит при опухолевых заболеваниях. Исследования показали, что трансплантация опухолей (Герена и Эрлиха) вызывает быструю инволюцию вилочковой железы с атрофией лимфатических структур и медуллярной части. Эти явления не связаны с раковой кахексией и интоксикацией [Говалло В. И., 1977], так как возникают на 2-й день после трансплантации. Они зависят от выделяемого опухолью тимотоксического фактора, так как полипептидная вытяжка, изолированная из опухолевой ткани, обладает резко выраженным инволютивным воздействием на вилочковую железу здоровых животных. Наряду с атрофией вилочковой железы при опухолевых заболеваниях отмечается еще и

пролиферация плазматических и ретикулярных клеток, приводящая к спленомегалии и увеличению зародышевых центров в лимфатических узлах. Начальная пролиферация бластных и плазматических клеток в последующем сменяется преобладанием ретикулярных клеток и уменьшением числа зрелых плазмощитов.

S. Milcu и I. Potop (1973) сообщили об усиленном развитии метилхолантреновой опухоли у взрослых животных с оперативно удаленной вилочковой железой и карциномы Уолкера (Walker) у крыс после неонатальной тимэктомии. Аналогичные данные представили и A. C. Allison, R. B. Taylor (1967). Обработка опухолевых клеток *in vitro* полипептидной вытяжкой из вилочковой железы телят или неонатальной вилочковой железы лошади оказывает антипролиферативный эффект. Механизм этого эффекта пока еще не выяснен, но его можно связать со стимуляцией иммунных ответов.

У больных с опухолевыми заболеваниями иммунная активность понижена. При патологоанатомическом исследовании обнаруживается резкое уменьшение паренхимных элементов в вилочковой железе. R. S. Schulof, A. I. Goldstein (1977) считают, что пока нельзя с уверенностью высказаться о том, является ли возникновение иммунодефицита при опухолевых заболеваниях у человека первичным или вторичным. Иммунодепрессивная терапия привела к учащению опухолевой заболеваемости. Наличие иммунодефицита у больных с опухолевыми заболеваниями связывают с нарушением эндокринной функции вилочковой железы и, в частности, с дефицитом тимозина, оказывающего свое действие как в вилочковой железе, так и на расстоянии от нее, в периферических лимфатических образованиях, где он вызывает созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов [Schulof R. S., Goldstein A. I., 1977]. В зависимости от уровня тимозина в крови и состояния тимусзависимого иммунитета можно определить характерные для соответствующего возраста заболевания. При наличии тимусной недостаточности возможно возникновение опухолевых заболеваний и у детей, а также часто повторяющихся инфекций.

По мнению В. И. Говалло (1977), возникновение злокачественных опухолей связано не столько с дефицитом Т-лимфоцитов, сколько с нарушением иммунорегуляторных взаимоотношений между Т- и В-лимфоцитами. Например, угнетение Т-супрессорной популяции активирует В-систему и продукцию блокирующих антител. Следуя такому рассуждению, можно прийти к выводу, что иммунорегуляторные нарушения предшествуют возникновению и развитию опухоли.

Возможно, что развитию опухоли предшествует нарушение иммунорегуляторных отношений между Т- и В-лимфоцитами, приводящее к атрофии вилочковой железы, в результате чего возникает угнетение Т-лимфоцитарной и в том числе Т-супрессорной популяций. Таким образом нарушается механизм регу-

ляции продукции антител по пути обратной связи и усиливается активность В-лимфоцитов. В осуществлении этих механизмов значительная роль принадлежит феноменам «усиления» и «иммунной блокады». Результатом этих двух феноменов является «эффекторная» и «иммунная» блокада. В первом случае предполагают, что антитела сыворотки блокируют рецепторы опухолевых клеток, которые, таким образом, остаются защищенными от последующих иммунных атак (возможность развития опухоли). Во втором случае речь идет о блокировании лимфоцитарных рецепторов иммунокомпетентных клеток антителами сыворотки, и у них нет возможности связаться с опухолевым антигеном, так что опухоль может развиваться почти беспрепятственно.

Эти феномены проявляются особенно отчетливо в отношении так называемых слабых антигенов, к которым причисляются и опухолевые антигены. В этом отношении представляет интерес феномен «speaking though». В подобных случаях мелкий трансплантат или начинающаяся опухоль представляет несильный раздражитель для иммунной системы и вызывает слабый иммунный ответ. Антитела окружают опухолевый трансплантат, являясь как бы барьером от атак иммунокомпетентных клеток. Таким образом, за этот парадоксальный эффект «стимуляции» опухолевого разрастания ответственна афферентная часть иммунного ответа. В данном случае скорее можно говорить о блокаде клеточного иммунитета, чем о стимуляции опухолевого роста. Е. В. Груntenко (1977) считает, что при опухолевом процессе, как правило, развивается иммунная депрессия, однако он не исключает возможности существования параллелизма между этими двумя явлениями, так как некоторые канцерогенные вещества наряду с канцерогенным обладают еще и иммуносупрессивным эффектом.

Доказанные изменения вилочковой железы при иммунодефицитных состояниях явились основанием для опытов по лечению этих заболеваний гормоном вилочковой железы (тимозин) *in vivo* и *in vitro*. У детей с иммунодефицитными симптомами, получавших тимозин, значительно увеличился розеткообразующий тест, улучшилось общее состояние больных; эти эффекты прослежены до 27 мес после лечения. У больных с опухолевыми образованиями тимозин также вызывает увеличение розеткообразующего теста, увеличение числа Т-лимфоцитов в крови; кожный тест становится положительным. Эти первые опыты не могут дать отчетливого ответа о механизме действия тимозиновой терапии, однако их следует считать обнадеживающими [Schulof R. S., Goldstein A. I., 1977; Van Bokkum D. W., 1977].

АУТОИММУНИТЕТ

Потеря толерантности к собственным антигенам при некоторых патологических состояниях проявляется в форме аутоиммунизации или аутоиммунных заболеваний. По данным

G. Petrányi (1975), аутоиммунные заболевания являются клиническими признаками нарушений, обусловленных структурными и функциональными изменениями в иммунной системе вследствие патогенной активности по отношению к одному или нескольким структурным компонентам.

Р. В. Петров (1975) полагает, что не все аутоиммунные реакции приводят к аутоиммунным заболеваниям. Аутоиммунная реакция — это естественный процесс, происходящий в небольших размерах во всех органах и способствующий транспорту разнообразных антигенных компонентов нормальных тканей [Грабар П. Н., 1975]. F. M. Burnet (1971) приводит несколько факторов или комбинаций факторов, под воздействием которых могут развиваться аутоиммунные заболевания: 1) под влиянием какого-нибудь внешнего фактора (токсины, химические вещества, вирусы и пр.) изменяются собственные белковые компоненты и превращаются в антигены, которые вызывают иммунную реакцию по отношению не только к полученному комплексу, но и к антигенным детерминантам нормальных органов и тканей; 2) существует идентичность в структуре некоторых антигенных детерминантов внешней среды (бактерии, микроорганизмы и др.) и собственных белковых детерминантов, образовавшихся антитела или сенсibilизированные лимфоциты реагируют и на имеющиеся собственные антигенные структуры.

Исходя из собственной клонально-селекционной гипотезы, F. M. Burnet (1972) пришел к выводу, что в своей индивидуальной жизни каждый человек встречается с агентами антигенного происхождения, которые могли бы стать причиной возникновения процессов аутоиммунного характера. Вопреки этому аутоиммунные заболевания относительно редки и проявляются с большой вариабельностью, индивидуальными особенностями. Поэтому автор связывает их с развитием «запрещенных клонов» иммунокомпетентных клеток. Единственная разница между этими и нормальными клонами в том, что они проявляют устойчивость при образовании комплекса антигенного детерминантно-активного центра и не погибают, как это происходит с нормальными иммунocyтaми. Такое их поведение связывают с метаболическими изменениями, возникающими на базе генетических аномалий, или под влиянием других воздействий.

Исходя из того факта, что в нормальном организме существуют и Т-лимфоциты, которые могут реагировать с собственными антигенными детерминантами, Н. М. Лямперт (1976) полагает, что «запрещенные клоны» не исчезли и в нормальном организме существует потенциальная возможность образования антител и сенсibilизированных лимфоцитов, но наличие тимусного фактора препятствует этому развитию. Тимусный фактор способствует созреванию лимфоцитов, обладающих иммунодепрессивной функцией и препятствующих развитию ауто-

иммунных реакций в масштабах, которые могли бы привести к появлению аутоиммунных заболеваний [Taussig M. J., 1974; Folch H., Waksman B. H., 1973]. Вероятно, по этому механизму осуществляется иммунная толерантность организма [Лямперт И. М., 1976].

G. Petrányi (1975) считает, что при аутоиммунных заболеваниях имеется нарушение иммунного гомеостаза под влиянием каких-то внешних факторов на базе наследственных нарушений метаболизма и потери способности отличать собственные антигенные детерминанты от чужих. Этим и объясняется разнообразие аутоиммунных заболеваний — в одном случае аутоагрессия направлена к строго определенным структурам, в другом — она имеет до некоторой степени генерализованный характер.

Аутоиммунные заболевания связывают с нарушениями в вилочковой железе по типу дисплазии, гиперплазии или опухолевых процессов. Некоторые авторы полагают, что речь идет о степени одного и того же гиперпластического процесса, тогда как другие дифференцируют дисплазии от гиперплазий. К дисплазиям причисляют атрофию кортикальной зоны вилочковой железы, которой сопутствует появление зародышевых центров в медуллярной части железы; гиперплазию отождествляют с генерализованным процессом в вилочковой железе.

Принято считать, что иммунокомпетентностью обладают лишь лимфоциты из медуллярной части и что, по всей вероятности, существует внутритимусная регуляция продукции иммунокомпетентных клеток [Лямперт И. М., 1976]. При атрофии кортикальной части наблюдаются выраженное развитие и пролиферация в медуллярной части. Кроме того, доказан и цитотоксический эффект медуллярных иммунокомпетентных клеток, которым обладают и периферические лимфоциты. С другой стороны, выявлены перекрестные реакции (cross-reaction) между антигенами эпителиальных клеток вилочковой железы и некоторыми чужими антигенами [Лямперт И. М., 1976; Ambus J., Ambus C., 1973]. При такой постановке вопроса возможно развитие аутоиммунных процессов по отношению к собственной вилочковой железе (аутоиммунный тимит), что становится причиной возникновения других аутоиммунных заболеваний. В подобных случаях проявляется дисрегуляция между кортикальной и медуллярной формациями иммунокомпетентных популяций. И. М. Лямперт (1976) считает, что в этой дисрегуляции основное значение имеет пониженная продукция иммуносупрессивных Т-лимфоцитов, которые созревают в вилочковой железе и содержат рецепторы для аутологичных тканевых антигенов.

Экспериментальной моделью дисфункции вилочковой железы можно считать выведенные инбредные линии мышей (NZB—New Zealand Black и гибриды F1), у которых через несколько месяцев после рождения развивается картина аутоиммунной

гемолитической анемии или синдром, подобный красной волчанке.

К гиперпластическим процессам в вилочковой железе причисляют аутоиммунный тимит и тимому. Эти состояния пока четко не отграничены, и неизвестно, какие заболевания являются их последствием. Поэтому некоторые авторы считают аутоиммунный тимит начальной стадией развития тимомы.

В зависимости от локализации процесса аутоиммунные заболевания разделяют на органоспецифические и органонеспецифические [Burnet F. M., 1971]. Р. В. Петров (1976) считает, что можно создать и третью группу межуточного типа. При органоспецифических аутоиммунных заболеваниях аутоагрессия направлена к антигенам одного органа. К этой группе заболеваний причисляют тиреоидит (болезнь Хашимото), первичную микседему, пернициозную анемию. При органонеспецифических аутоиммунных заболеваниях налицо образование антител и сенсибилизация лимфоцитов к различным тканям организма. Моделью этих состояний принято считать инбредную линию мышей NZB. К этой группе аутоиммунных заболеваний причисляют красную волчанку и ревматоидный артрит. Для третьей группы аутоиммунных заболеваний характерно, что наряду с локализацией изменений в одном органе обнаруживаются антитела и против других тканей. К ней причисляют *myasthenia gravis* и аутоиммунную гемолитическую анемию.

Приведенные классификации аутоиммунных заболеваний свидетельствуют о разнице во взглядах на патогенез и клинические проявления и о все еще существующих невыясненных вопросах в этой области. Проблема осложняется еще и открытием аутоиммунных механизмов при ряде заболеваний и попытками причислить к аутоиммунным заболеваниям синдромы с неясной этиологией и патогенезом, как атрофический гастрит, болезнь Аддисона, ранняя менопауза, некоторые случаи мужского бесплодия, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, язвенный колит и др.

Представляет интерес аутоиммунное заболевание *myasthenia gravis*, наиболее тесно связанная с патологическими повреждениями вилочковой железы и относительно хорошо изученная. При этом заболевании имеется нервно-мышечная блокада на почве аутоиммунного тимита. Основанием для такого взгляда является и экспериментальное воспроизведение процесса у животных, которым вводили антигены вилочковой железы и адъювант Фрейнда. Удалось изолировать и экстракт из нормальной вилочковой железы (тимин), регулирующий нервно-мышечную проводимость. Действие тимина осуществляется через расположенные дистально от нервно-мышечной связи рецепторы и оказывает задерживающий эффект. Полагают, что как в клинике, так и в экспериментальной модели происходит гиперсекреция тимина [Goldstein A. L., 1972]. Дополнительные исследования показали, что существует разница в химической

характеристике экстрактов, полученных из нормальной вилочковой железы и железы, пораженной тимином.

М. Ф. Burnet (1971) предполагает, что пусковым моментом в патогенезе *myasthenia gravis* можно считать наличие генетического дефекта, стимулированного каким-то внешним воздействием. Таким образом активизируется образование одного или нескольких клонов иммуноцитов, способных реагировать с клеточными детерминантами организма (в компонентах нервно-мышечного аппарата, скелетной мускулатуры, миокарда, в миоидных и эпителиальных клетках вилочковой железы). По данным М. Ф. Burnet (1971), наиболее приемлема гипотеза, согласно которой в нормальных условиях в вилочковой железе существуют факторы, препятствующие образованию зародышевых центров и созреванию плазматических клеток; при наличии клеточных мутантов, которые резистентны только к действию нормальных контрольных механизмов, происходят характерные для заболевания изменения в клеточной структуре вилочковой железы. Усиленная лимфоидная пролиферация в вилочковой железе (до образования тимомы) дает начало лимфоидной гиперпродукции. Эта концепция М. Ф. Burnet (1972) была в некоторой степени скорректирована после установления взаимоотношений между корковой и медуллярной частями вилочковой железы. Основным регулирующим звеном в этих взаимоотношениях является продукция тимозина, угнетающего развитие «запрещенных клонов» лимфоцитов и препятствующего появлению аутоиммунитета.

По мнению D. Grob (1976), исследования, проведенные в последние годы, позволяют считать, что в патогенезе этого заболевания решающее значение имеет образование антител против ацетилхолиновых рецепторов клетки. Такие антигены обнаруживаются у $\frac{3}{4}$ больных, страдающих *myasthenia gravis*, и во всех экспериментально воспроизведенных случаях этого заболевания. В данном случае трудно сказать, какие факторы вызывают образование антител. Предположительно речь идет о каких-то генетически обусловленных, небольших иммунных расстройствах, создающих условия для аутоиммунной реакции при действии некоторых бактериальных, вирусных и прочих факторов внешней среды.

Из органоспецифических аутоиммунных заболеваний относительно хорошо изучен аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото). М. Ф. Burnet (1972) предполагает, что часть тиреотоксикозов, особенно у молодых индивидов, имеет аутоиммунный генез. При рассмотрении этого заболевания нельзя пренебрегать тем фактом, что так называемый долгодействующий тиреоидный стимулятор не идентичен тиреотропному гормону (ТТГ), а представляет собой иммуноглобулин (антитело). С другой стороны, у больных тиреотоксикозом обнаруживаются антитела против тиреоглобулина, и налицо лимфоидная инфильтрация щитовидной железы — факты, свидетельствующие

шие в пользу аутоиммунных механизмов. Следуя такому ходу мысли, М. Ф. Burnet (1972) причисляет тиреотоксикоз, тиреоидит Хашимото с его исходом — микседемой к первичным аутоиммунным заболеваниям. Он полагает, что в данном случае речь идет о генетическом предрасположении щитовидной железы реагировать аутоиммунным путем. При таком положении одна соматическая мутация в клетках железы, которая может быть вызвана различными внешними раздражителями, может активизировать продукцию долгодействующего тиреоидного стимулятора, являющегося по существу иммуноглобулином (антителом) и воздействовать на клеточные рецепторы для ТТГ.

По данным А. С. Allison (1977), основным моментом в патогенезе данного заболевания является нарушенная функция Т-лимфоцитов, поддерживающих иммунную толерантность организма. В-лимфоцитам принадлежит менее значительная роль в этих механизмах, и они всегда могут образовать антитела к собственным детерминантам, в том числе и к тиреоглобулину. При отсутствии или дисфункции Т-лимфоцитов образуются антитела, которые атакуют клеточные рецепторы для ТТГ. Экспериментальное воспроизведение процесса с различными тиреоглобулиновыми антителами связано с фактом, что клеточные рецепторы для отдельных гормонов имеют видовую специфику.

Этот краткий обзор аутоиммунных механизмов, лежащих в основе аутоиммунных заболеваний, показывает, что в последние годы достигнуты значительные успехи в выяснении сущности и патогенеза аутоиммунных заболеваний. Некоторые из приведенных исследований пролили новый свет на клонально-селекционные теории и акцентировали внимание на вилочковой железе как эндокринном органе, от функции которого зависит иммунная толерантность; они также показали, что аутоиммунные заболевания по существу представляют первичные нарушения в иммунорегуляторной системе.

ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА И ИММУННАЯ РЕАКТИВНОСТЬ

Иммунная реактивность представляет собой специфическую защитную систему позвоночных животных. В нее включены биологическое распознавание раздражителей и реакция на них, которая усиливается после первого и последующих воздействий. По данным J. Rygaard (1973), иммунная система реагирует на антигенное раздражение двумя способами:

1) образованием антител определенными клетками; эти антитела циркулируют в крови и лимфе и реагируют с антигеном, который стимулировал их образование, чаще всего путем нейтрализации токсинов и живых антигенов;

2) сенсibilизированием лимфоцитов образующих антитела, фиксированных на мембране самой клетки; эти лимфоциты реагируют прямо (непосредственно) с соответствующим антигеном и так развивается клеточно опосредствованная реакция.

Несмотря на то что иммунная система рассматривается как единая система, с участием которой осуществляются как защитные реакции, так и реакции повышенной чувствительности, некоторые авторы [Weiser R. S. и др., 1969] считают, что иммунные и гиперсенситивные состояния все еще не полностью выяснены и дифференцированы. В. Н. Park и R. A. Good (1974) считают, что некоторые формы иммунной реактивности вместо того, чтобы обеспечить защитные функции в затронутом организме, могут привести к гиперсенситивным (сверхчувствительным) реакциям с тяжелыми повреждениями, а иногда и с летальным исходом. По мнению этих авторов, аллергия представляет собой измененную реактивность организма к чужим антигенам и включает в себя как иммунитет, так и сверхчувствительность. Эти два биологических явления основываются или на образовании гуморальных антител (реакция антиген — антитело), или на сенсibilизации лимфоцитов. Имеется тенденция рассматривать эти реакции как две отдельные единицы иммунной системы, одна из которых ответственна за гуморальный иммунитет, а другая — за клеточно-опосредствованный иммунитет. Несмотря на то что ряд авторов рассматривают эти компоненты иммунной системы отдельно, не исключается взаимодействие и взаимозависимость между ними [Rygaard J., 1973].

По P. G. H. Gell и R. R. O. Coombs (1968), существуют четыре типа аллергических реакций у человека:

1) непосредственная анафилактическая аллергия, осуществляемая реагирующими антителами;

2) цитотоксическая аллергия, при которой антитела нацелены на клеточные или тканевые антигены или на комбинацию антигенов или гаптенгов;

3) реакция (феномен) Артюса: нацеленная на токсические растворимые комплементофиксирующие комплексы антигена и преципитирующие антитела;

4) замедленный тип аллергии туберкулинового типа, опосредованный сенсibilизированными лимфоцитами.

J. Перус (1973, 1975) считает, что эту классификацию необходимо изменить, так как во всех клинических случаях наличие более одного типа аллергии, большая вариабельность факторов, внутреннее взаимодействие, и можно говорить лишь о доминанции того или иного типа реакции. I. F. Soothill (1973) находит, что классификация Р. G. H. Gell и R. R. A. Coombs (1968) основана на четырех механизмах, которые вызывают нарушения в организме. Эти механизмы следует считать сверхактивными и они представляют основу нормальных иммунных реакций, но вызывают нарушения, что, по его мнению, является парадоксом. В то же время он констатирует увеличение количества иммуноглобулинов различных классов у больных. J. T. Turk и S. I. Katz (1973) различают два типа реакций. Одни из этих реакций опосредствованы образованием гуморальных антител, а другие — клеточными иммунными механизмами. A. K. Hayward (1975) также рассматривает два типа иммунной реакции — клеточный иммунитет и ответ выражающийся в образовании антител. Несмотря на то что никто не отвергает категорически классификацию Р. G. H. Gell и R. R. A. Coombs, принято считать, что первые три типа аллергических реакций связаны с продукцией антител, а четвертый осуществляется преимущественно путем клеточного механизма. Можно согласиться с тем, что в наиболее общих чертах на основе преобладания одного типа иммунного механизма может быть предложена и такая классификация: гуморальный и клеточный иммунитет и гуморальная и клеточная сверхчувствительность.

Центральную фигуру в иммунной системе представляет Т-лимфоцит. По мнению F. M. Wiguet (1971), малый лимфоцит является «подвижным носителем генетической информации, чья организация протоплазмы способствует свободному передвижению в тканях и восприятию импульсов из окружающей среды». Лимфоциты проходят свободно через эндотелиальные клетки стенок капилляров в окружающие ткани и могут рециркулировать по эфферентным лимфатическим сосудам [Говалло В. И., 1977]. Родоначальником лимфоцитов является недифференцированная стволовая клетка костного мозга. По существу она представляет собой первую ступень дифференциации, это так называемая полипотентная клетка. Она обладает про-

лиферативной способностью, включающей возможность послужить основой для поддержания гемопоэтического клона.

Вторую ступень дифференциации представляет родоначальная клетка соответствующего гемопоэтического ряда. Эти клетки обладают большой пролиферативной способностью, но не самообновляются, а дифференцируются под влиянием специфических стимулов в эффекторные клетки с различными функциями.

Специфическими стимулами для лимфоидного ряда являются антигены, а для других — гормоны, например, эритропоэтин, лейкопоэтин [Bainton D., 1980].

Третью ступень дифференциации представляют отдельные гемопоэтические клоны с общей характеристикой ядерной конфигурации и протоплазменной структурой. Развитие этих клеток проходит через этапы их созревания.

Первые две ступени (в особенности первая) клеточных популяций обладают способностью образовывать колонии по методу Till и McCulloch в селезенке и называются colony forming unit-spleen (CFU_s) с доказанной полипотентностью [Петров Р. В., Хаитов Р. М., 1981].

Лимфоциты двумя циркуляторными путями (кровеносный и лимфатический) попадают во все органы и ткани. Они составляют 20—80% (в зависимости от вида) всех ядродержащих клеток крови и 99% ядродержащих клеток лимфы [Bainton D., 1980].

В зависимости от факторов, под влиянием которых осуществляется окончательная дифференциация и созревание лимфоцитов, они делятся на два основных типа: В-лимфоциты и Т-лимфоциты. В-лимфоциты, или тимуснезависимые лимфоциты, у птиц созревают в сумке Фабриция [Deschaux P., 1980]. У людей и млекопитающих еще не установлено точно, где именно происходит их дифференциация, но предполагают, что она осуществляется в костном мозге под влиянием бурсоэквивалентных структур.

Несмотря на то что только у птиц имеется анатомически и структурно обособленная сумка Фабриция, предполагают, что у млекопитающих аналогичные структуры, играющие роль бурсозависимой системы, представляют тонзиллы, групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки), аппендикс, лимфоидные структуры в илеоцекальной области.

В-лимфоциты принято считать прекурсорами плазмочитов; они содержатся в периферических лимфатических органах. Под влиянием попавшего в организм антигена, для которого В-лимфоциты обладают соответствующим рецептором, они пролиферируют, претерпевают морфологические изменения (маргинальный хроматин в ядре и базофильная протоплазма) и трансформируются в плазмочиты, способные продуцировать антитела. Относительно немногие антигены (крупные молекулы с повторяющимися субъединицами) способны оказать прямое

действие на В-лимфоциты. Остальные антигены вызывают взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами с последующей пролиферацией, трансформацией и продукцией антител [Rose N. et al., 1979].

Для В-лимфоцитов характерно, что на их клеточной мембране (с наружной стороны) имеются рецепторы, которые идентифицируются с иммуноглобулинами. Многочисленные исследования дают различную характеристику этих иммуноглобулинов, однако в настоящее время считают, что у людей они принадлежат к классам IgM и IgD [Bigazzi P. E. et al., 1979]. Кроме этих иммуноглобулинов, на поверхности В-лимфоцитов обнаружены и F_c -рецепторы, C_3 -рецепторы и Ig-антигены [Percy M., Baumal R., 1979].

Прекурсоры Т-лимфоцитов в раннем онтогенезе происходят от матери, у плода от печени, а после рождения и у взрослых — от костного мозга. Они превращаются в лимфобласты, которые заселяют кортикальную зону долек вилочковой железы, где пролиферируют. В этом проявляется лимфопоэтическая роль вилочковой железы. Из кортикальной зоны лимфоциты мигрируют в медуллярную часть, где одни погибают, а другие по лимфатическим и кровеносным путям отправляются в периферические лимфатические органы (в глубокий кортикальный слой лимфатических узлов и вокруг артериол селезенки). Некоторые из этих клеток, прошедших через вилочковую железу, попадают и в костный мозг.

Точный механизм дифференциации Т-лимфоцитов пока еще не выяснен полностью. По Deschaux P. (1980), открытые в последнее время клетки эпителиального происхождения в медуллярной части поглощают или соединяются с Т-предшественниками, после чего пролиферировавшие клетки дифференцированы характерными мембранными маркерами. Эти клетки представляют пресупрессорные и прехелперные Т-лимфоциты (рис. 8), которые в последующем дифференцируются в Т-супрессоры и Т-хелперы.

В настоящее время относительно хорошо изучены Т-лимфоидные рецепторы у мышей, Θ -антиген, или Thy-1, которые обнаруживаются у 95—98% тимусных лимфоцитов и у 70% циркулирующих с кровью лимфоцитов [Bigazzi P. E. et al., 1979]. Другими компонентами клеточной поверхности являются MSLA (mouse specific lymphocyte antigen) и TL-антиген (thymus leukaemia), которые обнаруживаются только на тимусных лейкоцитах (timoцитах). Кроме них, описаны еще и лимфоцитарные антигены (Ly) на мембране как периферических лимфоцитов, так и тимоцитов, которые варьируют в зависимости от характера Т-субпопуляций. Одни из них содержат на своей мембране Ly 1,2,3-антигены (T_1), а другие разделяются на две субпопуляции с Ly 2,3-антигенами и обозначаются как $Ly^{2,3+}$ и $Ly^{2,3-}$.

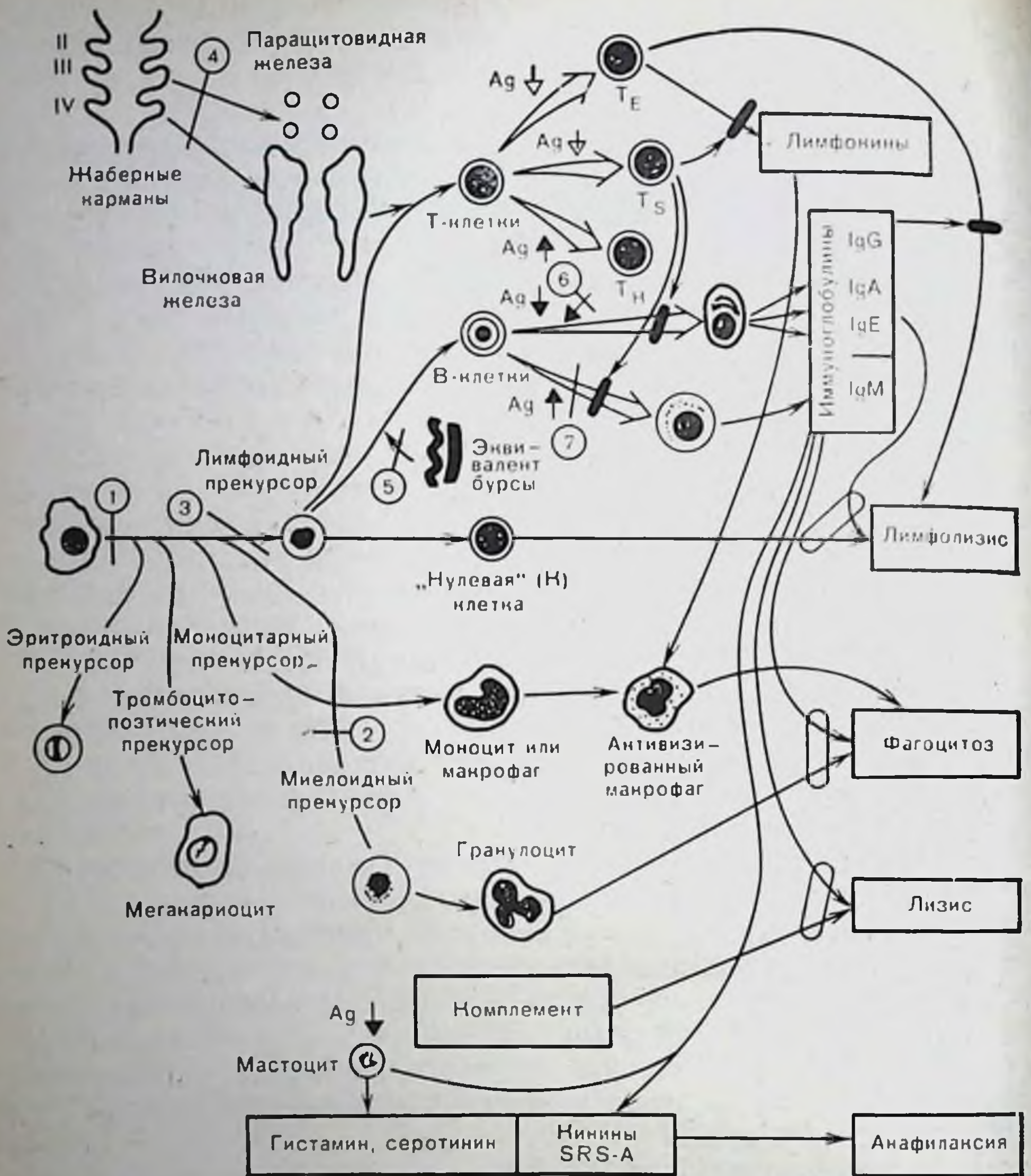


Рис. 8. Схема гемопоэтических клонов, дифференциации клеток и участия их в иммунном ответе.

T_E — эффекторный лимфоцит; T_S — супрессорный лимфоцит; T_H — хелперный лимфоцит; Ag — антиген.

Первая субпопуляция запрограммирована как киллерная и супрессорная, а вторая — как хелперная. У людей описаны антигены HTLA (human T-lymphocyte antigen).

Точный механизм участия макрофагов в иммунных реакциях пока не разгадан полностью. Установлено, что основной функцией макрофагов является фагоцитоз, имеющий подчеркнуто защитный характер в отношении проникших микроорганизмов и других частиц. Макрофаги не могут распознать «чу-

жое» от «своего», и это осуществляется посредством комплекментарных компонентов и специфических антител, которые, связываясь с «чужими» частицами, вызывают гемопоэтические сигналы и привлекают макрофаги [Van Ose C. J., 1979].

В зависимости от характера иммунной реакции макрофаги активируются лимфокинами и антителами в организме. Для активированных макрофагов, в отличие от неактивированных, характерно, что они обладают более выраженной фагоцитарной способностью, содержат большее число лизосомных гранул, продуцируют большее количество супероксида, связаны с более выраженными окислительными процессами [Movat H. Z., 1979]. С. J. Van Ose (1979) считает, что фагоциты играют вспомогательную роль в продукции антител, которая стимулирует Т-лимфоциты в В-лимфоциты. Р. В. Петров и Р. М. Хаитов (1980) предполагают, что функция макрофагов в стимулировании продукции антител выражается в концентрировании антигена, и таким образом они становятся местом встречи Т- и В-лимфоцитов или переносят переработанный антиген в высокоиммуногенной форме к клеткам — продуцентам антител и к клеткам-хелперам.

Точный механизм взаимодействий между В- и Т-лимфоцитами все еще не выяснен полностью, однако предполагают, что он имеет синергический характер [Comsa J., Hook 1973; Osoba D., 1970]. Некоторые авторы [Mosier D. E. et al., 1970, и др.] на основании экспериментов, проведенных *in vitro*, предполагают, что существует и третий «дополнительный» тип лимфоидных клеток.

Главным действующим фактором бурсозависимой системы является плазматическая клетка, продуцирующая гуморальные антитела. Образование антител плазматической клеткой осуществляется при содействии макрофагов [Mosier D. E., 1967] и клеток тимусного происхождения [Munro A., Hunter P., 1970].

В осуществлении гуморального иммунного ответа большое значение имеет механизм образования антител. Этот процесс проходит в несколько этапов: 1) распознавание и переработка антигенной информации; 2) иммунологическая память; 3) образование специфических антител против антигенов [Данев С., Иванов Б., 1975]. Распознавание и обработка антигенной информации осуществляются при содействии нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов. Путем фагоцитоза или пиноцитоза эти клетки поглощают антигены, которые сначала фиксируются к клеточной мембране, а затем поглощаются и перевариваются. Поглощенный антиген включается в фагосому, т. е. в пиносому, и сливается с лизосомами. Большая часть антигена подвергается гидролизу, а остаток окружается кольцевидно расположенной РНК. Полагают, что антиген таким образом предохраняется от переваривания и сохраняет антигенную информацию. Установлено, что антиген в комплексе с РНК обладает намного более сильным иммунным действием, чем нативный антиген.

Макрофаг, обремененный антигенной информацией, становится прицельным объектом для иммунокомпетентных клеток, которые окружают его. По всей вероятности, через плазматический мост или другими механизмами антигенная информация переходит из макрофага в иммунокомпетентные клетки [Mosier D. E. et al., 1970; Munro A., Hunter P., 1970]. Существование этих клеток в процессе стимуляции образования антител со стороны плазматических клеток доказано в опытах *in vitro*. Плазматические клетки представляют последнюю (завершающую) стадию дифференцировки В-лимфоцитарной серии клеток [Rugaard J., 1973]. Считают, что плазматические клетки находятся в латентном состоянии, обладают иммунной памятью и способны при встрече с антигеном продуцировать антитела.

Морфологическая и функциональная формы, приобретаемые этими трансформирующимися клетками, вероятно, определяются характером тканей, с которыми они соприкасаются и при определенных условиях превращаются в плазматические клетки. F. M. Burnet (1971), исходя из своих наблюдений, приходит к выводу, что в формировании плазматических клеток играют роль два фактора. Первым является высокое парциальное давление кислорода, вторым — гуморальный фактор, образующийся в «лимфоидной ткани, связанной с кишечником». Как показали некоторые исследования [Mitchell G. F., Miller J. F., 1968; Mitchell G. F., 1972], у млекопитающих часть плазматических клеток происходит от иммуноцитов, которые дифференцированы не в вилочковой железе, а в других частях тела [Gray J. R., 1966; Knyzinski A., Burger, 1971], на основании чего можно предположить, что эти другие части тела обладают бурсоподобным эффектом и продуцируют плазматический гормон. Возможно, что такой функцией обладают и групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки), аппендикс, тонзиллы. Если учесть, что этот гормон обладает специфической белковой структурой, то его отсутствие можно было бы связать либо с генетической аномалией его синтеза, либо с блокадой его продукции путем аутоиммунных механизмов. Первым предположением можно объяснить врожденную агаммаглобулинемию, связанную с X-хромосомой и сопровождающуюся отсутствием плазматических клеток [Martin W. J., Miller J. F., 1968]. Вторым предположением объясняется приобретенная агаммаглобулинемия, связанная с аутоиммунными процессами.

Согласно современным взглядам синтез антител осуществляется при участии вспомогательной функции Т-хелперных лимфоцитов. Эти лимфоциты посредством антигеносвязывающего рецептора — IgT-антигена передают антиген В-лимфоцитам в соответствующей иммуногенной форме. Молекулы связанного с антигеном продукта Т-клеток (IgT) имеют свободные фрагменты Fc тяжелых цепей, которыми они связываются

с соответствующими рецепторами макрофагов. Образуется концентрированная «обойма» антигенных молекул, ориентированных своими эпитопами кнаружи, которые поддаются В-лимфоцитам и вызывают их пролиферацию и дифференциацию. По Р. В. Петрову и Р. Ж. Хаитову (1980), для дальнейшей пролиферации и дифференциации В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки, необходим и второй неспецифический сигнал, который также исходит от Т-лимфоцитов.

Механизм возникновения антител объясняли различными теориями и гипотезами. Одни из них, называемые индуктивными, базируются на матричной передаче стимуляции лишь в присутствии антигена [Bigazzi P. E. et al., 1979]. Согласно другим, называемым селекционными, возможность образования антител заложена генетически [Данев С., Иванов Б., 1975]. Предполагают, что генетический контроль над механизмом продукции антител связан со специфическими иммунореактивными генами (I_g), которые вступают в действие при антигенной стимуляции. Исследования с сингенным антигеном показали, что «распознавание» происходит на уровне одного доминантного аутозонного локуса [Danon A., Biozzi G., 1975]. Этот локус фенотипически выражен в макрофагах и В-лимфоцитах. По мнению других авторов [Benasergaf B., 1974], ген, ответственный за иммунные механизмы, связан с локусом H-2 (у мышей) и передан фенотипически лимфоцитам. По мнению G. Biozzi и соавт. (1974), в этот механизм образования антител включается не только один, а несколько локусов. Они контролируют механизм и переработку антигена в макрофагах и в последующем регулируют степень мультипликации и дифференциации В-лимфоцитов.

Согласно современным взглядам продукция антител связана с мутантными изменениями в генетическом аппарате, выражающимися в рекомбинации и транслокации между различными частями ДНК в иммуноцитах. Предполагают, что в иммуноцитах существуют участки, легко поддающиеся мутации и участки, резистентные к ней. Первые участки (гипермутантные) характеризуются отсутствием ферментативной системы, которая бы репарировала возникновение изменений. Эти участки, вероятно, характеризуют и гены, синтезирующие L- и H-цепи.

МЕДИАТОРЫ ИММУННОЙ РЕАКЦИИ

В осуществление иммунной реакции включается ряд биохимических процессов, в которых основное значение отводится биологически активным веществам (медиаторы), высвобождаемым при осуществлении реакций антиген — антитело и антиген — сенсibilизированный лимфоцит. При аллергической реакции гуморального типа большее значение имеют гистамин, 5-гидрокситриптамин (серотонин), ацетилхолин, гепарин, гиа-

луровая кислота, медленно действующие вещества (slow reacting substances) анафилаксии (SRS-A), брадикинин и др. При аллергических реакциях клеточного типа основная роль принадлежит лимфокинам как веществам-медиаторам. Высвобождение большей части медиаторов при гуморальной аллергической реакции связывают с функцией мастоцитов. Мастоциты — высокоспециализированные и дифференцированные клетки, расположенные в соединительной ткани. Им принадлежит важная роль в осуществлении васкулярных феноменов [Movat H., 1979a]. По мнению D. Lagunoff, E. Chi (1980), мастоциты отдают предпочтение микроциркуляторному руслу и лимфатическим сосудам, но их можно обнаружить и в самом близком взаимоотношении с нервами и в васкулярной соединительной ткани. Характерно для их функции, что вазоактивные амины, протеазы и гемотактический фактор содержатся в гранулах (в неактивном состоянии), а при активизировании кислородом простагландины, SRS-A и тромбоцитостимулирующий фактор генерируются при соответствующей стимуляции со стороны мастоцитов. Последние обычно содержатся в небольшом количестве и в паренхиматозных органах. Медиаторно-либераторную роль приписывают еще и базофильным лейкоцитам [Csaba G., Nilzen A., 1974].

Гистамин

По данным T. Inderbitzin (1956), уровень гистамина в тканях можно использовать как показатель степени аллергизации подопытных животных. Тканевый уровень гистамина зависит от количества мастоцитов [West G. B., 1956, 1969], но он содержится в большом количестве и в лимфоцитах [Werle E., Logenz W., 1966]. Гистамин в клетках локализован в митохондриях с «низкоэнергетическими связями», поэтому при различных воздействиях (химических, термических, бактериальных, иммунных и др.) может легко высвободиться из гранул [Trach B. et al., 1944]. Тканевый гистамин образуется из аминокислоты гистидина при каталитическом участии гистидиндекарбоксилазы [Schayer R. W., 1956, 1963, 1966; Telford J. M., West G. B., 1961; Чернух А. М., 1979]. Принято считать, что коферментом гистидиндекарбоксилазы является пиридоксал-5-фосфат [Schayer R. W., 1969; Häkanson R., 1963]. Гистидиндекарбоксилазная активность тканей характеризуется быстрой и адекватной реакцией в тканевом гистамине при различных вредных воздействиях (повреждениях) воспалительного или аллергического типа [Inderbitzin T., 1955, 1956; Moss J. N. et al., 1950; Parrot J. L., Laborde J., 1956, 1959; Telford J. M., West G. B., 1960, 1961].

Определение гистидиндекарбоксилазной активности позволяет выяснить механизм увеличения уровня гистамина в тканях. По этим соображениям мы в своих исследованиях наряду

с определением уровня гистамина в тканях определяли и активность этого фермента.

В тканях гистамин содержится в трех формах: свободный, физиологически активный (в незначительном количестве); лабильно связанный, легко переходящий в свободную форму под влиянием различных физических воздействий или при наличии патологических процессов; стабильно связанный, высвобождающийся лишь при разрушении клеток [Вайсфельд И., 1967; Тустановский В., 1964; Maslinski С., 1969; Trethewie E., 1938; Gaddum J. H., 1956]. Более активной формой в физиологическом отношении считается свободный гистамин, поэтому при различных патологических процессах высвобождению гистамина придают большое значение [Halpern B. et al., 1964; Uvnäs B., 1966; Green J. P., 1967; Желязков Д., Узунов П., 1967]. Согласно данным исследований, проведенных в последнее время [Busse W. W., 1979], считают, что в освобождение гистамина при антигенной индукции вовлекаются рецепторы на наружной поверхности клеточной мембраны, которые связывают видоспецифический IgE. В классификации W. D. Paton (1956) либераторов гистамина первое место занимают вещества, сенсibiliзирующие организм (антигены и гаптены). Метаболизм гистамина в тканях связан и с активностью фермента гистаминазы.

А. М. Чернух и соавт. (1975) провели исследования, показавшие, что гистамин, серотонин и некоторые другие активные вещества действуют на сосудистую активность преимущественно в месте, где они образуются. Гистамин считается медиатором воспалительных процессов [Чернух А. М., Толмачева Н. С., 1960; Чернух А. М., 1965]. А. М. Чернух (1979) определяет фармакологическую активность гистамина в трех физиологических действиях: 1) сокращение гладкой мускулатуры; 2) расширение микрососудов; 3) стимуляция секреции некоторых желез. I. Broder (1979) полагает, что действие на сосуды проявляется прежде всего в повышенной проницаемости сосудистой стенки. Предполагают, что гистамин действует путем увеличения внутриклеточной фосфодиэстеразы. Открыты два различных тканевых рецептора для действия гистамина [Broder I., 1979; Чернух А. М., 1979], получившие обозначение H_1 и H_2 . Действие H_1 -рецептора связывается с констрикторным эффектом гистамина на гладкую мускулатуру. Эффект H_2 -рецептора связывают с усиленной желудочной секрецией; он блокируется новыми классами антигистаминов [Black J. W. et al., 1972].

Высвобождение гистамина при аллергических реакциях осуществляется ферментативными системами, активизирующимися комплексом антиген — антитело, изменяющим мембрану мастоцитов и освобождающим гистамин из гепарин-протеинового комплекса. Точный механизм высвобождения гистамина выяснен не полностью. Исследования, проведенные В. Uvnäs (1975), показали, что высвобождение гистамина осуществляется активизацией серинэстераз, и, по всей вероятности, они имеют существенное значение как начальный момент в осуществлении реакции антиген — антитело. В эту реакцию вовлекается и циклический аденозинмонофосфат (цАМФ).

1. Воздействие антигена на оболочку (мембрану) мастоцита



2. Эндоцитоз и дегрануляция



3. Высвобождение гистамина с участием натрия

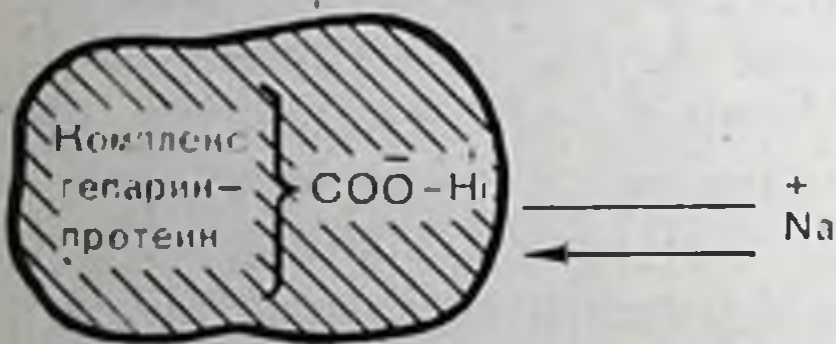


Рис. 9. Схема высвобождения гистамина из мастоцита после воздействия антигеном (по Uvnäs).

М. Э. Рыбкиной (1975), гистамин устраняет ингибирующий эффект гепарина на гиалуронидазу, и введение его подопытным животным приводит к значительному повышению гиалуронидазной активности.

Исходя из приведенных исследований, мы предположили, что при повышенной проницаемости сосудистой стенки, наблюдающейся при экспериментальном миокардите и артрите, не могут остаться нетронутыми мастоциты, расположенные вокруг адвентиции, здесь не обходится без высвобождения гистамина. Более поздние исследования Р. Dumonde и соавт. (1979) показали, что лимфокины также могут вызвать высвобождение гистамина. Авторы высказали предположение, что в высвобождение гистамина вовлекаются различные механизмы. Эти исследования убедили нас в правильности постановки наших опытов, в которых экспериментальный миокардит и артрит вызывались на фоне обогащенных гистамином тканей.

Наши исследования проводились на крысах линии Вистар;

В осуществлении этих процессов особое значение придается ионным взаимоотношениям между гранулами во внешней среде, а также активации внешней среды и ее действию на мембрану гранулы (рис. 9).

По мнению W. P. Raab (1965), высвобождающиеся гистамин и серотонин являются необходимыми медиаторами и для аллергических реакций замедленного клеточного типа. Р. И. Сукерник (1965, 1967) считает, что в осуществлении тканевых аллергических реакций при ревматизме большое значение имеет гистамин, уровень которого в крови больного в активной стадии болезни повышен. Аналогичные данные представил и Б. Божков (1965). Р. И. Сукерник (1965) считает, что гистамин играет определенную роль в связывании и инактивировании гепарина. Этот взгляд подтвердили исследования, показавшие нарушение гепаринообразования в мастоцитах и резкое повышение толерантности к гепарину у крыс, которым вводили гистамин (в виде инъекций). По мнению

животные были разделены на две группы—экспериментальную и контрольную. В хроническом опыте крысам вводили гистамин внутрибрюшинно в течение 9 дней: в первые 3 дня в количестве 10 мг на 1 кг массы тела, в последующие 3 дня — по 50 мг на 1 кг массы тела и в последние 3 дня — по 100 мг на 1 кг массы тела. Эти дозы оказались хорошо переносимыми для крыс: при введении гистамина в указанных дозах не было смертельных исходов, или нарушений дыхания, или двигательной активности. По данным L. S. Kind и R. H. Gadsen (1953), DL_{50} гистамина для крыс составляет 362 мг на 1 кг массы тела, а по данным S. Malkiel и В. J. Hargis (1952), — 544 мг/кг. Животным контрольной группы вводили на таком же протяжении такое же количество изотонического раствора хлорида натрия. Экспериментальный миокардит и артрит были вызваны у двух групп животных 6-кратным подкожным введением 0,5 мл гомогената из сердца кролика и 0,2 мл 1 млрд. суспензии β -гемолитического стрептококка группы А по методу, предложенному Н. S. Kaplan (1962).

Воспалительные изменения в миокарде и околосуставных соединительных тканях возникли у 68,4% животных контрольной группы (рис. 10). В околосуставной соединительной ткани отмечались отек, разрыхление и стертость фибриллярного строения с базофильным окрашиванием. При окрашивании толундиновым синим была слабо выраженная метахромазия с наиболее интенсивным характером при рН 5,3. Наиболее наглядны изменения в периваскулярных пространствах соединительной ткани. Эти изменения имеют продуктивно-пролиферативный характер и выражаются в отеке и пролиферации из лимфоцитов, гистиоцитов и мастоцитов. Клеточные разрастания локализованы в периваскулярной соединительной ткани и имеют муфтообразную форму или образуют гранулематозные узлы. Стенки кровеносных сосудов слегка утолщены, со смазанной фибриллярной структурой и представляются гомогенными и бледно-розовыми. Гранулематозные скопления мезенхимальных клеток наблюдаются и далеко от кровеносных сосу-

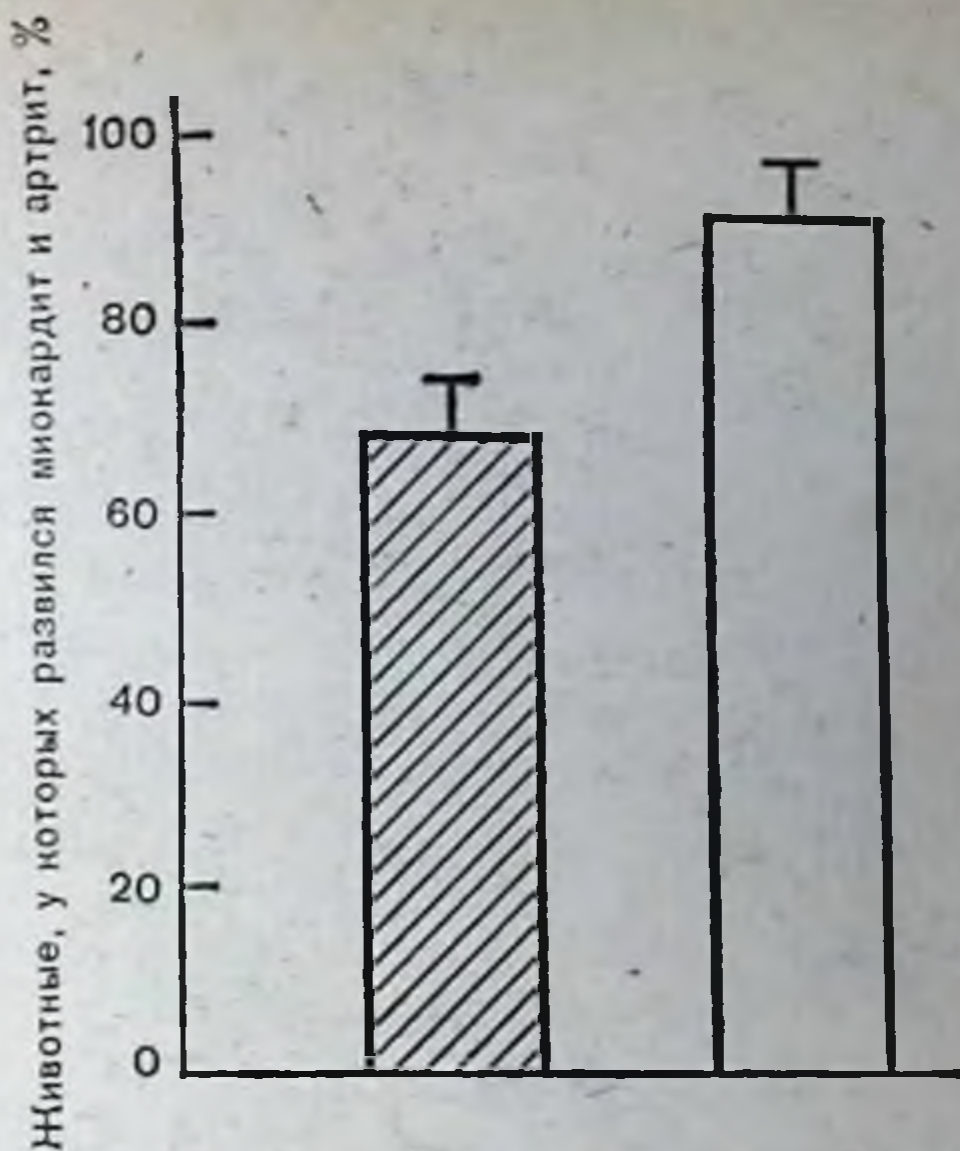


Рис. 10. Воспалительные изменения у животных с экспериментальным миокардитом и артритом, предварительно получавших гистамин.

Белый столбик — животные, получавшие гистамин, заштрихованный — контрольные.



Рис. 11. Миокард. Изменения в стенке сосуда и моноцитарная инфильтрация.

дов, близко к местам, в которых берут свое начало мышцы.

Воспалительные изменения в миокарде локализованы также преимущественно в кровеносных сосудах и в периваскулярной соединительной ткани. Стенки кровеносных сосудов утолщены, гомогенны, имеют бледно-розовую окраску. В периваскулярных пространствах имеется выпот из белкового вещества и гранулематозные скопления моноядерных клеток: гистиоцитов, лимфоцитов, мастоцитов, единичных плазматических клеток (рис. 11). В этих очагах наблюдается слегка выраженная метакромазия при окрашивании толуидиновым синим; метакромазия наиболее интенсивна при рН 5,3. Изменения в миокарде с картиной мукоидного набухания периваскулярной соединительной ткани и гранулематозный характер воспалительной реакции имеют сходство в морфологическом отношении с I—II стадиями ревматизма у человека.

Подобные изменения отмечены и у животных экспериментальной группы, у которых ткани были обогащены гистамином, однако они отличаются от таковых у контрольных животных как по проценту поражения животных, так и по интенсивности процесса. Воспалительные изменения в миокарде и околоуставной соединительной ткани были установлены в 91,3% (экспериментальная группа). Гистологические изменения у экспериментальных животных не отличаются от таковых у контрольных.

В заключение можно сказать, что изменения в миокарде у животных с обогащенными гистамином тканями имеют харак-

тер аллергического воспаления, выражающегося в мукоидном отеке и гранулематозных периваскулярных пролиферациях, морфологически сходных с ревматизмом у человека. Эти изменения более тяжелые и по сравнению с таковыми у контрольных животных, о чем свидетельствуют более интенсивная метахромазия, более значительный отек соединительной ткани и наличие эозинофильных лейкоцитов в экссудате. Более высокий процент животных с миокардитом и артритом и более выраженная интенсивность процесса в случае введения гистамина по сравнению с таковыми у контрольных животных позволяют допустить мысль об активном участии этого моноамина в патогенезе экспериментального миокардита и артрита как модели ревматизма у человека. Этими опытами доказано, что гистамин активно участвует в патогенезе по реакции не только быстрого, но и замедленного типа; следовательно, его определение в тканях может послужить показателем наличия и степени воспалительного аллергического процесса, вызванного у животных с экспериментальным артритом и миокардитом.

Учитывая роль гистамина в иммунных реакциях, мы проследили за метаболизмом тканевого гистамина и активностью контролирующих его ферментов после тимэктомии.

Наши исследования [Ketileva Z., Uzupova A., 1968] показали, что через 3 мес после неонатальной тимэктомии у крыс-самцов содержание гистамина в миокарде и околоуставных тканях резко отличается от такового у интактных животных того же возраста (табл. 1).

Таблица 1

Изменения уровня гистамина в тканях (миокард и околоуставная ткань) после тимэктомии

Ткань	Без операции			Тимэктомия			
	число животных	X	±M	число животных	X	±M	p
Суставы	36	9,2	0,3	40	14,7	0,4	< 0,001
Миокард	36	9,1	0,02	40	11,7	0,5	< 0,001

Уровень гистамина у контрольных (неоперированных) животных в среднем составляет 9,1 мг гистамина на 1 г свежей ткани сердца и 9,2 мг в околоуставной соединительной ткани и мышечной тканях. Эти значения близки к данным W. Feldberg (1956) и других авторов, воспользовавшихся биологическим методом тестирования гистамина [Svend N., 1956; Watson H. G., 1956]. Уровень гистамина у крыс, подвергнутых тимэктомии, повышен: 11,7 мг на 1 г свежей ткани сердца и 14,7 мг на 1 г свежей околоуставной ткани. Это означает, что уровень гистамина в миокарде повышен на 120, а в околоустав-

тавных тканях — на 159%. Разница в уровне гистамина в сердечной и околосуставных тканях животных, подвергнутых тимэктомии, и интактных статистически достоверна ($p < 0.001$).

Гистидинкарбоксилазная активность была прослежена у неоперированных (контрольных) крыс и у крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде. Была исследована гистидинкарбоксилазная активность в сердечной, суставной тканях и тонком кишечнике. Полученные данные (табл. 2) свидетельствуют о том, что активность этого фермента в указанных трех видах ткани значительно повышена по сравнению с таковой у контрольных животных. У животных, которым была произведена тимэктомия, активность гистидиндекарбоксилазы повышена в тонком кишечнике в среднем на 151%, в миокарде — на 137% и суставах — на 122%.

Таблица 2

Изменения гистидиндекарбоксилазной активности после тимэктомии (тонкий кишечник, суставы и сердце)

Ткани	Без операции			Тимэктомия			
	число животных	X	$\pm M$	число животных	X	$\pm M$	p
Тонкий кишечник	12	262	10	12	369	18	$< 0,001$
Сердце	12	119	17	12	146	5,7	$< 0,001$
Суставы	12	69	3,4	12	95	3,4	$< 0,001$

Эта разница в ферментативной активности у неоперированных и оперированных крыс (через 3 мес после неонатальной тимэктомии) статистически достоверна. Повышенная гистидиндекарбоксилазная активность коррелирует с повышенным тканевым уровнем гистамина в миокарде и околосуставных тканях у экспериментальных и контрольных животных.

Прослежена также гистаминазная активность у контрольных и подвергнутых неонатальной тимэктомии крыс самцов 3-месячного возраста (табл. 3).

Таблица 3

Активность гистаминазы после тимэктомии

Ткани	Тимэктомия			Без операции			
	число животных	X	$\pm M$	число животных	X	$\pm M$	p
Тонкий кишечник	10	231	5,5	10	232	16	$> 0,50$
Суставы	10	116	8,0	10	121	13	$> 0,55$
Сердце	10	29	9,2	10	21	8,4	$> 0,50$

Заслуживает внимания тот факт, что гистаминазная активность в миокарде в обеих группах животных очень низка. У половины животных прибавленный к ферментной пробе аминокуанидин, который полностью ингибирует гистаминазу в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$, вместо того, чтобы предотвратить разрушение гистамина, активирует, хотя и в незначительной степени, его расщепление. Низкие значения гистаминазной активности в ткани миокарда, вероятно, обусловлены преобладанием других разрушающих гистамин ферментов (гистаминметаболизирующий фермент II, метилированная боковая цепь гистамина и др.).

Моноаминооксидазная активность была исследована у крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде, и у контрольных животных 3-месячного возраста в миокарде и в печени, так как известно, что печень отличается сравнительно высокой моноаминооксидазной активностью [Желязков Д., 1966].

В результате проведенных нами исследований установлено, что при неонатальной тимэктомии у животных 3-месячного возраста не происходит существенных изменений моноаминооксидазной активности как в ткани печени, так и в ткани миокарда. Полученные различия статистически недостоверны по отношению к данным исследования контрольных животных.

Влияние тимэктомии, произведенной взрослым животным, на тканевой гистамин отличается от влияния в случае неонатальной тимэктомии. Полученные данные свидетельствуют о том, что через 15 дней после тимэктомии не происходит значительного изменения уровня гистамина в сердце, но отмечается легкая тенденция к повышению. Через 48 дней после тимэктомии уровень гистамина в миокарде показывает слабую тенденцию к понижению (7,8 мг на 1 г свежей ткани). Через 120 дней после тимэктомии уровень гистамина в миокарде продолжает сохранять тенденцию к снижению.

Содержание гистамина в суставных тканях показывает аналогичную тенденцию. У контрольных (неоперированных) животных уровень тканевого гистамина колеблется от 9 до 10 мг на 1 г свежей ткани. Через 15 дней после тимэктомии отмечается значительное повышение уровня гистамина в околосуставной ткани (13,5 мг). Через 48 дней после тимэктомии, произведенной взрослым животным, уровень гистамина становится приблизительно одинаковым с таковым у контрольных животных, а через 120 дней после тимэктомии имеется тенденция к значительному понижению.

Сопоставление результатов проведенных двух серий опытов (неонатальная тимэктомия и тимэктомия у взрослых животных) показывает, что через 3 мес после неонатальной тимэктомии уровень гистамина в исследованных тканях значительно понижен. Этот факт можно рассматривать в свете наступающей после неонатальной тимэктомии сильно выраженной лимфоидной деплеции и возможности уменьшения количества кле-

ток, содержащих гистамин. В то же время тимэктомия у взрослых животных не вызывает существенных изменений в содержании тканевого гистамина в миокарде и околосуставных тканях. Этот факт можно было бы связать с наличием компенсирующих механизмов, которые в случае воздействия антигенной стимуляции проявляют свою недостаточность. С другой стороны, при рассмотрении результатов нужно также принимать во внимание наличие в организме других основных источников гистамина (мастоциты), менее выраженную лимфоидную депрессию, возникшую после тимэктомии у взрослых животных, отсутствие изменений активности ферментов, контролирующих высвобождение гистамина.

Серотонин

Биогенный амин 5-гидрокситриптамин — серотонин, продукт триптофанового метаболизма. Образование серотонина осуществляется у различных животных видов в различных клетках [Csaba G., 1974]. У крыс серотонин сконцентрирован преимущественно в подкожной ткани (50%), легком, желудочно-кишечном тракте и в тромбоцитах. У большинства животных видов (морская свинка, собака, человек, крупный рогатый скот, лошадь, кролик, свинья, хомяк, кошка) 5-гидрокситриптамин концентрируется не в мастоцитах, а в желудочно-кишечном тракте и тромбоцитах.

По данным Н. Z. Movat (1979a), свойства серотонина можно сформулировать следующим образом: 1) он стимулирует гладкие мышечные волокна артерий, вен, бронхов, матки и кишечника; 2) стимулирует чувствительные нервы и геморецепторы в крупных сосудах и легких, вызывая замедление пульса, расширение сосудов и апноэ; 3) в небольших дозах блокирует передачу импульсов в автономных ганглиях — синапсах центральной нервной системы; 4) артериальное давление может повыситься вследствие периферической вазоконстрикции или понизиться из-за пульмональной вазоконстрикции и блокирования ганглиев.

Участие серотонина в осуществлении иммунных реакций выяснено не полностью, так как пока не получено аналогичных результатов в опытах *in vitro* и *in vivo*. Кроме того, результаты введения серотонина животным различных видов противоречивы [Csaba G., 1974].

J. Broder (1979) привел данные о том, что серотонин не принимает существенного участия в анафилаксии у морских свинок, а у собак — совсем не высвобождается. У мышей серотонин играет существенную роль в патогенезе анафилаксии, а у крыс является единственным медиатором. Установлено, что гладкая мускулатура у человека нечувствительна к серотонину. Участие серотонина в механизме анафилактической и анафилактоидной реакций у крыс и мышей доказано [Ишимова Л. М. и др., 1959; Ишимова Л. М., 1968; Parrot J., 1957]. В. Н. Bark R. A. Good (1974) считают, что серотонин высвобождается при осуществлении реакции антиген — антитело при анафилаксии

у крыс из мастоцитов, но, по всей вероятности, его патогенетическая роль у человека ограничена.

Участие серотонина в механизме аллергических реакций замедленного типа изучено главным образом при инфекционно-аллергических процессах (ревматизм) у человека и в эксперименте. А. С. Кайнова (1967, 1970) установила, что в активной фазе ревматизма у человека уровень серотонина в крови понижен; это понижение наиболее резко выражено в III фазе обострения процесса и при часто рецидивирующих формах ревматизма. На этом основании она пришла к выводу, что динамика ревматического процесса зависит от количества серотонина в крови.

З. Велков (1969) проследил за изменениями содержания серотонина в крови, ткани миокарда, легочной ткани и печени у крыс и собак с экспериментальным миокардитом и артритом, вызванными многократным введением гемолитического стрептококка. Установлено повышение уровня серотонина в крови и исследуемых органах после первого введения стрептококковой культуры с последующим понижением вплоть до уровня ниже исходных цифр. З. Бубняк (1974) установил повышение уровня серотонина в сердечной и околосуставной тканях у крыс с экспериментальным миокардитом и артритом (вызванными многократным внутривенным введением живой стрептококковой культуры). Это повышение связывают с интенсивностью процесса и усиленным высвобождением серотонина из мастоцитов, базофилов и тромбоцитов крови. Аналогичные данные получили и З. А. Попенкова и Т. Н. Завенягина (1961) при пневмококковой инфекции у крыс.

Приведенные данные показывают, что серотонин независимо от его второстепенной роли принимает участие в осуществлении иммунных процессов и занимает определенное место среди медиаторов аллергических реакций как гуморального, так и клеточного типа.

Учитывая роль серотонина как биологически активного вещества [Громова Е. А., 1966], участие его в осуществлении аллергических реакций [Parrot J., West G. B., 1957; Абрайтис Р., 1967; Кирчев П. и др., 1970; Ишимова Л. М., 1968] и влияние его на сердечно-сосудистую систему [Велков З., 1969], мы проследили за уровнем этого биогенного амина после тимэктомии. Для этой цели мы воспользовались флюоресцентным методом определения серотонина в тканях по методу, предложенному R. Maickel и сотр. (1968).

Как показывают полученные данные, после тимэктомии не отмечается существенных изменений в уровне серотонина в околосуставной ткани. В миокарде более существенные изменения в содержании серотонина устанавливаются лишь через 120 дней после тимэктомии. Эти данные трудно объяснить, так как они представляют частичные изменения. Бесспорно, объяснение надо связать с биосинтезом, депонированием и инактивацией.

цией серотонина. Известно, что серотонин представляет звено биотрансформации триптофана. Основным источником серотонина являются энтерохромафинные клетки слизистой кишечника, а тромбоциты и мастоциты представляют важное депо этого биогенного амина. Через указанные клетки и имеющиеся в органах либераторы поддерживается непрерывный приток серотонина в них. Содержание серотонина в тканях зависит и от процессов расщепления, которые осуществляются преимущественно путем окислительной дезаминации при каталитическом воздействии моноаминоксидазной системы, а в некоторых случаях и путем N-ацетилирования или метилирования. Низкий уровень серотонина в суставных тканях и отсутствие изменений его уровня после тимэктомии можно связать и с анатомическими и структурными особенностями этих тканей.

Изменения уровня серотонина в сердечной ткани, резко выраженные в отдаленные сроки после тимэктомии ($p < 0,001$), могут быть связаны либо с понижением синтеза серотонина (возможное уменьшение числа депонирующих клеток), либо с понижением в сердечной мышце количества высвобождающих серотонин элементов вследствие пониженного нуклеинового обмена после тимэктомии [Milcu S., Potop I., 1966; 1970]. Установлено также [Узунова А., Кемилева З., 1974] отсутствие изменений активности MAO после неонатальной тимэктомии.

Кининовая система

Кининовая система является одной из основных систем крови, которая вместе с системой свертывания крови и фибринолитической системой участвует в образовании вазоактивных веществ при различных патологических процессах. Кинины в форме кининогенов — прекурсоров кининов содержатся в α_2 -глобулиновой фракции сыворотки крови млекопитающих [Csaba G., 1974]. Для кининовой системы характерна «каскадная» организация ее структуры. Последовательное сочетание биохимических компонентов, функционирующих как активаторы, ингибиторы, активированные ферменты, их субстраты, инактивирующие факторы и др., обеспечивают: 1) быстрое образование кининов; 2) регуляцию процессов на различных уровнях; 3) осуществление взаимодействий с другими биохимическими системами, с нервными и гуморальными механизмами [Гомазков О. А., Комиссарова Н. В., 1982].

Компоненты кининовой системы в сыворотке крови открывались последовательно. Сначала был описан так называемый растворимый фактор проницаемости (PF-dil). Некоторые авторы называют этот фактор глобулином проницаемости. Было установлено, что он присутствует в сыворотке крови некоторых животных видов и человека в неактивной форме, оказывает прямое влияние на микроциркуляцию и добавленный к сыворотке вызывает генерирование кининов.

В процессе образования кининов сыворотки большое значение имеет фактор XII свертывания крови (фактор Хагемана). Установлено, что прибавление активированного фактора Хагемана к сыворотке крови стимулирует образование кининов. Предполагают, что этот фактор превращает прекаликреин в каликреин, который со своей стороны превращает кининоген в кинин [Movat H. Z., 1979 a]. A. Johnson и соотр. (1974), исходя из результатов собственных исследований, считают, что активированный фактор Хагемана по существу представляет собой PF-dil, так как его можно устранить, воздействуя нерастворимыми антителами на фактор XII, но не воздействием нерастворенного нормального γ -глобулина или антител на прекаликреин. При уменьшенном количестве прекаликреина (фактор Флетчера) нарушается активация PF-dil и эти изменения компенсируются прибавлением прекаликреина.

В сыворотке крови некоторых видов животных описаны два вида кининогенов В (HMW — high molecular weight) и А (LMW — low molecular weight). По данным H. Z. Movat (1979b), последние идентифицируются с каликреином сыворотки. Низкомолекулярные кининогены получают из сыворотки крови после устранения высокомолекулярных компонентов; их участие в осуществлении повышенной сосудистой проницаемости весьма незначительное [Movat H. Z.; 1979 в]. Из высокомолекулярных кининогенов генерируются три вида кининов — брадикинин, лизил-брадикинин (хинидин) и метиониллизил-брадикинин. Из них брадикинин обладает наиболее высокой активностью в смысле повышения сосудистой проницаемости [Movat H. Z., 1979].

Брадикинин

Участие брадикинина в осуществлении аллергических реакций основывается на его эффектах (вазодилатация, повышенная сосудистая проницаемость и спазм гладкой мускулатуры). В метаболизме брадикинина принимает участие ряд кининаз (каликреин, плазмин, трипсин и др.).

Участие брадикинина и кининов вообще в осуществлении иммунных реакций основывается на предположении, что при иммунных процессах высвобождение других медиаторов (гистамин, серотонин) вызывает изменения в тканях, изменения микроциркуляции, повреждение клеточных элементов, повышенную проницаемость сосудистой стенки, что содействует переходу кининогенов сыворотки в ткани. Благодаря высвободившимся из клеточных элементов протеолитическим ферментам образуются кинины и, в частности, брадикинин [Zweifach B., 1966]. Установлено, что у различных видов животных при анафилактическом шоке содержание брадикинина увеличивается [Csaba G., 1974]. Особое значение придают брадикинину в механизме бронхиальной астмы. П. Кирчев и соотр. (1970) установили резкое понижение брадикининового прекур-

сора — брадикининогена в сыворотке крови больных астмой, осложненной бронхитом и эмфиземой легкого.

Участие брадикинина в иммунных реакциях замедленного типа основывается на его свойстве вызывать дилатацию кровеносных сосудов, повышать сосудистую проницаемость, вызывать спазм гладкой мускулатуры (бронхиальной), гиперемию, зуд и боль [Park V. H., Gool R. A., 1974]. Исследования М. И. Ундыцева и сотр. (1970) показали, что содержание кининогенов в сыворотке крови кроликов со стрептококковой инфекцией понижается вследствие использования их для образования брадикинина. В то же время установлена значительная зависимость между уровнем кининогенов в сыворотке крови и содержанием брадикинина в тканях. Авторы расценивают этот факт как иммунологическую реакцию организма против введенного антигена. Участие брадикинина изучено при реакции Шварцмана [Antopol W. et al., 1963] и других аллергических кожных феноменах [Калуга В. и др., 1972]. Установлено, что введение брадикинина усиливает эту реакцию, а введение его ингибитора (амидопирина) предотвращает возникновение феномена. Полагают, что при этом феномене брадикинин образуется из брадикининогена сыворотки под влиянием различных факторов (глобулины сыворотки, липополисахариды, грамотрицательные бактерии и др.).

В. Kjell и сотр. (1966) установили нарушение в количестве кининогенов и киназ в сыворотке больных ревматическим артритом. R. Melmon и сотр. (1967), С. Keele, V. Eisen (1970), К. Н. Веремеенко (1977) указали на повышение уровня брадикинина и кининов в синовиальной жидкости больных артритом (различной этиологии). Ими же установлена корреляция между количеством вазоактивных кининов и болевыми ощущениями у больных. И. Е. Тихомиров (1966) установил у больных в активной фазе ревматизма повышенную сосудистую активность кининов сыворотки и соответствие между активностью ревматического процесса и кининовой системой. В. П. Казначеев и В. Лазова (1972) также сообщили об аналогичных данных у больных в острой стадии ревматизма. М. С. Суровикина (1973), М. С. Суровикина и В. А. Одиноква (1974) на основании собственных исследований считают, что в патогенезе аллергических поражений сердца большое значение имеет кининовая система сыворотки, чьи изменения имеют закономерный двухфазный характер. В начале заболевания (первые 2—7 нед) кининовая система активируется путем стимулирования кининообразующих ферментов, увеличения синтеза кининогенов и понижения активности киназ. Таким образом, налицо генерализованное образование и накопление кининов в кровотоке и тканях. Вторая (более поздняя) фаза повреждения миокарда сопровождается некоторым «истощением» кининовой системы, выражающимся в понижении уровня свободных кининов в крови. Причиной этого «истощения» многие считают по-

ниженную активность каликреина при сохранившихся возможностях синтеза кининогенов и сохранившейся активности кининаз.

J. Broder (1979) представил многочисленные экспериментальные данные об участии кининов в анафилактической реакции при различной постановке опытов, однако он считает, что кинины не играют существенной роли в осуществлении анафилактической реакции и, вероятно, взаимодействуют с другими медиаторами или стимулируют их высвобождение.

Приведенные данные клинических и экспериментальных исследований, несмотря на некоторые противоречия, показывают, что кининовая система принимает участие в осуществлении иммунных реакций как быстрого, так и замедленного типа и может быть показателем иммунного состояния организма после воздействия антигенами.

Брадикинин — биологически активное вещество; его эффект в осуществлении ряда физиологических процессов доказан [Bask N., 1966; Полушкин В. В. и др., 1972; Веремеенко К. Н., 1972, 1977]. С учетом его участия в качестве медиатора в воспалительных и иммунных процессах были прослежены изменения уровня брадикинина сыворотки после тимэктомии [Бубняк З., 1975] по методу, предложенному Diniz C. (1963). Этот микрометод практически представляет собой определение брадикининогена, предшественника брадикинина в сыворотке крови.

Таблица 4

Изменения уровня брадикининогена в сыворотке крови после тимэктомии у крыс

Группа	Брадикининоген			
	число животных	X	±M	p
Контрольная	8	6,8	0,28	<0,05
После тимэктомии 48 дней	6	2,1	0,13	
» » 120 дней	6	2,6	0,19	

Полученные результаты (табл. 4) показывают, что после тимэктомии резко понижается уровень брадикининогена в сыворотке крови (с 6,8 ЕД/мл до 2,1 и 2,6 ЕД/мл).

Если учесть, что тимэктомия вызывает нарушение синтеза ДНК и РНК [Potor I. et al., 1966; 1971] и приводит к изменениям в ферментативной системе [Petkova I. et al., 1973] и белковом обмене [Milcu S. et al., 1966], можно предположить, что нарушается синтез брадикининогена из-за пониженной активности кининогеназной системы и других протеолитических ферментов, участвующих в синтезе брадикининогена.

Другие медиаторы

Ацетилхолин, катехоламины и адренергические рецепторы. Основанием для исследования этих веществ в качестве медиаторов аллергических реакций являются их свойство вызывать изменения в гладкой мускулатуре (спазм бронхов, кишечника, матки) и изменения сосудистой проницаемости.

Ацетилхолин, образующийся в парасимпатических синапсах дыхательных путей и гладких мышц, вызывает спазм бронхов и секретцию мукоидных желез. Фармакологический эффект ацетилхолина напоминает симптомы анафилактической и аллергической реакции (расширение кровеносных сосудов, понижение кровяного давления, спазм бронхов и др.), но пока не установлено достоверно, имеет ли он значение инициирующего фактора или увеличение его содержания является результатом действия гистамина и других медиаторов. Некоторые авторы считают, что ацетилхолин участвует как шокогенное вещество во всех аллергических феноменах, тогда как другие авторы придерживаются мнения, что его значение второстепенное, поскольку его высвобождение при реакции антиген — антитело обусловлено угнетением холинэстеразы под влиянием гистамина [Csaba G., 1974].

Действие катехоламинов в осуществлении аллергической реакции зависит от характера амина (адреналин или норадреналин) и от рецепторов, на которые он действует (α и β). Известно, что в адренергической системе бронхиального дерева доминируют β -рецепторы, поэтому эффект катехоламинов выражается в релаксации гладкой мускулатуры и уменьшении секреции бронхиальных желез [Park B. H., Good R. A., 1974].

Медленнодействующие вещества (slow reacting substances — SRS). Как медленно действующие определяются некоторые вещества, выделяющиеся при повреждении тканей и клеток, вызывающие более поздние (по сравнению с гистамином) и замедленные сокращения гладкой мускулатуры. Они не считаются готовым продуктом, а образуются.

Различают SRS-C и SRS-A. Медленнодействующие вещества С описаны вместе с гистамином при воздействии яда кобры на тонкий кишечник морской свинки. Установлено, что после быстрых сокращений, вызванных гистамином, возникает медленная релаксация препарата с более медленными контракциями. Предполагают, что в яде кобры содержится фосфолипаза А, вызывающая образование этих веществ. В настоящее время большинство авторов считают, что эти вещества по существу являются прекурсорами простагландинов, высвобождающихся под влиянием конвертирующих ферментных систем в тканях [Movat H. Z., 1979 a].

Медленнодействующее вещество для анафилаксии (SRS-A) открыто почти одновременно с действием гистамина при перфузии легкого морской свинки в случае блокады гистамина при помощи антигистаминов. Перфузия тонкого кишечника морской свинки этим веществом вызывает как замедленные сокра-

щения, так и замедленную релаксацию. Так как сокращение гладкой мускулатуры происходит позже по сравнению с действием, вызванным гистамином, вещество назвали медленнодействующим. Кроме сокращения гладкой мускулатуры, это вещество вызывает еще и повышение сосудистой проницаемости и принимает участие в осуществлении аллергических воспалительных реакций. SRS образуется и высвобождается из мастоцитов у человека при наличии аллергического состояния и из базофильных клеток при лейкозе. Предполагают, что они образуются под действием минимальных антигенных стимулов, а высвобождаются при дегрануляции мастоцитов при их контакте с антигеном, причем придается значение Ca^{2+} и Na^{+} [Brocklehurst W. E., 1975]. Учитывая возможность образования SRS под влиянием небольших количеств антигена, предполагают, что этим фактом обусловлена более высокая чувствительность больных астмой не только к специфическому, но и к другим антигенам. По мнению некоторых авторов [Brocklehurst W. F., 1975; Park B. H., Good R. A., 1975; Weis T., 1969], это вещество не является ни продуктом обмена, ни этапом в образовании других медиаторов (простагландины). Оно образуется и высвобождается только под влиянием антигенной стимуляции в легком и в стенках кровеносных сосудов. Его считают специфическим веществом, имеющим большое значение при бронхиальной астме, но его роль в иммунных реакциях пока не выяснена окончательно. J. Broder (1979) описал исследования, показавшие, что SRS-A высвобождается под влиянием антигенных стимулов и гомологичных IgE антител одновременно с гистамином. Эти данные позволяют сделать вывод, что два процесса осуществляются независимо друг от друга одними и теми же стимулами и, вероятно, по одному и тому же механизму.

Простагландины. Участие простагландинов в аллергических реакциях основывается на факте, что различные повреждения тканей (включая и аллергическое воспаление) сопровождаются высвобождением простагландинов. Они могут образовываться и высвобождаться в различных тканях (в том числе и в легком при бронхиальной астме). ПГЕ обладают вазо- и бронходилататорным действием на мышцы бронха, а ПГФ обладают преимущественно вено- и бронхосужающим эффектом [Vane J. G., 1975]. Предполагают, что простагландины имеют важное значение в аллергических реакциях, которые можно ингибировать или предотвратить при помощи ацетилсалициловой кислоты или эндаметацина, а при иммунных реакциях, не поддающихся этому медикаментозному действию, они не играют патологической роли. В настоящее время принято считать, что воздействие на первый вид иммунных реакций обусловлено ингибированием биосинтеза и освобождением простагландина (этим эффектом обладает ацетизал) [Vane J. G., 1972, 1975].

Лимфокины

Исследования клеточного участия в иммунных феноменах показывают, что клеточные взаимодействия осуществляются между сравнительно небольшим числом специфически сенсibilизированных лимфоцитов и множеством других клеток, участвующих в иммунном ответе (остальные лимфоциты, макрофаги, сосудистый эндотелий и паренхиматозные клетки). Культивирование Т-лимфоцитов в присутствии антигена показывает, что лимфоциты продуцируют белковые продукты, играющие роль химических медиаторов в клеточно-опосредованной (медиированной) аллергической реакции; эти вещества называют лимфокинами [Rose N. R. et al., 1979]. D. C. Dumonde (1969) предложил термин «лимфокины» в смысле медиаторов клеточно-опосредствованного иммунитета, имея в виду локальные гормоны лимфоидной системы. Предполагают, что такие продукты образуются *in vivo* и влияют на макрофаги, несенсибилизированные лимфоциты и др. Лимфокины причисляют к так называемым лимфоцитарным медиаторам, которые считают не носящими характер антитела продуктами лимфоцитов. К этой группе, кроме лимфокинов, относятся и так называемые трансфер-факторы. По данным D. C. Dumonde (1975), лимфокины можно рассматривать как протеины или комплексы глюкопротеина, синтезированных *de novo* и секретируемых под действием достаточного количества антигена. Их биологическая активность не имеет отношения к специфичности или сохранности антигенного стимула. Независимо от их биохимической гетерогенности (относительная молекулярная масса 12 000—100 000 у различных животных видов) их действие на макрофаги, лимфоциты, фибробласты и сосудистый эндотелий свидетельствует о том, что они обладают некоторым специфическим фармакологическим действием на лимфоидную функцию.

В. И. Говалло (1977) полагает, что лимфокины можно рассматривать в двух категориях. Первая из них представляет собой продукт активированных лимфоцитов в бесклеточной среде культивирования; вторая может экстрагироваться intactными лимфоцитами. По мнению этого автора, лимфокины представляют собой эффекторные молекулы активизированных лимфоцитов. Они вырабатываются или высвобождаются под влиянием различных стимуляторов (растворимые или корпускулярные антигены). Их высвобождение начинается непосредственно после антигенной стимуляции и продолжается до окончания морфологической трансформации лимфоцитов.

D. C. Dumonde (1975) предлагает следующую классификацию лимфокинов.

1. Лимфокины, действующие на макрофаги *in vitro*:
 - фактор, ингибирующий миграцию макрофагов;
 - гемотоксический фактор для макрофагов;
 - фактор, активирующий макрофаги;
 - фактор, вызывающий агрегацию (скопление) макрофагов;
 - фактор, стимулирующий макрофаги;
 - фактор, ингибирующий распространение макрофагов.
2. Лимфокины, действующие на лимфоциты:

фактор, оказывающий митогенное (бластогенное) воздействие на лимфоциты;

фактор, трансформирующий лимфоциты;

фактор, угнетающий синтез ДНК;

вспомогательный фактор.

3. Лимфокины, действующие на другие клетки:

фактор, ингибирующий миграцию гранулоцитов;

гемотоксический фактор для гранулоцитов;

лимфотоксин (цитотоксический фактор);

фактор, ингибирующий пролиферацию клеток;

интерфероподобный фактор.

4. Лимфокины, действующие *in vivo*:

воспалительный (кожно-реактивный) фактор;

фактор, вызывающий исчезновение макрофагов;

фактор, активирующий лимфатические узлы;

адьювантоподобный фактор;

трансфер-фактор.

Эта классификация получила большое распространение, однако некоторые авторы причисляют сюда и новые субстанции. Р. В. Петров (1977) считает, например, что при взаимодействии Т-клеток с В-клетками образуются два фактора (лимфокины), один из которых неспецифический и вызывает стимуляцию В-лимфоцитов к образованию антител, а другой — специфический (IgT), также стимулирует В-лимфоциты к образованию антител. Кроме этих двух факторов, существуют еще два фактора, имеющих отношение к образованию антител. Один из них является — продуктом В-клеток костного мозга и стимулирует образование антител, другой — продуктом Т-лимфоцита без Θ -антигена, угнетающим образование антител.

Многочисленными исследованиями доказано, что эти вещества облегчают взаимодействие между сенсibilизированными лимфоцитами и остальными участниками клеточного иммунного ответа [Field E. J., Caspary E. A., 1972; Waldmann H., Mongro A., 1974]. По данным D. C. Dimonde (1975), лимфокинная система связывает функциональную активность лимфоцитов при приобретенном клеточном иммунитете с физиологическим действием мононуклеарной фагоцитарной системы. Автор приписывает лимфокинам две функции — регуляцию клеточного движения (traffic-regulator) и функцию клеточных посредников (cell-operators) в экстрацеллюлярной регуляции тканевой функции. Он предполагает, что лимфокины представляют собой иерархическую ступень протеиновых гистоккинов и цитокинов, которые действуют как тканевые регуляторы при поддержке дифференциации.

Противоположностью лимфокинных трансфер-факторов являются полипептиды или полинуклеотиды с меньшей молекулярной массой (2000—6000), которые экстрагируются новыми популяциями сенсibilизированных лимфоцитов или высвобождаются непосредственно при реакции антиген — лимфоцит. Таким образом, эти продукты не только антигенозависимы, но и антигеноспецифичны. Существуют четыре гипотезы в отношении их действия:

1) эффект информационной или депрессивной ДНК на реципиентные лимфоидные клетки;

2) продукты, содержащие какой-то «супер-антиген»;

3) какой-то полинуклеотидный адъювант, усиливающий лимфоцитарный ответ, но не всегда ответственный за его специфичность;

4) «мини-рецептор», строго цитофильный к лимфоцитам, придающий им реактивность, которой они до этого не обладали.

Многочисленные экспериментальные исследования и теоретические рассуждения показывают, что как лимфокины, так и трансфер-факторы играют важную роль в осуществлении иммунного ответа, однако их биологическая зависимость и стандартизация все еще не выяснены и, по всей вероятности, должны быть рассмотрены с точки зрения молекулярной патологии и фармакологии лимфоидной системы.

ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА И КЛЕТОЧНО-ЗАВИСИМЫЙ ТИП СВЕРХЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Клеточно-зависимый (опосредованный) иммунитет — это реакция, зависящая в первую очередь от прямого воздействия антигена с сенсibilизированными лимфоцитами, в отличие от другого типа реакции, возникающей при взаимодействии антигена с предварительно образовавшимися антителами. Клеточно-зависимый иммунитет приобретает все большее значение в практике, так как представляет собой важный биологический феномен, играющий значительную роль в ряде биологических процессов организма и занимающий центральное место в патогенезе ряда заболеваний. Исходя из результатов исследования туберкулиновой сверхчувствительности и из возможности передачи ее пассивным путем, А. L. De Weck (1975) суммирует новые факты следующим образом.

1. В осуществлении этой реакции первостепенную роль играет специальная категория тимусзависимых лимфоцитов — Т-лимфоциты.

2. При взаимодействии с антигенами сенсibilизированные Т-лимфоциты синтезируют многие из биологически активных факторов, именуемые лимфокинами.

3. Неспецифические моноциты и макрофаги, вовлеченные в реакцию и активированные лимфокинами, играют важную роль в развитии воспалительной реакции и формировании клеточных инфильтратов. Автор считает, что в связи с этим реакцию замедленного типа можно разделить на две стадии: первая, специфическая, охватывает взаимодействие сенсibilизированного лимфоцита с антигеном; вторая, неспецифическая включает в себя продукцию лимфокинов, привлечение неспецифических воспалительных клеток и образование клеточных инфильтратов (рис. 12). Эта схема очень упрощена, в нее не включены сложные взаимоотношения как клеточного, так и гуморального и медиаторного типа; не отражены в ней ни фактор сосудистой стенки, ни механизмы, позволяющие клеткам проникать через нее, ни механизм локализации клеточных инфильтратов.

В ходе многочисленных филогенетических и онтогенетических исследований было установлено, что иммунный ответ характерен для позвоночных животных и связан с появлением иммунокомпетентного лимфоцита. С другой стороны, деплеция лимфоцитов различными методами (тимэктомия, элиминация лимфоцитов из грудного протока, понизирующая радиация, хи-

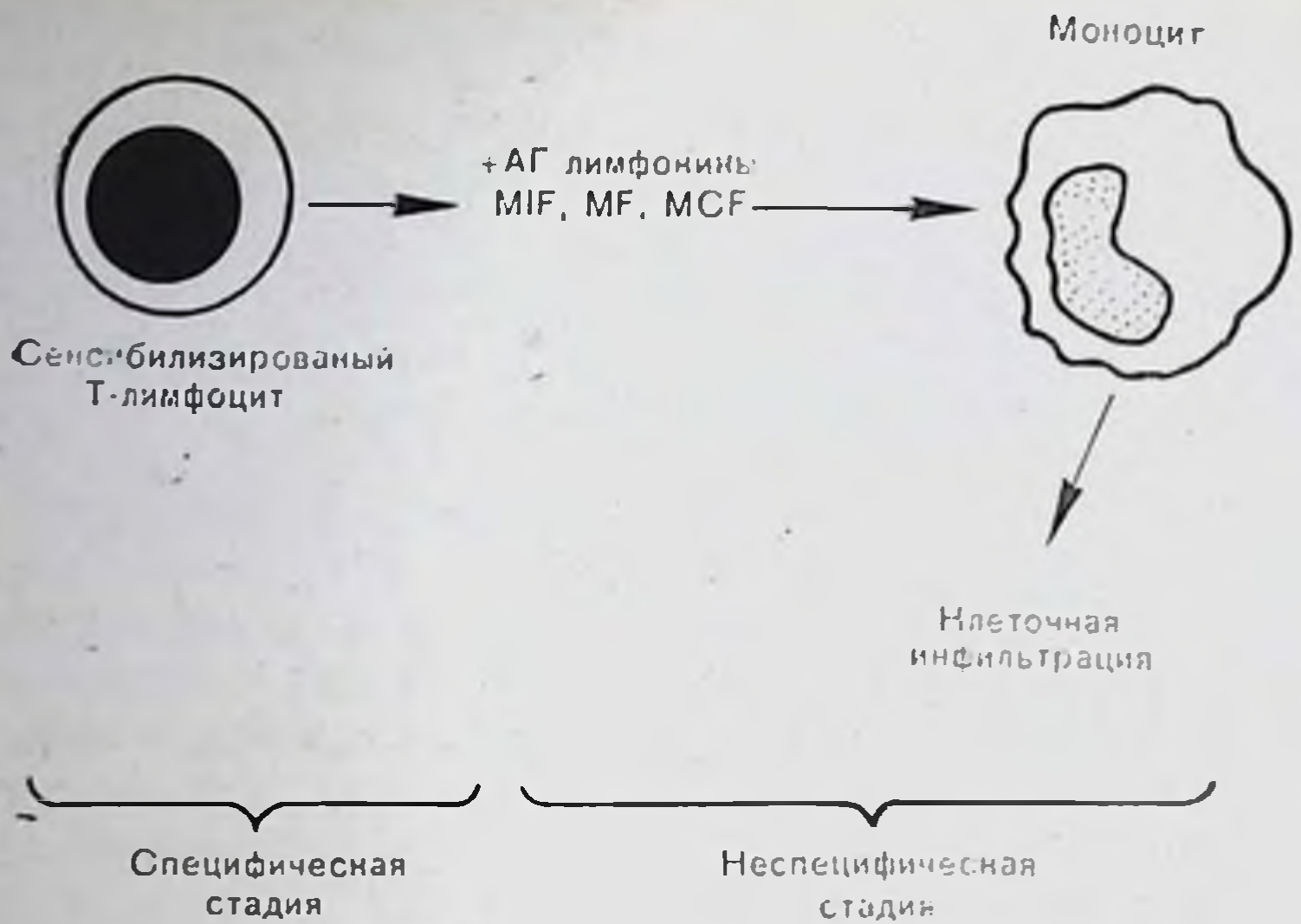


Рис. 12. Схематически упрощенное изображение аллергической реакции замедленного типа (по de Weck).

мическая и гормональная иммуносупрессия) приводит к ослаблению иммунного ответа. Рядом исследований показано, что иммунный ответ осуществляется иммунокомпетентными лимфоцитами, циркулирующими в периферической крови. F. M. Burnet (1971) предполагает, что эти лимфоциты обладают способностью «распознавать» антигены, что, вероятно, осуществляется при помощи распознающих структур, содержащихся в клеточной мембране. По существу они представляют собой «сторожевые антитела» — клеточные рецепторы. Структура клеточных рецепторов Т-лимфоцитов пока не выяснена полностью. Долгое время велись споры вокруг механизма, путем которого они приобретают свою иммунокомпетентность. Согласно одной из гипотез участие вилочковой железы в регуляции иммунных механизмов осуществляется контролем за возможностью образования аутоиммунных клонов лимфоцитов [Burnet F. M., 1962, 1968]. При отсутствии вилочковой железы лимфоцитарные клоны развиваются бесконтрольно, клетки пролиферируют, реагируют на собственные антигенные раздражения, что является причиной возникновения аутоиммунных заболеваний. Допускают, что этот механизм лежит в основе реакции «трансплантат против реципиента» и синдрома истощения. Эта гипотеза, принадлежащая Burnet, не лишена некоторых условностей: наличие гуморального фактора вилочковой железы, гуморального фактора некоторых периферических лимфоидных образований — групповые лимфатические фолликулы, аппендикс, тонзиллы и др. [Burnet F. M., 1969].

Согласно второй гипотезе клеточный механизм ответствен за передачу иммунокомпетентности циркулирующим в крови

лимфоцитам. Лимфоциты в вилочковой железе рассматриваются не как специфичные клетки, а как поколение лимфоцитов мигрировавших по кровотоку и лимфотоку в вилочковую железу, где они получают информацию об иммунокомпетентности, после чего с кровью попадают в периферические лимфатические органы. Эта гипотеза имеет много сторонников, чьи позиции подкреплены многочисленными экспериментальными наблюдениями и доказательствами. Р. С. Koller и сотр. (1966, 1968) в опытах на мышах, подвергнутых тимэктомии и облучению в сублетальных дозах с последующим введением гомологичного костного мозга, пересаживали неонатальную вилочковую железу с хромосомной маркировкой. После приживления трансплантата были обнаружены лимфатические клетки донора в периферических лимфатических органах и в циркулирующей крови и лимфе.

Другие авторы [Bignot F. M., 1969] полагают, что уменьшение числа лимфоцитов в грудном лимфатическом протоке после тимэктомии можно связать с пониженной продукцией лимфоцитов в организме в результате удаления вилочковой железы. Эта гипотеза основывается в значительной степени на установленной большой подвижности лимфоцитов и их большой миграционной способности, чем они и отличаются от остальных клеток белой крови. Они проходят свободно через эндотелиальные клетки посткапиллярных венул в периферические лимфатические органы. Принято считать, что большая часть лимфоцитов проявляет способность к рециркуляции — из мелких венул посредством кровотока в эфферентные лимфатические сосуды, а оттуда в крупные лимфатические протоки.

Третья гипотеза о влиянии вилочковой железы на иммунокомпетентность клеток связывает последнюю с продукцией гуморального фактора, оказывающего свое влияние в вилочковой железе или вне ее [Deshaux P., 1980; Schulof R. et al., 1981; Bach J., 1979].

Эффекторные Т-лимфоциты третьего вида выполняют следующие функции:

1) Т-лимфоциты-киллеры распознают чужой антиген, соединяются с ним и уничтожают его, освобождают активные вещества — лимфокины (медиаторы) и ответственны за замедленный тип сверхчувствительности;

2) Т-лимфоциты-хелперы передают информацию В-лимфоцитам и стимулируют образование антител при помощи гуморального фактора.

3) Т-лимфоциты-депрессоры осуществляют иммунную память, угнетают сверхсинтез антител и образование аутоантител.

Вилочковая железа является центральным органом иммунной регуляции [Медуницин Н. В., 1974; Мутин С. С. и др., 1966; Arnason B. G. et al., 1963; Good R. S. et al., 1966; Yankovic B. D., 1968; Good R. A. et al., 1971]. В этом направлении литература

изобилует данными, указывающими на влияние ее как на повышенную чувствительность замедленного клеточного типа [Кемилева З., Узунова А., 1974; Kemileva Z., Uzunova A., 1968a, 1968b, 1970; Miller J. F., 1963], так и на чувствительность гуморального типа [Arnason B. G. et al., 1963; Burnet F. M., 1962; Cody D. T., Cade C. F., 1963; Yankovic B. D., Yvanovski M., 1963; Yankovic B. D. et al., 1962]. В этом смысле вилочковую железу стали считать первичным регулятором иммунной реактивности, так как она оказывает влияние на так называемую тимусзависимую зону лимфоидной системы, сконцентрированную во вторичных лимфоидных органах (селезенка, лимфатические узлы, групповые лимфатические фолликулы). Предполагают [De Week A. L., 1975], что специфическая эффекторная клетка при антигензависимой пролиферативной реакции является предшественником Т-клетки. В качестве доказательств приводят следующие факты:

1) миграция клеток из тимусзависимой зоны в лимфоидную ткань вызывает рециркуляцию Т-лимфоцитов, содержащихся в избытке в ductus thoracicus [Parrot D. M., 1966];

2) антигенная стимуляция, приводящая к развитию клеточно-зависимого иммунитета, провоцирует клеточную пролиферацию в тимусзависимой лимфоидной ткани и в то же время усиливает специфическую сенсибилизацию Т-лимфоцитов в циркуляторной системе [Davies A. J. и др., 1969];

3) уменьшенная возможность рециркуляции Т-лимфоцитов посредством тимэктомии [Miller J. F. и Osoba D., 1967] или введения антилимфоцитарной сыворотки [Medawar P. G., 1969] угнетает клеточно-зависимые иммунные ответы;

4) предшественники специфических эффекторных клеток, участвующих в клеточно-зависимых аллергических реакциях, содержатся в вилочковой железе, селезенке, лимфатических узлах и среди циркулирующих в крови лимфоцитов, но отсутствуют в костном мозге [Cerottini J. C., 1970].

Механизм замедленного типа сверхчувствительности зависит от качеств антигена. Одни антигены вызывают иммунный ответ (антителопродукция IgG) с участием Т-лимфоцитов и называются Т-зависимыми. При отсутствии Т-лимфоцитов они вызывают образование небольшого количества IgM-антител и продукцию большого количества IgG. Другие антигены, Т-независимые, имеют повторяющиеся антигенные детерминанты, плохо поддаются распаду и активируют компонент С3 комплемента; они вызывают лишь скудную продукцию IgM в присутствии Т-лимфоцитов или без них [Hay J., 1979].

Антигены, вызывающие клеточный иммунный ответ или замедленный тип сверхчувствительности, имеют преимущественно бактериальное, грибковое, протозойное и вирусное происхождение. Кроме того, некоторые гаптены (сaggier), привлеченные к протейнам, также вызывают клеточные реакции. В эксперименте клеточный тип реакции вызывается легче всего, если

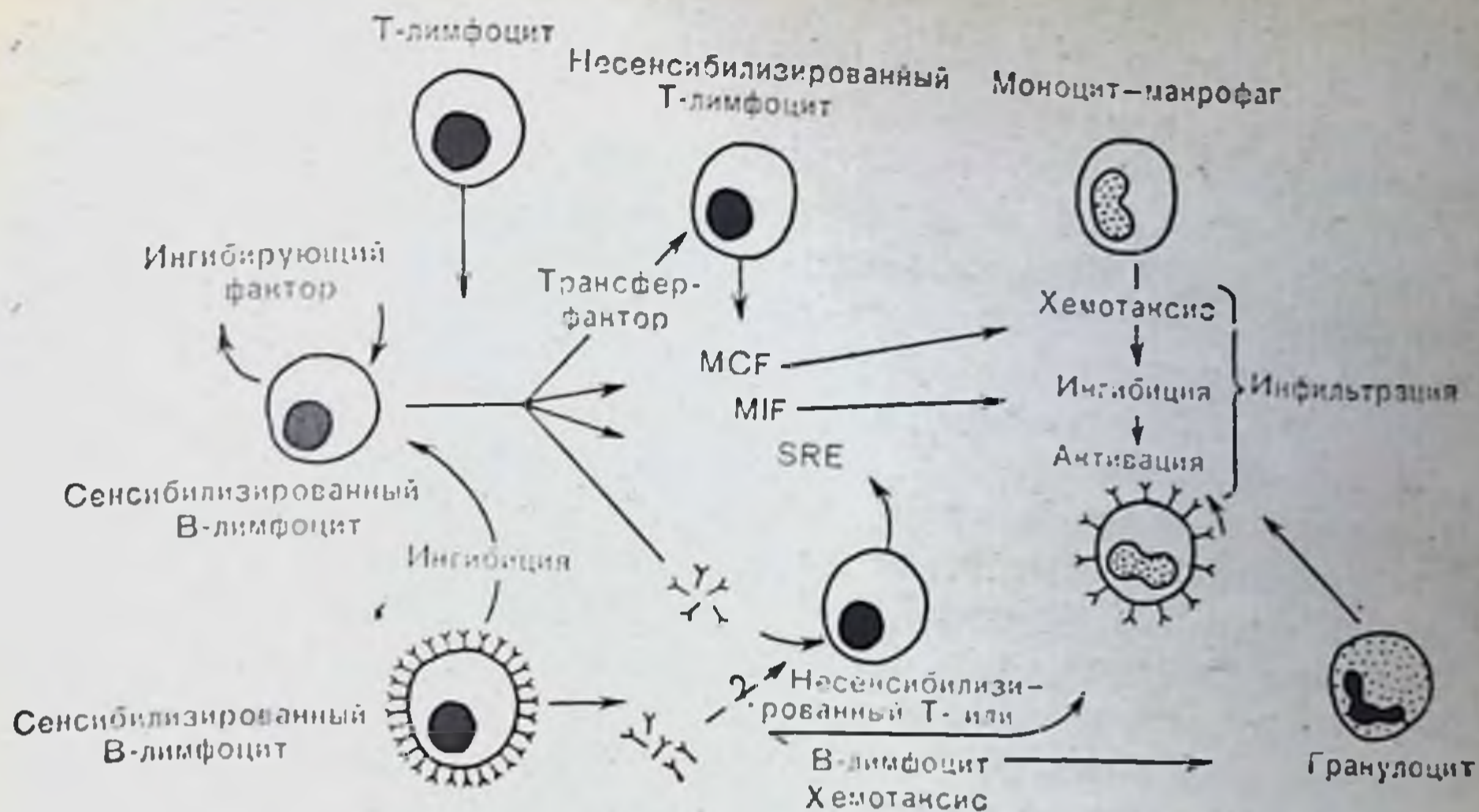


Рис. 13. Мультифакториальная схема развития иммунной реакции клеточно-зависимого типа (по de Weck).

вместе с антигенами вводить и адъюванты. Исходя из результатов собственных исследований, А. L. De Weck (1975) считает, что антигены с полисахаридной структурой не в состоянии вызывать реакций замедленного иммунного типа.

Другими факторами, имеющими значение для развития клеточно-зависимых иммунных реакций, являются доза и способ введения антигена. Мелкие дозы белкового антигена обычно провоцируют замедленный тип реакции, по всей вероятности, из-за более высокого аффинитета Т-лимфоцитов к антигену по сравнению с В-лимфоцитами. Стимуляция Т-лимфоцитов, вероятно, осуществляется прямым связыванием антигена с рецепторами на поверхности клетки. Допускают, что антигенные детерминанты по макрофагам представляют существенный стимул для Т-лимфоцитов. Предполагают, что клеточно-зависимая реакция при введении полного адъюванта Фрейнда осуществляется первичной активацией макрофагов.

В осуществлении замедленного типа иммунных реакций большое значение придается взаимоотношениям между Т- и В-лимфоцитами. D. Parke и соотр. (1975) установили супрессивное действие В-лимфоцитов на функцию Т-лимфоцитов. Предполагают, что ввиду наличия циркулирующих в крови В-лимфоцитов при встрече с антигенами происходит их сенсибилизация. Так начинается продукция антител на участке попадания антигена; за этим следует образование комплексов антиген — антитело, которые активируют комплемент и, вероятно, усиливают гемотаксическую активность гранулоцитов и до некоторой степени и моноцитарную реакцию, зависящую от цитофильных антител. Сенсибилизированные Т-лимфоциты продуцируют ингибирующий фактор, который, вероятно, вызы-

вает и супрессию Т-лимфоцитов (рис. 13). Такие связи между иммунными реакциями, индуцированными антителом и реакциями клеточно-зависимого типа, существуют не только в условиях эксперимента, но и при возникновении иммунных и аллергических реакций у человека. Это предположение совпадает с взглядом, что при наличии заболевания в указанный процесс вовлекается весь организм, со всеми его компенсаторными и реактивными возможностями.

Несмотря на множество экспериментальных исследований патогенеза замедленного типа аллергической реакции и роли вилочковой железы, интимные механизмы все еще не выяснены полностью. В этом отношении определенный интерес представляет ревматизм — заболевание инфекционно-аллергической природы, поражающее в первую очередь органы мезенхимального происхождения. Это заболевание характеризуется изменениями в иммунной реактивности организма, вызванными воздействием стрептококковой инфекции и аутоиммунной реакции [Нестеров А. И., и др., 1967; Нестеров А. И., 1973; Лямперт И. М., 1972; Юренев П. Н., Семенович И. Н., 1972]. Ревматизм принято считать заболеванием аутоиммунного характера, при котором проявляются аллергические реакции двух типов — гуморального (в начальной стадии) и клеточно-зависимого (в более поздней).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ МИОКАРДИТ И АРТРИТ — МОДЕЛИ АЛЛЕРГИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ КЛЕТЧНО-ЗАВИСИМОГО ТИПА

В ходе многочисленных экспериментальных и клинических исследований было установлено, что в этиологии ревматизма доминирующую роль играет *Streptococcus haemolyticus* группы А. Многолетние исследования, проведенные на кафедре патологической физиологии под руководством проф. С. Писарева (1957, 1961), в которых принимали участие и мы [Кемилева З., 1958, 1960], показали, что внутривенное введение живой культуры *Streptococcus haemolyticus* приводит к развитию заболевания с моноцитарной перивазальной инфильтрацией в миокарде и околосуставных тканях. Исследования А. Тошкова и соавт. (1970, 1970а, 1974, 1975) подчеркнули роль стрептококковой инфекции не только как этиологического, но и как патогенетического фактора в развитии аллергической реакции с клиническими, морфологическими и иммунологическими проявлениями артрита и эндокардита. Было установлено, что при переходе заболевания в хроническую форму наряду с продукцией антител усиливается и аллергизация организма, причем преимущественно за счет аллергических реакций замедленного типа [Обретинова К. и др., 1973]. В этом отношении особое значение для характера течения патологического процесса имеют L-формы и стрептококковые штаммы при стрептококковой инвазии [Тошков А., 1975; Тошков А., и др., 1970].

Наши исследования [Кемилева З., Недева В., 1962; Кемилева З. и др. 1963а; Кемилева З. и др., 1963], а также исследования других авторов [Рашков К. и др., 1963; Waksman B., Wennerstein B., 1963] подтвердили этиологическое и патогенетическое значение многократного введения живой стрептококковой культуры с целью вызвать экспериментальный миокардит и артрит у крыс. Мы поставили перед собой цель выяснить, до какой степени изменения при стрептококковой модели ревматизма аналогичны таковым при адъювант-артрите, доказанном иммунологическом заболевании, и в какой степени вилочковая железа как основной регулятор иммунных механизмов влияет на течение процесса.

Для возникновения экспериментального миокардита и артрита у крыс мы в своих опытах воспользовались методикой, предложенной С. Писаревым (1957) и измененной нами для работы с крысами [Кемилева З., 1962]. При этом методе используется 1 млрд. суспензия 24-часовой бульонной культуры *Streptococcus haemolyticus* группы А, которая вводится крысам внутривенно по 0,2 мл многократно (3, 4, 6 раз); интервал между отдельными введениями составляет одну или 2 нед. Несмотря на то что имеются данные о ревматическом эффекте и других микроорганизмов [Тошков А., 1975; Тошков А и др., 1974], мы в своих опытах отдали предпочтение *Streptococcus haemolyticus*. По мнению В. И. Йоффе и сотр. (1962), способность этого инфекционного агента вызывать аллергические реакции (двух типов) представляет закономерность в развитии иммунного процесса при стрептококковых инфекциях. Экспериментальные исследования К. Рашкова и сотр. (1962) показали что при многократном введении живой стрептококковой культуры у подопытных животных развиваются аутоаллергические процессы, при которых удается обнаружить тканевые антитела, не прибегая к классическому методу Р. Н. Cavelti (1945).

Исследования В. Waksman и В. Wennerstein (1963), С. Pearson, F. Wood (1964), В. Newbould (1964) показали, что адъювант-артрит — иммунологическое заболевание, в основе которого, наиболее вероятно, лежит реакция сверхчувствительности замедленного клеточного типа на диссеминированные микобактерии или их продукты [Waksman B. et al., 1960]. Дозказательством этого является успешная передача адъювант-артрита сенсibilизированными лимфоцитами, полученными из селезенки и лимфатических узлов больных животных [Pearson C., Wood F., 1964].

В наши исследования были также включены и серии опытов, при помощи которых мы проследили за влиянием вилочковой железы на развитие адъювант-артрита по методу В. Waksman и сотр. (1960) — двукратное введение в подушечку левой задней конечности крысы 0,1 мл полного адъюванта Фрейнда «Difco». Кроме того, в серии опытов у крыс были вызваны экспериментальный миокардит и артрит путем введе-

ния гомогената из сердца кролика по методу, предложенному Н. С. Kaplan (1962), с культурой *Streptococcus haemolyticus* и без нее.

ВЛИЯНИЕ НЕОНАТАЛЬНОЙ ТИМЭКТОМИИ НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МИОКАРДИТА И АРТРИТА

В наших исследованиях экспериментальный миокардит и артрит вызывали через 3 мес' после неонатальной тимэктомии трехкратным внутривенным введением живой стрептококковой культуры с интервалами 2 нед. Все животные, у которых развилась картина Wasting-синдрома (синдрома истощения), были изъяты из опыта. За 3-месячный период после тимэктомии полностью исчезли ранние последствия неонатальной тимэктомии (лимфоидная деплеция); редуцировалось число существующих при рождении в периферической циркулирующей крови лимфоцитов. По данным J. Ottensen (1954), жизненный цикл лимфоцитов продолжается 100 дней.

Признаки артрита

Клиническое наблюдение за экспериментальными животными показало, что артритические изменения характеризуются воспалением и отечностью суставов (рис. 14). В процентном соотношении эти видимые изменения отмечены у большего числа животных, которым была произведена тимэктомия или лож-



Рис. 14. Отек суставов у животного, которому не производилась тимэктомия.

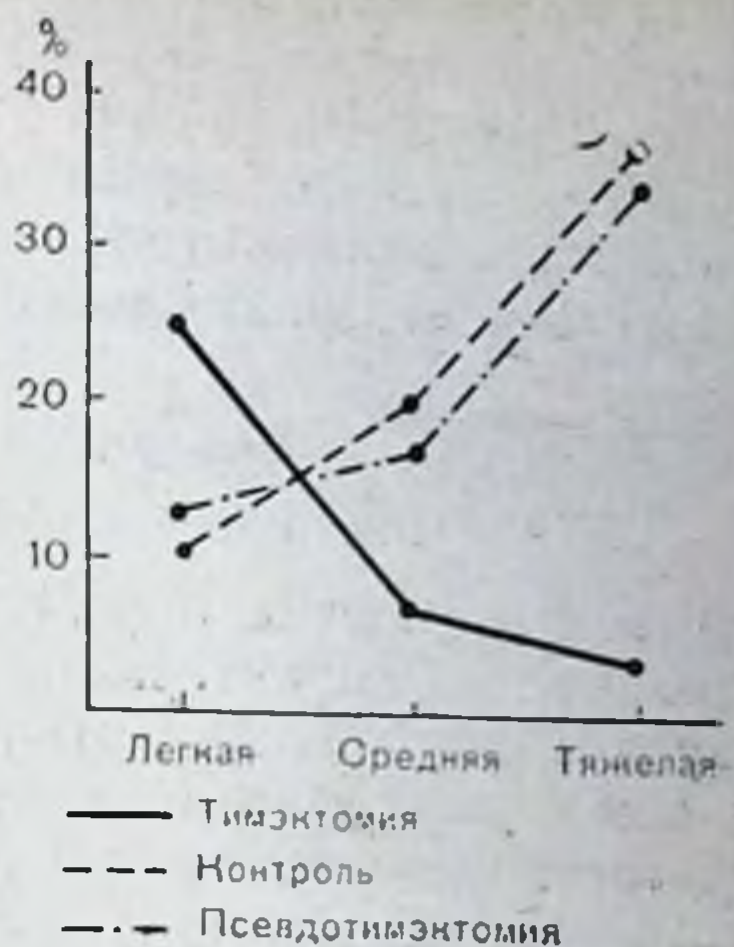
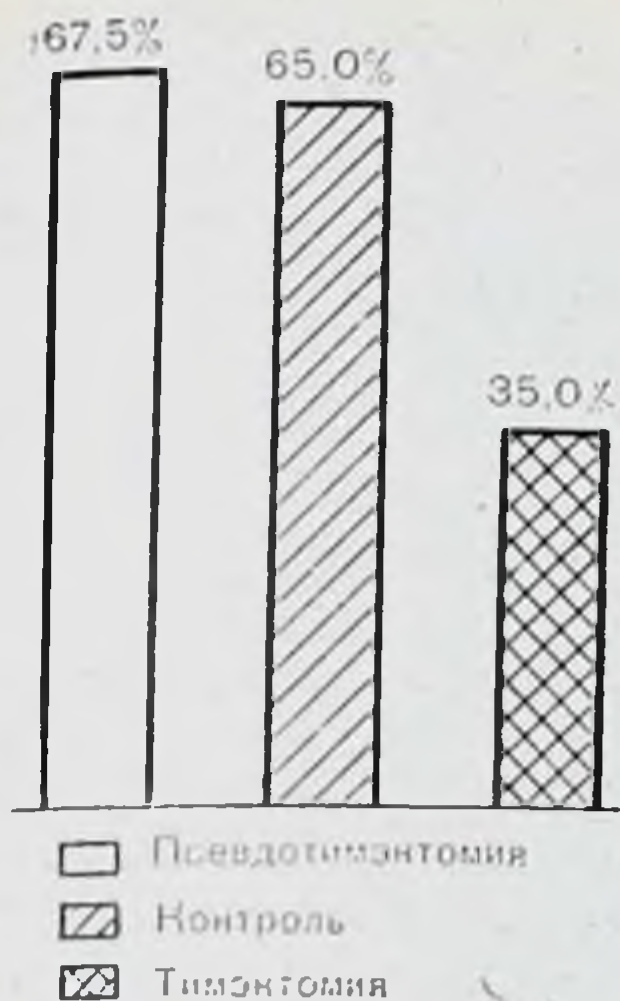


Рис. 15. Поражение артритом животных из различных групп.

Рис. 16. Степень поражения суставов у животных из различных групп.

ная тимэктомия, по сравнению с животными, подвергшимися тимэктомии в неонатальном периоде. Видимые артритические изменения наблюдались у 67,5% животных при тимэктомии и у 65% при ложной тимэктомии после трехкратного введения культуры β -гемолитического стрептококка. Процент поражения крыс, подвергшихся тимэктомии в неонатальном периоде, почти в 2 раза ниже — 35% (рис. 15). В степени артритических изменений в соответствии с классификацией R. Houssay и A. Cardesa (1960) — легкая, средняя и тяжелая — также установлена разница между подвергнутыми тимэктомии, ложной тимэктомии и интактными животными (рис. 16).

Легкая форма артрита наблюдалась у 25% подвергнутых тимэктомии животных, а у неоперированных (контрольных) и подвергнутых псевдотимэктомии животных процент этих изменений составляет соответственно 10 и 12,5 или в 2 раза ниже; эта разница статистически достоверна. С другой стороны, развитие среднетяжелой или тяжелой формы артрита встречается у значительно меньшего процента подвергнутых тимэктомии животных, чем у неоперированных и ложно оперированных. Обращает внимание очень низкий процент артрита в тяжелой степени у крыс, подвергнутых тимэктомии, — всего лишь 3,3, тогда как у контрольных животных этот процент составляет при ложной операции 35, без операции — 37,5. Разница между этими тремя группами статистически достоверна. И в трех исследованных группах (неонатальная тимэктомия, псевдотимэктомия и без операции) артритические изменения наступили после второго введения стрептококковой культуры. У большинства контрольных крыс (псевдотимэктомия и без операции)

эти изменения наблюдаются после второго, а у подопытных — после третьего введения культуры.

Артритические изменения у подвергнутых тимэктомии крыс, кроме более низкого процента поражения по сравнению с контрольными животными, отличаются еще и более быстрым исчезновением видимых изменений.

Содержание гистамина и контролирующих его ферментов в тканях

Уровень гистамина определяли в миокарде и околоуставных тканях. Он характеризуется фазовым колебанием в ткани миокарда (рис. 17). Аналогичный фазовый характер, но не столь резко выраженный [Узунова А., 1968], отмечается и в уровне гистамина в околоуставных тканях. Как для животных, подвергнутых тимэктомии, так и для неоперированных характерно то, что при каждом введении бактериальной культуры уровень гистамина повышается, достигает определенного максимума, после чего снова понижается. Разница (статистически достоверная) между этими двумя группами животных в том, что у животных с удаленной вилочковой железой уровень гистамина более низкий и его изменения более выражены после второго, третьего и четвертого введения бактериальной культуры. Аналогичная закономерность прослеживается и для уровня гистамина в околоуставных тканях. Создается впечатление, что после первого введения бактериальной культуры характер изменений уровня гистамина у двух групп животных однозначен и нет достоверной разницы. Разница в уровне гистамина в миокарде возникает после второго введения стрептококковой культуры, а в околоуставных тканях — лишь после третьего введения. Динамика уровня гистамина в тканях почти однотипна у животных обеих групп с той лишь разницей, что отдельные колебания намного значительнее в контрольной группе и менее выражены в экспериментальной (тимэктомия).

Гистидиндекарбоксилазная активность¹ (при частичном очищении фермента и использованной концентрации субстрата, рН, температуре и времени инкубации) у интактных животных в тонком кишечнике равняется 262 мк на 1 мг белка, в суставах — 119 мкг/мг и в миокарде 69 мк/мг. Исследования гистидиндекарбоксилазной активности в тонком кишечнике были проведены потому, что в литературе имеются данные о ее высокой активности.

Изменения активности гистидиндекарбоксилазы у неоперированных животных с экспериментальным артритом и миокардитом аналогичны изменениям уровня гистамина в тканях. Гистидиндекарбоксилазная активность повышается в исследуемых тканях (миокард, околоуставные ткани и мышцы, тонкий кишечник) уже после первого введения стрептококковой куль-

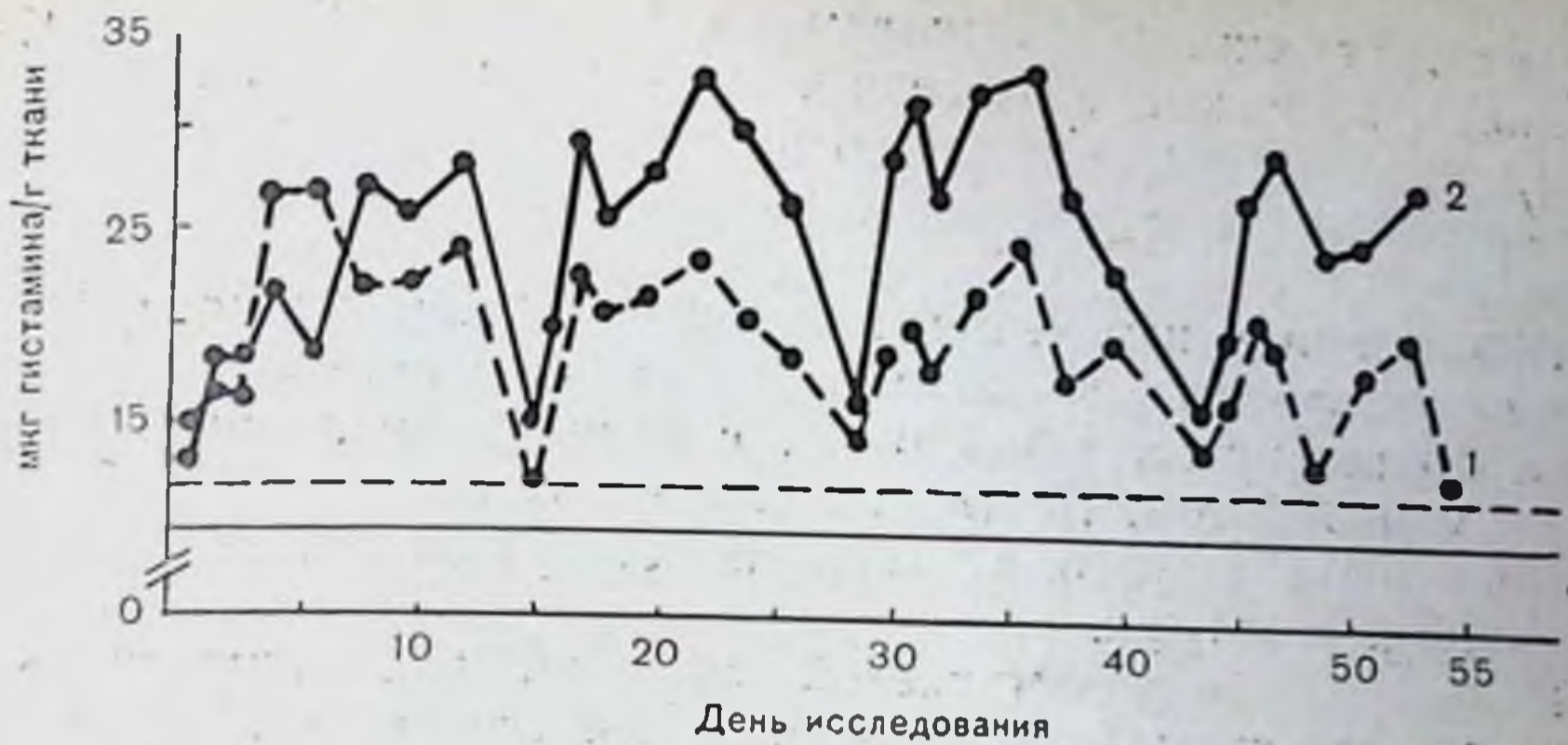


Рис. 17. Уровень гистамина в тканях миокарда и околосуставных тканях у животных с экспериментальным миокардитом и артритом.
1 — тимэктомия; 2 — без операции.

туры, однако это повышение становится статистически достоверным и многократно более значительным при последующих введениях. От среднего уровня белка в миокарде 69 мкг/мг у контрольных животных (с экспериментальным артритом и миокардитом) активность гистидиндекарбоксилазы возрастает многократно и достигает значений, варьирующих между 180 и 400 мкг на 1 мг белка (после первого введения бактериальной культуры $p < 0,05$, после второго, третьего и четвертого введений $p < 0,001$).

Гистидиндекарбоксилазная активность околосуставной соединительной ткани у неоперированных животных с экспериментальным миокардитом и артритом возрастает в статистически достоверных пределах лишь после второго введения стрептококковой культуры, достигая 180—400 мкг на 1 мг белка (у контрольных животных 119 мкг/мг).

Значительно возрастает и гистидиндекарбоксилазная активность в тонком кишечнике у экспериментальных неоперированных животных. Если средняя активность у контрольных животных 262 мкг на 1 мг белка, то у экспериментальных она достигает 560 мкг на 1 мг белка, т. е. возрастает почти в 2 раза ($p < 0,001$) после второго, третьего и четвертого введения стрептококковой культуры; после первого введения повышение активности статистически недостоверно.

Активность гистидиндекарбоксилазы у животных, подвергнутых тимэктомии, с экспериментальным артритом и миокардитом возрастает также в статистически достоверных пределах в миокарде и околосуставных тканях после второго введения стрептококковой культуры. С 95 мкг/мг белка (в среднем) в миокарде она возрастает до 180—260 мкг/мг белка ($p < 0,001$) после второго, третьего и четвертого введений. Разница в зна-

¹ Выражена в микрограммах гистамина, образуемого из 1 мг белка в течение 3-часовой инкубации [мкг/(мг·3 ч)].

чениях гистидиндекарбоксилазы в миокарде между двумя группами животных с экспериментальным артритом и миокардитом (подвергнутые тимэктомии и интактные) статистически достоверна и после четвертого введения стрептококковой культуры.

Аналогичные изменения претерпевает гистидиндекарбоксилазная активность в околосоуставной соединительной ткани крыс, подвергнутых тимэктомии, с экспериментальным артритом и миокардитом. Повышение активности статистически достоверно после второго, третьего и четвертого введений стрептококковой культуры.

Повышение ферментативной активности в кишечнике у крыс, подвергнутых тимэктомии, менее значительное, чем в миокарде и суставах, но статистически недостоверно. Разница значений кишечной гистидиндекарбоксилазы между оперированными и неоперированными крысами с экспериментальным артритом и миокардитом статистически недостоверно и после четвертого введения стрептококковой культуры. Следовательно, повышение гистидиндекарбоксилазной активности в тканях тимэктомированных животных с экспериментальным артритом и миокардитом значительно менее выражено по сравнению с таковым у неоперированных крыс с артритом и миокардитом.

Изучение гистаминазной активности в исследуемых тканях у животных с удаленной и не удаленной вилочковой железой и экспериментальным артритом и миокардитом после четырехразового введения стрептококковой культуры не показало существенной разницы, или разница была в пределах статистической ошибки.

В предварительных исследованиях монооксидазная активность в околосоуставной ткани оказалась ниже чувствительности использованного метода, вследствие чего была изучена только активность в миокарде и печени.

Монооксидазная активность как в печени, так и в сердце ложно оперированных крыс повышается в статистически достоверных пределах ($p < 0,01$) уже после первого введения стрептококковой культуры, достигая $4,84 \pm 0,31$ мкмоль для печени и $4,00 \pm 0,24$ мкмоль для миокарда. После второго и третьего введений стрептококковой культуры значения монооксидазной активности продолжают сохраняться (с небольшими колебаниями) на высоком уровне. Наиболее высокая ферментативная активность в печени отмечается после второго введения стрептококковой культуры ($5,17 \pm 0,33$ мкмоль), а в сердце после третьего введения ($4,55 \pm 0,27$ мкмоль).

Ферментативная активность у крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде и после трех введений стрептококковой культуры повышается в статистически достоверных пределах ($p < 0,02$) как в сердце, так и в печени, но это повышение сравнительно менее выражено по сравнению с таковым

у ложно оперированных (контрольных) животных с экспериментальным артритом и миокардитом. В печени ложно оперированных животных моноаминоксидазная активность после трехкратного введения стрептококковой культуры возрастает в среднем на 29%, а при тимэктомии — лишь на 12%. Эта разница в ферментативной активности между двумя группами животных особенно выражена по отношению к активности в миокарде: при псевдотимэктомии активность повышается в среднем на 79%, а при тимэктомии — на 46%. Разница в значениях ферментативной активности в печени и сердце между этими двумя группами крыс с экспериментальным артритом и миокардитом статистически достоверна ($p < 0,001$). Наиболее высокая моноаминоксидазная активность в сердце у животных при неонатальной тимэктомии установлена после третьего введения стрептококковой культуры ($3,59 \pm 0,22$ мкмоль), а в печени — после первого введения ($4,29 \pm 0,27$ мкмоль).

Гистологические изменения

Проводилось гистологическое и гистохимическое исследование околосуставной соединительной ткани и миокарда¹. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином, а для определения деструкции коллагеновых волокон — толуидином синим при различных рН растворов: 2,62, 3,62, 4,62, 5,32 [Пирс Э., 1962]. В околосуставной соединительной ткани установлены воспалительные изменения и мукоидное набухание соединительной ткани у контрольных животных (75% всех животных) и у части животных с удаленной вилочковой железой (42% всех животных) (рис. 18). Воспалительная реакция околосуставной соединительной ткани имеет продуктивно-пролиферативный характер и проявляется в инфильтратах, состоящих из лимфоцитов и мастоцитов, располагающихся в виде муфты вокруг кровеносных сосудов. Стенки кровеносных сосудов на этих участках выглядят утолщенными, гомогенными, бледно-розовыми (рис. 19).

Соединительнотканые волокна набухшие, слегка базофильной окраски, структура их смазана. Изменения в околосуставной соединительной ткани у животных, подвергнутых тимэктомии, не отличаются по своему характеру от таковых у контрольных и ложно оперированных животных, но сравнительно менее выражены. Такая закономерность (поражение большего числа животных из контрольной группы) прослеживается и в изменениях в миокарде. Из 28 крыс контрольной группы у 24 установлены четко выраженные воспалительные изменения и деструкция соединительной ткани (85,7%). В группе под-

¹ Гистологические исследования производились на кафедре патологической анатомии — Высшего медицинского института — ВМИ (Варна) доцентом Гърдевским, за что приношу ему искреннюю благодарность.

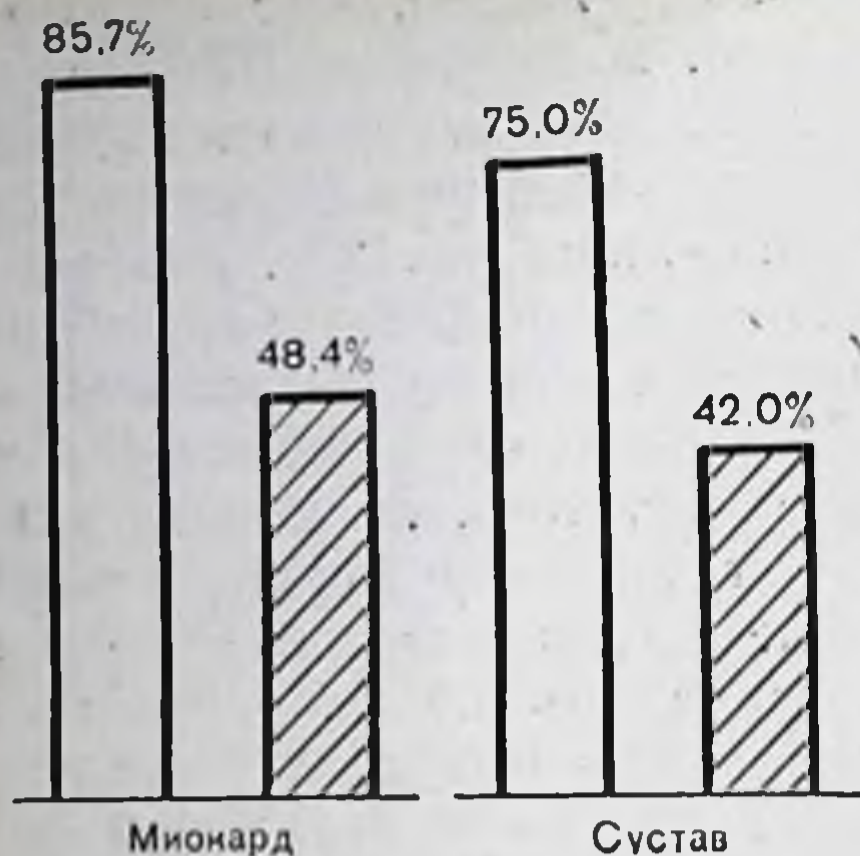


Рис. 18. Поражение околосуставной ткани с воспалительными изменениями.

Белые столбики — контрольные животные, заштрихованные — после тимэктомии.

санный патологический процесс с первой стадией ревматического процесса у людей. Характерно наличие большего числа инфильтратов у контрольных крыс по сравнению с подвергнутыми тимэктомии с экспериментальным артритом и миокардитом. Характер гистологических изменений и резкая разница результатов в двух группах животных позволяют отнести к аллергическим реакция патологический процесс, возникающий у крыс при трехкратном внутривенном введении β -гемолитических стрептококков.

Гистохимическое исследование с толуидиновым синим при различных рН растворов (2,62; 3,62; 4,62; 5,32) показало стойкую метахромазию в околосуставной ткани и миокарде. Она более выражена в миокарде и обнаруживается главным образом в париетальном эндокарде, фиброзном кольце клапанных отверстий, стенках больших кровеносных сосудов и в периваскулярной соединительной ткани. У животных контрольной группы метахромазия более отчетлива, встречается у большего числа животных и имеет двухфазный характер. В группе животных, подвергнутых тимэктомии, метахромазия установлена у значительно меньшего числа животных. Метахромазия с толуидиновым синим при рН менее 4,0 считается показателем накопления в тканях кислых мукополисахаридов и отражением умеренной деструкции соединительной ткани [Пирс Э., 1961; Митин К. С., 1966]. Считают, что метахромазия при рН выше 4,0 обусловлена скоплением гиалуровой кислоты и является показателем более тяжелого повреждения соединительной ткани.

Резко выраженная метахромазия с толуидиновым синим в

вергнутых тимэктомии животных у 48,4% имелись воспалительные изменения. Изменения в миокарде выражаются в очаговых периваскулярных скоплениях круглых клеток (лимфоциты, гистиоциты, моноциты и мастоциты), напоминающие ревматические гранулемы, но типичные гранулемы Ашоффа — Талалаева не найдены. У некоторых животных отмечается круглоклеточная инфильтрация в интерстициальной ткани миокарда. В соединительной ткани вокруг кровеносных сосудов миокарда наблюдается картина мукоидного набухания. Полученные результаты позволяют сопоставить опи-

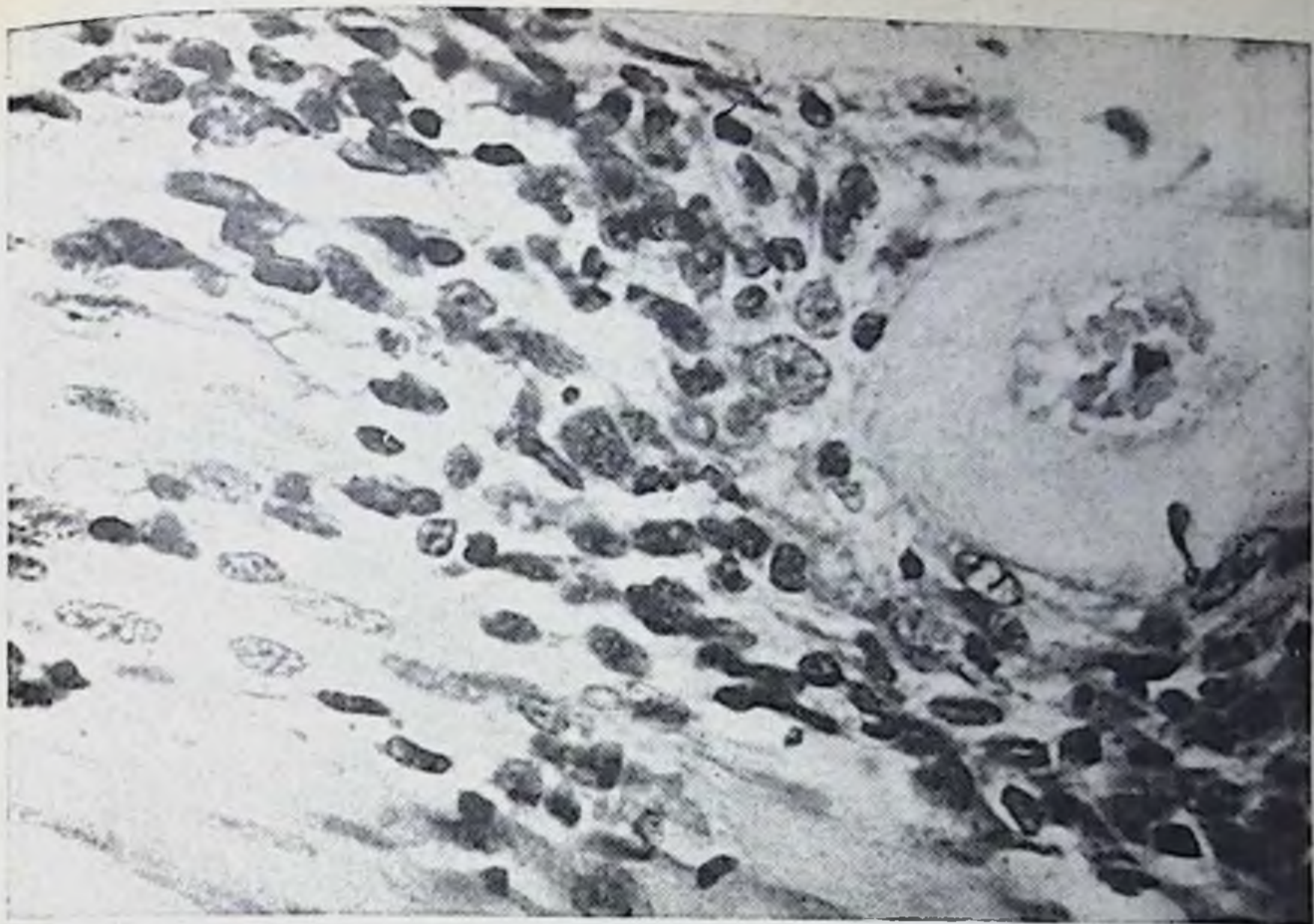


Рис. 19. Клеточный инфильтрат вокруг кровеносного сосуда в суставной ткани.

околосуставной ткани и миокарде контрольных животных при различной кислотности растворов свидетельствует о наличии как кислых мукополисахаридов, так и гиалуровой кислоты. Эти изменения свидетельствуют о том, что в указанной группе животных различные степени повреждения более выражены, чем у животных из экспериментальной группы.

Обнаруженные круглоклеточные инфильтраты и мукоидное набухание позволяют провести аналогию между описанным выше патологическим процессом и первой стадией ревматического процесса у людей. В пользу такого подхода говорит и соображение, что в последнее время гранулема Ашоффа — Талалаева не считают обязательным элементом для установления диагноза ревматизма [Митин К. С., 1966]. Наличие большего числа инфильтратов у контрольных животных, возможно, обусловлено сохранившейся иммунореактивностью, связанной с функцией вилочковой железы. Исследования механизма клеточной сверхчувствительности методом автордиографии показали, что клеточная инфильтрация обусловлена мигрировавшими лимфоцитами, которые впоследствии трансформируются в гистоцитарные элементы и стимулируют местную пролиферацию клеток. Неонатальная тимэктомия, вызывающая лимфоидную гипоплазию, препятствует развитию таких инфильтратов или они более слабо выражены у животных экспериментальной группы.

Другие лабораторные и физиологические исследования

Кроме перечисленных выше исследований, производили электрокардиографическое исследование животных после вызванного экспериментального артрита и миокардита [Узунова А., 1968]. Статистическая обработка данных электрокардиографии подтверждает достоверность более слабого повреждения миокарда у животных, подвергнутых тимэктомии, по сравнению с интактными. Понижение зубцов P и T более значительное и статистически достоверное у нетимэктированных животных. У животных, которым произведена тимэктомия, — за исключением зубца R_2 , после третьего введения стрептококковой культуры не возникает изменений ЭКГ.

Изменения зубцов P и T у контрольных животных статистически достоверны и после третьего введения стрептококковой культуры. У интактных животных зубец P_2 после первого, второго и третьего введений понижается соответственно на 28,5; 23,5 и 35,2% по сравнению с исходным уровнем, тогда как P_2 у оперированных животных после первого и второго введений стрептококковой культуры понижается на 12,7% и 18,9% соответственно, сохраняясь на этом уровне (18,9%) и после третьего введения. Еще более наглядны изменения зубца T . Так, например, зубец T_2 снижается у интактных животных после первого, второго и третьего введений стрептококковой культуры на 27,9; 35,9 и 53,7%, тогда как у подвергнутых тимэктомии животных понижение T_2 намного меньше. Из приведенных данных [Узунова А., 1968] видно, что электрокардиографические изменения свидетельствуют о более тяжелом поражении экспериментальным миокардитом и артритом интактных животных. Из подвергнутых тимэктомии животных с экспериментальным миокардитом и артритом в 20% не выявлено данных ЭКГ, свидетельствующих о поражении миокарда, тогда как в группе неоперированных животных оно наблюдается в 100% случаев.

Кроме того (по данным А. Узуновой) было установлено, что у животных с экспериментальным артритом и миокардитом происходит увеличение СОЭ. Это увеличение значительно меньше у оперированных животных по сравнению с интактными, у которых был экспериментально вызван этот же патологический процесс.

Как показал электрофорез белков сыворотки крови, у крыс, подвергнутых тимэктомии, с экспериментальным артритом и миокардитом изменения аналогичны таковым у неоперированных животных с экспериментальным артритом и миокардитом. Установлена диспротеинемия, выражающаяся в уменьшении уровня альбуминов и увеличении — α - и γ -глобулинов. Создается впечатление, что у животных, подвергнутых тимэктомии, диспротеинемия менее выражена, чем у контрольных.

Исследования О-антистрептолизинового титра, проведенные А. Узуновой (1968), указали на характерные изменения, пред-

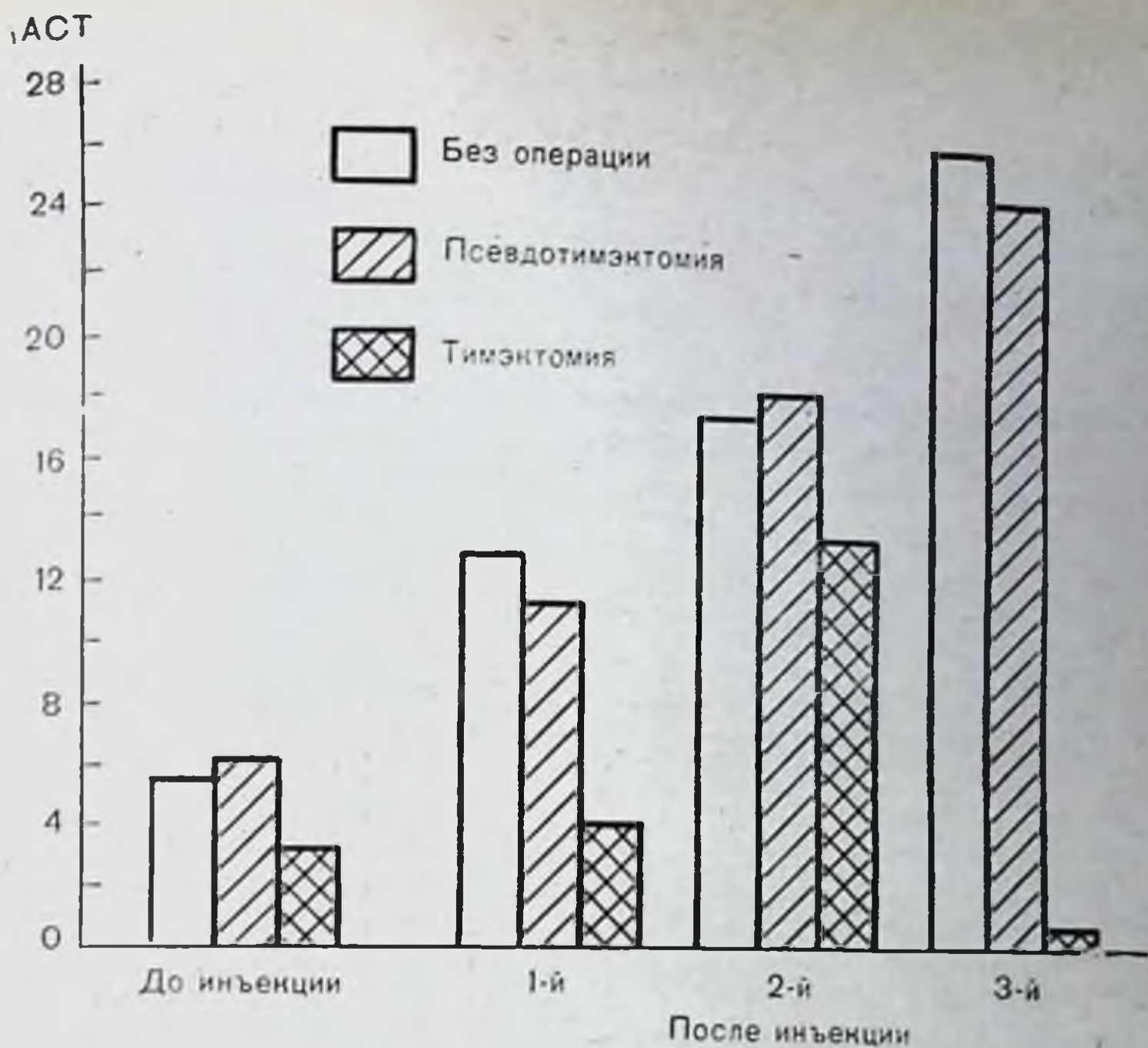


Рис. 20. О-антистрептолизинный титр (в единицах — ЕД) у животных с экспериментальным миокардитом.

ставленные на рис. 20. Антистрептолизинный титр у контрольных животных (тимэктомия и псевдотимэктомия) значительно возрастает уже после первого введения стрептококковой культуры. Этот рост продолжает оставаться резко выраженным даже после третьего введения культуры. Для оперированных животных характерно то, что после первого введения стрептококковой культуры антистрептолизинный титр не изменяется, после второго введения увеличивается, а после третьего введения — значительно понижается. Эти данные свидетельствуют о том, что образование антител у животных, подвергнутых тимэктомии, значительно замедлено, а к концу опыта снижается почти до нуля, тогда как у контрольных животных антистрептолизинный титр увеличивается наряду с введением стрептококковой культуры.

АДЬЮВАНТ-АРТРИТ У КРЫС, ПОДВЕРГНУТЫХ ТИМЭКТОМИИ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Исследования течения адьювант-артрита у 3-месячных крыс, подвергнутых тимэктомии в первые 16 ч жизни, показали, что патологический процесс сильно подавлен. Среди контрольных животных, которым производилась ложная операция, артритические изменения развиваются в 75%, а в группе животных, подвергнутых тимэктомии, эти изменения наблюдаются лишь в

22,5%, причем разница статистически достоверна ($p < 0,001$). С другой стороны, обращает на себя внимание более легкое течение адьювант-артрита при неонатальной тимэктоми по сравнению с контролем. Установлено, что артрит легкой степени развивается у 64,3% подопытных животных и у 14,3% контрольных (табл. 5).

Таблица 5

Различия в степени артритического поражения у экспериментальных и контрольных животных

Группа	Число животных	Развился артрит		Степень артрита					
		число животных	%	легкая		средняя		тяжелая	
				число животных	%	число животных	%	число животных	%
Ложная операция Тимэктомиа через 16 ч после рождения р	56	42	75	6	14,3	15	35,7	21	50
	62	14	22,5	9	64,3	3	21,4	2	14,3
			$<0,001$		$<0,01$		$<0,05$		$<0,02$

Интересно, что у крыс, подвергнутых ложной операции, преобладают тяжелые артритические изменения (50%).

Исследования В. Waksman и В. Wennerstein (1963), С. Pearson и F. Wood (1964) и В. Newbold (1964) показали, что адьювант-артрит — иммунологическое заболевание, в основе которого, вероятно, лежит реакция сверхчувствительности клеточно-зависимого типа. Это доказывается успешной пассивной передачей заболевания посредством сенсibilизированных лимфоцитов, полученных из селезенки или лимфатических узлов больных животных [Pearson С., Wood F., 1964]. Наши данные подкрепляют взгляд, согласно которому клеточное опосредствование иммунных реакций играет важную роль в патогенезе адьювант-артрита. Неонатальная тимэктомиа, произведенная в первые 16 ч после рождения, сильно угнетает развитие артритических изменений, приводит к резко выраженной деплеции периферических лимфоцитов и особенно резко выраженному уменьшению числа малых лимфоцитов [Узунова А., 1968].

Полученные нами данные показывают, что вилочковая железа играет роль в патогенезе адьювант-артрита, и это позволяет считать, что в основе его лежит реакция сверхчувствительности клеточно-зависимого типа. В наших исследованиях экспериментального артрита и миокардита, вызванных введением живой культуры β -гемолитических стрептококков группы А, возникали изменения, аналогичные изменениям при адьювант-артрите. Это позволяет провести параллель между

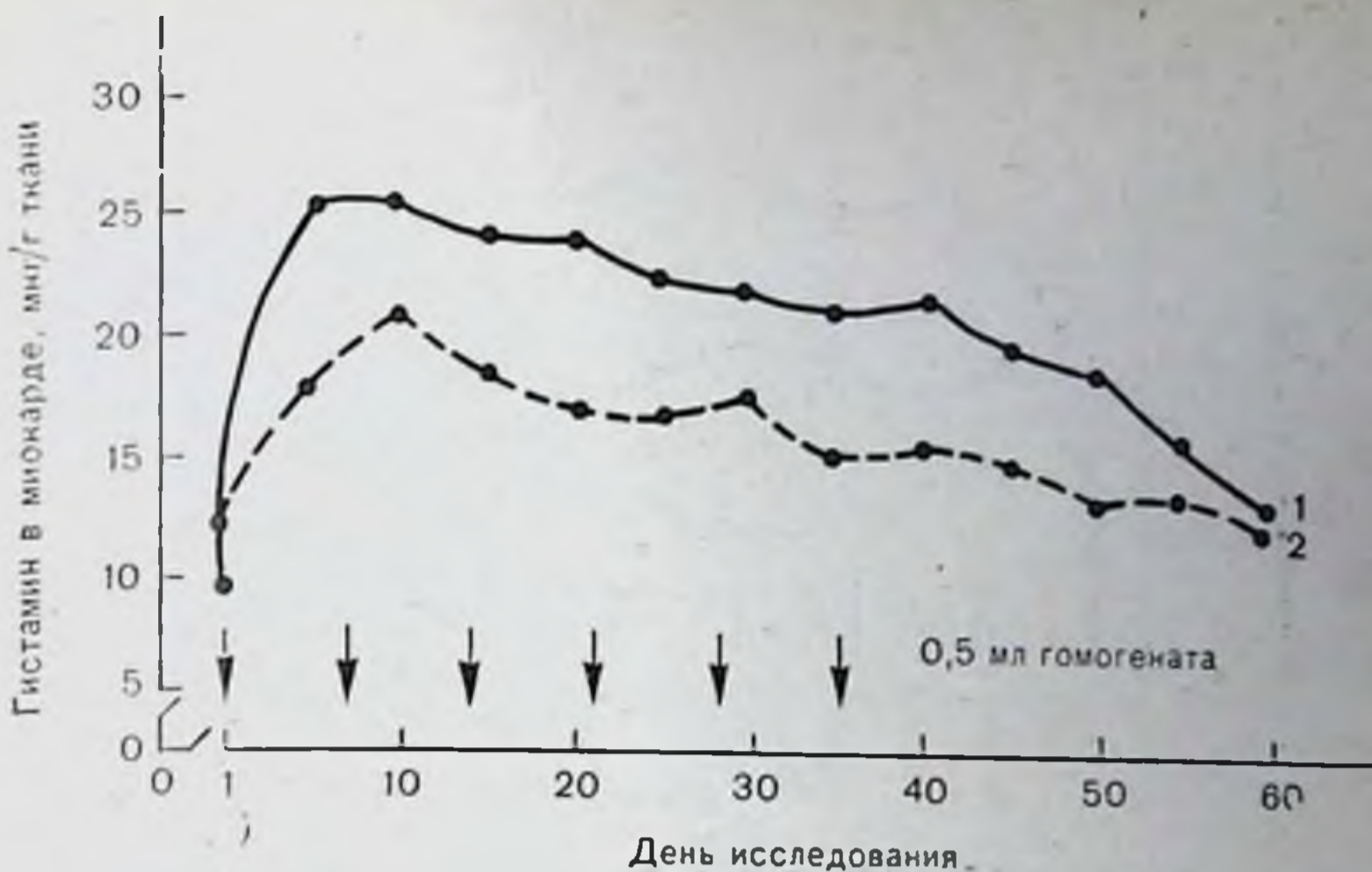


Рис. 21. Содержание гистамина в миокарде при аутоаллергическом миокардите и артрите после неонатальной тимэктомии.
1 — контроль; 2 — тимэктомия.

двумя экспериментальными состояниями и считать, что экспериментальный миокардит, вызванный живой стрептококковой культурой, также имеет в своей основе реакцию сверхчувствительности клеточно-зависимого типа.

Несмотря на интенсивные экспериментальные исследования, патогенез ревматизма все еще полностью не выяснен. Известно, что наряду с выяснением роли стрептококков в этиологии ревматизма проводятся исследования механизма аллергической реакции и аутоиммунных взаимоотношений. По данным Т. И. Бибиковой и соавт. (1965), А. М. Борисовой (1967), аллергия клеточно-зависимого типа более характерна для ревматизма, чем аллергия быстрого типа сверхчувствительности, как считают некоторые другие исследователи [Евсеев В. А., Разсохина И. И., 1967]. С целью выяснения аутоиммунных компонентов экспериментального миокардита и артрита и роли вилочковой железы были проведены опыты на крысах с моделью артрита по методу Kaplan H. S. (1962). Аутоаллергический миокардит вызывали у крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде, по достижении 3-месячного возраста 5-кратным подкожным введением 0,5 мл гомогената из кроличьего сердца, приготовленного по методу H. S. Kaplan.

Содержание гистамина как в сердце, так и в суставах повышается уже после первого введения гомогената (рис. 21, 22). Этот уровень сохраняется, пока не проявится тенденция к постепенному понижению без особых колебаний, вызванных введением антигена. Указанный характер изменений установлен как у экспериментальных (тимэктомия), так и у контрольных животных с той лишь разницей, что у первых уровень гистами-

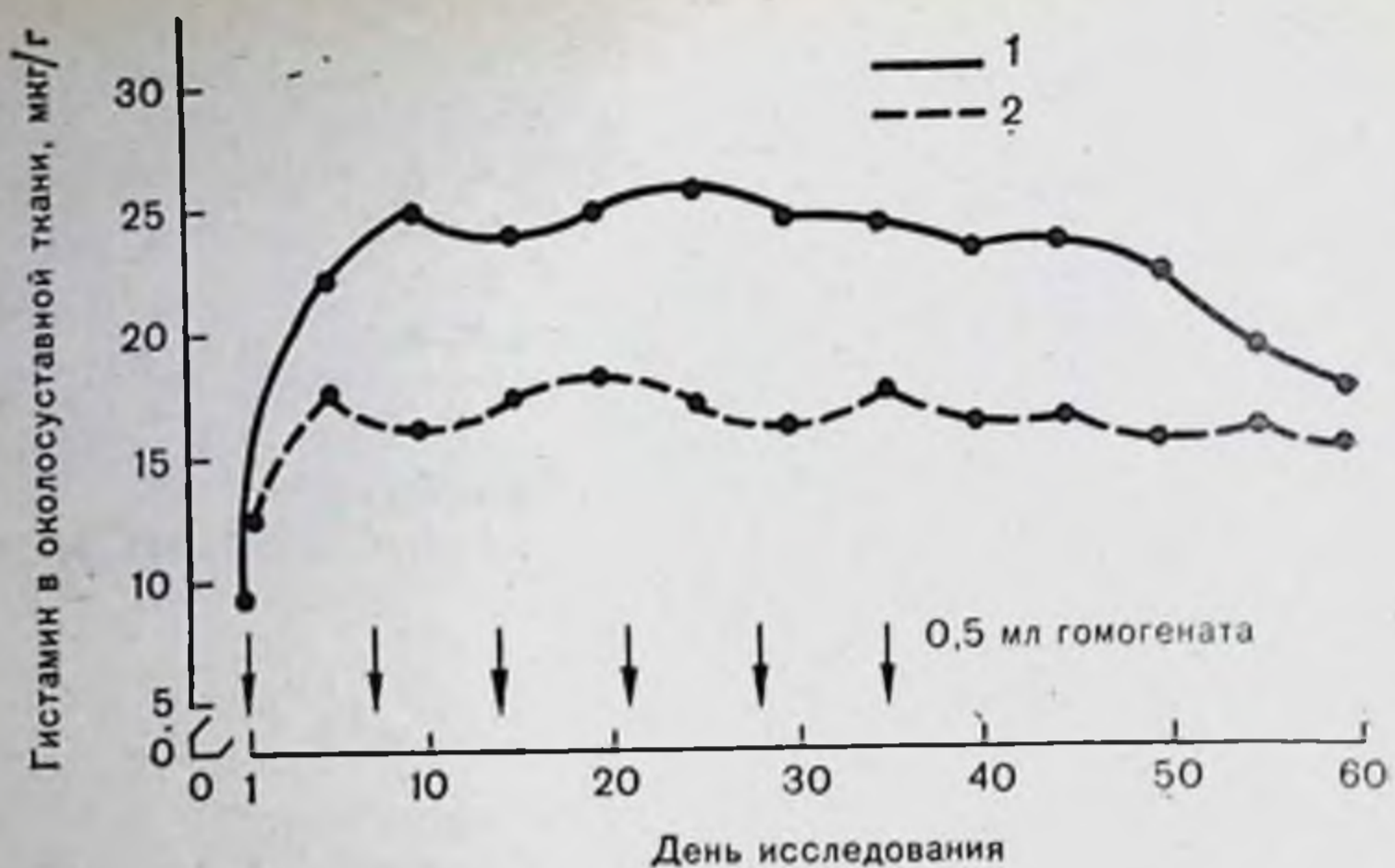


Рис. 22. Гистидиндекарбоксилазная активность при аутоаллергическом миокардите и артрите после неонатальной тимэктомии.

1 — контроль; 2 — тимэктомия.

на находится в статистически достоверных более низких границах, чем у вторых. В конце опыта (60-й день) уровень гистамина в исследованных тканях достигает исходного у экспериментальных крыс и остается несколько более высоким у контрольных.

Гистидиндекарбоксилазная активность в исследуемых тканях начинает возрастать уже после первой антигенной стимуляции, достигая максимума лишь после четвертого введения антигена. Повышение гистидиндекарбоксилазной активности значительно менее выражено в тканях крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде, с экспериментальным артритом и миокардитом. В сердце и в околоуставных тканях животных при тимэктомии, псевдотимэктомии и экспериментальном аутоаллергическом ревматизме не установлено статистически достоверных изменений активности гистаминазы.

Гистологические исследования показали, что аутоаллергические поражения миокарда развиваются у 68,42% контрольных животных (псевдотимэктомия) и лишь у 40% экспериментальных (тимэктомия) (рис. 23). Это позволяет предположить, что неонатальная тимэктомия «заглушает» аутоаллергический миокардит. Гистологические изменения в миокарде контрольных крыс (псевдотимэктомия) локализованы в кровеносных сосудах, фиброзном кольце клапанных отверстий и в периваскулярной соединительной ткани. Стенки кровеносных сосудов утолщены, окрашиваются гематоксилин-эозинем в бледно-розовый цвет. В сосудистой стенке не различаются ее отдельные слои. В периваскулярных пространствах обнаруживаются отек, разрыхление соединительной ткани и клеточная пролиферация. Окрашивание толуидиновым синим рН 5,3 указывает на слабо выраженную метакромазию. Используемые нами методы

выявления соединительной ткани (по Ван Гизону и Азану) свидетельствуют о нарушении аффинитета соединительной ткани к соответствующим красящим веществам. Вместо избирательно красного цвета при окраске по Ван Гизону соединительная ткань окрашивается в желто-бурый цвет, а при окраске по Азану — в синевато-фиолетовый. Это свидетельствует о деструктивных изменениях в соединительнотканых волокнах по типу мукоидной дистрофии. Клеточная пролиферация в периваскулярных пространствах имеет гранулематозный характер и выражается в разрастании лимфоцитов, гистиоцитов, мастоцитов и единичных плазматических клеток. Эти клеточные элементы располагаются биполярно или униполярно вокруг кровеносных сосудов в виде узелков, похожих на гранулему Ашоффа — Талалаева (рис. 24). Разрыхление, отечность и мезенхимальная пролиферация наблюдаются и в фиброзном кольце клапанных отверстий.

В группе крыс, которым тимэктомия была произведена в неонатальном периоде, также обнаружены повреждения миокарда, но они существенно отличаются от таковых у контрольных животных (как по числу пораженных животных, так и по тяжести патологического процесса). Воспалительная реакция имеет характер очагового интерстициального миокардита. Налицо очаговая пролиферация, состоящая из лимфоцитов и гистиоцитов, без тенденции образования гранулем (рис. 25) с их характерной периваскулярной локализацией, как это имеет место у контрольных (псевдотимэктомия крыс). Кроме того, эти клеточные пролиферации более скудные. Структурные изменения в перивазальных пространствах обнаруживаются у единичных животных, но не сопровождаются клеточной пролиферацией. Методы окрашивания соединительной ткани и гистохимическое исследование с толудиновым синим позволяют высказаться о мукоидном отеке в соединительной ткани.

Результаты этих опытов также подтверждают, что тимэктомия угнетает развитие аутоаллергического миокардита и артрита. Тканевой уровень гистамина и активность гистидиндекарбоксилазы в миокарде и околосуставной ткани значительно повышаются, что, вероятнее всего, свидетельствует об участии

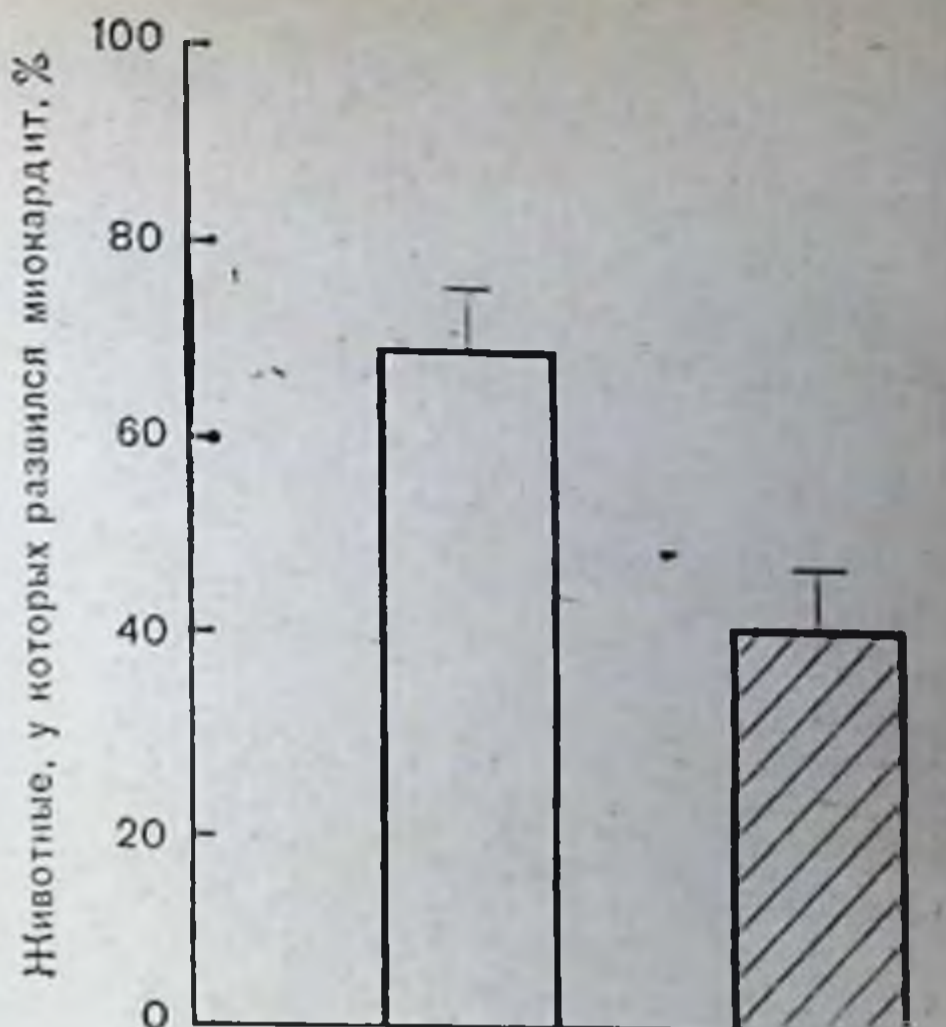


Рис. 23. Поражение миокарда с воспалительными изменениями при аутоаллергическом миокардите и артрите. Белый столбик — псевдотимэктомия, заштрихованный — тимэктомия.



Рис. 24. Клеточная инфильтрация в виде гранулемы при аутоаллергическом миокардите и артрите (животное не было подвергнуто тимэктомии).



Рис. 25. Околосуставная клеточная инфильтрация (не в виде гранулемы).

гистамина в патогенезе экспериментальной модели ревматизма. Эти данные коррелируют с результатами, полученными у животных со стрептококковым экспериментальным миокардитом и артритом, так как в обеих моделях уже при первичном введении антигена происходит повышение уровня гистамина в

тканях. Изменения по времени опыта имеют непостоянный характер. При стрептококковом миокардите и артрите установлены колебания (см. рис. 17) — каждое новое введение антигена вызывает колебание уровня гистамина, а при адьювант-артрите кривая имеет относительно постоянный характер (см. рис. 21). Эту разницу в характере изменений можно связать со свойствами антигена, особенно если учесть гетерогенный характер антигенных детерминантов в микробной клетке, с одной стороны, и возможность получения новых детерминантов при смешении двух антигенов — с другой. В одном из наших опытов антигеном являлась живая культура, а в другом — гомогенат из сердца, комбинированный (или не комбинированный) со стрептококковой культурой (живой или убитой). Даже при комбинации с живой культурой нельзя ожидать такого же эффекта, потому что микробные тела в смеси с тканевым гомогенатом не находятся в таких же условиях, что и в первой серии опытов. Основанием для подобного предположения являются и опыты, проведенные в связи с другими исследованиями [Кемилева З. и др., 1963, 1963б]; в этих опытах через 30 мин после разбавления стрептококковой культуры рост культуры очень скудный. Возможно, что определенное значение имеет и различный интервал между отдельными введениями антигена. В первой серии опытов интервал между отдельными введениями патогенного агента равен 14 дням — периоду, в который по классическим методам полноценно проявляется иммунная реакция и налицо возможность для относительного восстановления. На этой почве следующее введение стрептококковой культуры имеет характер вторичного иммунного стимула. Во второй серии опытов интервал между последующими введениями антигена составляет 7 дней и организм находится в совсем ином иммунологическом и общеклиническом состоянии; эта разница в интервалах неминуемо приводит к искажению результатов, отражающихся на характере кривой. Если учесть, что число сенсibilизированных (антигенореактивных) клеток увеличивается между 5-м и 10-м днем [J. Hay, 1979] после введения антигена, то представляется маловероятным, что различный временной интервал является единственной причиной. Возможно, что оказывает влияние и способ введения антигена — в первой серии опытов антиген вводили внутривенно, во второй — подкожно. Известно, что адьювант облегчает переход большого числа лимфоцитов из крови в образующиеся клеточные гранулемы [Hay J., 1979]. Если учесть, что это «сенсibilизированные» клетки, продуцирующие лимфокины, стимулирующие таким образом высвобождение гистамина [Dimonde D. C., 1979], то это обстоятельство можно связать с характером изменений уровня гистамина в ткани. Уместно добавить, что среди гистологических изменений при введении адьюванта доминируют сосудистые повреждения.

Общим в уровне гистамина в ткани в двух сериях опытов

является закономерное понижение его у животных, подвергнутых тимэктомии. И в первой и во второй серии опытов значительно меньше повышаются уровень гистамина и гистидиндекарбоксилазная активность крыс, которым тимэктомия была произведена в неонатальном периоде, как при аллергическом артрите и миокардите, так и при стрептококковом артрите и миокардите. Эти данные подкрепляются и результатами гистологического исследования. Неонатальная тимэктомия угнетает морфологические признаки аутоаллергического миокардита у крыс; у контрольных животных он развивается аналогично миокардиту, вызванному живой стрептококковой культурой.

Дополнительные исследования участия живой стрептококковой культуры были проведены на крысах линии Вистар; животные были разделены на две группы: экспериментальную (тимэктомия в неонатальном периоде) и контрольную (псевдо-тимэктомия). Экспериментальный миокардит и артрит вызывался шестикратным введением 0,5 мл гомогената из кроличьего сердца по методу Н. S. Kaplan (1962) в комбинации с 0,2 мл 1 млрд. суспензии β -гемолитического стрептококка группы А. Тканевой уровень гистамина и активность гистидиндекарбоксилазы и гистаминазы были прослежены у этих животных в динамике, т. е. в течение 12 ч после каждого введения гомогената в сочетании со стрептококковой культурой. Полученные нами результаты (рис. 26) показывают, что после сенсibilизации крыс наблюдается повышение уровня гистамина как в сердце, так и в околосуставной ткани у обеих групп животных с экспериментальным артритом и миокардитом. У животных, подвергнутых тимэктомии, это повышение значительно меньше по сравнению с контрольными.

Аналогично гистамину в исследованных тканях повышается и гистидиндекарбоксилазная активность (рис. 27). Это повышение также менее выражено при неонатальной тимэктомии. Гистидиндекарбоксилазная активность была прослежена в динамике до 60-го дня как в сердце, так и в околосуставной соединительной ткани. К концу исследования отмечается тенденция возвращения к исходным значениям.

Гистаминазная активность не показывает статистически достоверных изменений как в сердце, так и в суставах экспериментальных и контрольных животных. Установленное увеличение гистамина и гистидиндекарбоксилазной активности при этой модели экспериментального миокардита и артрита свидетельствует скорее об участии гистамина в патогенезе этого патологического процесса. Ассоциированное увеличение уровня гистамина и гистидиндекарбоксилазной активности в исследованных тканях при экспериментальном миокардите и артрите говорит о том, что повышенный уровень гистамина является преимущественно результатом усиленного синтеза. При неонатальной тимэктомии у крыс установлено значительно меньшее увеличение уровня гистамина и гистидиндекарбоксилазной ак-



Рис. 26. Уровень гистамина в миокарде у животных после введения гомогената из миокарда в сочетании со стрептококками.
1 — контроль; 2 — тимэктомия.

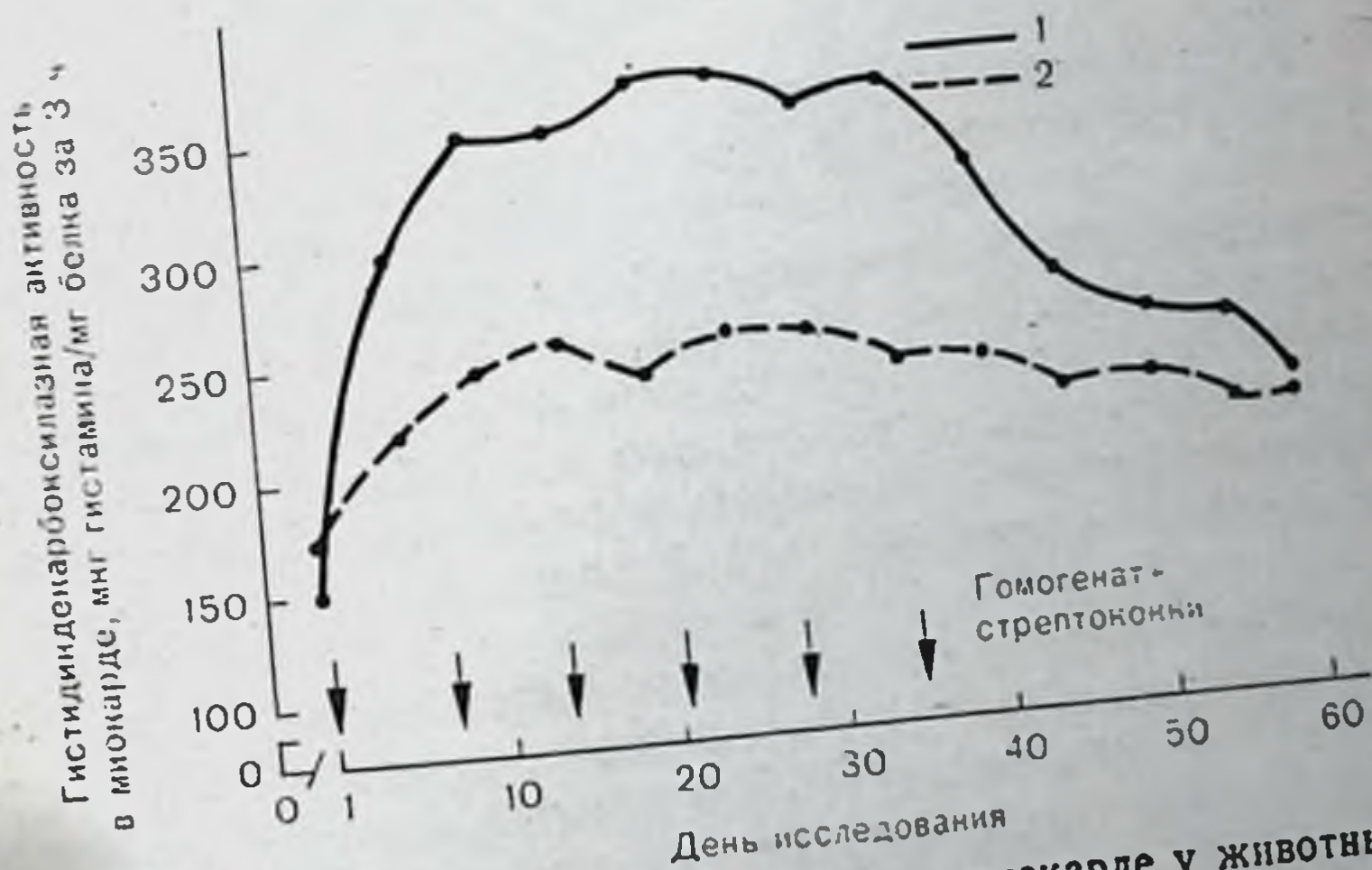


Рис. 27. Гистидиндекарбоксилазная активность в миокарде у животных после введения гомогената из миокарда в сочетании со стрептококком.
1 — контроль; 2 — тимэктомия.

тивности в исследуемых тканях. Это можно объяснить, с одной стороны, возникшей деплецией, а с другой — уменьшенной возможностью животных продуцировать антитела и осуществлять реакцию антиген — антитело. Следовательно, тканевой уровень гистамина и активность гистидиндекарбоксилазы отражают наступившую аллергическую перестройку организма в результате экспериментально вызванного ревматического процесса путем введения живой культуры β -гемолитического стрептококка. Из результатов, полученных у животных с эксперименталь-

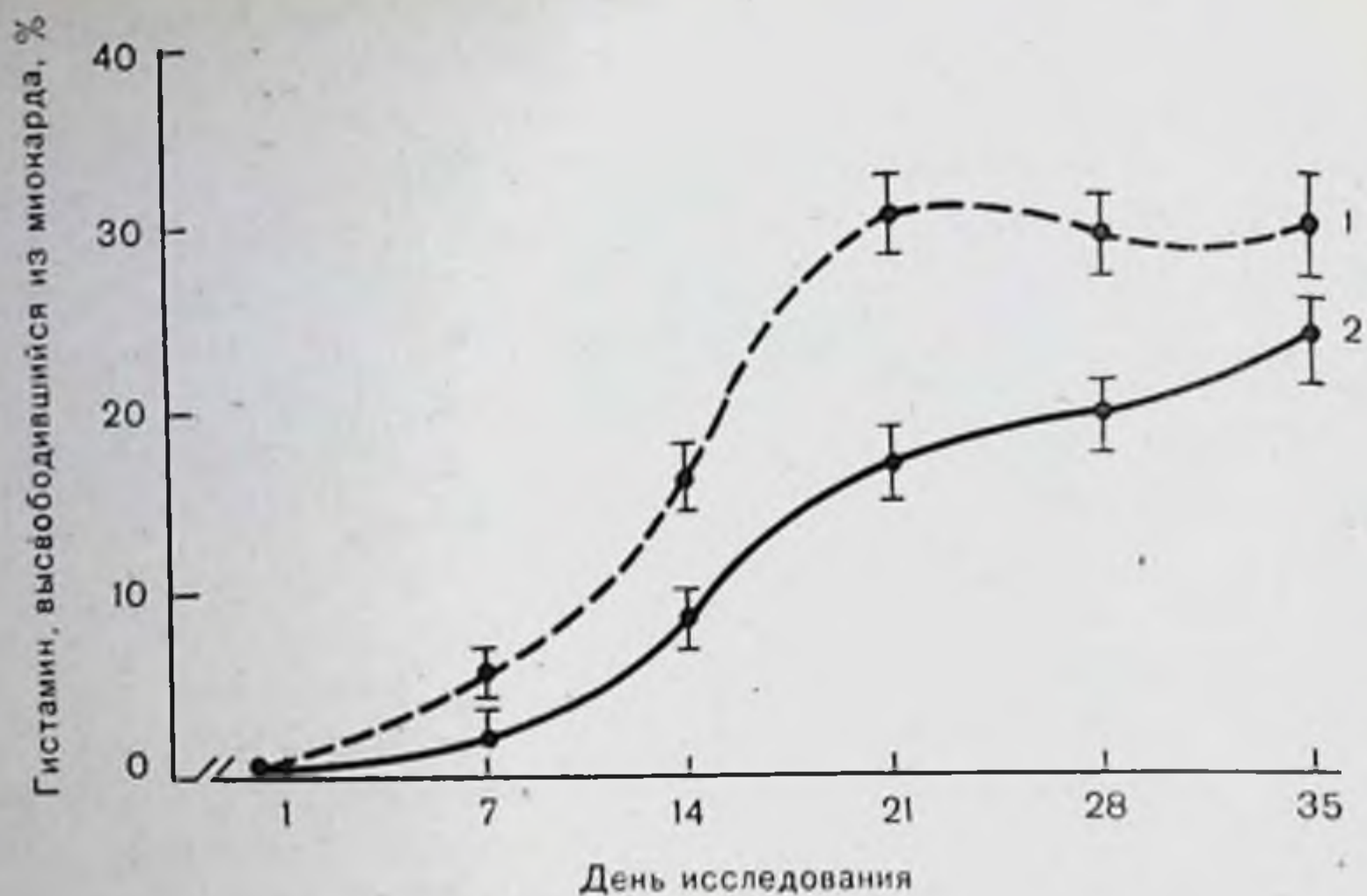


Рис. 28. Высвобождение гистамина, индуцированного из миокарда крыс с экспериментальным миокардитом и артритом, вызванными гомологичным гомогенатом и убитыми стрептококками.

1 — контроль; 2 — тимэктомия.

ным миокардитом, вызванным трех- или четырехкратным введением живой стрептококковой культуры, видно, что изменения однозначны, следовательно, при обоих процессах содержание гистамина в тканях увеличивается, причем это увеличение значительно меньше у экспериментальных животных, чем у контрольных. Отсюда следует вывод, что при введении комбинации гетерологичного гомогената из кроличьего сердца и живой стрептококковой культуры возникают аналогичные изменения, что и при введении одной только стрептококковой культуры.

Чтобы проследить за участием стрептококков и установить, до какой степени живой стрептококк представляет антиген с более высокой активностью, чем убитый, проведены исследования с крысами, разделенными на две группы — подвергнутые неонатальной тимэктомией и псевдотимэктомией; было прослежено освобождение гистамина *in vitro*. В качестве либератора гистамина были использованы вещества 48/80 и специфический антиген, состоящий из гомогената кроличьего сердца и умерщвленных бета-гемолитических стрептококков.

В ходе предварительных исследований было установлено, что инкубация тканевых срезов сердца, околосуставной соединительной ткани и мышц интактных крыс с использованным антигеном не приводит к высвобождению гистамина. Антигенная стимуляция крыс в ходе экспериментального миокардита и артрита усиливает гистаминосвобождающий эффект антигена, использованного *in vitro*. Антигениндуцированное освобождение гистамина как из сердца, так и из околосуставной соеди-

нительной ткани проявляется уже после второго введения гомогената и стрептококков (рис. 28). Для кривой характерно, что высвобождение гистамина начинает постепенно увеличиваться, достигая максимума лишь после четвертой антигенной стимуляции, после чего отмечается тенденция к стабилизации независимо от продолжения сенсибилизации. Полученные данные показывают, что убитая культура гемолитического стрептококка обладает более слабым эффектом по сравнению с живой культурой и развитие изменений в реактивности организма сравнительно более постепенное и более медленное, тогда как при наличии живых стрептококков эти изменения проявляются уже после первого и второго введения антигенного раздражителя.

Установленное *in vitro* высвобождение гистамина из тканей сенсибилизированных животных в присутствии специфического антигена согласуется с рядом данных о высвобождении *in vitro* гистамина как из изолированных мастоцитов [Osler A. et al., 1968], так и из изолированных тканей [Halpern B. et al., 1964; Ishizaka T. et al., 1972] на фоне специфической сенсибилизации организма.

Значительно более выраженное высвобождение гистамина из сердца по сравнению с таковым из околосоуставной соединительной ткани можно объяснить специфичностью антигена, с одной стороны, и установленным более частым вовлечением сердца в патологический процесс при экспериментальном артрите и миокардите — с другой [Tzekov T., Uzupova A., 1971]. Изменения в антигениндуцированном высвобождении гистамина у этих крыс аналогично изменениям у контрольных (псевдо-тимэктомия с экспериментальным артритом и миокардитом), но значительно менее выражены.

Данные о высвобождении *in vitro* гистамина из сердца и околосоуставной соединительной ткани у крыс с экспериментальным артритом и миокардитом, индуцированным специфическим мастоцитным либератором гистамина 48/80, коренным образом отличаются от данных, полученных при антигенной индукции (рис. 29). Полимерный амин 48/80 в отличие от антигена высвобождает гистамин из тканей как контрольных, интактных животных, так и крыс с экспериментальным артритом и миокардитом. Этот факт показывает, что сенсибилизация животных не является необходимым условием для реализации оптимального высвобождения гистамина веществом 48/80. Многократная антигенная стимуляция крыс гетерологичным гомогенатом кроличьего сердца и стрептококками не приводит к статистически значимому высвобождению гистамина *in vitro* в присутствии 48/80. Значительно более выраженное высвобождение гистамина из околосоуставной соединительной ткани по сравнению с таковым из сердца, возможно, обусловлено специфическим распределением мастоцитов в этих тканях [Ratton W. D., 1958].

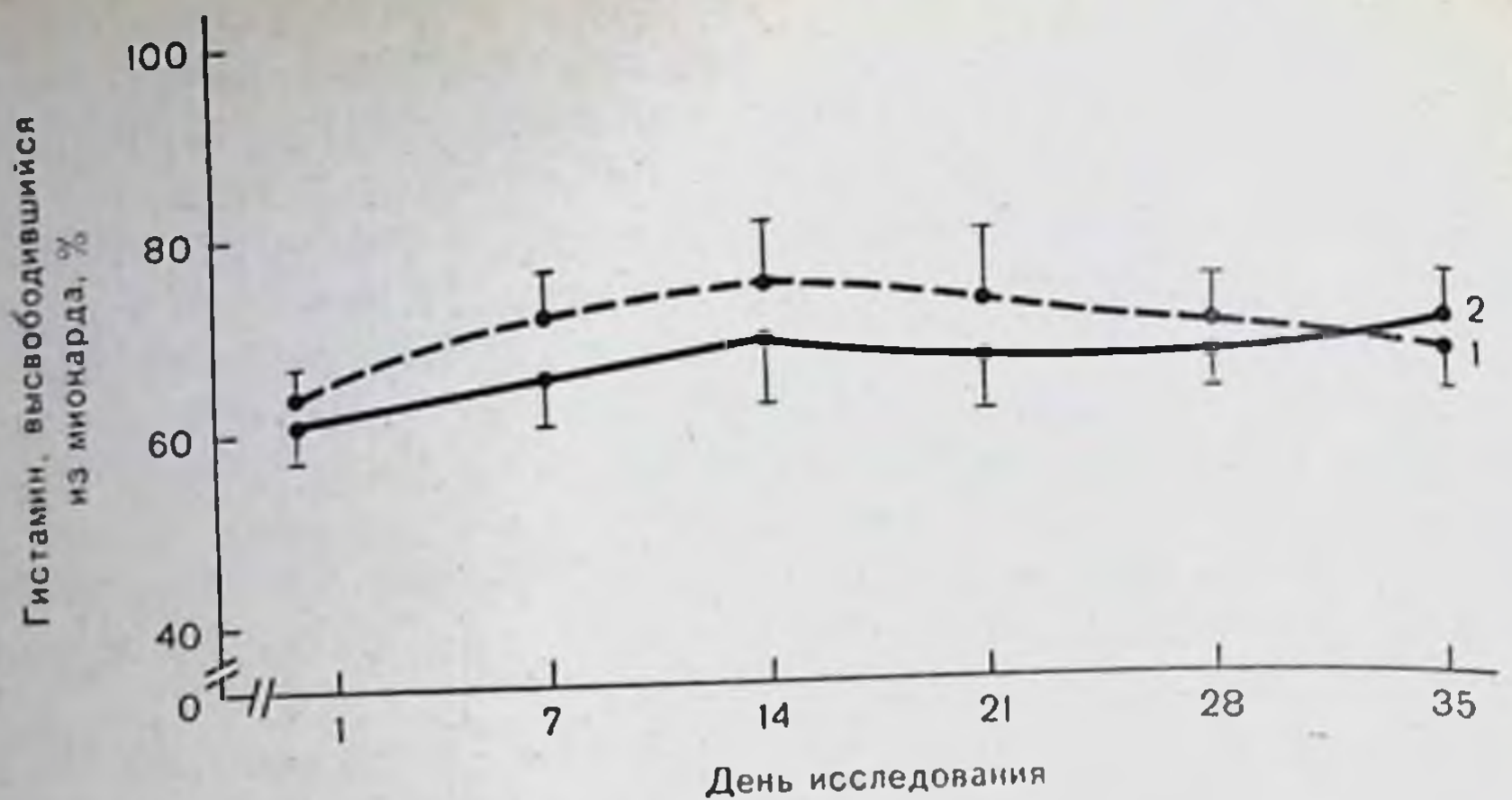


Рис. 29. Высвобождение гистамина из миокарда крыс с экспериментальным миокардитом (вызванным гомологичным гомогенатом и убитыми стрептококками), индуцированного специфическим гистамин-либератором 48/80.
1 — контроль; 2 — тимэктомия.

Это исследование позволяет выяснить механизмы высвобождения гистамина при аллергических реакциях вообще и при экспериментальном артрите и миокардите в частности и помогает искать ответ на основной вопрос о происхождении высвобождения гистамина. Этот биогенный моноамин содержится в двух основных тканевых депо — мастоцитном, из которого он высвобождается под влиянием 48/80, и немастоцитном чувствительном к резерпину и некоторым алкалоидам [Желязков Д., Узунов П., 1967]. D. C. Dimonde и соотр. (1979) установили, что лимфокины высвобождают гистамин из кожных срезов морской свинки, но не из перитонеальных мастоцитов крысы. Либератор 48/80 высвобождает гистамин из перитонеальных мастоцитов крысы, но не из кожных срезов морской свинки. Эти данные позволили авторам предположить, что в высвобождении гистамина участвуют и другие механизмы и что гистамин имеет отношение к замедленному типу сверхчувствительности. Высвобождение гистамина антигенами и веществом 48/80 (известным как «специфический» либератор гистамина) осуществляется посредством экзоцитоза гистаминсодержащих гранул, без лизиса клеточной мембраны [Johnson A., Mogan M., 1970]. С другой стороны, то обстоятельство, что этот процесс угнетается температурными изменениями и метаболитными ингибиторами [Mota I., Ishii I., 1960; Uvnäs B., Thon I., 1961], позволяет предположить, что высвобождение гистамина антигеном и 48/80 имеет общую характеристику и что речь, по всей вероятности, идет об одном и том же гистаминовом депо. Полученные данные свидетельствуют о том, что как количество, так и характер высвобождения гистамина, индуцированного антигеном и 48/80, коренным образом отличаются. Результаты этих

исследований можно приобщить к имеющимся уже сведениям о разнице в высвобождении гистамина, индуцированном антигеном и 48/80. Так, например, восстановление температуры охлажденных мастоцитов лишает специфический антиген либерирующей активности, но не приводит к изменению высвобождения гистамина в присутствии 48/80. Индуцированное антигеном и 48/80 высвобождение гистамина ингибируется и некоторыми β -адренергическими блокаторами [Johnson A., Mogan M., 1970].

Данные настоящего исследования показывают, что высокоактивный биогенный моноамин — гистамин участвует в патогенезе экспериментального артрита и миокардита. Неонатальная тимэктомия, которая приводит к иммунологической гипореактивности и предотвращает развитие экспериментального миокардита и артрита, в значительной степени влияет на специфическое антигениндуцированное высвобождение гистамина.

В соответствии с предыдущими исследованиями эти результаты показывают, что экспериментальный миокардит и артрит, вызванные двумя различными способами, мало чем отличаются друг от друга независимо от того, что у животных подвергнутых тимэктомии, указанные явления менее выражены и соответственно уровень высвободившегося гистамина в тканях более низкий. Эта тенденция проявляется и в опытах с высвобождением гистамина при помощи 48/80, несмотря на то, что сопоставленные результаты в пределах статистической ошибки.

Установленное повышение тканевого уровня гистамина в сердце и околосуставной ткани при экспериментальном стрептококковом миокардите и артрите в пользу того, что патологический аллергический процесс протекает преимущественно по замедленному типу. Кратковременное понижение тканевого уровня гистамина после второго и последующих введений β -гемолитического стрептококка относительное — оно существует на фоне стойко выраженного увеличения содержания гистамина в исследованных тканях.

ВЛИЯНИЕ ТИМЭКТОМИИ У ВЗРОСЛЫХ ЖИВОТНЫХ НА МОДЕЛЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МИОКАРДИТА И АРТРИТА

Поскольку вопросы о роли вилочковой железы взрослых животных в течении иммуноаллергических процессов были спорными, мы провели серию опытов с целью проследить, до какой степени тимэктомия может оказать воздействие на течение экспериментального миокардита и артрита у взрослых животных. Мы руководствовались тем, что иммунокомпетентный лимфоцит T_2 является долгоживущей клеткой [Burnet F. M., 1971]. При тимэктомии у взрослых животных благодаря сохранению этих иммунокомпетентных лимфоцитов в организме можно даже и после тимэктомии получать иммунные реакции до тех пор, пока эти клетки еще живы. Мы предполагали, что эти клетки будут постепенно подвергаться деструкции и что насту-

пит момент, когда их уменьшение приведет к понижению иммунной реактивности животных. Чтобы доказать правильность этой гипотезы, были проведены исследования у взрослых крыс, подвергнутых тимэктомии в 3-месячном возрасте, у которых вызывали стрептококковый экспериментальный миокардит и артрит через 15, 48 и 120 дней после тимэктомии. В настоящее время уже нет сомнения в том, что вилочковая железа оказывает влияние на иммунную активность организма на протяжении всей его жизни, но в 1967 г., когда ставились опыты, этот вопрос еще не был полностью выяснен и все еще существовало мнение, что у взрослых животных тимэктомия не оказывает никакого эффекта и, следовательно, вилочковая железа перестает быть первичным иммунным регулятором у взрослых индивидов.

Модель экспериментального миокардита и артрита, вызванных на 15-й день после тимэктомии у взрослых животных

Экспериментальный миокардит и артрит проявляются клинически общим недомоганием животных, понижением двигательной активности и видимыми признаками воспаления (отечность, покраснение) суставов. Признаки возникают главным образом после второго введения стрептококковой культуры как у подвергнутых тимэктомии, так и у интактных животных. Характер видимых суставных изменений в обеих группах животных один и тот же. Создается впечатление, что при тимэктомии процент поражения и степень тяжести развившегося артрита более низкие. У этих животных преобладают легкие формы артрита, встречающиеся в 45,6%. Средняя степень тяжести наблюдается в 28,1%, а тяжелая — в 26%. В то же время у интактных животных степень поражения суставов имеет обратный характер. Наиболее низкий процент легких форм — 16,0; частота поражений средней тяжести более высокая (37,5%); наиболее высокий процент тяжелых форм — 46,4.

Гистологические исследования показывают изменения, аналогичные таковым при неонатальной тимэктомии. Разница в гистологической картине миокарда у оперированных и интактных животных состоит в том, что при тимэктомии морфологическая картина характеризуется хорошо выраженным интерстициальным отеком, придавая картине характер диффузного неспецифического миокардита с сравнительно небольшими скоплениями клеточных инфильтратов (рис. 30).

Уровень гистамина в миокарде не показывает существенной разницы между двумя группами животных. Для обеих групп характерно, что после первого введения стрептококковой культуры отмечается резкое повышение уровня высвободившегося гистамина в миокарде, а после второго — резкое понижение его. Повышение уровня гистамина после третьего введения не-

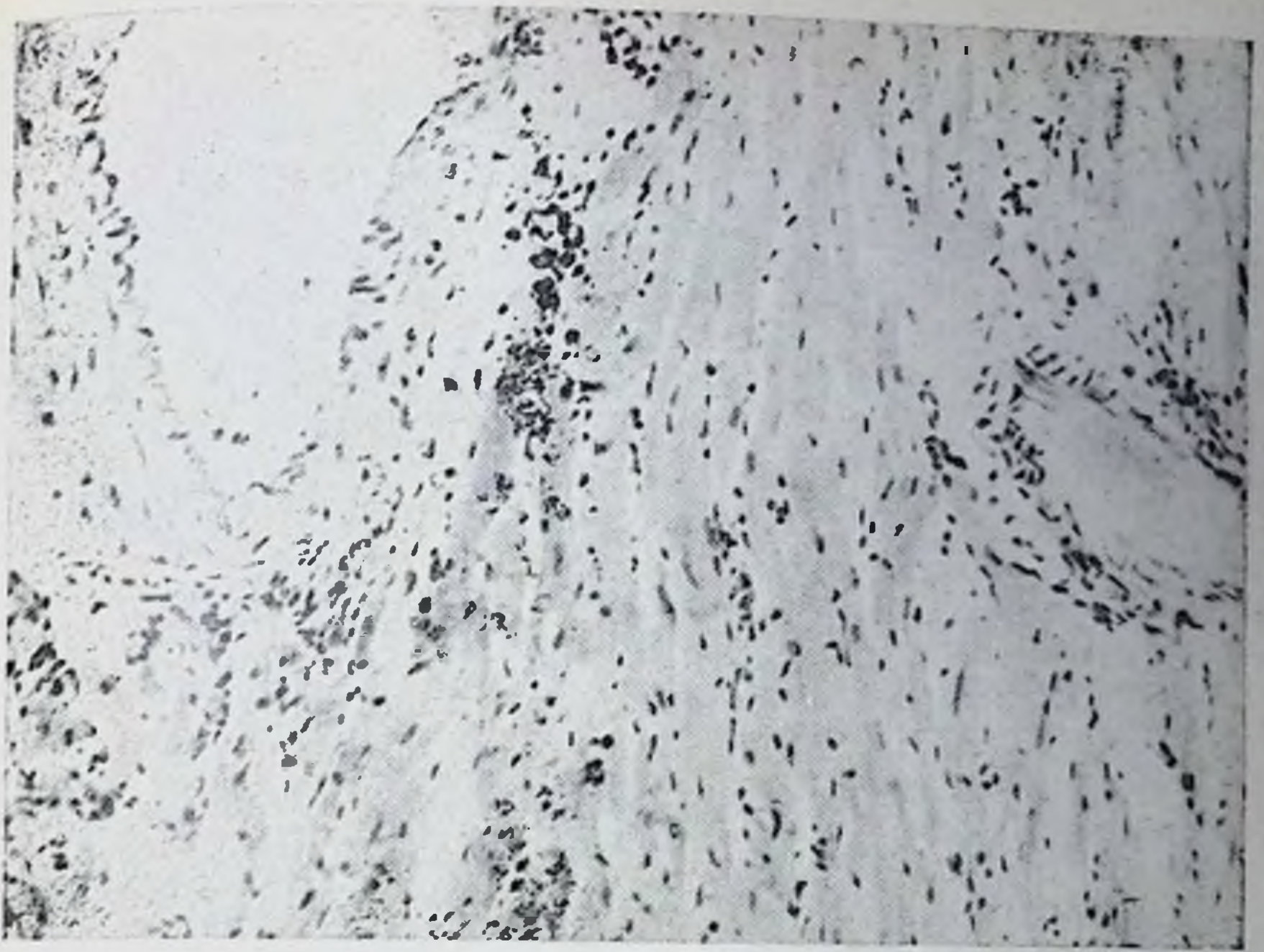


Рис. 30. Интерстициальный миокардит (окраска гематоксилин-эозином, ув. 10×20).

значительное. После этого кривые одинаковые и лишь на 3-й неделе отмечается разница — уровень гистамина в миокарде при тимэктомии становится более низким, чем у интактных животных. Эти результаты можно связать с сократившимися возможностями организма прореагировать иммунным ответом на антигенное раздражение и после естественного отмирания части иммунокомпетентных клеток. Создается впечатление, что полученная кривая существенно отличается от кривой уровня гистамина при неонатальной тимэктомии, несмотря на то, что возраст, в котором вызван процесс, приблизительно один и тот же. Эти изменения кривой могут быть связаны с различными интервалами введения стрептококковой культуры, которую животным, подвергнутому тимэктомии в неонатальном возрасте, вводили с интервалом в 2 нед, а взрослым — с интервалом в 1 нед.

Отсутствие разницы в уровне гистамина между взрослыми подвергнутому тимэктомии животными и интактными после воспроизведения экспериментального миокардита и артрита можно связать с наличием у первых лимфоидных клеток (на 15-й день после тимэктомии), позволяющих осуществить реактивность организма таким образом, как это происходит у интактных животных. Тканевой уровень гистамина в околосуставной ткани имеет аналогичный характер. Разница в уровне

появляется лишь через 3 нед после начала процесса — на 5-й неделе после тимэктоми. Можно допустить, что эта разница связана с уменьшением числа иммунокомпетентных клеток.

Активность гистаминообразующего фермента гистидиндекарбоксилазы в миокарде и суставах животных, подвергнутых тимэктоми, с экспериментальным стрептококковым миокардитом и артритом более высокая по сравнению с интактными животными с этим же процессом. Лишь при последнем исследовании выявляется более низкая активность гистидиндекарбоксилазы у экспериментальных крыс. У контрольных животных результаты статистически достоверны после первого и второго исследования. Повышенная гистидиндекарбоксилазная активность в сердце и суставах имеет аналогичный характер. Существует некоторая корреляция между повышением гистидиндекарбоксилазной активностью и уровнем гистамина у двух групп животных.

Разницу в полученных данных в отношении как гистамина, так и гистидиндекарбоксилазной активности можно связать с наличием элементов диффузного неспецифического процесса в миокарде животных с удаленной вилочковой железой, у которых, возможно, преобладает характер банальной инфекции без соответствующего повышения уровня гистамина как медиатора воспаления.

Гистаминазная активность в околосуставной соединительной ткани после первого введения стрептококковой культуры показывает значительно более высокие значения у экспериментальных животных, чем у контрольных. В период после острой стадии активность у первых значительно более низкая, несмотря на один и тот же характер активности.

На основании полученных данных установлено, что система гистидиндекарбоксилаза — гистамин — гистаминаза в исследованных тканях претерпевает изменения под влиянием вызванного процесса. Разницу и колебания значений у животных двух групп можно считать отражением функциональных и морфологических изменений, вызванных, с одной стороны, тимэктомией, а с другой — введением β -гемолитического стрептококка. У экспериментальных животных эти изменения имеют непостоянный характер, что может быть обусловлено угнетением иммунных механизмов после тимэктоми, и в то же время сохранением иммунокомпетентных клеток, получавших свою иммунную информацию до удаления вилочковой железы.

Электрокардиографические изменения были расценены как легкие (изменения зубца R , понижение или повышение зубца T) и как более тяжелые (нарушение желудочковой проводимости и понижение зубцов P и R). На основании полученных результатов создается впечатление, что процент электрокардиографических изменений у животных, подвергнутых тимэктоми, более низкий, чем у интактных. Такой вывод основывается на факте, что у большого процента животных с удален-

ной вилочковой железой не возникает электрокардиографических изменений после третьего введения стрептококковой культуры, а также на том наблюдении, что при наличии электрокардиографических изменений у экспериментальных животных преобладают легкие изменения, тогда как тяжелые изменения наблюдаются сравнительно редко. У контрольных животных с экспериментальным миокардитом и артритом это соотношение обратное [Великов К., 1971; Василев И., Великов К., 1971]. Эти результаты, сопоставленные с клиническим наблюдением и морфологическим исследованием, коррелируют с общим развитием процесса.

Электрофоретическое исследование показало, что изменения однозначны как у подвергнутых тимэктомии, так и у интактных животных с экспериментальным миокардитом и артритом [Великов К., 1971]. Для обеих групп животных характерно уменьшение количества альбуминов в сыворотке крови и увеличение количества γ -глобулинов. Изменения однозначны, однако во всех случаях, хотя они статистически и недостоверны, они менее выражены у экспериментальных животных. Диспротеинемия, выражающаяся в уменьшении альбуминов и увеличении глобулинов, у животных с экспериментальным миокардитом и артритом была выявлена и другими авторами [Милянов С., 1964; Жерев С., 1964]. Для диспротеинемии у подвергнутых тимэктомии животных характерно то, что α - и β -глобулиновые фракции имеют более высокие значения, чем у контрольных, а значения γ -глобулинов более низкие. Эти изменения в продукции глобулиновых фракций можно связать с тимэктомией. Несмотря на то что в ранних периодах изменения значительно менее выражены, по всей вероятности, еще в самом начале возникает угнетение продукции антител, выражающееся в уменьшении уровня γ -глобулинов. Аналогичный характер имеют и изменения, установленные в исследованиях антистрептолизиновой реакции [Великов, 1971]. Пока эта реакция как иммунобиологическая проба используется в диагностике ревматизма, несмотря на то, что по мнению В. Цончева (1962), ее дифференциально-диагностическая ценность невелика, так как высокие значения антистрептолизинового титра имеются и при стрептококковых заболеваниях (ангина, скарлатина, гломерулонефрит, *erysipelas* и др.).

Исследования антистрептолизинового титра у животных со стрептококковым миокардитом и артритом обеих групп указывают на значительно более выраженное повышение антистрептолизинового титра у животных с удаленной вилочковой железой. Характерно, что антистрептолизинный титр продолжает возрастать не только в активной стадии процесса, но и в более поздние и отдаленные сроки после его возникновения. Более низкие значения антистрептолизинового титра у подвергнутых тимэктомии животных можно связать с удалением вилочковой железы. Несмотря на сохранившиеся иммунокомпетентные

клетки, по всей вероятности, уменьшившееся их число не допускает полноценного проявления продукции антител.

Результаты этих экспериментов показывают, что тимэктомия, произведенная взрослым животным, без каких-либо дополнительных воздействий вызывает изменения некоторых функций организма уже в первые 2 нед после операции. Эти результаты трудно сопоставить с данными F. Miller (1965), J. Miller, L. Ducog (1964), изучавших реактивность у взрослых животных после тимэктомии; в их исследованиях тимэктомия сочеталась с рентгеновским облучением (предполагается, что оно блокирует или угнетает функцию иммунокомпетентных клеток). Выдвинутая J. Miller гипотеза, согласно которой только неонатальная тимэктомия или тимэктомия, произведенная взрослым животным, комбинированная с рентгеновским облучением, может привести к угнетению иммунной реактивности, в последующем была скорректирована. Davis (1974, неопубликованные данные) установил угнетение обоих типов иммунной реактивности (клеточный и гуморальной) уже в первые 24 ч после тимэктомии, произведенной взрослым животным. D. A. Gruenewald и L. N. Ruben (1979) отмечали у взрослых тимэктомированных хепорус *laevis* уменьшение числа антигенсвязывающих клеток селезенки при антигаптенном ответе. P. Deschaux (1980) находит, что у взрослых мышей с удаленной вилочковой железой клеточно-зависимый иммунный ответ уменьшается в 5—6 раз по сравнению с таковым у контрольных животных. Эти данные показывают, что после тимэктомии, произведенной взрослым животным, регулярный иммунный ответ становится неустойчивым.

Существенным показателем угнетения иммунной реактивности в описанных опытах является и понижение O-антистрептолизинного титра у животных, подвергнутых тимэктомии. Эти данные коррелируют с приведенными выше. Об угнетении иммунной реактивности свидетельствуют и установленные К. Великовым (1971) изменения числа периферических лимфоцитов и угнетение периферических лимфоидных образований у этих животных. В то же время К. Великов установил и относительные колебания в отношении лимфоидной деплеции. По всей вероятности, эти колебания служат проявлением неустоявшихся регуляторных возможностей организма под влиянием тимэктомии и последовавшего за ней нарушения иммуноклеточного гомеостаза.

На фоне тимэктомии реакция организма против β -гемолитического стрептококка, вводимого 3 раза с интервалом в 1 нед, значительно возрастает по некоторым показателям по сравнению с данными в контрольной группе животных. Более легкое течение процесса у экспериментальных животных проявляется тем, что в этой группе отмечается меньшее число животных с артритическими воспалительными изменениями и преобладают легкие и среднетяжелые формы поражения. Морфологические

изменения со стороны сердца и околосуставной ткани также свидетельствуют о более легком поражении этих органов. Установленная в ходе опытов тенденция к развитию признаков, характеризующих септический процесс, может быть связана с пониженной реактивностью как последствием тимэктомии и подверженностью экспериментальных животных к банальной инфекции. Не исключено, что эта тенденция находится в связи с интервалом введения стрептококковой культуры. Независимо от того, что в 7-дневный интервал после введения одного антигена возникают ответные реакции, как антиген может действовать и возбудитель банального воспаления.

Полученные результаты определения уровня сиаловой кислоты и дифениламиновой реакции как показателей наличия ревматического процесса и повреждения соединительной ткани также говорят об угнетении реакции против возбудителя инфекции у животных, подвергнутых тимэктомии. Изменения в системе гистидиндекарбоксилаза — гистамин — гистаминаза не однозначные и не стойкие: они проявляются в колебаниях при данной постановке опытов. Если учесть, что гистамин является медиатором гуморального типа сверхчувствительности и при банальном воспалительном процессе, то можно считать, что полученные результаты коррелируют с общеизвестными механизмами течения иммунных реакций.

В заключение следует отметить, что полученные результаты внесли ясность в некоторые вопросы об изменениях реактивности организма под влиянием тимэктомии, произведенной взрослым животным, и, в частности, экспериментального стрептококкового миокардита и артрита. Можно считать, что проведенные нами опыты пролили дополнительный свет на недостаточно изученный пока вопрос о регулирующей роли вилочковой железы у взрослых особей при наличии процессов инфекционно-аллергического характера. Полученные данные могут послужить основой для понимания сущности и течения ряда патологических процессов у людей, функция вилочковой железы которых понижена вследствие естественной инволюции.

Экспериментальный миокардит и артрит у взрослых животных через 48 и 120 дней после тимэктомии

В других наших опытах с крысами, подвергнутыми тимэктомии в 3-месячном возрасте, мы проследили за течением экспериментального миокардита и артрита, вызванных через 48 и 120 дней после тимэктомии. Видимые изменения суставов, определяемые R. Houssey и A. Cardesa (1960) как легкие, средней тяжести и тяжелые, наблюдались у двух групп животных. У всех животных, подвергнутых тимэктомии, отмечена тенденция к уменьшению остроты суставных изменений. У неоперированных (контрольных) животных преобладают тяжелые фор-

мы поражения суставов. Характер кривых степени суставных изменений у экспериментальных животных с миокардитом и артритом, вызванными на 48-й и 120-й дни после тимэктомии, показывает резкое уменьшение частоты среднетяжелых форм артрита, отсутствие тяжелых форм и отчетливое преобладание легких форм. Эти данные, сопоставленные с результатами, полученными у животных с удаленной вилочковой железой, у которых патологический процесс был вызван через 15 дней после тимэктомии, подтверждают правильность рабочей гипотезы исследования. У этих животных также преобладают легкие формы, но встречаются и формы средней тяжести и тяжелые, несмотря на то, что по сравнению с контрольными животными значения существенно более низкие. Эти результаты дают основание согласиться с гипотезой, согласно которой с удлинением периода после тимэктомии реактивность у животных понижается и соответственно вызванный патологический процесс протекает более легко. Возможно, это связано с уменьшением числа иммунокомпетентных клеток в организме. В период после тимэктомии сохранность иммунокомпетентных клеток позволяет осуществление (хотя и в более слабой степени) артритной реакции. У экспериментальных животных с артритом, вызванным в более поздние периоды, вследствие более значительного уменьшения числа иммунокомпетентных клеток в результате их естественной гибели понижалась реактивность организма.

Морфологические исследования сердечной ткани левого и правого предсердий и желудочков, суставной сумки и мягких околосуставных тканей коленного и голеностопного суставов соответствуют клиническим наблюдениям¹. У контрольных животных уже в процессе сенсибилизации после первого введения β -гемолитического стрептококка в миокарде устанавливаются морфологические изменения, как и в других опытах (отек основного вещества и набухание коллагеновых волокон соединительной ткани на фоне лимфоцито-плазмоцитарной инфильтрации в строме). После второго и третьего введений стрептококковой культуры как ответ на альтеративные изменения в тканях развивается клеточно-пролиферативная реакция в виде очагов в интерстиции миокарда и эндокарда; эти очаги состоят главным образом из лимфоцитов, гистиоцитов и плазмоцитов, а в отдельных случаях и из гигантских клеток. Об аналогичных результатах гистоморфологических исследований у животных с этим же процессом сообщали и другие авторы [Кипров Д., 1953; Берчев К., 1964; Кемилева З. и др., 1965]. Таким образом, в экспериментальной модели ревматического процесса в тканях животных наряду с клеточной реакцией и дезорганиза-

¹ Морфологические и гистохимические исследования проведены проф. К. Берчевым (кафедра патологической анатомии Медико-биологического института — МБИ), за что мы приносим ему благодарность.

цией соединительной ткани наблюдаются также экссудативно-пролиферативные неспецифические тканевые реакции. В развитии процесса может принять участие ряд факторов: непосредственное воздействие стрептококков и их токсинов, сенсибилизация организма, изменения иммунной реактивности, изменения сосудов, появление аутоиммунных механизмов [Ахназарова В. А., 1971]. Эти факторы могут действовать одновременно или в различной последовательности и сочетании, обуславливая разнообразный характер развивающихся изменений в миокарде и других тканях.

Выражением более легкого течения экспериментального артрита и миокардита можно считать также гистоморфологические и гистохимические находки у животных, подвергнутых тимэктомии. После первого введения стрептококковой культуры в обеих группах (у животных с экспериментальным миокардитом и артритом, вызванным на 48-й и 120-й день после тимэктомии) не установлено существенных изменений в миокарде, синовиальных оболочках и околосуставных тканях. Появление слабо выраженного отека в сердечных клапанах и вокруг артериол после второго и третьего введений стрептококковой культуры также указывает на сравнительно более легкое поражение миокарда и околосуставных тканей у этих животных, чем у неоперированных животных с этим же патологическим процессом. У животных, у которых процесс был вызван на 120-й день после тимэктомии, трехкратное введение стрептококковой культуры вызвало слабо выраженную воспалительно-клеточную экссудацию в миокарде, отек под эндокардом, при этом не было установлено реакции метахромазии. Приведенные данные говорят о более легком течении экспериментального ревматического процесса в этой подгруппе животных и в то же время свидетельствуют о том, что изменение реактивности организма приводит к созданию условий для возникновения банальной воспалительной реакции [Шабалова Н. Н., 1972].

У животных, которым на 48-й день после тимэктомии вводили живую культуру β -гемолитического стрептококка, после первого введения не отмечалось гистологических и гистохимических изменений в миокарде, перикарде, эндокарде, синовиальных оболочках и мягких тканях вокруг коленного сустава. После второго и третьего введений культуры у отдельных животных был установлен слабо выраженный отек под эндокардом и клапанами и вокруг артериол. Миосинцитий был сохранен, с выраженными светлыми анизотропными дисками. Клеточно-воспалительная реакция не определялась. У крыс, которым вводили стрептококковую культуру на 120-й день после тимэктомии, не выявлено воспалительных изменений в миокарде, суставной оболочке и околосуставных мягких тканях даже после трехкратного введения культуры. У отдельных животных после третьего введения культуры установлен более слабо выраженный отек под эндокардом и вокруг артериол по сравне-

нию с животными, которым стрептококковую культуру вводили на 48-й день после тимэктомии. Этот факт еще более наглядно подкрепляет мнение, что наряду с более отдаленными сроками после тимэктомии иммунная реакция понижается более выражено.

С клиническими и морфологическими изменениями коррелируют и результаты исследования брадикинина в сыворотке и тканевого гистамина и серотонина. В последние годы накоплено много данных об участии брадикинина и кининовой системы в механизме инфекционно-аллергических заболеваний [Melton R., 1967]. В этих исследованиях установлено нарушение соотношений между кининогенами и киназами в сыворотке крови больных ревматоидным артритом. Другие авторы [Keole S., Eisen V., 1970] установили значительное повышение брадикинина и кининов в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом различной этиологии. Была доказана и корреляция между количеством вазоактивных кининов в синовиальной жидкости и болевыми ощущениями у больных ревматоидным артритом и подагрой [Тихомиров И. Е., 1966]. С другой стороны, было доказано, что у больных в активной фазе ревматизма имеется более высокая сосудистая активность кининов по сравнению с таковой у здоровых людей и что эта активность соответствует степени активного ревматического процесса. В. П. Казначеев и В. П. Лозовой (1972) доказали значительно более высокую активность кининовой системы (каликреин сыворотки) у больных с активным ревматическим процессом III степени.

В своих исследованиях мы определяли брадикинин сыворотки микрометодом по С. Diniz и I. Carvalho (1963). Этот метод основывается на высвобождении брадикинина из денатурированной сыворотки крови при помощи трипсина.

Концентрация брадикининогена в крови определяется по количеству освобожденного при помощи трипсина брадикинина в определенном объеме сыворотки крови. Одна единица брадикининогена определяется как количество предшественника, способное освободить 1 ЕД стандартного брадикинина или 0,5 мкг/г синтетического брадикинина. Количество брадикининогена в сыворотке крови неоперированных (контрольных) животных после возникновения экспериментального миокардита и артрита уменьшается (с 6,8 до 1,1 ЕД/мл) по сравнению с его уровнем у интактных животных (рис. 31). Эти результаты совпадают с данными Возков и Jakimov (1970), которые показали понижение уровня брадикининогена в сыворотке крови собак после двукратного введения культуры β -гемолитического стрептококка при экспериментальном энцефалите. М. С. Суровикина и В. А. Одинокова (1974) установили, что через 1 нед после первого введения антигена кроликам происходит четырехкратное уменьшение содержания кининогена в миокарде. Прогрессирующее уменьшение запасов кининогена продол-

жается от 4 до 7 нед после иммунизации. В своих исследованиях М. С. Суровикина (1973) отметила, что при экспериментальном миокардите в первые 2—4 нед заболевания возникает повышение (4—5-кратное) уровня свободных кининов в общем кровотоке. Усиленное образование и скопление кининов в крови связывают с повышенной активностью калликрина (от 2 до 4 раз) и пониженной (в 3 раза) активностью киназы.

Динамика в изменениях количества брадикининогена в сыворотке крови животных, подвергнутых тимэктомии, характеризуется относительно низкими значениями, на фоне которых вызван патологический процесс. Введение живой культуры β -гемолитического стрептококка на 48-й день после тимэктомии не вызывает или вызывает лишь незначительное повышение уровня брадикининогена в сыворотке крови. Характерно, что количество этого фактора в сыворотке крови значительно более высокое у животных, у которых патологический процесс вызывали на 120-й день после тимэктомии (см. рис. 31). Известно, что существует обратно пропорциональная зависимость между брадикининогеном в сыворотке крови и брадикинином в тканях. Понижение уровня брадикининогена в сыворотке крови у контрольных животных уже после первого введения стрептококковой культуры свидетельствует об увеличении брадикинина в тканях. Понижение уровня брадикининогена в сыворотке крови сохраняется у контрольных животных до конца опыта без значительных колебаний. В то же время изменения уровня брадикининогена в сыворотке крови экспериментальных животных не претерпевает особых колебаний, несмотря на тенденцию к увеличению, в особенности у животных, у которых экспериментальный миокардит и артрит были вызваны на 120-й день после тимэктомии.

Относительно более высокий уровень брадикининогена в крови свидетельствует о наличии более низкого количества брадикинина в тканях. Эти результаты, а также данные, приведенные в литературе, говорят о количественных изменениях брадикининогена в сыворотке крови у человека и в различных

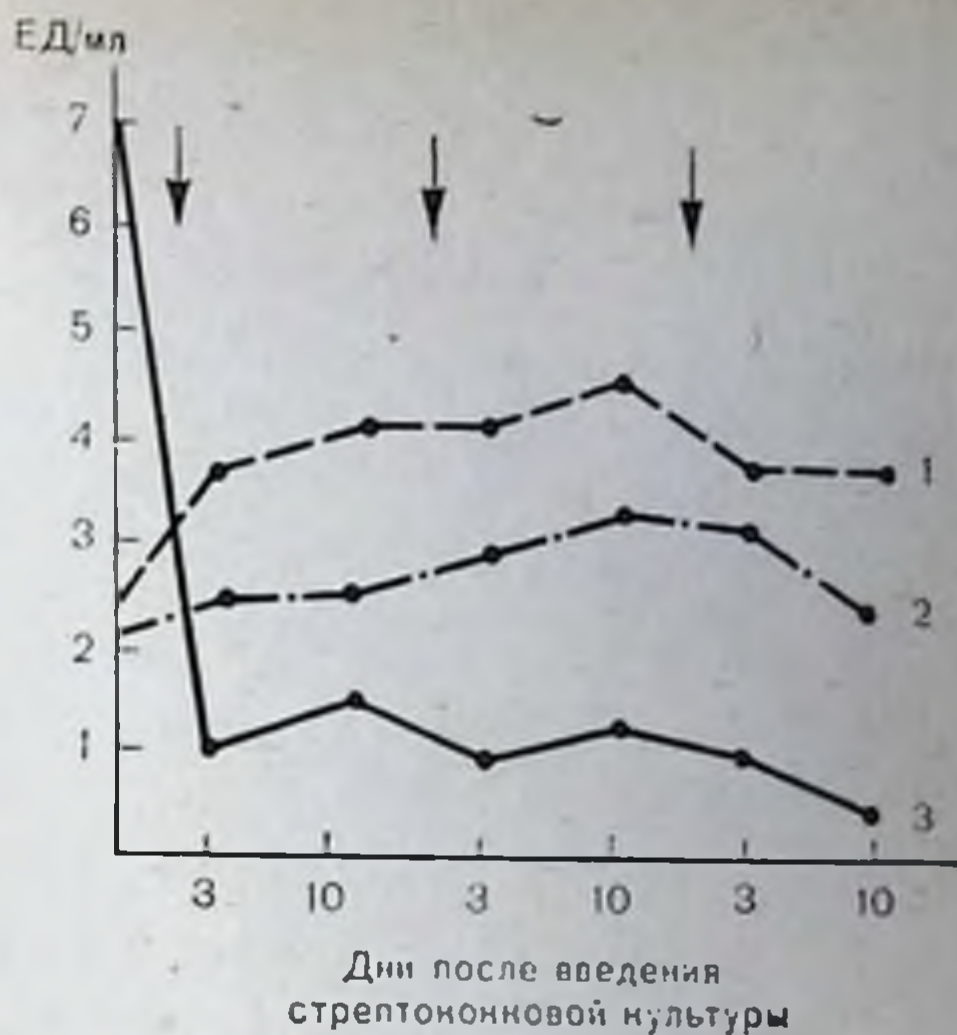


Рис. 31. Изменения количества брадикининогена в сыворотке у крыс с экспериментальным миокардитом и артритом через 48 дней (1) и 120 дней (2) после тимэктомии и у контрольных животных (3). Стрелками обозначено введение стрептококковой культуры.

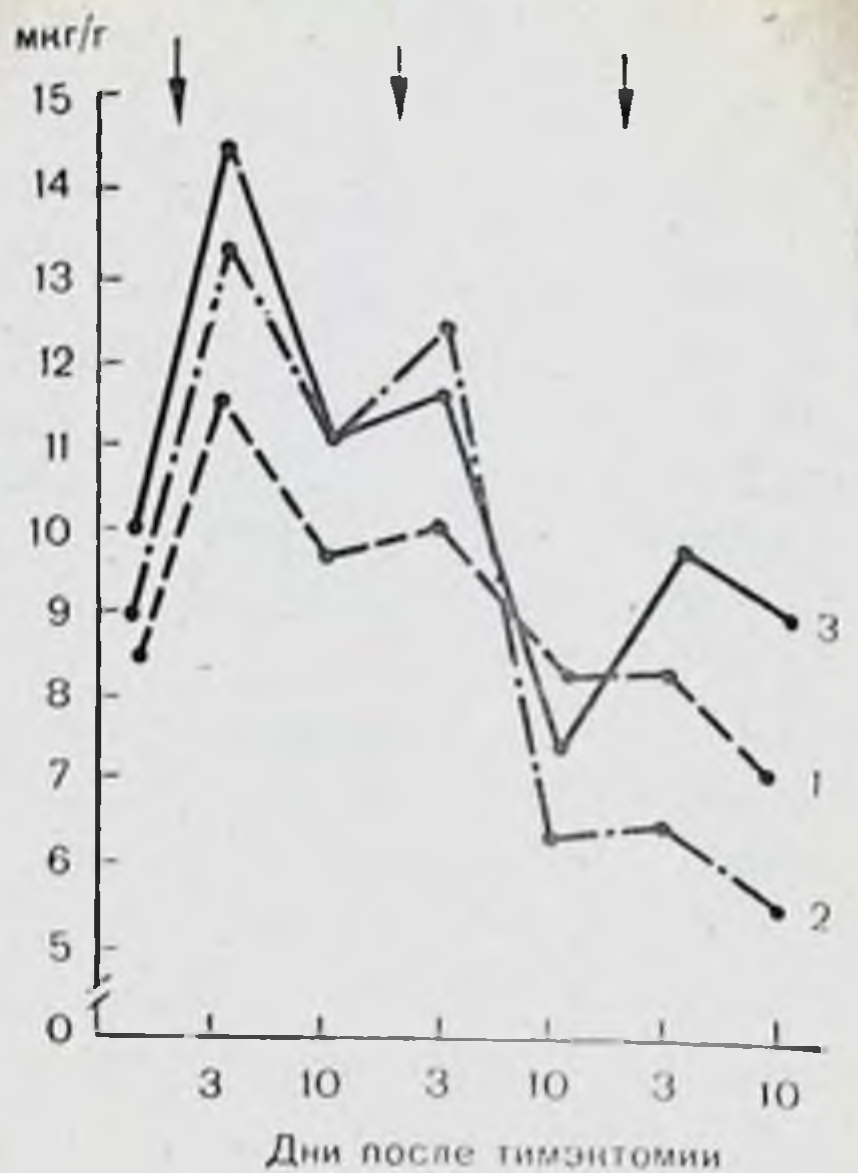
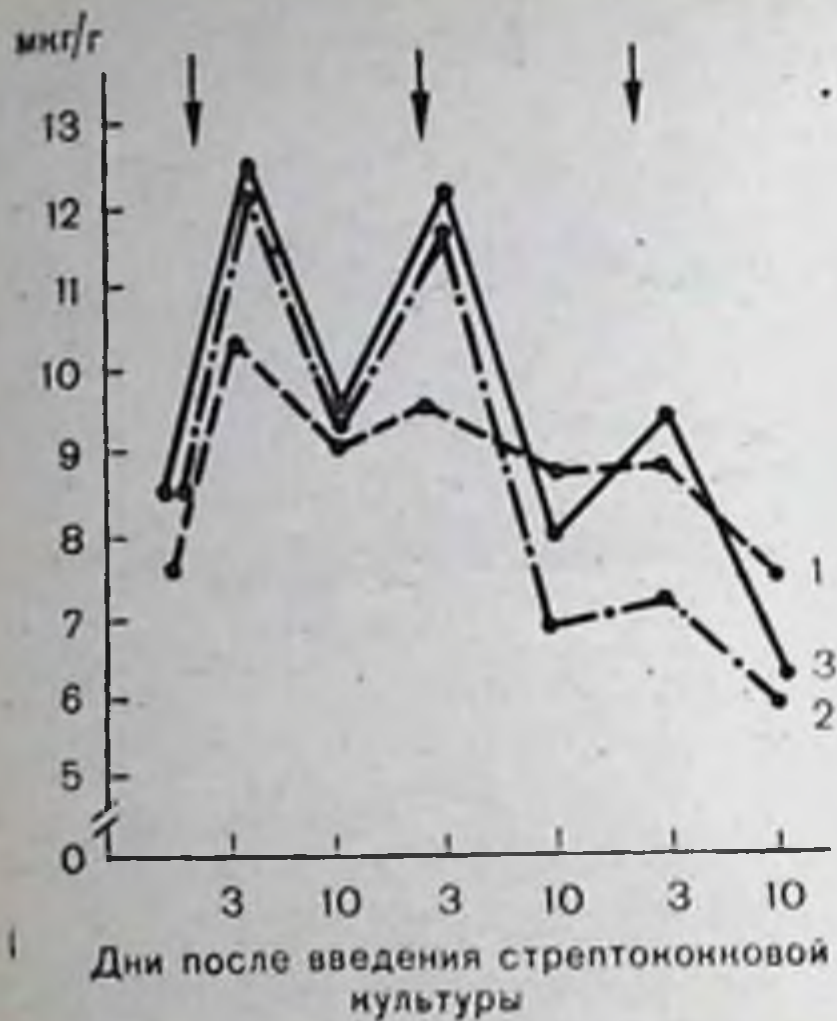


Рис. 32. Изменения количества гистамина в миокарде (мкг/г свежей ткани) у крыс с экспериментальным миокардитом и артритом через 48 дней (1), 120 дней (2) после тимэктомии и у контрольных животных (3).

Рис. 33. Изменения количества гистамина в околоуставной ткани (мкг/г свежей ткани) у крыс с экспериментальным миокардитом и артритом через 48 дней (1) и 120 дней (2) после тимэктомии и у контрольных животных (3).

экспериментальных моделях ревматизма у животных. Очевидно, что эти изменения связаны с активацией каликреин-кининовой ферментативной системы крови и тканей. Это, по всей вероятности, и приводит к образованию брадикинина и кининов в тканях при инфекционно-аллергических и иммунных процессах. Несмотря на то что некоторые авторы не воспринимают брадикинин и кинины как специфические медиаторы иммунных реакций, их считают патогенетическим звеном при аллергических процессах. Характерные особенности в изменениях брадикининогена в наших опытах говорят об относительном понижении брадикининогена в сыворотке крови после вызывания процесса, однако это понижение менее значительно, чем у контрольных животных. На основании этого можно считать, что тимэктомия приводит к понижению иммунных ответов и соответственно к понижению содержания брадикинина в тканях.

Изменения количества гистамина в миокарде и околоуставных тканях у контрольных животных характеризуется резким повышением после каждого введения и последующего резкого понижения на 10-й день после введения стрептококковой культуры (рис. 32). Характерно, что понижение не достигает исходных значений. Третье введение стрептококковой культуры также вызывает повышение уровня гистамина в миокарде, но

оно значительно ниже, чем после первого и второго введений культуры.

Содержание гистамина в миокарде у животных, у которых патологический процесс был вызван на 48-й день после тимэктомии, имеет такой же волнообразный характер, что и у контрольных. Разница становится более значительной после третьего введения живой культуры β -гемолитического стрептококка. У животных, у которых патологический процесс был вызван через 120 дней после тимэктомии, отмечаются особые изменения уровня гистамина в миокарде. Повышение уровня, отмечающееся после каждого введения стрептококковой культуры, значительно более низкое, и каждое последующее ее введение приводит к менее значительному повышению. Полученная кривая имеет более горизонтальный характер (см. рис. 32), без резких колебаний уровня гистамина в миокарде.

Приведенные данные в большой степени совпадают с таковыми у взрослых животных, у которых патологический процесс был вызван через 15 дней после тимэктомии.

Количество гистамина в околосуставных тканях (рис. 33) имеет аналогичный характер. Каждое введение стрептококковой культуры вызывает повышение его уровня, после чего следует понижение, причем после первого введения уровень гистамина не достигает исходных цифр; и после второго введения культуры уровень гистамина значительно ниже исходного уровня. После третьего введения происходит новое повышение уровня, но в пределах статистической ошибки по отношению к исходным значениям и статистически достоверное понижение уровня после второго введения. Динамика уровня гистамина в миокарде животных, у которых патологический процесс был вызван через 48 дней после тимэктомии, изменяется лишь после третьего введения стрептококковой культуры. Повышение незначительное и сохраняется почти на одном и том же уровне. Более показательны изменения уровня гистамина в околосуставной соединительной ткани у животных, у которых патологический процесс был вызван на 120-й день после тимэктомии. Повышение уровня гистамина у этих животных после первого введения живой стрептококковой культуры значительное, но намного ниже, чем у животных из двух остальных групп. Характерно также, что после второго введения культуры повышение незначительное, а следовавшее за ним понижение значительное. Третье введение стрептококковой культуры не вызывает повышения уровня гистамина, а последующий период характеризуется понижением уровня гистамина ниже исходных значений для этой группы животных. Можно сказать, что кривая, изображающая изменения уровня гистамина в околосуставных тканях у животных, у которых патологический процесс вызван на 120-й день после тимэктомии, имеет менее волнообразный характер и подчеркивает тенденцию к понижению уровня гистамина в этих тканях.

Увеличенное количество гистамина в миокарде и околоуставной ткани после каждого введения стрептококковой культуры можно связать с формированием воспалительной гиперергической реакции с типичной мононуклеарной инфильтрацией. Это предположение подкрепляется данными Т. Inderbitzin (1956), который установил трехкратное увеличение содержания гистамина в коже морских свинок после введения антигена, вызывающего контактный дерматит и туберкулиновую аллергию.

Увеличенное количество гистамина соответствует полученной у этих животных тканевой мононуклеарной клеточной реакции с преобладанием лимфоцитов.

Бесспорно, что увеличение уровня гистамина в тканях экспериментальных животных, особенно после второго и третьего введений стрептококковой культуры, нельзя полностью связать с так называемым пассивным внесением гистамина инфильтрирующими моноцитами или лимфоцитами [Inderbitzin T., 1961], так как количество гистамина на инфильтрированном участке значительно превышает уровень, который могли бы внести инфильтрирующие клетки. В осуществлении этих процессов бесспорно важное значение имеет корреляция уровня гистамина в тканях, зависящая от соотношений между системой гистидиндекарбоксилаза — гистамин — гистаминаза. Установленное нами повышение гистидиндекарбоксилазной активности в миокарде и околоуставной ткани у животных с экспериментальным миокардитом свидетельствует об увеличении синтеза гистамина в тканях. В пользу этого предположения говорят данные В. Возков (1964), установившего повышение уровня гистамина в сыворотке крови, особенно сильно выраженное после второго и третьего введений живой культуры β -гемолитического стрептококка и одновременное понижение уровня этого моноамина в тканях. Автор объясняет эти факты разрешающим характером второго и третьего введений микробного антигена, при котором высвобождается гистамин, быстро диффундирующий в кровь.

Количество гистамина в миокарде и околоуставной ткани у подвергнутых тимэктомии животных с экспериментальным ревматическим процессом показывает характер изменений, аналогичный таковому у контрольных животных. Разница лишь в том, что уровень гистамина в тканях у экспериментальных животных более низкий. У животных, у которых экспериментальный миокардит и артрит были вызваны на 48-й день после тимэктомии, изменения в количестве гистамина в тканях незначительны и проявляются лишь после третьего введения стрептококковой культуры. Динамика в изменениях уровня гистамина в миокарде и околоуставных тканях у животных, у которых экспериментальный миокардит и артрит были вызваны на 120-й день после тимэктомии, отличается от таковой у остальных экспериментальных и контрольных животных. Разница

характеризуется лишь более низкими значениями и сравнительно менее резким повышением гистаминового уровня после каждого введения стрептококковой культуры. Эти результаты свидетельствуют о сравнительно пониженном образовании гистамина в тканях экспериментальных животных. Это можно расценивать как отражение относительной гипореактивности после тимэктомии и понижение образования лимфокинов — стимуляторов высвобождения гистамина. Несмотря на то что характер изменений уровня гистамина в миокарде и околосуставных тканях до некоторой степени аналогичен характеру этих изменений у контрольных животных, можно сказать, что существует угнетение патологического процесса у животных, подвергнутых тимэктомии в зрелом возрасте. Это угнетение более выражено в том случае, когда патологический процесс был вызван на 120-й день после тимэктомии. Неполную ареактивность у этих животных можно связать с наличием иммунокомпетентных клеток в организме и с включением других компенсаторных возможностей организма. Известно, что генез иммунных реакций сложный и что нередко к первичным иммунным ответам присоединяются и реакции второго и третьего порядка. В заключение можно с уверенностью сказать, что тимэктомия, произведенная взрослым животным, в более отдаленные сроки угнетает реактивность организма к микробным антигенам, но вопреки этому, раздражение не остается незамеченным для иммунной системы организма.

Отмечено также изменение уровня тканевого серотонина (в сердечной и околосуставной ткани), определяемого флюоресцентным методом по R. Maickel и сотр. (1966), основанным на способности серотонина образовывать флюоресцентное соединение с ортофталальдегидом — флюорофлор. Как показали полученные результаты, после каждого введения живой культуры

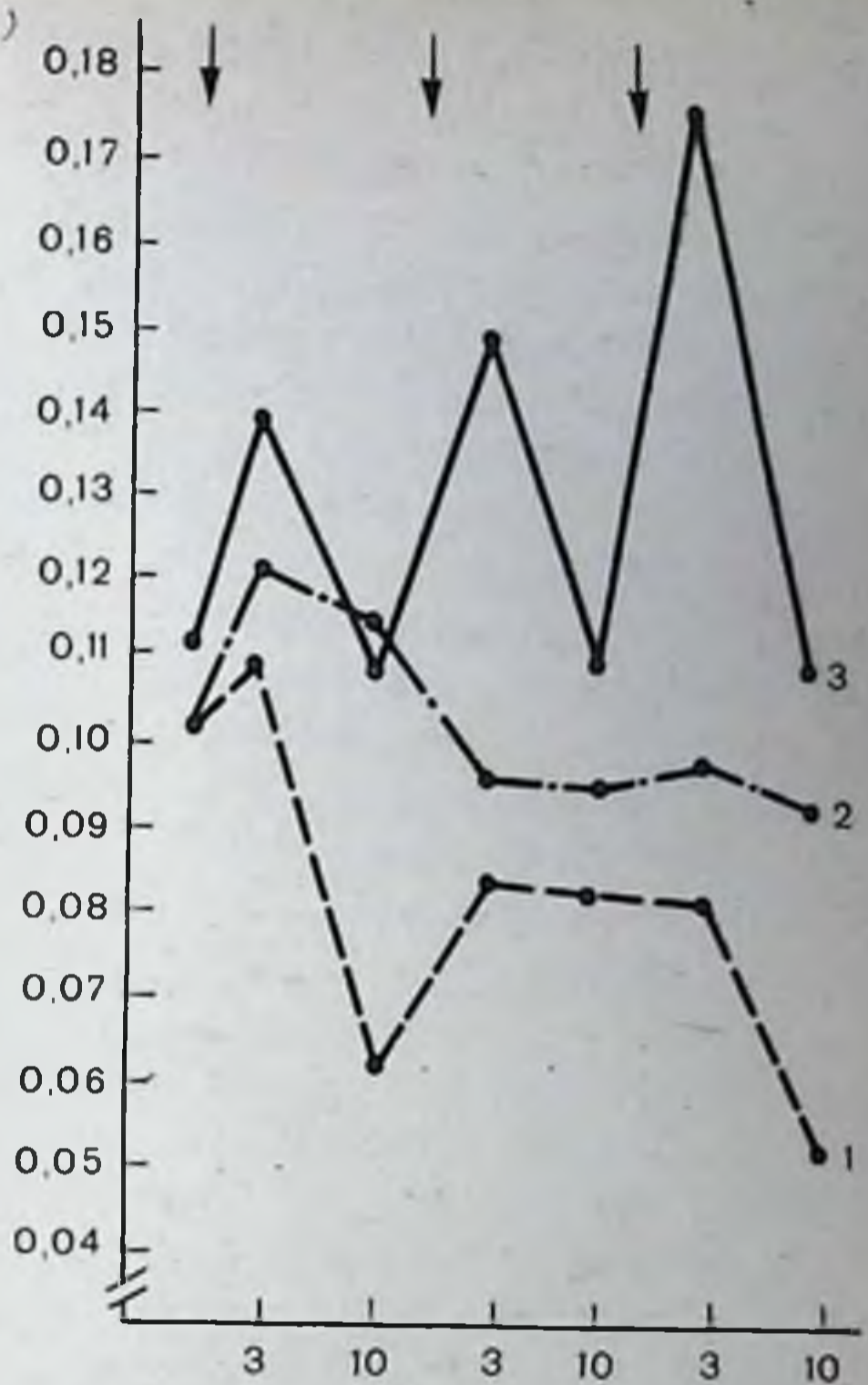


Рис. 34. Изменения количества серотонина в миокарде (мкг/г свежей ткани) у крыс с экспериментальным миокардитом и артритом через 48 дней (1) и 120 дней (2) после тимэктомии и у контрольных животных (3).

В-гемолитического стрептококка повышается уровень серотонина в миокарде (рис. 34) и в околоуставной ткани. Динамика изменений этого моноамина у контрольных животных аналогична таковой для гистамина и брадикининогена. У экспериментальных животных разница в этой динамике более значительная, чем у контрольных. Первое введение стрептококковой культуры вызывает увеличение уровня серотонина в обеих группах подвергнутых тимэктомии животных, но оно более низкое по сравнению с таковым у контрольных. Увеличение находится в пределах статистической ошибки по отношению к первоначальному уровню серотонина в тканях животных после тимэктомии. Характерно, что второе и третье введения стрептококковой культуры не вызывают увеличения тканевого уровня серотонина в двух группах экспериментальных животных. У животных, у которых патологический процесс был вызван на 48-й день после тимэктомии, наблюдается резкое понижение уровня серотонина в миокарде; этот уровень значительно более низкий, чем исходный. На фоне понижения третье введение стрептококковой культуры вызывает повышение (в пределах статистической ошибки). Уровень серотонина в миокарде у животных с экспериментальным миокардитом и артритом, вызванным на 120-й день после тимэктомии, имеет иную характеристику. После значительного повышения, вызванного введением стрептококковой культуры, начинается постепенное, медленное понижение, продолжающееся до конца опыта. Таким образом, кривая не имеет волнообразного характера, а постепенно понижается (см. рис. 34). Количество серотонина в околоуставных тканях у экспериментальных животных обеих групп аналогично таковому в миокарде с той лишь разницей, что у животных, у которых процесс был вызван через 120 дней после тимэктомии, оно значительно более низкое и показывает относительное колебание на фоне общего понижения уровня гистамина в суставах.

Полученные данные о содержании серотонина в миокарде и околоуставных тканях при экспериментальном ревматическом процессе совпадают с результатами, полученными З. Велковым (1969) в этой же экспериментальной модели. Этим автором определены фазовые изменения количества гистамина в миокарде, а исследования В. Папазовой (1969) указывают на понижение уровня серотонина в крови и коже крыс с адьювант-артритом.

Установленную динамику изменений уровня серотонина в миокарде и околоуставных тканях у контрольных (без тимэктомии) животных с экспериментальным ревматическим процессом можно трактовать как патобиохимическое отражение иммунного ответа на введение микробного антигена. Повышенное количество серотонина в тканях можно связать с усиленным высвобождением серотонина из мастоцитов, базофильных лейкоцитов и тромбоцитов, которые участвуют в формирова-

нии воспалительных клеточных инфильтратов. Повышенное количество серотонина как субстрата, вероятно, вызывает в миокарде и околоуставных тканях повышенную активность моноаминоксидазы (МАО), что приводит к инактивации в тканях, и поэтому уровень серотонина понижается на 10-й день после каждого введения стрептококковой культуры. Это предположение подкрепляется полученными нами данными у других групп животных, у которых установлено повышение активности МАО в миокарде и околоуставных тканях после введения живой культуры β -гемолитического стрептококка.

З. Бубняк (1975) допускает и вторую возможность высвобождения депонированного серотонина из клеток через реакцию клеточного иммунного ответа, которая сопровождает развитие инфекционно-аллергического процесса. Третье возможное объяснение, — это то, что бактериальный агент может способствовать высвобождению клеточного серотонина [Попенкова З. А., Романовская М. Г., 1968; Велков З., 1969]. Приведенные авторы установили, что количество серотонина в тканях крыс с экспериментальной пневмококковой инфекцией возрастает в зависимости от развития инфекционного процесса. Они предполагают также, что характер кривой содержания серотонина в тканях определяется главным образом концентрацией бактериальных токсичных продуктов, циркулирующих в организме, скоростью их введения (или образования) и продолжительностью их действия. Изменения количества серотонина в миокарде и околоуставной ткани у подвергнутых тимэктомии взрослых животных с экспериментальным миокардитом и артритом указывают на пониженную реактивность и понижение уровня этого амина в тканях. Пониженная реактивность, вероятно, связана с тимэктомией и с постепенным естественным исчезновением иммунокомпетентных клеток в организме этих животных. Второе и третье введения стрептококковой культуры животным с удаленной вилочковой железой совершенно нехарактерно по отношению к изменениям уровня серотонина в тканях. Динамика изменений уровня серотонина свидетельствует об относительном угнетении иммунной реакции, если учесть, что серотонин в тканях является одним из медиаторов этой реакции. На основании этого З. Бубняк (1975) сделал вывод, что иммунная реакция в значительной степени угнетена и что это угнетение особенно выражено у животных, у которых патологический процесс вызван через 120 дней после тимэктомии. В то же время незначительные колебания уровня серотонина в тканях после каждого введения свидетельствуют об относительном, хотя и незначительном, сохранении реактивных возможностей организма.

Сопоставив данные исследования биогенных аминов (серотонин, тканевой гистамин и брадикининоген сыворотки крови), мы установили, что у подвергнутых тимэктомии животных с экспериментальным миокардитом и артритом повышение уров-

ня этих медиаторов инфекционно-аллергических процессов значительно более низкое, чем у контрольных (без тимэктоми). Изменения этого характера можно интерпретировать так, как предлагает Т. Inderbitzin (1961). Установленное автором увеличение количества гистамина в тканях при гиперергических воспалительных реакциях он связывает с так называемым пассивным вносом биогенного амина из инфильтрирующих лимфоцитарных клеток. Он исходит из того факта, что в лимфоцитах содержится в 6—10 раз больше гистамина, чем в полиморфно-ядерных лейкоцитах. Это предположение об увеличенном количестве тканевого гистамина за счет «пассивного вноса» подкрепляется полученными автором результатами. Известно, что иммунные реакции могут быть угнетены у животных с экспериментальной лейкопенией и что лимфоциты содержат строго специфический рецептор для гистамина [Inderbitzin Т., 1956; Melmon R. et al., 1972; Wigzell Н., 1973].

Если принять во внимание экспериментальные исследования, в ходе которых установлено, что тимэктомия, произведенная в зрелом возрасте, угнетает клеточный и гуморальный гомеостаз [Metcalf D. 1965; Козаров И., 1972; Miller J. F., 1965] и что тимэктомия, произведенная взрослым животным, вызывает лимфоидную деплецию и понижение образования антител, то можно сказать, что отсутствие вилочковой железы как регулятора лимфоидной популяции в периферических лимфоидных органах оказывает свое влияние на количество этих образований. С другой стороны, уменьшенное количество иммунокомпетентных клеток после тимэктомии ограничивает возможность осуществления реакции антиген — сенсibilизированный лимфоцит, при которой высвобождаются биологически активные вещества (лимфокины, брадикинин, гистамин, серотонин). Согласно гипотезе G. Lewis (1962) и A. Edegy, G. Lewis (1963) ранний период воспалительной реакции характеризуется двумя фазами. Первая фаза обусловлена действием эндогенного гистамина, серотонина и других биологически активных веществ, увеличивающих клеточную проницаемость, способствуя тем самым переходу кининогенов из сыворотки крови в интерстициальную жидкость; в контакте с активаторами они образуют вазоактивные полипептиды, в том числе брадикинин. Кинины и брадикинин обуславливают различные проявления второй фазы воспалительной реакции — расширения сосудов, повышения капиллярной проницаемости, образования отека, миграции и скопления лейкоцитов, возникновения боли. Установленные нами более низкие количества гистамина в тканях подвергнутых тимэктомии животных с экспериментальным миокардитом и артритом в свете изложенных предположений могли бы послужить объяснением фактического и последовательного понижения уровня биологически активных веществ в миокарде и околосуставной ткани. Первоначальный более низкий уровень этих активных веществ, вероятно, отражается и на

второй фазе воспалительной реакции и она значительно угнетена у животных с удаленной вилочковой железой.

Ю. М. Лопухин (1974) описывает стимулирующее деление тимоцитов под влиянием брадикинина. Митогенное действие этого активного фактора зависит от наличия кальция. При этом процессе экстрацеллюлярный кальций необходим как пусковой механизм для стимуляции митотической реакции. Кальцийзависимое митогенное действие брадикинина напоминает митогенное действие соматотропного гормона и других гормонов на лимфоциты. Учитывая этот эффект брадикинина, можно предположить, что у подвергнутых тимэктомии животных, угнетено деление тимоцитов, в результате чего уменьшается число лимфоцитов и клеточных инфильтратов, с чем связано и уменьшение количества гистамина и серотонина. Установлено, что брадикинин стимулирует деление тимоцитов посредством цАМФ. Не исключено, что в осуществлении этих процессов цАМФ играет роль внутриклеточного медиатора гиперергического воспаления в случае миокардита и артрита, если учесть, что цАМФ оказывает ингибирующее действие на высвобождение некоторых медиаторов [Movat H. Z., 1979]. Наши исследования *in vitro* показали, что гормон вилочковой железы телят дает слегка активирующий эффект (33,4%) на активность аденилатциклазы в сердечной мышце и резко выраженный стимулирующий эффект на надпочечники. Возможно, что этот эффект путем увеличения продукции надпочечниковых гормонов также влияет на реактивность к введенному инфекционному возбудителю.

На основании результатов этих опытов можно сделать вывод, что тимэктомия, произведенная в зрелом возрасте, тормозит инфекционно-аллергические реакции. Степень торможения зависит от периода после тимэктомии, в котором вызван патологический процесс. Более сильное угнетение иммунных реакций происходит в более поздние сроки после тимэктомии. Вероятно, это связано с естественной гибелью иммунокомпетентных Т-лимфоцитов в организме этих животных. Такое утверждение подкрепляется не только данными биохимических исследований, но также клиническими и гистоморфологическими проявлениями патологического процесса.

Адьювант-артрит после тимэктомии, произведенной взрослым животным

С целью выяснения влияния тимэктомии на течение аллергических реакций клеточно-зависимого типа, вызванных в различные сроки, были проведены исследования [Кемилева З., Узунова А., 1974] на крысах, подвергнутых тимэктомии в различные сроки после рождения. В эти исследования были включены животные, подвергнутые тимэктомии в неонатальном периоде и на 6-й и 30-й дни после рождения. Патологический

процесс вызывали у животных в 45-дневном возрасте; у одной группы животных, оперированных на 30-й день жизни, адьювант-артрит был вызван в 9-месячном возрасте. Контрольная группа состояла из животных, подвергнутых ложной операции (псевдотимэктомия) в возрасте, соответствующем возрасту животных экспериментальной группы.

Адьювант-артрит вызывали по методу Waksman и соавт. (1960). Возникшие воспалительные изменения в области суставов классифицировали по R. Houssay и A. Cardesa (1960).

Представляет интерес течение адьювант-артрита у животных, подвергнутых тимэктомии в 6-дневном возрасте, у которых патологический процесс был вызван в 45-дневном возрасте. Несмотря на отсутствие достоверной разницы между данными экспериментальной и контрольной групп в общем числе развившихся суставных изменений, существует значительная разница в отношении тяжести заболевания. Лишь у 7,9% экспериментальных крыс развилась тяжелая форма артрита, тогда как у контрольных животных этот процент значительно более высокий — 71,8%. То же относится и к проценту легких форм артрита: 82,3 у экспериментальных и 7,7% у контрольных животных.

Особого внимания заслуживают результаты развития суставных изменений у крыс, подвергнутых тимэктомии на 30-й день после рождения, у которых адьювант-артрит был вызван в 9-месячном возрасте. Характерно, что у экспериментальных животных суставные изменения развиваются в значительно меньшей степени, чем у контрольных. Эта же закономерность отмечается и в отношении степени артрита. Тяжелая форма артрита отмечена лишь у 2 подвергнутых тимэктомии животных, что составляет 9,1%. В то же время признаки тяжелой степени артрита отмечены у 76,3% контрольных животных. Легкая форма артрита встречается более часто при тимэктомии (72,7% животных), чем при псевдотимэктомии (10,6%). Вычисления этих данных методом непараметрического анализа свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Исключение от этой тенденции проявляется у животных, подвергнутых тимэктомии на 30-й день жизни, у которых патологический процесс был вызван в 45-дневном возрасте. Исключение состоит в том, что из всех животных, у которых развился артрит, 70,6% составляют животные, подвергнутые тимэктомии и 63,6% — ложной операции. Соотношение между легкими, среднетяжелыми и тяжелыми формами также более подчеркнуто в группе животных, которым производилась тимэктомия, за исключением артрита средней тяжести. Эта форма встречается у более высокого процента контрольных животных по сравнению с экспериментальными (28,6% и 16,7% соответственно). Эти данные трудно объяснить в свете иммунодепрессивной роли тимэктомии. Возможно, что после тимэктомии, произведенной в 30-дневном возрасте, возникают какие-то фа-

зовые изменения в активности иммунокомпетентных клеток, от чего зависит и реакция по отношению к раздражителю — адьювант-артриту.

Приведенные результаты не гармонируют с полученными результатами в опытах с экспериментальным миокардитом и артритом, вызванными введением живой культуры β -гемолитического стрептококка. Полученные различия можно связать с характером и способом введения стрептококковой культуры: в одном случае вводили внутривенно живую стрептококковую культуру, в другом — местно полный адьювант Фрейнда. Кроме того, необходимо учесть и разницу в возрасте, в котором была произведена тимэктомия. В первой серии опытов тимэктомия производилась в 3-месячном, а во второй — в месячном возрасте. Не исключено, что к этим моментам присоединяются еще и реакции гуморального типа; нужно также считаться с местным воздействием агента в случае введения полного адьюванта.

Гуморальный иммунитет, на котором основываются аллергические реакции быстрого типа, непосредственно связан с реакцией антиген — антитело. Способность образовывать гуморальные антитела считается функцией, зависящей от сумки Фабриция. Независимо от этого взгляда имеются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о значении Т-клеток в осуществлении гуморального иммунного ответа [Halpern B., 1974].

При исследовании образования антител у животных, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде [Абдуладзе А. В., Султанская А. Н., 1964; Кемилева З., Козаров И., 1970; Султанская А. Н., 1965; Aschkanesy A., 1965; Caroll E. J. et al., 1968; Aldemann, 1961; Miller J. F., 1963; Jankovič V. D., Išanevški M., 1963; Kicher et al., 1965], обнаруживаются замедленный синтез глобулинов и пониженная способность образования антител [Jankovič V. D., Išanevški M., 1963]. Имеется сравнительно меньше данных о влиянии тимэктомии на течение анафилактического шока. В. D. Jankovič и М. Išanevški (1963) сообщили, что у 50% новорожденных крыс с удаленной вилочковой железой не удается вызвать феномен Артюса; J. Comsa (1965), С. F. Cade, D. T. Cody (1963) не удавалось вызвать анафилактический шок у животных при неонатальной тимэктомии, или же наблюдался шок, протекающий менее интенсивно, как редуцированная форма. Наши исследования [Кемилева З., Козаров И., 1969] показывают, что в случае тимэктомии, произведенной непосредственно после рождения, увеличивается процент морских свинок, у которых не развился анафилактический шок. Основываясь на богатых литературных данных, М. W. Hess (1968) пришел к выводу, что неонатальная тимэктомия у животных угнетает вторичный иммунный ответ намного сильнее, чем первичный. Для объяснения этого фактора автор сопоставляет две гипотезы. Согласно одной из них при первичной антигенной стимуляции независимо от экстирпации вилочковой железы существуют клетки, проникшие в периферическую лимфатическую сеть, которые в состоянии ответить на первичную антигенную стимуляцию. При повторном введении антигена эта популяция лимфатических клеток не размножается вследствие отсутствия вилочковой железы и ограниченной продолжительности жизни первично вышедших лимфоцитов. Таким образом, вторая антигенная стимуляция застаёт организм в состоянии

дефицита иммунореактивных клеток. Согласно второй гипотезе экстирпация вилочковой железы в неонатальном возрасте вызывает угнетение широкой фракции лимфоидной клеточной популяции и редуцирует число лимфоидных клеток, способных реагировать на первую антигенную стимуляцию пролиферацией или созреванием антителообразующих клеток. Известно, что вторичная антигенная стимуляция вызывает быструю пролиферацию лимфоидных клеток. По всей вероятности, из-за уменьшенного числа лимфоидных клеток после тимэктомии такая пролиферация не представляется возможной, и следовательно, у животных, подвергнутых тимэктомии в неонатальном возрасте вторичная антигенная стимуляция застаёт организм с субкритическим уровнем иммунокомпетентных клеток, ввиду чего нельзя получить вторичный иммунный ответ.

Анализируя иммунную способность атимичных («голых») мышей, J. Rygaard (1973) подчеркивает способность этих животных образовывать иммуноглобулины. При различной антигенной стимуляции автор пришел к выводу, что продукция IgM не зависит от Т-лимфоцитов, тогда как продукция остальных иммуноглобулинов зависит от вилочковой железы. В. Halpern (1974) также констатировал, что атимичные мыши синтезируют только IgM-антитела, и что синтез этого иммуноглобулина не зависит от вилочковой железы. Учитывая тот факт, что роль Ig идентифицируется с так называемыми естественными антителами и имеет отчасти секреторный характер, автор делает вывод, что IgM может легко проникнуть через клеточный барьер мукозы и осуществить свою защитную функцию против бактерий, вирусов и гетерогенных клеток и прочих частиц антигенов.

М. Feldmann и сотр. (1972) установили, что даже небольшая часть вилочковой железы неонатальных доноров (мышей) в состоянии восстановить утраченную способность к первичному иммунному ответу у неонатально тимэктомированных мышей (инбредная линия СВА). С другой стороны, установлено [Davies A. J. et al., 1967], что происходящие из вилочковой железы клетки начинают усиленно делиться при антигенной стимуляции, но они не способны продуцировать антитела. Происходящие из костного мозга клетки в первые 3 дня не дают митотического ответа на стимуляцию, но способны в определенной степени образовывать антитела. Более высокая концентрация антител устанавливается, когда налицо оба вида популяции при воздействии антигенной стимуляции. В многочисленных сериях опытов В. Waksman и сотр. (1962), Ваггу и сотр. (1962) В. D. Jankovič (1962) установили, что неонатальная тимэктомия угнетает образование антител у крыс и что новорожденные инбредные крысы с удаленной вилочковой железой, иммунизированные альбумином сыворотки крупного рогатого скота и клетками из лимфатических узлов в сингенной комбинации, не способны образовывать преципитирующие антитела. По дан-

ным некоторых из этих авторов, 50% животных, подвергнутых тимэктомии в первые 3 нед жизни, обладают пониженной способностью образования антител против альбумина сыворотки крупного рогатого скота.

Исследования О-антистрептолизинового титра у подвергнутых неонатальной тимэктомии животных 3-месячного возраста показывают значительное понижение его по сравнению с таковым у контрольных животных без операции и при псевдотимэктомии [Узунова А., 1968]. Эти данные совпадают с данными, полученными J. F. Miller (1961, 1962, 1963), B. D. Janковиc (1962) и др., которые доказали, что млекопитающие, подвергнутые тимэктомии в неонатальном периоде, обладают пониженной способностью образовывать циркулирующие антитела против растворимых и партикулярных антигенов.

Пониженная способность образования антител против антигенов устанавливается после неонатальной тимэктомии в относительно поздние сроки после того, как она была произведена. O. K. Archer и соотр. (1962) и P. Lind (1970) установили, что пониженная способность образования антител после неонатальной тимэктомии у животных отмечается после 7—8-недельного возраста и частично восстанавливается по достижении возраста 14—18 нед. У мышей с наследственной аплазией вилочковой железы («голые» мыши) установлено, что возможно восстановить реакцию образования антител против бараньих эритроцитов дополнительным введением популяции чистых Т-лимфоцитов [Feldman M. et al., 1972]. В исследованиях W. J. Martin и J. F. Miller (1968) доказано, что тимусзависимые клетки сначала реагируют с антигеном, а затем взаимодействуют с другими видами клеток — антителообразующими клетками (прекурсорами) и вызывают их дифференциацию. Agnason и соотр. (1963) утверждают, что отсутствие ответа «антитело» при неонатальной тимэктомии проявляется избирательно. Резко пониженное антителообразование против альбумина сыворотки крупного рогатого скота связывают больше с дефицитом открытого этими авторами иммуноглобулина X, чем с синтезом иммуноглобулинов G и E. Кроме того, обнаруживается прямая корреляция между степенью лимфоидной деплеции и дефицитом иммуноглобулина X. Некоторые авторы [Helfge M. et al., 1968] предполагают, что пониженная продукция антител после тимэктомии представляет вторичный феномен, который в некоторой степени противоречит увеличенному количеству зрелых плазматических клеток в селезенке.

В настоящее время установлено, что ответ «антитело» осуществляется под генетическим контролем иммунореактивных генов (I_g). Часть из них содержится в Т-лимфоцитах, а часть — в В-лимфоцитах. При введении антигена сначала образуются реактины (I_gE), имеющие транзиторный характер. Затем начинается продукция I_gG, которые имеют постоянный характер. Иммунорегуляторный ген Т-лимфоцитов не только служит для

распознавания антигена, но еще и оказывает влияние (стимулирующее и супрессивное) на В-лимфоциты. По Bigazzi P. E. и сотр. (1979), IgT-лимфоцитов, кроме воздействия на В-лимфоциты, вызывает еще комплекс феноменов (дифференциация и стимуляция IgG, прогрессивная селекция клонов клеток, продуцирующих высокоаффинитетные антитела и др.). Согласно клонально-селекционной теории каждый Т-лимфоцит обладает рецепторами только для одного антигена, тогда как каждый В-лимфоцит является акцептором всех Т-лимфоцитных регуляторов [Percy M. E., Baumal R., 1979]. В настоящее время известно, что Т-лимфоцит является регулятором как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. У мышей установлено, что популяция Ly1 дает вспомогательный эффект на В-лимфоциты, тогда как популяция Ly2 вовлекается в аллотопную супрессию. Механизм, по которому осуществляются хелперный и супрессорный эффекты, не выяснен. P. E. Bigazzi и сотр. (1979) предполагают, что Т-хелперы возможно фокусируют антиген на В-клетке, вступают в мембранные контакты с ними или продуцируют хелперные факторы — антигеноспецифические или антигенонеспецифические.

Вопрос о влиянии тимэктомии у взрослых животных на аллергические реакции быстрого типа долгое время оставался спорным. На основании опытов O. K. Archer и сотр. (1967), установивших, что тимэктомиа у взрослых кроликов не вызывает изменений иммунного ответа, был сделан вывод, что тимэктомиа не имеет особого значения во взрослом возрасте.

По вопросу о влиянии тимэктомии у взрослых животных на иммунный ответ и продукцию антител был получен ряд дополнительных данных [Helfre M. et al., 1968; Archer O. K. et al., 1967]. Проведен ряд исследований, в ходе которых установлено, что тимэктомиа, произведенная в различные периоды после рождения, оказывает воздействие на клетки, продуцирующие антитела. Например, M. L. Tuan и сотр. (1969), R. B. Taylor, H. H. Wortis (1968) установили значительное уменьшение числа антителопродуцирующих клеток у мышей, которым тимэктомиа была произведена в 6—9-месячном возрасте. Убедительные аргументы в пользу участия вилочковой железы в иммунных механизмах взрослого организма представлен и F. Dakog. F. Dietrich (1967), D. Metcalf (1965), проследившими у подвергнутых тимэктомии в 6-месячном возрасте мышей за изменениями иммунного ответа на бараньи эритроциты в различные интервалы времени.

Было установлено, что через 1 нед после тимэктомии титр гемагглютининов был в пределах нормы; через 11 мес, особенно в ранней фазе, отмечается значительное понижение гемагглютининовых антител, а через 18 мес определяется понижение образования гемагглютининов на 50% по сравнению с их исходным уровнем, или с таковым при псевдотимэктомии. На основании этих результатов автор пришел к выводу, что ви-

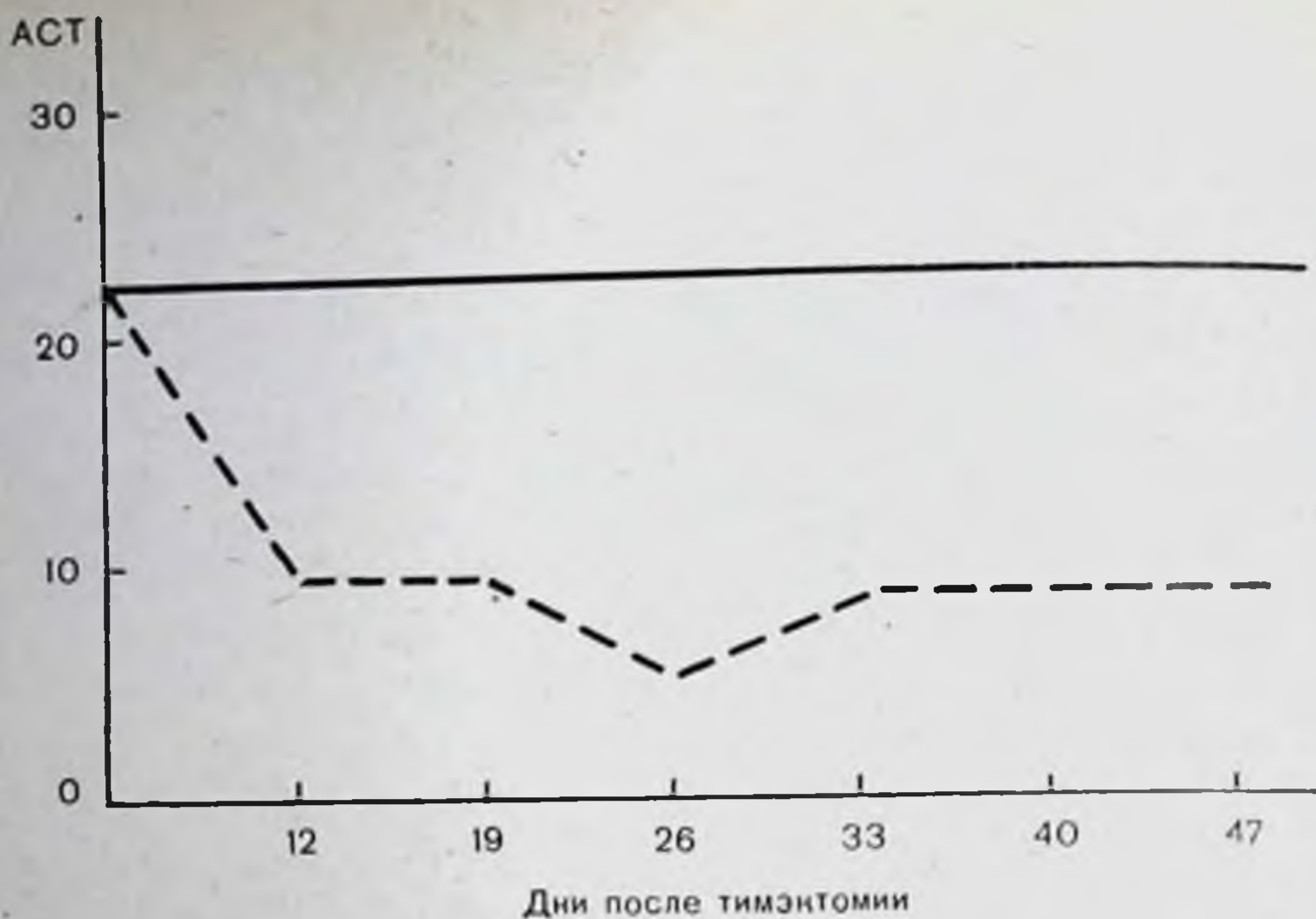


Рис. 35. О-антистрептолизинный титр (АСТ) у взрослых крыс, подвергнутых тимэктомии.

лочковая железа необходима для осуществления иммунного ответа и что она представляет первоисточник иммунокомпетентных клеток.

Тимэктомия у взрослых животных вызывает понижение антистрептолизинного титра. Уменьшение уровня циркулирующих антител начинается уже в первые 2 нед после тимэктомии [Великов К., 1971]. Понижение антистрептолизинного титра у этих животных наглядно и сохраняется на протяжении 2 мес после тимэктомии (рис. 35). Исследования, проведенные McGillivray M. H. (1970), показали пониженное образование антител в различные возрастные периоды после тимэктомии. По мнению G. H. Goll (1970), клетки, ответственные за образование антител, тимусзависимы и имеют полипотентный характер, являющийся результатом активации большинства или всех иммуноглобулиновых генов. Популяция антителообразующих клеток развивается лишь после контакта тимусзависимых клеток с антигеном. В этом смысле любая продукция антител обязательно тимусзависима, причем подчеркивается, что для осуществления такого механизма нет необходимости в большом количестве клеток вилочковой железы, а достаточно сравнительно небольшого числа клеток-предшественниц, происходящих из вилочковой железы.

Большое разнообразие полученных фактов и наличие различных концепций о роли вилочковой железы в осуществлении иммунного ответа гуморального типа побудили нас поставить серию опытов. Цель этих опытов состояла в том, чтобы проверить, до какой степени вилочковая железа, с одной стороны, участвует в гуморальных реакциях быстрого типа, с другой —

играет роль у взрослых особей. Для разрешения этой задачи мы проследили за влиянием неонатальной тимэктомии на развитие анафилактического шока у морских свинок, считающегося классическим проявлением реакций гуморального типа. В другой серии опытов мы попытались дать ответ на вопрос, участвует ли вилочковая железа в осуществлении иммунного ответа в более поздние периоды жизни. С этой целью был поставлен ряд опытов с морскими свинками, подвергнутыми тимэктомии в различные периоды после рождения, у которых в различные интервалы после тимэктомии вызывали анафилактический шок классическим методом по Пирке. В литературных источниках по этому вопросу использованы преимущественно исследования продукции антител; имеются лишь скудные данные о развитии анафилактического шока. Эта реакция считается типичной реакцией такого типа, а морская свинка — классическим животным, у которого анафилактический шок возникает и протекает с типичной клинической картиной [Грабар В. П., 1963] и заканчивается смертью у большого процента животных. Шоковым органом являются легкие, при повреждении которых возникает выраженная картина одышки и изменения биохимизма легочной ткани. Для морской свинки характерно, что титр естественных антител в сыворотке крови сравнительно низкий и наглядные изменения, отмечающиеся после анафилаксии, являются достоверным показателем степени иммунного ответа [Певницкий А. Л., 1967].

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК И НЕОНАТАЛЬНАЯ ТИМЭКТОМИЯ

В части наших исследований прослежено течение анафилактического шока у морских свинок при постнатальной тимэктомии (до 48 ч после рождения). Тимэктомию производили, пользуясь оперативным методом, разработанным И. Козаровым (1972).

Сенсибилизацию морских свинок производили в возрасте 1 мес (через 1 мес после тимэктомии) лошадиной сывороткой. На 14-й день после введения сенсибилизирующей дозы животным вводили внутривенно разрешающую дозу. У контрольных животных шоковая реакция начиналась через 20—30 с после введения разрешающей дозы, а в течение 2—3 мин наступала смерть. Шоковая реакция в двух группах животных отмечена по времени наступления шока, смертности от наступившей шоковой реакции, клиническому течению, когда явления возникали более поздно и на протяжении 15 или 30 мин не наступала смерть (протрагированный шок). В качестве показателя учтена и выживаемость животных после введения разрешающей дозы. Кроме того, определяли и уровень тканевого гистамина в легком по методу Табора в модификации Д. Желязкова и П. Узнова (1965). Определяли и титр антител сыворотки крови при помощи реакции гемагглютинации с бараньими эритроцитами.

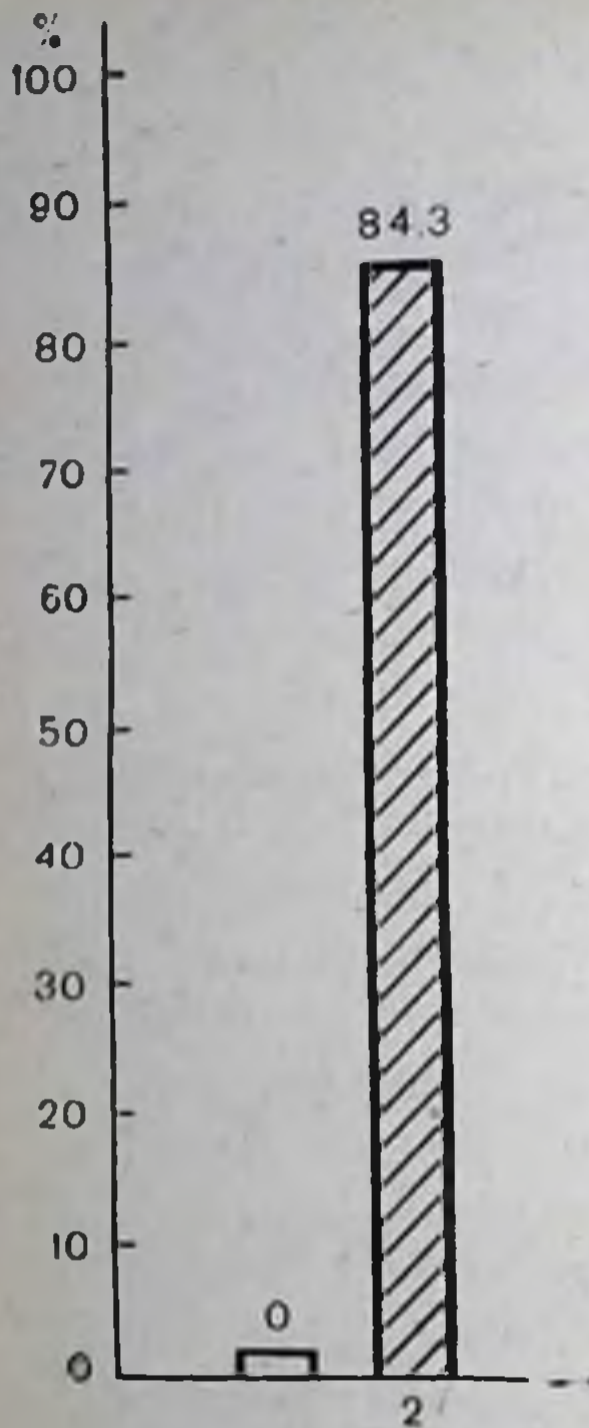


Рис. 36. Антитела против бараньих эритроцитов.
1 — тимэктомия; 2 — контроль.

Из общего числа морских свинок, которым тимэктомия была проведена непосредственно после рождения, введение разрешающей дозы лошадиной сыворотки не вызвало анафилактического шока у 25 (49%). В то же время из 32 контрольных животных лишь у 5 (15,7%) не наблюдалось признаков шока.

Разница была статистически достоверна ($p < 0,02$). Нельзя не отметить тот факт, что, несмотря на достоверную разницу, у сравнительно большого процента (51%) животных развилась картина анафилактического шока. Этот факт можно связать с существованием дополнительных тимусных образований, не включенных в основную ткань вилочковой железы. По данным J. Comsa (1959), у морских свинок очень часто можно обнаружить такие добавочные образования. Несмотря на то что при умерщвлении животных и макроскопическом осмотре тканей мы не обнаружили таких образований, данные J. Comsa нельзя игнорировать. Возможно, что в пренатальном онтогенезе было осуществлено взаимодействие между вилочковой железой и В-лимфоцитарными образованиями и что в организме существуют

антителопродуцирующие клетки.

Данные об уровне гистамина в легочной ткани в двух группах животных (контрольных и тимэктированных) также указывают на статистически достоверную разницу. У подвергнутых тимэктомии уровень тканевого гистамина значительно более низкий, чем у контрольных животных. Эти данные соответствуют более низкому проценту животных, у которых развился анафилактический шок. В этом смысле также имеется параллелизм между развитием анафилактической реакции и концентрацией тканевого гистамина в легком. Возможно, что более низкий уровень гистамина связан с более слабой степенью реакции антиген — антитело в легком, при котором выделяются медиаторы аллергической реакции.

Исследование продукции антител (гемагглютинины) также указывает на резкое понижение антител в сыворотке крови (рис. 36). Ни у одного животного с удаленной вилочковой железой не обнаружены гемагглютинины против бараньих эритроцитов. В то же время также агглютинины обнаружены у 84,3% контрольных животных. Этот процент совпадает с процентом животных, у которых развился анафилактический шок.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК И ТИМЭКТОМИЯ У ВЗРОСЛЫХ ЖИВОТНЫХ

Морских свинок, подвергнутых тимэктомии в зрелом возрасте (масса тела 450—460 г), сенсibilизировали двукратным (с интервалом в 3 дня) внутрибрюшным введением 0,2 и 0,5 мл 10% суспензии бараньих эритроцитов. Часть животных сенсibilизировали через 1 мес после тимэктомии, а часть — через 4 мес. На 14-й день после начала сенсibilизации животному вводили внутривенно разрешающую дозу — 0,5 мл суспензии бараньих эритроцитов. После введения разрешающей дозы было прослежено за изменениями уровня гистамина в легочной ткани всех животных (как животных, у которых развился анафилактический шок, так и животных, у которых шок не развился).

Введение разрешающей дозы бараньих эритроцитов вызывает различные реакции у контрольных и подопытных (тимэктомия) животных (табл. 6).

Таблица 6

Течение анафилактического шока у подвергнутых тимэктомии
и контрольных морских свинок

Группа	Срок после тимэктомии, мес	Число животных	Шок не развился		Содержание гистамина, мкг на 1 г ткани
			число животных	%	
Тимэктомия	1	28	6	21,4	$5,3 \pm 0,2$
	4	55	42	76,3	$7,3 \pm 0,3$
Контроль	1	18	—	—	$7,9 \pm 0,2$
	4	136	25	18,3	$10,9 \pm 0,3$

Из 28 морских свинок в опытной группе у 6 не было шоковой реакции (21%) ($p < 0,02$). У всех 18 животных контрольной группы наблюдалась типичная картина анафилактического шока через 1—2 мин после введения суспензии с судорогами, удушьем и смертельным исходом. У животных опытной группы, у которых развилась картина шока, реакция была более слабой по сравнению с таковой в контрольной группе. У них шок наступал через 5—10 мин и протекал более протрагированно и вяло.

Установлена разница и в высвобождении гистамина в легочной ткани: при тимэктомии $5,3 \pm 0,2$ мкг/г свежей ткани, в контроле — 7,3 мкг/г.

Разница в течении анафилактической реакции у экспериментальных и контрольных животных значительно более наглядна в позднем периоде после тимэктомии. Из 55 морских свинок с удаленной вилочковой железой шок не развился у 42 (76,3%); ($p < 0,001$), из 136 контрольных — у 25 (18,3%).

Высвобождение гистамина в легочной ткани было также более значительным у контрольных животных ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют об угнетающем эффекте тимэктомии на анафилактическую реакцию у взрослых животных. Этот эффект усиливается в более поздние сроки после оперативного вмешательства, что проявляется в увеличении процента морских свинок, у которых не развился анафилактический шок через 4 мес после тимэктомии. Из общего числа контрольных животных этого же возраста у 18,3% анафилактический шок не развился. Этот факт можно связать с известным в литературе положением, что с возрастом иммунные реакции угнетаются и в организме устанавливается определенная стабильность, связанная, с одной стороны, с естественной инволюцией вилочковой железы, с другой — с пониженной реактивностью в результате развития нервной системы и установления иммунного гомеостаза. Несмотря на то что в контрольной группе также возникает угнетение иммунной реактивности, в группе экспериментальных животных это угнетение достоверное.

В пользу угнетающего влияния тимэктомии на иммунную реактивность быстрого типа у взрослых морских свинок говорит и более низкое высвобождение гистамина у животных, подвергнутых тимэктомии. По всей вероятности, из-за уменьшения числа иммунокомпетентных клеток после тимэктомии уменьшается продукция антител, что в свою очередь приводит к уменьшению возможностей осуществления реакции антиген—антитело в «шоковом органе» — легком. Это ингибирует высвобождение гистамина и его влияние на функцию организма (гладкая мускулатура) ограничивается, что приводит лишь к легким признакам шока, а в ряде случаев эти признаки отсутствуют.

Пониженная иммунная реактивность у подвергнутых тимэктомии взрослых животных более наглядна в более поздние периоды после оперативного удаления вилочковой железы. Этот факт можно связать с существованием иммунокомпетентных клеток, приобретающих эту компетентность перед тимэктомией. Со временем эти клетки стареют и вымирают, а отсутствие основного регулятора этих процессов препятствует образованию и формированию новых иммунокомпетентных клеток. Не исключена и возможность существования других иммунорегуляторных механизмов так называемой тимуснезависимой системы, функцией которой можно объяснить анафилактические реакции у этих животных.

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

- 1) тимэктомия у взрослых морских свинок угнетает иммунную реакцию быстрого типа;
- 2) угнетающее действие на иммунные реакции усиливается наряду с увеличением сроков после тимэктомии.

ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА КАК ЭНДОКРИННЫЙ ОРГАН

Гормональная функция вилочковой железы

Гормональную функцию вилочковой железы следовало бы рассмотреть в свете действия гормонов. Гормоны представляют собой вещества, которые выделяются во внутреннюю среду (кровь, лимфа) и оказывают специфическое действие местно (местные гормоны) и дистантно на целевые органы и клетки. Они непрерывно синтезируются в организме, осуществляют свое действие быстро и быстро инактивируются.

Гормональную функцию какой-либо железы определяют на основании, с одной стороны, изменений, происходящих после ее экстирпации или деструкции, с другой — исчезновения этих изменений при введении соответствующего гормона.

Взгляды о гормональной функции вилочковой железы претерпели много изменений в зависимости от уровня знаний и о ее структуре и функции. Вначале эту железу причисляли полностью к эндокринной системе. В последующем, когда в опытах после экстирпации железы не наблюдали видимых изменений в организме, ее отнесли к лимфоидной системе. С развитием иммунологии в последние десятилетия и достоверным установлением первичной регуляторной функции вилочковой железы в иммунной реактивности снова встал вопрос о гормональном механизме действия. Этот взгляд был подкреплен и теми фактами, что неонатальная тимэктомия вызывает не только изменения в иммунной реактивности, но и развитие так называемого Wasting-синдрома (синдрома истощения), который по существу является отражением замедленных метаболических процессов и отставания животных в росте.

Тот факт, что вилочковая железа у новорожденных и молодых животных имеет относительно большие размеры и что она подвергается инволюции у взрослых, послужил поводом высказать предположение, что вилочковая железа участвует в процессах роста организма [Hess M. W., 1968]. У животных, которым была произведена тимэктомия, было доказано угнетение процессов роста, сочетающееся с дефектами оссификации, остеопорозом и гипоплазией костей. С другой стороны, доказаны стимуляция и ингибция роста под влиянием вытяжек или имплантатов вилочковой железы [Kretschmer R. R., 1964; M. Tatum R. P., 1964]. В других исследованиях [Comsa J., 1969] установлено, что животные с удаленной вилочковой железой более восприимчивы к банальным инфекциям и отставание их в росте связывают с возможными вторичными инфекциями и заболеваниями, а изменения в костях — с изменениями паращитовидных желез. A. Szent-Georgyi и соотр. (1962, 1963) описали два вещества, изолированных из ткани вилочковой железы, обладающих эффектом, стимулирующим и ингибирующим процессы роста. Авторы не считают, что это специфические

вещества вилочковой железы, а придерживаются мнения, что подобные им вещества можно изолировать и из мышечной ткани, сухожилий и стенок сосудов. J. Comsa (1973) на основании многочисленных и разнообразных экспериментов пришел к выводу, что вилочковая железа не может оказать влияния на рост без наличия соматотропного гормона (СТГ), но в то же время при отсутствии вилочковой железы воздействие СТГ на рост значительно снижено.

Исследования гормональной функции вилочковой железы основываются на фактах, имеющих косвенные и прямые доказательства [Груntenко Е. В., 1972]. В качестве прямых доказательств используют эксперименты с имплантацией подвергнутому тимэктомии животным вилочковой железы, помещенной в мелкопористые диффузионные мешочки; трансплантацию клеток вилочковой железы, введение биологически активных экстрактов вилочковой железы, получение антител против тимозина — гормона вилочковой железы и др. За эффектом этих воздействий прослеживают на основании характера иммунного ответа быстрого или замедленного типа или течения Wasting-синдрома.

К косвенным доказательствам причисляют: эффект тимэктомии (развитие Wasting-синдрома); восстановление иммунной способности после тимэктомии путем имплантации полноценной вилочковой железы или ее отдельных клеток; морфологические данные о секреции отдельными типами вилочковой железы телец Гассалья; взаимозависимость между вилочковой железой и другими эндокринными железами; изменения в метаболических процессах некоторых органов и систем под воздействием тимэктомии или введения экстрактов вилочковой железы, не связанных с иммунными механизмами; влияние тимэктомии на некоторые физиологические функции и др.

Биологически активные вытяжки вилочковой железы

Прямые и косвенные доказательства наличия гуморальной функции вилочковой железы явились причиной многочисленных опытов по изолированию гуморального фактора из нее.

Некоторые авторы [Tomasi T. E., Yurchak A. M., 1973] связывают секреторную функцию вилочковой железы с IgA, из которого изолирован S-компонент, вероятно, гликопротеин с относительной молекулярной массой 60 000, который образуется в эпителиальных клетках вилочковой железы и депонируется в эпителиальных клетках различных органов (легкие, почки, потовые железы, поджелудочная железа, желчный пузырь). Его биологическая роль пока не выяснена, но предполагают, что он облегчает транспортировку IgA через мукозную мембрану или обладает защитной функцией против ингибиции редуктивной и протеолитической инактивации антител. Возможно также, что S-компонент влияет на дифференциацию или раз-

множение и миграцию Т-лимфоцитов, в том числе на IgA-продуцирующие клетки.

Изолирована низкомолекулярная ДНК-полимераза [Chang L. M., 1973] из вилочковой железы крупного рогатого скота, нечувствительная к изменениям рН и к обработке 20% ацетоном и этанолом. Предполагают, что она состоит из полипептидных цепей с молекулярной массой 44 000. J. R. De Lange и соавт. (1973, 1973а) изолировали из гистона III вилочковой железы пептид, который не содержится в других ее гистонах. A. L. Goldstein и A. White (1970) предлагают следующую схему изолированных биологических веществ вилочковой железы и их биологического эффекта (табл. 7).

Различные вытяжки из вилочковой железы показывают одинаковую или разнообразную биологическую активность. В зависимости от способа получения экстрактов их разделяют на два вида: одни растворимые в неполяризованной среде (от 1 до 6), вероятно, с липидной структурой, и другие — растворимые в поляризованной среде (от 7 до 22). Эффект, который дают эти экстракты, испробован, с одной стороны, на животных, подвергнутых тимэктоми в неонатальном и зрелом возрасте, а с другой — на интактных животных. Эти экстракты оказывают влияние на рост, предотвращают развитие Wasting-синдрома и восстанавливают иммунную способность животных.

К. Seidel и сопр. (1965), J. B. Bridges, J. G. Camblin (1966) проводили опыты с целью выявления гормонов вилочковой железы, действие которых выражается в антитимэктомическом эффекте у животных, подвергнутых тимэктоми в неонатальном периоде. В качестве доказательства ими приводится тот факт, что в месте введения экстракта не отмечается развития ткани вилочковой железы.

За последние годы значительно возросло число активных веществ, полученных из вилочковой железы (теленка, свиньи и др.). Они отличаются друг от друга, как по способу получения [Dechaux P., 1980], так и по механизму действия. По данным J. F. Bach (1980), эти экстракты по механизму действия можно разделить на три группы: 1) факторы, действующие на физиологическую дифференциацию Т-лимфоцитов *in vivo*; 2) факторы с фармакологическим действием на лимфоциты, вызывающим появление Т-маркеров на клеточной мембране; эти факторы изменяют до некоторой степени функцию Т-лимфоцитов, но не в состоянии вызывать продолжительной Т-дифференциации у T_x и атимических мышей; 3) факторы, которые не имеют почти никакого влияния на лимфоциты.

В литературе имеется много сведений об исследованиях полученных и в различной степени очищенных экстрактов вилочковой железы. Из них наиболее известна так называемая фракция тимозин-5 [Goldstein A. L., White A., 1966]. Это же наименование дано и другим активным веществам вилочковой

Таблица 7

Экстракты вилочковой железы	Биологическое действие	Автор
1. Липидная вытяжка из вилочковой железы телят	Диабетогенное для крыс, морских свинок и кроликов; лейкоцитоз у крыс	Bromskov (1940)
2. Растворимая в эфире, нерастворимая в ацетоне обогатенная вытяжка из вилочковой железы телят	Лимфоцитоз у молодых кроликов	Nahamoto (1957)
3. Липид, липопротеин или липорастворимый компонент вилочковой железы крысы	Лимфоцитопоз у крыс, подвергнутых тимэктоми в неонатальном периоде и восстановление иммунной реактивности замедленного типа	Jancovič et al. (1965)
4. CHCl_3 -растворимое вещество вилочковой железы телят, экстрагированное ацетоном и эфиром (антигидритным)	Понижает содержание неорганического фосфора и увеличивает уровень АТФ в скелетных мышцах молодых кроликов, подвергнутых тимэктоми	Polop et al. (1966)
5. Липидная фракция вилочковой железы телят	Стимулирует рост асцитной опухоли у мышей	Polop et al. (1967)
6. Липидная и липопротеиновая фракция вилочковой железы телят	Антиканцерогенный эффект и ингибирование клеточной пролиферации	Polop et al. (1968)
7. Водорастворимая вытяжка (без липидов и протеинов) вилочковой железы телят (тимокресин)	Усиление роста у молодых крыс	Nowinski (1930—1932)
8. Этанолнерастворимая фракция вилочковой железы телят (вытяжка с изотоническим раствором раствором хлорида натрия)	Стимуляция лимфоцитопоза на увеличение лимфоидной ткани у взрослых крыс	Roberts, White (1949)
9. Экстракт вилочковой железы облученной морской свинки	Гиперпластические изменения в региональных лимфатических узлах у крыс	Gregoire, Duchateau (1958—1966)
10. Термолабильная недиагностическая солевая вытяжка из ткани вилочковой железы	Лимфопоз у молодых мышей	Metcalf (1956, 1966)
11. Ацетатная вытяжка вилочковой железы телят	Лимфоцитоз у молодых кроликов	Nakamoto (1957)
12. Водно- CHCl_3 -метаноловая вытяжка из вилочковой железы или других органов и из мочи человека (промин, ретин и стерилизирующий фактор)	Стимуляция или ингибция клеточной пролиферации	Szent-Georgyi et al. (1962, 1967)
13. Термолабильный протеиновый фактор вилочковой железы	Лимфоцитоз у новорожденных крыс, подверженных облучению	Hegyeli et al. (1963) Camblin, Bridges (1964)
14. Солевой гомогенат вилочковой железы новорожденных мышей	Предохраняет мышей от карциногенного эффекта 20-метилхолантрена	Moisin (1964)

Экстракты вилочковой железы	Биологическое действие	Автор
15. Водно-ацетоновый или кислоспиртовой экстракт вилочковой железы мыши	Гипогликемическая активность у мышей	Pansky et al. (1965)
16. Частично очищенный протени вилочковой железы (тимозин)	Стимулирует лимфопоэз и развитие лимфоидной ткани у интактных, подвергнутых тимэктомии в перинатальном периоде (germ. free) облученных или подвергнутых адреналэктомии мышей, предохраняет от Wasting-синдрома; восстанавливает клеточную иммунную реактивность; акселерация трансплантационного иммунитета; супрессия — этого же иммунитета введением антитимозиновой сыворотки	White, Goldstein (1968, 1970) Asanuma et al. (1970)
17. Очищенный гликопротеид из вилочковой железы теленка (молекулярная масса 3000)	Предохраняет от эндокринного неравновесия молодых морских свинок и крыс после тимэктомии	Bernardi, Comsa (1965) Comsa (1966)
18. Вытяжка протенна из вилочковой железы (тимин)	Вызывает миозит и картину, подобную миастении, у морских свинок; ингибирует передачу в нервно-мышечных синапсах у крыс	Goldstein (1966, 1968)
19. Бесклеточный водный экстракт бараньей, телячьей или кроличьей вилочковой железы; 20—40% фракция $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	Лимфопоэз; предотвращает Wasting-синдром и восстанавливает иммунный ответ у мышей, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде	Trainin et al. (1966, 1967, 1968)
20. Сахарозо- CaCl_2 -экстракт из тимоцитов молодых мышей «Crystalline», основной протени $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ и метаноловая фракция вилочковой железы теленка (лимфостимулирующий фактор)	Продлевает жизнь трансплантата у крыс: увеличивает запасы лейкоцитов (полиморфно-ядерных) у мышей, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде	Brunkhorst, Herranen (1967) Hand et al. (1967)
21. Водная или водно-ацетоновая вытяжка вилочковой железы	Блокировка нервно-мышечной активности у крыс в препарате из n. ishiadicus и n. tibialis posterior	Parkes, McKing (1967)

железы, изолированным другими методами разными исследователями. R. S. Schuloff и сотр. (1981) считают, что в тимозине содержится целый ряд полипептидов, отличающихся друг от друга в биохимическом и функциональном отношении; каждый из них влияет различным образом на дифференциацию Т-лимфоцитов, вследствие чего их называют тимозинами.

Ко второй группе относятся экстракты вилочковой железы или сыворотки, изученные на биологических моделях, которые усиливают отвержение трансплантата (ТНН) [Trainin N. et al., 1975], ингибицию нервно-мышечной проводимости (тимопоэтин) [Goldstein G., 1974], увеличение Θ -антигена (FTS) [Bach J. et al., 1971].

Советские авторы [Петров Р. В., 1980; Петров Р. В., Хантов Р. М., 1981] охарактеризовали полученную ими активную фракцию вилочковой железы (АФТ-6). Это вещество получено по следующей схеме: вилочковая железа — гомогенизация — аутолиз — центрифугирование — супернатант — преципитация белков — растворение фильтрата при помощи Pellicon — хроматография — концентрация — АФТ-6.

В Болгарии [Баникова С. и др., 1980] также получен экстракт вилочковой железы, условно названный тимозином, исследованный в основных чертах нами. Этот экстракт получен по следующей схеме: вилочковая железа теленка — гомогенизация — очищение от крупных частиц — центрифугирование — супернатант — преципитация белков — адсорбция бензойной кислоты с ацетоном — диализ — сефадекс (G 150) — лиофилизация — тимозин. Методом электрофореза установлено, что в нем содержатся неспецифический белок (20%, определенный по Lowry) и полипептиды. Бласттрансформационный тест с лимфоцитами человека показал, что тимозин в дозе 100 γ на $1 \cdot 10^6$ клеток увеличивает бласттрансформационный индекс на 5,4. При изучении эффекта тимозина на Е-розеткообразование Т-лимфоцитов человека установлено, что он увеличивает до 38% число «активных» и «тотальных» Е-розеток, применяемых в дозе 1 мкг/мл на $2 \cdot 10^6$ лимфоцитов.

Действие тимозина было прослежено и у крыс при неонатальной тимэктомии (до 16 ч после рождения). Животным вводили внутрибрюшинно по 2 мг тимозина на 1 кг массы тела 3 раза в неделю на протяжении 45 дней. Результаты исследования показали, что введение тимозина редуцирует развитие Wasting-синдрома до 2%, тогда как у животных, не получавших тимозин, этот синдром проявлялся в 36%. Увеличение массы тела у животных трех групп (без операции, тимэктомия, тимэктомия + тимозин), была наиболее значительной и быстрой у животных, получавших тимозин.

Мы изучали влияние тимозина на активность аденилатциклазы (АЦ) и фосфодиэстеразы (ФДЭ) в вилочковой железе и надпочечниках, пользуясь методом радиоизотопного исследования. Установлено, что тимозин в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ М ин-

гибирует активность АЦ в вилочковой железе на 34%, усиливает эту активность в надпочечниках на 48% и не влияет на регулирующий белок АЦ (опыты со специфическим регулятором каталитической части фермента ГТФ). В этой же концентрации он усиливает активность ФДЭ в вилочковой железе на 20%, и ингибирует ее в надпочечниках на 15%. Результаты этих опытов показывают, что эффект тимозина, по всей вероятности, осуществляется с включением аденилатциклазной системы и является различным в отдельных органах.

Полученные предварительные данные о характере использованного нами экстракта вилочковой железы теленка дают основание предполагать, что это вещество может быть включено в семейство тимозинов, повышающих возможности сопротивляемости организма.

Влияние гормональных факторов вилочковой железы наблюдалось и в отношении гуморального иммунитета и образования антител. J. Comsa (1965, 1967) удалось устранить эффект тимэктомии по отношению к аллергической реакции на яичный белок введением полученного им очищенного гормона вилочковой железы. Экстракт из ткани вилочковой железы восстанавливает способность подвергнутых неонатальной тимэктомии мышей образовывать антитела [Small H., Trainin N., 1967].

Пептидный экстракт из ткани вилочковой железы увеличивает титр агглютининов у кроликов, которым вводили антиген некоторых видов сальмонелл [Milcu S. et al., 1973]. Y. Asatupa и сотр. (1970) удалось предотвратить последствия неонатальной тимэктомии (Wasting-синдром) у мышей линии СВА при помощи экстракта вилочковой железы (тимозин).

Влияние экстрактов вилочковой железы изучено в больших сериях опытов. J. F. Bach (1972), J. F. Bach и сотр. (1971, 1973, 1975) удалось доказать наличие гуморального фактора в сыворотке крови мышей и людей, который влияет на интенсивность розеткообразующих клеток селезенки. Это достигается культивированием клеток селезенки животных, лишенных вилочковой железы, с экстрактом вилочковой железы или нормальной сывороткой. Установлено, что тимэктомия у взрослых животных приводит к быстрому исчезнованию этого фактора (уже в первые 6 ч после оперативного вмешательства). Поскольку не установлена разница в эффекте сывороточного экстракта вилочковой железы, предполагают, что они одного и того же происхождения. Вилочковую железу считают основным источником этой активности, так как у животных, подвергнутых тимэктомии, она возникает лишь при имплантации вилочковой железы и не изменяется при имплантации других лимфоидных структур. Несмотря на то, что пока не установлено, какими клетками продуцируется этот факт и существует ли внетимусная продукция его, принято считать, что эпителиальные клетки являются источниками этого вещества.

Аналогичный фактор вилочковой железы изолирован из сыворотки свиньи; его молекулярная масса 900, структура и синтез его уже выяснены [Bach J. F. et al., 1977]. Его содержание в сыворотке зависит от возраста и от действия ряда ингибиторов. Его биологическая активность проявляется возникновением аллоантигенных маркерных характеристик на Т-лимфоцитах и Т-лимфоцитных прекурсорах костного мозга; он устраняет предварительную супрессию или аллогенную цитотоксичность.

J. F. Bach (1977) проследил за влиянием этого фактора вилочковой железы на дифференцировку иммунокомпетентных клеток и установил, что его эффективность осуществляется посредством цАМФ и простагландинов. M. Dardenne и соотр. (1974) установили, что у взрослых подвергнутых тимэктомии мышей титр фактора вилочковой железы восстанавливается не только после имплантации целостной вилочковой железы, но и после пересадки эпителиальной стромы вилочковой железы. В то же время одна только суспензия эпителиальных клеток не приводит к его восстановлению.

Предположение, что эпителиальные клетки являются продуцентами гормона вилочковой железы, основывается на наличии секреторных гранул в этих клетках; восстановлении активности вилочковой железы после пересадки подвергнутым тимэктомии животным тимомы или гистокультуры из эпителиальных клеток вилочковой железы; отсутствии активности у атимичных («голых») мышей. Этот фактор продуцируется спонтанно и в результате антигенного раздражения. Представляет интерес тот факт, что наряду с возрастной инволюцией вилочковой железы понижена и активность фактора вилочковой железы, и это связано с уменьшением числа эпителиальных клеток. Считают, что открытие тимусной активности в сыворотке имеет большое значение не только для выяснения функции вилочковой железы, но и для лечения некоторых иммунных и аутоиммунных состояний, сопровождающихся дефицитом Т-зависимых лимфоцитов. D. W. Waга и соотр. (1975) удалось частично восстановить клеточный иммунитет у людей введением тимозина.

J. Florentin и N. Kiger (1972) изолировали экстракт из вилочковой железы крупного рогатого скота и доказали, что он частично восстанавливает первичный иммунный ответ против бараньих эритроцитов мышей при неонатальной тимэктомии и вызывает бласт-трансформацию клеток костного мозга. Предполагают, что этот экстракт ответствен до некоторой степени за созревание костномозговых клеток до Т-лимфоцитов. Аналогичные данные получены и другими авторами [Woody J. N. et al., 1972]. Опыты по восстановлению иммунной способности клеток селезенки у мышей при неонатальной тимэктомии показали, что экстракт вилочковой железы обладает таким эффектом, тогда как экстракты из других лимфатических органов не

изменяют реактивности [Goldstein A. et al., 1971; Law L. W. et al., 1968; Trainin N. et al., 1969].

Обработка *in vitro* прекурсорных клеток экстрактами вилочковой железы стимулирует дифференцировку их в Т-лимфоциты [Komuro K., Boyse E. A., 1973; Comsa J., Schweisfurth R., 1972]. Наряду с этим экстракты вилочковой железы способствуют увеличению лимфоидной популяции в селезенке и костном мозге. Эти данные позволяют допустить существование лимфоцито-стимулирующего фактора (ЛСФ) в экстракте вилочковой железы [Duplau J. et al., 1962; Clark S. L., 1968; Willoughby D. E. et al., 1963].

О. Еквиеме и А. Р. Forest (1974) установили, что гуморальный фактор, полученный перфузией из изолированной вилочковой железы, восстанавливает способность к развитию сверхчувствительности замедленного типа, но не восстанавливает до нормы число лимфоцитов. J. J. Klein и соотр. (1966) получили повышенную лимфоцитарную пролиферацию в периферических лимфатических узлах у интактных мышей после введения супернатанта из гомогената вилочковой железы телят. В. Н. Васильченко и соотр. (1975) описали полное восстановление числа лимфоцитов в периферической крови и иммунологической реакции после введения очищенного препарата вилочковой железы телят крысам, подвергнутым тимэктомии.

Н. Trainin и соотр. (1969) проследили за иммунной способностью клеток селезенки мышей при неонатальной тимэктомии под влиянием сингенного экстракта вилочковой железы. В различной постановке опытов восстановление иммунной способности получается лишь при культивировании клеток в среде, содержащей экстракт вилочковой железы; другие экстракты не обладают таким эффектом. На основании этого факта автором сделан вывод о том, что экстракт вилочковой железы оказывает прямое действие на эти клетки. В других исследованиях [Trainin N., Small M., 1973] установлено, что эти экстракты оказывают более значительное влияние на родоначальные клетки, чем на Т- и В-лимфоциты. По данным Н. Trainin (1977), для превращения первичных клеток вилочковой железы в зрелые реактивные клетки крови и периферических лимфатических органов необходимо существование двух категорий гормонов вилочковой железы. Представителем первой категории является тимопоэтин, изолированный G. Goldstein (1972), который, вероятно, влияет в микроусловиях на вилочковую железу, воздействуя на ее протимоциты и вызывая появление клеточных маркеров типа Θ -антигена на клеточной мембране. Вторая категория гормонов, к которым в качестве представителя может быть причислен тимозин (истинный гормон), действует вне вилочковой железы на таргетные клетки и вызывает созревание иммунокомпетентных Т-клеток. Эти результаты подкрепляются и данными К. Комуро и D. Boyse (1963), добившихся при помощи частично очищенного экстракта вилоч-

ковой железы усиленной дифференциации родоначальных клеток в Т-клетки.

Ежедневным введением гомеостатического гормона вилочковой железы [Bezssonoff N. A., Comsa J., 1958; Bernardi G., Comsa J., 1965] в определенных дозах удается устранить последствия неонатальной тимэктомии. Введение этого же гормона в тех же дозах интактным животным не приводит к видимым изменениям, но если увеличить дозу, устанавливается значительно более усиленный рост животных по сравнению с животными, не получавшими этот гормон. А. Mizutani (1973) изолировал из вилочковой железы теленка и взрослого крупного рогатого скота активный фактор, обладающий способностью понижать уровень кальция в крови. Автор предполагает, что этот фактор сходен с кальцитонином паращитовидной и щитовидной желез.

В. Pansky, L. House, L. Cone (1965) описали инсулиноподобный гипогликемический фактор, с действием которого можно связать некоторые проявления гипогликемии в экспериментальных условиях и при лейкозе у человека. А. W. J. Lykke, D. A. Willoughby, E. R. Kosche (1967) изолировали фактор вилочковой железы, обладающий способностью увеличивать проницаемость мембран, аналогичный фактору, изолированному из клеток лимфатических узлов. Авторы предполагают, что этот фактор участвует в формировании сверхчувствительности замедленного типа. Большое число исследований свидетельствует о наличии фактора вилочковой железы, блокирующего нервно-мышечную передачу [Parkes J. D., McKinna J. A., 1967; Goldstein G., 1968; Goldstein G., Hofmann W. W., 1968, 1969].

В течение нескольких лет I. Potor и S. Milcu (1973, а, б), используя различные растворители и разные методы очищения, изолировали ряд факторов вилочковой железы, значительно отличающихся один от другого. Эти факторы прямым или косвенным путем оказывают влияние на рост, иммунореактивность, онкогенез и метаболизм в организме. Механизм их действия пока не выяснен. Предполагают лишь, что тимусная регрессия при введении *in vivo* может быть обусловлена стимуляцией иммунной реактивности.

Исследования действия экстракта вилочковой железы теленка и вилочковой железы эмбриона лошади, обладающего пептидной структурой, показывают: 1) понижение уровня кальция и фосфора в костной ткани и соответствующее изменение их уровня в сыворотке крови, явления, противоположные явлениям после тимэктомии; 2) стимуляцию метаболизма железа, лимфоцитоза и эритропоэза; 3) стимуляцию синтеза и метаболизма нуклеиновых кислот и протеинов; 4) стимуляцию синтеза гликогена, активацию глюкозо-6-фосфатазы, увеличение уровня АТФ в ткани печени; 5) при введении экстрактов — противоположный тимэктомии эффект на исследованные показатели; 6) восстановление последствий тимэктомии; 7) отсутст-

вне такого эффекта у подобных экстрактов из мышечной ткани, селезенки и лимфатических узлов; 8) как правило, специфический характер эффекта экстрактов; 9) антипролиферативное действие на тканевые опухолевые культуры; 10) нормализацию метаболических процессов и, в частности, нуклеинового обмена в организме при опухолевых заболеваниях; 11) воздействие на опухолевые клетки, одинаковое при применении как *in vitro*, так и *in vivo* независимо от характера образования (метилхолантеновая опухоль, опухоль Герена, Эрлиха).

Путем очищения опухолевых экстрактов I. Potop и S. Milcu удалось изолировать несколько фракций, происходящих одна от другой. Установлено, что чем больше очищена фракция, тем лучше ее воздействие на исследуемые параметры, в особенности на опухолевый рост. Одной из этих наиболее очищенных фракций является фактор S, называемый еще и тимостерином, обладающий стероидным характером. Установлена определенная вариабельность эффекта в зависимости от возраста вилочковой железы, из которой приготовлены экстракты, причем экстракты из более молодых вилочковых желез оказывают более наглядное влияние на развитие опухоли. Действие этих экстрактов специфическое и выражается в изменении общего метаболизма у животных с опухолевым образованием (у подвергнутых тимэктоми или интактных животных) и в редукции клеточной популяции в опухолевых культурах. Авторы связывают это антипролиферативное действие с изменениями биологической активности некоторых ферментов (глюкозо-6-фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы, β -глюкуронидазы) и молочной кислоты печени. Экстракты вилочковой железы оказывают ингибирующее влияние на различные опухолевые клетки, вызванные химическими канцерогенами или трансплантацией. Они действуют как на опухолевую ткань (прямое действие), так и на весь организм. Ингибирующее действие выражается в уменьшении процента пораженных животных, уменьшении размеров опухоли и замедленном опухолевом росте, бенгнификации опухолевой структуры, полной регрессии некоторых видов опухоли (саркома Йенсена) и увеличении выживаемости животных.

Некоторые экстракты вилочковой железы играют защитную роль при рентгеновском облучении, так как увеличивают содержание протеина, активность глюкозо-6-фосфатазы и сукцинатдегидрогеназы и способствуют восстановлению роста вилочковой железы.

T. D. Luckey (1973) суммирует эффекты экстрактов вилочковой железы следующим образом (табл. 8).

Большую часть экстрактов можно изолировать только из ткани вилочковой железы, из селезенки и лимфатических узлов (LSH_{LN} и НТН) в очень небольшом количестве. Эти экстракты имеют активирующий или ингибирующий эффект и играют

Таблица 8

Наименование	Эффект	Химическая природа	Молекулярная масса	Автор
1. Лимфоцито-стимулирующий гормон (ЛСГ)	Лимфопоз, продукция антител	Протеин	80 000	Luckey
2. Лимфоцито-стимулирующий гормон (ЛСГ)	Лимфопоз, продукция антител	Протеин	17 000	Luckey
3. Тимозин	Предотвращение Was-ting-синдрома; усиление отвержения кожного трансплантата; лимфопоз, клеточный иммунитет, реакция	Протеин	12 600	White
4. Гомеостатический гормон вилочковой железы (ГТГ)	Предотвращение Was-ting-синдрома, лимфопоз, продукция антител	Пептид	2 000	Comsa
5. Тимусный гуморальный фактор (ТГФ)	Отвержение кожного трансплантата, лимфопоз, продукция антител, клеточный иммунитет	Пептид	1 000	Trainin
6. Тимусный протеин		Пептид	1 000	Milcu
7. Гипокальциемический компонент СаС		Протеин	200 000	Mizutani
8. Тимусный специфический антиген (ТСА)	Лимфопоз, противоопухолевый эффект	Протеин	70 000	Tallberg
9. Тимин		Протеин	6 000	Goldstein
10. Тимотоксин		Протеин	7 000	
11. Тимостерин	Продукция антител, противоопухолевый эффект	Стероид	400	Polop

очень важную роль в созревании и дифференцировке иммунокомпетентных клеток, в эндокринологических взаимоотношениях, в регуляции обмена кальция, в клеточном разрастании и в метаболических процессах организма. Несмотря на то что они обнаружены и в некоторых других тканях, общепринято считать, что они имеют тимусное происхождение, так как после тимэктомии их содержание в исследуемых тканях или резко понижается, или совсем исчезает.

Микроскопические данные о секреции вилочковой железы

Первые микроскопические данные, свидетельствующие о наличии секреторной функции вилочковой железы, были опубликованы Т. Hoshino (1963), S. L. Clark (1966), Т. Weiss (1963).

В последующем Т. Тōгō и сотр. (1964, 1968, 1969) были получены новые данные. Как показали эти исследования, медуллярные эпителиальные клетки вилочковой железы имеют характеристику железистых клеток. В корковой части железы эпителиальные клетки образуют тесную перегородку между инфильтрирующими лимфоцитами и содержат небольшое количество цитоплазматических органелл. В медуллярной части, где содержится меньше лимфоцитов, крупные эпителиальные клетки образуют островки и обладают рядом признаков секреции. С возрастом образуются кисты и очаги кистозной дегенерации — тельца Гассалья.

Существуют три типа цитоплазматических включений в медуллярных эпителиальных клетках, которые можно принять за секреторные продукты. Наиболее очевидным из них является аморфное ШИК-положительное вещество, которое можно обнаружить как интрацеллюлярно, так и экстрацеллюлярно. Второй тип образований представляют вакуоли, содержащие аморфное вещество с характеристикой мукоидных частиц, сходное с тем, которое можно обнаружить в мукоидных клетках более низко стоящих позвоночных животных. Третий вид образований представляют мелкие плотные гранулы, которые можно считать секреторными. Каждая гранула имеет собственную мембрану, как и другие секреторные гранулы; они обычно располагаются вокруг пластинчатого комплекса (аппарат Гольджи); центрально располагающиеся гранулы имеют меньшую плотность, чем периферические.

Доказательством наличия секреторной функции эпителиальных клеток медуллярного слоя вилочковой железы считают и ауторадиографические данные. Исследования К. Непгу (1966), S. L. Clark (1966, 1968) показали, что эти клетки активно участвуют в синтезе сульфатного мукополисахарида, а быстрая инкорпорация сульфата и глюкозамина считается типичной для клеток, продуцирующих мукоидные вещества. В этих же исследованиях установлено, что радиоактивный лейцин, обычно обнаруживаемый в клетках, продуцирующих чисто белковые вещества, диффузно разбросан в вилочковой железе, преимущественно в лимфоцитах коркового слоя. Полученные результаты показывают, что существует взаимоотношение между ШИК-положительным веществом в эпителиальных медуллярных клетках и количеством митозов лимфоцитов. Если это вещество принять за гормон вилочковой железы, то ее можно считать ответственной за стимуляцию и пролиферацию лимфоцитов. Это предположение подкрепляет мнение D. Metcalf (1956, 1966) о наличии лимфоцитостимулирующего фактора (ЛСФ) в сыворотке тимусного происхождения. Исследования вилочковой железы [Vetter S. J., Macadam R. F., 1973] показывают, что эпителиальные клетки содержат цитоплазматические органеллы, типичные для секреторной функции, располагающиеся вокруг мембраны — круглые секреторные гранулы. Об-

нарушенная аваскулярная зона возле телец Гассалья дает основание авторам предположить, что секреторный продукт эпителиальных клеток имеет чисто интратимический эффект.

Ультрамикроскопические исследования, проведенные F. T. Sanel (1967), показали, что в пренатальном и постнатальном периодах эпителиальные клетки содержат большое количество везикул и альвеол, и нельзя исключить возможность, что эти клетки в морфологическом и генетическом отношении связаны с продукцией гуморальных веществ. Наличие признаков повышенной активности, пластинчатый комплекс и фенестрация сосудистых стенок в вилочковой железе дают основание считать, что она обладает железистой функцией.

Разносторонние исследования, проведенные коллективом под руководством I. Того (1961, 1967, 1968, 1969), показали, что некоторые состояния, сопровождаемые изменениями функции вилочковой железы, проявляются в увеличении содержания телец Гассалья и количества ШИК-положительного вещества в них, увеличении числа ШИК-положительных лимфоцитов. Эти явления сопровождаются значительной реакцией и свидетельствуют о взаимосвязи между такими находками, а также о том, что тельца Гассалья обладают активной гуморально-продуктивной функцией. В ходе этих исследований были выявлены два типа телец Гассалья. В тельцах первого типа налицо электронно-микроскопические признаки секреторной функции эпителиальных клеток. Эти клетки характеризуются расширенной эргастоплазматической цистерной, содержащей вещество умеренной электронной плотности и хорошо развитый пластинчатый комплекс. В тельцах этого типа дегенеративные изменения встречаются только в их внутренней части. Второй тип телец Гассалья показывает признаки корнификации. Клетки телец этого типа содержат пучки тонофибрилл и островки мелкозернистого вещества, смазывающего картину клеточных оргanelл. Эпителиальные клетки взаимосвязаны при помощи хорошо развитых десмосом в гассалевских клетках обоих типов.

Микроскопические данные о секреции медуллярных эпителиальных клеток вилочковой железы основываются на обычных микроскопических (световой микроскоп), электронно-микроскопических, гистохимических и ауторадиографических исследованиях. На основании результатов этих исследований авторы считают, что вилочковая железа обладает секреторной функцией, которая изучена главным образом в отношении лимфопоэза и иммуногенеза.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗОЙ И ДРУГИМИ ЭНДОКРИННЫМИ ЖЕЛЕЗАМИ

Существующие данные о наличии гормональной функции вилочковой железы. Ее положение как основного регулятора иммунной реактивности и гормональная регуляция иммунных

механизмов явились основанием для выяснения взаимоотношений между вилочковой железой и эндокринными железами и причисления ее к эндокринной системе.

Известно, что в основных чертах иммунные механизмы сводятся, с одной стороны, к синтезу сывороточных антител, которые по своей сущности являются белковыми веществами, с другой — к увеличению числа иммунокомпетентных клеток. Основу обоих процессов представляет увеличенный синтез протеинов, находящийся под гормональным контролем [Соркин Е., Пиерпаоли В. П., 1970]. Эти механизмы осуществляются на уровне ДНК и рРНК и тРНК. Если учесть основную регулируемую роль вилочковой железы в иммунных механизмах, логично выяснить и взаимоотношения между вилочковой железой и остальными эндокринными железами. J. Comsa (1959) первым представил данные о наличии таких взаимоотношений. Он указал, что вилочковая железа состоит в антагонистической связи со всеми эндокринными железами, а в синергической связи — только с СТГ.

По данным Е. Sorkin (1977), вилочковая железа, кроме того, что она обладает регуляторной функцией на иммунные механизмы, является еще и частью эндокринной системы и участвует в регуляции ряда других процессов, которые еще предстоит открыть и доказать.

N. Trainin (1977) считает, что вилочковая железа представляет перекресток между иммунной и эндокринной активностью. В качестве доказательства он приводит тот факт, что в нее пенетрируют недифференцированные стволовые клетки, происходящие из костного мозга, получающие, под влиянием микроусловий в железе высокоспецифическую дифференциацию. С другой стороны, вилочковая железа связана с рядом эндокринных желез (гипофиз, надпочечники и др.) посредством «обратной связи».

Вилочковая железа и гипофиз

Исследования взаимоотношений между вилочковой железой и гипофизом показали, что однократное введение кроличьей антисыворотки против мышинного гипофиза вызывает атрофию вилочковой железы у новорожденных мышей. Одновременно с этим развиваются и признаки Wasting-синдрома [Pierraoli W., Sorkin E., 1967]. В этих опытах было доказано, что антилимфоцитарная сыворотка содержит антитела против ацидофильных клеток передней доли гипофиза, где происходит синтез СТГ [Comsa J., 1959]. При гистологическом исследовании в этих клетках обнаруживается дегрануляция, сходная с дегрануляцией после неонатальной тимэктоми [Pierraoli W. et al., 1971; Pierraoli W., Sorkin E., 1967; Sorkin E., 1967; Sorkin E. et al., 1972]. Гистологическая картина показывает инволюцию

вилочковой железы с характерным уменьшением числа малых лимфоцитов в ее корковой части. Эти данные позволили авторам предположить, что вилочковая железа новорожденного находится под контролем известных или неизвестных гипофизарных факторов и что нарушения в системе вилочковая железа — гипофиз в стадии роста и дифференциация приводят к изменениям, характерным для Wasting-синдрома. Исследования мышцей с врожденным гипофизарным нанизмом (карликовый рост) (snell bagg) показывают атрофию вилочковой железы и периферических лимфатических тканей [Bagoni C., 1967; Fabris N. et al., 1971]. У этих животных установлен также иммунодефицит, который связывают с пониженной функцией вилочковой железы [Fabris N. et al., 1971; Pierpaoli W., Sorkin E., 1967].

Опыты с введением СТГ этим мышам показали, что у них восстанавливается иммунная реактивность; это явилось основанием предположить, что СТГ принадлежит решающая роль в развитии вилочковой железы и ее иммунной способности. Это мнение подтверждают и данные J. Migouze (1967), который наблюдал гипертрофию вилочковой железы после применения СТГ. S. Aggenbrecht (1974), M. R. Pandian и соавт. (1975) говорят о специфическом рецепторе для СТГ на мембране тимоцитов.

Микроскопические и электронно-микроскопические исследования [Pierpaoli W. et al., 1971; Bianchi E. et al., 1971] гипофиза при неонатальной тимэктомии показали дегрануляцию СТГ-продуцирующих клеток в передней доле гипофиза. В этих клетках наблюдается широкий эндоплазматический ретикулум, новообразовавшиеся цистерны и редукция гормональных гранул.

Полученные результаты аналогичны тем, которые получают при экстирпации других периферических желез. Эти изменения обнаруживаются уже в первые дни после рождения, когда число дифференцированных СТГ-клеток небольшое.

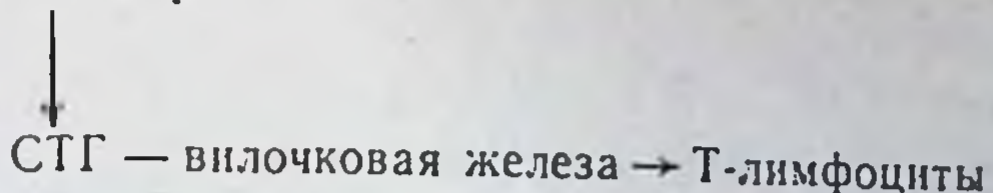
J. Comsa (1973) описал стимуляцию у крыс и морских свинок, выражающуюся в увеличении клеток, продуцирующих СТГ, β -клеток (продуцирующих ФСГ), δ -клеток (продуцирующих ТТГ) и больших хромофобных клеток (продуцирующих АКТГ). Эти изменения в аденогипофизе отражаются адекватно и на морфологии надпочечников и щитовидной железы. По данным J. Comsa, эти изменения можно предотвратить введением гомеостатического гормона вилочковой железы.

Взаимоотношения между вилочковой железой и гипофизом проявляются и в понижении окситоциназной активности под влиянием экстракта вилочковой железы [Stoklaska E., Winberger E., 1963].

Эти данные подтверждают тезис [Bagoni C. et al., 1971], о том, что перинатальная вилочковая железа находится под гипофизарным контролем и что гипофиз осуществляет механизм

«обратной связи» по схеме:

Аденогипофиз



Считают, что центральное место в этом регуляторном механизме занимает СТГ, так как введение молодым мышам антисыворотки против этого гормона тормозит их рост, вызывает быструю инволюцию вилочковой железы и синдром истощения — признаки, типичные для неонатальной тимэктомии. Наряду с этими признаками отмечается уменьшение размеров селезенки и скудность лимфоидных клеток с почти полным отсутствием Т-клеток.

Наши исследования подтвердили взаимосвязь между вилочковой железой и СТГ [Кемилева З., Миланов С., неопубликованные данные]. Опыты проводились на белых крысах линии Вистар 2—3-месячного возраста с массой тела 120—130 г. Животные были разделены на две группы: экспериментальную и контрольную. Экспериментальным животным производили тимэктомию по описанному выше методу; животным из контрольной группы тимэктомия не производилась. По истечении 30 дней после тимэктомии всех экспериментальных животных обескровливали и собирали гепаринизированную кровь, перерезав общую сонную артерию. В изолированной сыворотке крови определяли концентрацию СТГ радиоиммунологическим методом по S. Bergson и сотр. (1964).

Таблица 9

Изменения уровня соматотропного гормона в сыворотке после тимэктомии

Группа	Число животных	Соматотропный гормон (СТГ)		
		X	M	P
Контрольная	16	14,98	±0,09	—
30 дней после тимэктомии	8	29,40	±1,50	<0,001

Как видно из табл. 18, концентрация СТГ в крови у животных после тимэктомии статистически достоверно превышает (в 2 раза) средние значения у контрольных животных.

Влияние тимэктомии у взрослых животных на секрецию СТГ проявляется в сравнительно ранние сроки после удаления вилочковой железы. Этот эффект можно объяснить существованием гуморальных регуляторных механизмов между двумя органами. Вероятно, после удаления вилочковой железы устраняется его эффект ингибиции секреции СТГ-механизм, близкий к эффекту «обратной связи», доказанному между соматотроп-

ной секрецией гипофиза и так называемых периферических желез (щитовидная железа, надпочечники, половые железы). В подтверждение такой возможности можно привести исследования J. Comsa (1973), W. Piegroli и сотр. (1971), которые на основании обнаруженных структурных изменений в клетках гипофиза допускают существование этого механизма. Косвенным доказательством этой гипотезы может служить и сравнение этого эффекта с изменениями иммунорегулирующей функции при тимэктоми у взрослых животных. Изменения этой функции появляются в значительно более отдаленные сроки после тимэктоми [Кемилева З., 1973], а этот факт связывается с сохранением иммунокомпетентных клеток. Наличие быстрого эффекта тимэктоми на соматотропную секрецию свидетельствует о том, что указанный механизм не осуществляется при участии иммунокомпетентных клеток, а имеет другой характер. Следуя такому ходу мысли, можно поставить вопрос, не является ли иммунорегулирующая функция вилочковой железы результатом гуморальных взаимоотношений. Результаты наших исследований показывают, что этот механизм существует и у взрослых экспериментальных животных.

Изучая взаимоотношения между вилочковой железой и гипофизом подвергнутых тимэктоми животных, мы исследовали активность тиреотропного гормона (ТТГ), гонадотропных гормонов (ГТГ) и антидиуретического гормона (АДГ). Гормональные исследования проводились по следующему методу: ТТГ определяли радиологическим методом А. Quegido и сотр. (1953), модифицированным С. Милановым (1971). Суть метода в определении степени накопления радиоактивного йода в щитовидной железе у экспериментальных животных с предварительно блокированной эндогенной секрецией. Степень накопления радиоактивного йода являлась критерием активности ТТГ в крови животных.

ГТГ исследовали биологическим методом по А. Segaloff (1962), определяя активность тотальной секреции его с мочой за 2 ч на основании увеличения массы тела матки и маточных труб у белых инфантильных мышей под воздействием ГТГ, экстрагированного из мочи подопытных животных.

Для определения уровня АДГ в крови пользовались методом V. Holesek (1954) в модификации С. Миланова (1971). Критерием являлось антидиуретическое действие сыворотки крови на диурез у гипергидратированных животных со стабилизированным диурезом.

Результаты исследования ТТГ и АДГ составляли с данными исследования у контрольных, интактных животных, ГТГ определяли до и после тимэктоми, а также в моче контрольных животных.

Полученные результаты показывают, что тимэктомия приводит к умеренному повышению средних значений двух исследованных гормонов — ТТГ и ГТГ у экспериментальных живот-

ных, тогда как активность АДГ не изменяется. Повышение активности ТТГ значительное, а ГТГ — менее выражено и статистически недостоверно.

Повышение уровня ТТГ у животных, которым произведена тимэктомия, показывает, что между функцией вилочковой железы и тиреотропной секрецией гипофиза существуют определенные взаимоотношения, которые, по нашим данным, можно расценить как отношения между конкурирующими системами — с одной стороны, ТТГ и щитовидной железой, с другой — вилочковой железой. Аналогичные данные получили S. Milcu и R. Holban (1965). Эта взаимозависимость, по-видимому, не относится к основным механизмам, регулирующим функцию как щитовидной, так и вилочковой железы, ибо установленное нами повышение уровня ТТГ после тимэктомии невелико, а с другой стороны, у животных не наблюдалось классических признаков, свидетельствующих об изменении функции щитовидной железы.

Тенденцию к повышению активности ГТГ можно считать проявлением относительной независимости этой секреции от гипофизарной регуляции, так как она по существу представляет собой нейросекрецию гипоталамических ядер, на функцию которых, по нашим наблюдениям, тимэктомия не повлияла.

Результаты наших исследований, а также установленное значительное повышение активности СТГ после тимэктомии дают основание считать, что между вилочковой железой и гипофизом существуют определенные коррелятивные связи, выраженные в различной степени по отношению к различным гормонам гипофиза. Наиболее сильно выражены в отношении СТГ, менее — в отношении ТТГ, совсем слабые — в отношении ГТГ и отсутствуют в отношении АДГ. В пользу наличия связи между гипофизом и вилочковой железой говорит и доказанный антагонистический АКТГ-эффект экстракта вилочковой железы на поглощение глюкозы и кислорода в вилочковой железе крыс [Deschaux P. et al., 1972].

Вилочковая железа и надпочечники

Взаимодействие между вилочковой железой и гормонами установлено H. Leitz (1968). При помощи дегидротахистерола автор вызывал обызвествление вилочковой железы с изменениями кислой и щелочной фосфатазы, что свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса. С. В. Покровская (1973) производила тимэктомию морским свинкам в возрасте 2 мес и через 4—5 мес наблюдала понижение у них уровня гидрокортизона в крови и моче, несмотря на то, что *in vitro* отмечалась нормальная функция надпочечников.

J. Comsa (1957) установил после тимэктомии у морских свинок увеличение массы надпочечников и понижение уровня аскорбиновой кислоты и холестерина. P. Moog, P. Deck (1965).

1966) установили, что после неонатальной тимэктомии у мышей понижается активность 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы в надпочечниках; они связывают с этим фактом развитие гиперкортицизма после тимэктомии вследствие замедленного расщепления кортикостероидов. В других исследованиях [Büntper В., Szimik N., 1974] было установлено резкое повышение уровня 18-гидроксидезоксикортикостерона (в 6,5 раза) и менее значительное увеличение кортикостерона в отходящей из надпочечников крови на 6-й неделе после оперативного удаления вилочковой железы у крыс-самцов линии Вистар. С. П. Гроздов (1975) описал повышение уровня 11-ОКС у взрослых крыс-самцов на 2-й неделе после тимэктомии. З. А. Каболова (1968) находила активацию коры надпочечников после тимэктомии у крыс; активация была более выраженной в зона fasciculata. Р. Deschaux и сотр. (1976) описали повышенное поглощение кислорода в надпочечниках после неонатальной тимэктомии у крыс как проявление повышенной активности надпочечников.

Исследования W. Piegraoli, E. Sorkin (1972 a, 1972 b) показали, что существует взаимозависимость между неонатальной вилочковой железой и неонатальными надпочечниками. Они проследили за развитием Wasting-синдрома и морфологическими изменениями в надпочечниках у подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде и атимичных («голых») мышей. Установлено, что при достижении зрелого возраста у животных значительно расширяется зона reticularis надпочечников. Авторы предполагают, что это расширение имеет компенсаторный характер (из-за отсутствия вилочковой железы). Полученный дефект можно скорректировать имплантацией неонатальной вилочковой железы в раннем возрасте или одновременной имплантацией взрослым животным вилочковой железы и надпочечников. Полученные данные позволяют предположить существование тимусзависимой зоны в надпочечниках, для нормального созревания которых требуется вилочковая железа в раннем постнатальном периоде. Так как это происходит в период созревания иммунной реактивности, можно предположить, что фактор, обладающий таким эффектом, способствует и иммунному созреванию, или что нормальное созревание надпочечников под влиянием вилочковой железы приводит к иммунному созреванию. Наличие расширенной зона reticularis согласуется с описанным гиперкортицизмом у животных при неонатальной тимэктомии [Moog P., Deck P., 1965]. В нашей лаборатории М. Балудов (1979) установил значительное увеличение organного индекса надпочечников в различные сроки после тимэктомии у крыс и увеличение кортикального слоя. Этим же автором установлено и повышение уровня кортикостерона в надпочечниках и сыворотке крови. Механизм этих фактов автор связывает с тремя возможностями, исходящими из основных принципов В. М. Дильмана (1974), о функционировании и регулировании эндокринной системы:

1) наличие прямой связи между вилочковой железой и надпочечниками с доказанным В. Виптер, N. Szymik (1974) ингибирующим кору надпочечников фактором вилочковой железы и установленной W. Piegroli и сотр. (1972) тимусзависимой зоной в коре надпочечников в эмбриональном периоде;

2) осуществление связи через систему гипоталамус — гипофиз на основании исследований J. Comsa (1973), W. Piegroli (1975, 1976) регулирующей роли вилочковой железы в развитии эндокринной системы;

3) возможность осуществления взаимодействия посредством других эндокринных желез, например щитовидной железы [Comsa J., 1973].

В наших исследованиях [Илиева Т., Петкова М., Кемилева З., 1978] рассматривалась динамика активности надпочечников после тимэктомии, произведенной взрослым крысам. С этой целью определяли содержание аскорбиновой кислоты методом J. H. Roe и С. А. Kuether (1943), содержание холестерина методом М. Щерева и Д. Бакалова (1966) и активность щелочной и кислой фосфатазы (тест Böginger) в надпочечниках на 15-й, 30-й, 45-й, 60-й и

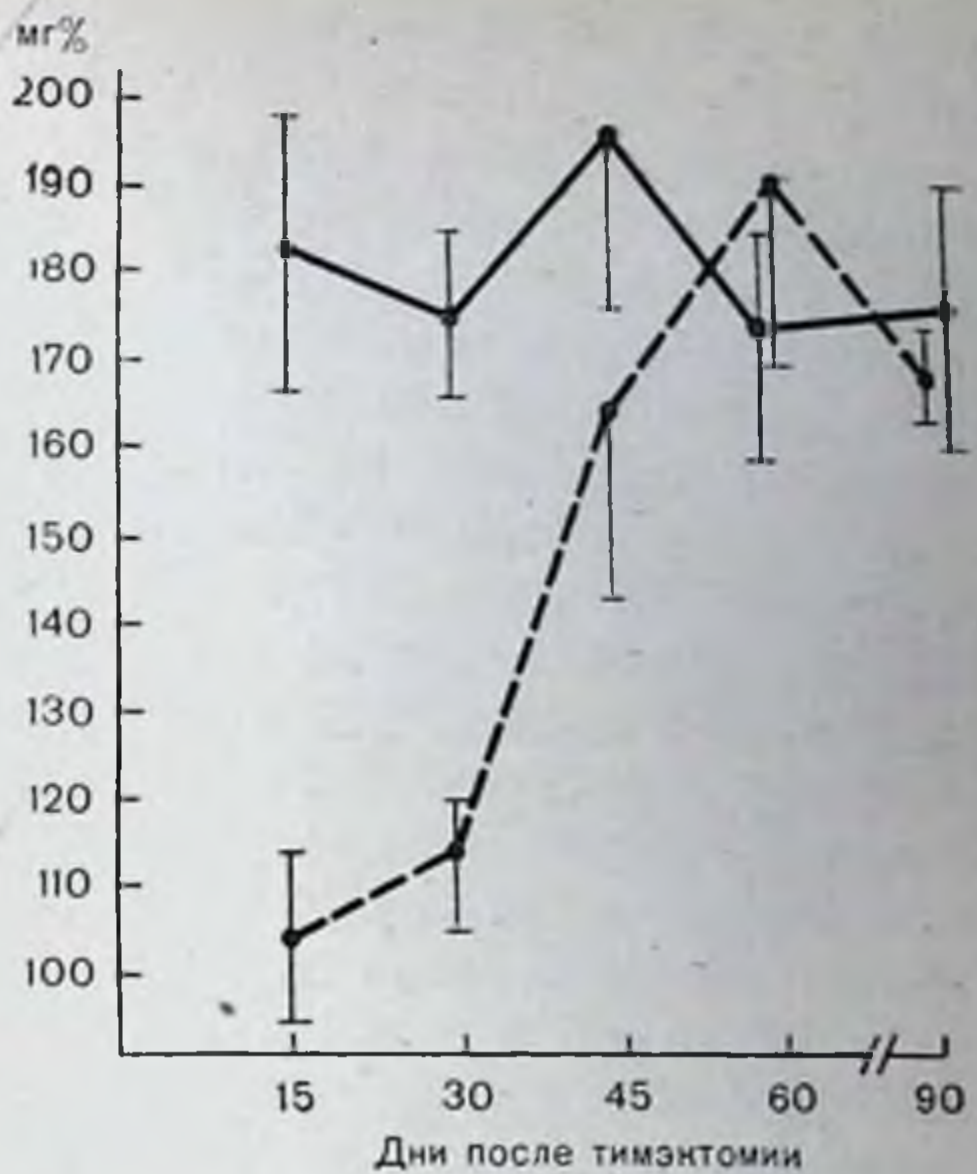


Рис. 37. Содержание аскорбиновой кислоты у подвергнутых псевдотимэктомии (сплошная линия) и тимэктомии (пунктирная линия) животных.

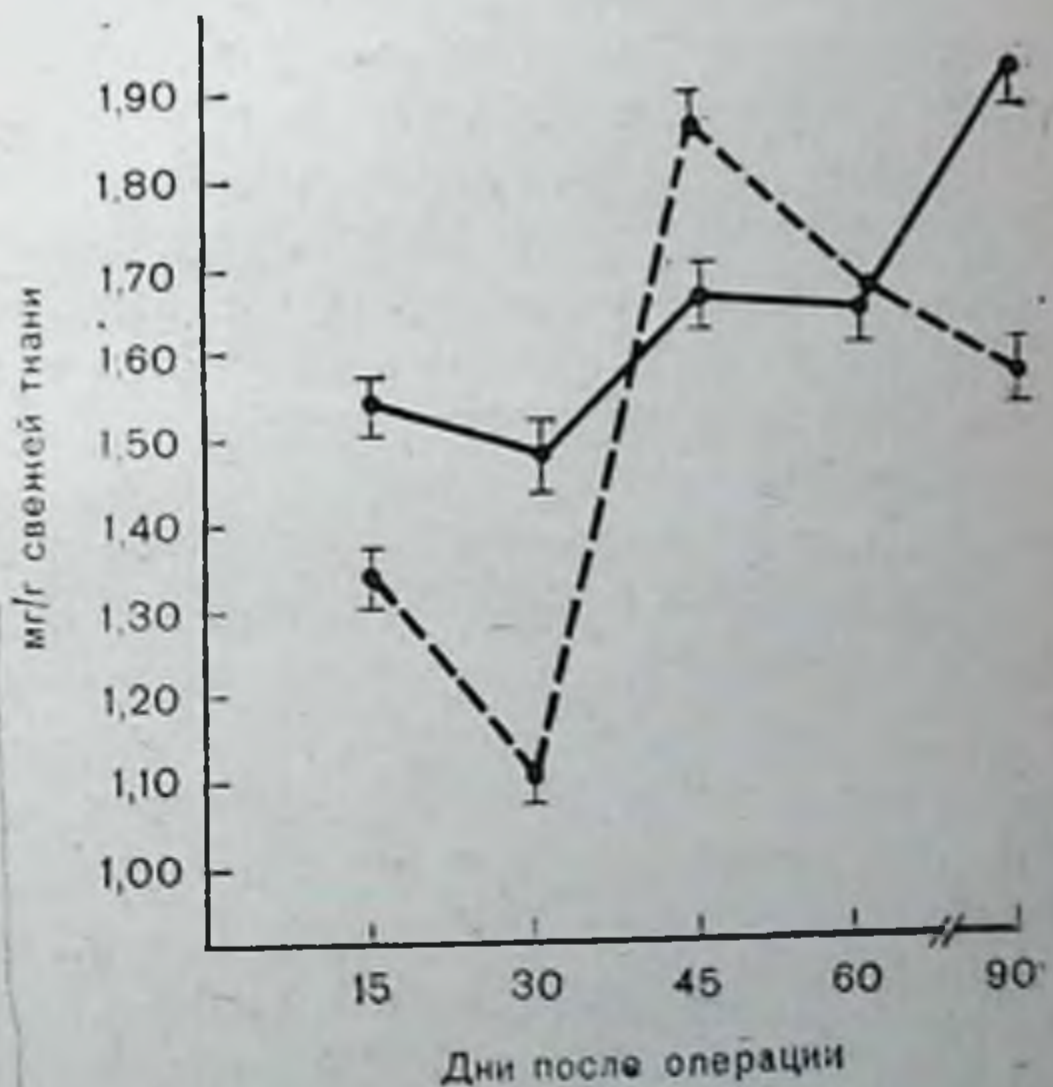


Рис. 38. Содержание холестерина в надпочечниках и подвергнутых псевдотимэктомии (сплошная линия) и тимэктомии (пунктирная линия) животных.

90-й дни после тимэктомии и псевдотимэктомии у крыс. Исследования показали значительное уменьшение содержания аскорбиновой кислоты (рис. 37) и холестерина (рис. 38) в ткани надпочечников в ранние сроки после тимэктомии. Этот факт является косвенным показателем повышения активности надпочечников после тимэктомии. Понижение уровня аскорбиновой кислоты значительное по сравнению с таковым у контрольных животных вопреки тому, что уровень аскорбиновой кислоты у животных при ложной тимэктомии находится в нижних границах общепринятой нормы для крыс (от 200 до 500 мг/100 мл) [Михайлова Н. В., 1959; Кемилева З., 1962; Петкова М., 1974]. Известно, что холестерол — предшественник стероидных гормонов, в том числе и кортикостероидных гормонов, а аскорбиновая кислота участвует в осуществлении окислительных ферментативных реакций при синтезе [Эскин И. А., 1960]. Полученные нами данные свидетельствуют об активировании надпочечников в сравнительно ранние сроки после тимэктомии (15-й и 30-й дни). Последующее повышение уровня аскорбиновой кислоты и холестерина можно считать выражением адаптивной реакции и фазовых изменений, описанных при других вмешательствах [Кемилева З., 1962].

Проведенные нами исследования показывают, что активность щелочной фосфатазы в экспериментальной группе значительно более высокая, чем в контрольной. На 15-й день после тимэктомии она в 2 раза более высокая, чем у животных при ложной тимэктомии. На 30-й и главным образом на 45-й день повышение ее активности достигает максимума, после чего слегка понижается. У животных после тимэктомии активность кислой фосфатазы также более высокая, чем у контрольных. Максимум повышения ее активности отмечается на 45-й день и совпадает с таковым щелочной фосфатазы. На 60-й и 90-й дни эти значения весьма близки таковым на 45-й день. Установленное нами повышение активности щелочной и кислой фосфатазы в надпочечниках говорит о том, что цитоплазматические органоиды, с которыми связаны эти два фермента, активируются после тимэктомии. Повышенная активность сохраняется на весь период исследования, продолжающегося 90 дней.

Повышение активности щелочной и кислой фосфатазы на всем протяжении опыта навело нас на мысль о различной продукции гормонов надпочечников, поэтому мы исследовали некоторые из них. Р. Григоровой и сотр. (1978) было установлено, что после тимэктомии повышается количество кортикостерона в ткани надпочечников и в сыворотке крови. В ходе другой серии исследований в нашей лаборатории [Тодорова М., 1982] установлено, что уровень кортикостерона сыворотки в пределах нормы на 15-й день после тимэктомии и повышен на 45-й, 90-й и 180-й дни исследования. Наиболее высокие значения были установлены на 90-й день. При сопоставлении результатов, полученных в контрольной (интактные животные)

и экспериментальной (тимэктомия) группах, можно сделать вывод, что после удаления вилочковой железы уровень кортикостерона в сыворотке значительно повышается с 45-го дня и далее, причем разница статистически достоверна во все сроки до конца исследования (180 дней).

Динамическое наблюдение за выделением альдостерона с мочой в различные сроки после тимэктомии показало, что, начиная с 30-го дня после тимэктомии, оно значительно возрастает и достигает максимума на 60-й день (в $4\frac{1}{2}$ раза более высокое, чем в норме).

Выделение альдостерона у крыс происходит в первую очередь с желчью и калом и лишь около 25% альдостерона выделяется с мочой [Дружинина К. В., 1976]. При отсутствии заболеваний печени и почек (печень и почки являются основным местом альдостеронового обмена) содержание альдостерона в моче почти одинаково с его содержанием в сыворотке крови. Установленное нами значительное повышение альдостерона с мочой можно считать признаком повышенной продукции альдостерона в надпочечниках. С нашими данными совпадают и данные В. Büntner, N. Szymik (1974). На 42-й день после тимэктомии эти авторы установили $6\frac{1}{2}$ -кратное повышение уровня прекурсора альдостерона — 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерона в венозной крови надпочечников и незначительное повышение кортикостерона. Авторы связывают наступившие изменения с наличием в вилочковой железе кортикостероидогенного ингибирующего фактора. Подобные данные сообщили и J. Fachet с сотр. (1962). При исследовании *in vitro* надпочечников взрослых крыс, которым была произведена тимэктомия, они установили незначительное повышение уровня кортикостерона, тогда как продукция альдостерона значительно возросла (от 2,2 до 3,8 мг/ч на 10 мг ткани надпочечников).

Исходя из факта, что прогестерон является основным соединением в образовании стероидных гормонов и ценным показателем нарушения стероидного биосинтеза в коре надпочечников, изучали выделение с мочой после тимэктомии и двух его метаболитов — прегнандиола и прегнантриола. Известно, что определение прогестерона в периферической крови не имеет существенного значения из-за его очень короткого периода полураспада. Результаты исследования показали, что после тимэктомии увеличивается экскреция этих двух метаболитов.

Для выяснения активности надпочечников после тимэктомии прослежено и за экскрецией 17-гидрокси-кортикостероидов с мочой (тетрагидросоединения, метаболиты и гормоны). Результаты исследования показали, что экскреция трех тетрагидросоединений (тетрагидрокортизон-ТНЕ, тетрагидрокортизол-ТНФ и тетрагидро-11-дезоксикортизол-ТНС) изменяется лишь незначительно до 45-го дня после тимэктомии. На 60-й день отмечается резкое повышение экскреции с тенденцией достичь исходного уровня в конце опыта. Аналогичным образом

изменяется и экскреция метаболитов (11-дезоксикортизол — S, кортикостерон — B, дезоксикортикостерон — DOS) и гормонов (кортизол — F и кортизон — E).

Обобщение полученных нами результатов показало, что на 60-й день после тимэктомии выделение 17-гидрооксикортикостероидов с мочой значительно возрастает. Исходя из факта, что экскреция с мочой 17-гидрооксикортикостероидов находится в прямой зависимости от продукции кортикостероидов корой надпочечников (при ненарушенной функции печени и почек), можно отметить, что изменения в надпочечниках транзиторные. Эти наши результаты отчасти совпадают с результатами, полученными J. Comsa (1957 в), В. А. Малыжева, Д. А. Сутковой (1970). Разумеется, полного совпадения результатов не отмечено, так как сроки исследования и использованные в опытах животные разные.

Отсутствие параллелизма между стойким увеличением кортикостерона в надпочечниках, установленное при аналогичной постановке опыта и экскрецией его с мочой, можно объяснить данными, полученными P. Vecsei и сотр. (1968). Эти авторы сообщают, что кортикостерон не является конечным продуктом кортикостероидогенеза у крыс и может превратиться через 18-гидрооксикортикостерон в альдостерон. В такой же группе подопытных животных мы установили повышенную экскрецию альдостерона с 30-го дня после тимэктомии. При аналогичной постановке опыта было прослежено и за уровнем кортизона в сыворотке методом в модификации В. Анкова и соавт. (1970); животным из одной контрольной группы была произведена аутотрансплантация вилочковой железы в подмышечную впа-

Таблица 10

Изменения уровня кортизона в сыворотке крови после тимэктомии

Группа	Уровень кортизона после тимэктомии через			
	15 дней	45 дней	90 дней	120 дней
Тимэктомия	36,43±4,81	35,43±5,44	24,43±4,48	22,42±0,82
Ложная операция	16,22±2,74	12,00±3,01	11,44±2,75	17,29±2,46
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,1

дину. Результаты (табл. 10) показывают, что уровень кортикостерона в сыворотке крови значительно повышается после тимэктомии (на 15-й, 45-й и 90-й дни).

Эти данные свидетельствуют также об активации надпочечников под влиянием тимэктомии, произведенной взрослым животным, что совпадает с наблюдениями других авторов [Поповичи Д., Сэхляну В., 1969; Малыжев В. А., Суткова Д. А., 1970; Büntner В., Szymik N., 1974; Comsa J., 1973].

О взаимодействии между вилочковой железой и надпочечниками свидетельствует и влияние надпочечников на функцию вилочковой железы. Еще Н. Selye (1944, 1953) установил, что в осуществлении общего адаптационного синдрома наряду с гиперфункцией коры надпочечников развиваются и инволюционные явления тимико-лимфатического аппарата. Было доказано, что кортизон, вводимый крысам, угнетает на ранних этапах обмен глюкозы в вилочковой железе. Была высказана мысль, что эффект кортизона на использование глюкозы является самым первым результатом действия гликокортикоидов. W. Grunhorst (1968) находит, что введение кортизона вызывает ингибцию аминокислотной инкорпорации ядерными и цитоплазматическими фракциями кроличьей вилочковой железы. А. Muncк и сотр. (1971) проследили за метаболическими изменениями в тимоцитах под влиянием кортизона и установили блокирование уридина в РНК и аминокислот в белках, нарушение в образовании глюкозо-6-фосфата и возникновение цитолита. Предполагают, что лизис клеток связан с освобождением нуклеиновых кислот, которые используются в организме для восстановления нарушенного обмена веществ, вызванного введением кортизона. К. Nishimura и R. Shimoda (1975) исследовали вилочковую железу мышей, которым вводили гидрокортикостерон и установили, что масса вилочковой железы уменьшается, содержание β -галактозидазы увеличивается; возрастает и количество кислой фосфатазы. Угнетающее действие кортикостероидов на вилочковую железу связывают с понижением респираторного катализа и окислительного гликолиза и прямым воздействием гормонов на клеточные элементы [Csaba V. et al., 1967; Blomgren H., Anderson B., 1972].

Двусторонняя адреналэктомия у крыс приводит к увеличению абсолютной и относительной массы вилочковой железы. В результате адреналэктомии взаимоотношения между лимфоцитами и эпителиальными клетками изменяются и в зависимости от срока оперативного вмешательства преобладает то один, то другой клеточный компонент вилочковой железы [Тараканов Е. И., Каболова З. А., 1969]. Структурные изменения в вилочковой железе после двусторонней адреналэктомии начинаются уже на 24-й час с известными инволюционными изменениями (уменьшение абсолютной и относительной массы, лимфоидная деплеция, увеличение числа и размеров телец Гассала). Через 48 ч происходит относительная нормализация и лишь на 14-й день определяются гипертрофия вилочковой железы и увеличение числа лимфоцитов и эпителиальных клеток.

Полученные результаты говорят о существовании тесного взаимодействия между вилочковой железой и корой надпочечников в определенных физиологических условиях. Однако, по всей вероятности, эти взаимодействия изменяются при наличии патологического процесса и могут повлиять на его течение.

С целью исследования взаимоотношений между вилочковой и щитовидной железой изучались следующие три аспекта: 1) влияние тимэктомии на клеточную структуру щитовидной железы; 2) влияние щитовидной железы на вилочковую; 3) влияние экстрактов вилочковой железы на функцию щитовидной железы. J. Comsa (1958, 1973) описал увеличение числа железистых клеток щитовидной железы и редукцию коллоида в фолликулах после тимэктомии у морских свинок.

И. Петкова и Ц. Цочев (1978) проследили за функциональной активностью щитовидной железы по интенсивности и скорости поглощения радиоактивного йода у взрослых животных в различные сроки после тимэктомии (рис. 39). Этими авторами установлены фазовые изменения в функции щитовидной железы после тимэктомии. В ранние сроки после тимэктомии установлены быстрое поглощение и сравнительно медленная элиминация; в поздние сроки (40-й и 90-й дни) накопление и выделение радиоактивного изотопа замедлены, что свидетельствует об угнетении функции щитовидной железы и о фазовых изменениях в железе под влиянием тимэктомии у взрослых животных.

Исследуя взаимоотношения между вилочковой и щитовидной железой, J. Comsa (1959, 1959 б) установил, что после тиреоидэктомии вилочковая железа претерпевает атрофические изменения, выражающиеся в уменьшении митозов, отсутствии молодых телец Гассала, резко очерченной границе между корой и медуллярной частью железы, понижении гормональной активности. По мнению автора, на основании этих фактов можно сделать два заключения: 1) гормональная функция железы понижается после тиреоидэктомии; 2) взаимоотношения между вилочковой железой и периферическими лимфатическими образованиями не изменяются. J. Comsa пришел к выводу, что пониженная продукция гормонов вилочковой железы является результатом отсутствия одного ее антагониста — щитовидной железы. Аналогичные данные получил и С. Г. Чердынцев (1962).

Представляют интерес опыты с введением тироксина животным [Comsa J., 1973 а]; низкие дозы тироксина вызывают гипертрофические изменения в вилочковой железе, средние — менее выраженную гипертрофию, большие — атрофию. Эта атрофия отличается от атрофии, вызванной кортикоидными гормонами, так как при ней никогда не наблюдается пикноза клеток. У подвергнутых тимэктомии животных лимфопения и гипотрофия лимфатических узлов усиливаются в случае введения тироксина [Comsa J., 1973 а]. На основании этих данных предполагают, что при гипертиреозе лимфоцитоз можно расценить как стимуляцию вилочковой железы щитовидной железой.

Введение тироксина интактным животным вызывает увеличение массы вилочковой железы и уменьшение поглощения ^{32}P ее клетками [Milcu S., Holban R., 1962]. Эти факты связывают с антагонистическими взаимоотношениями между двумя железами (увеличенный лимфопоз).
 Со своей стороны экстракт вилочковой железы также оказывает влияние на функцию щитовидной железы. По J. Comsa (1973a), этот экстракт, введенный интактным морским свинок, не вызывает наглядных изменений у животных, но наблюдается увеличение массы тела без признаков гигантизма и увеличения числа лимфоцитов в крови, костном мозге и селезенке.

Этот же экстракт, введенный животным, которым была произведена тиреоидэктомия, вызывает изменения в их поведении — они становятся апатичными, неподвижными, неопрятными, прибавка в массе тела замедляется, лимфопоз не затронут, а число лимфоцитов увеличивается [Comsa J., 1973a]. На основании полученных результатов автор пришел к выводу, что взаимоотношения между вилочковой и щитовидной железой сложные и, с одной стороны, проявляются антагонистическими отношениями между тироксином и гормоном вилочковой железы, с другой — вилочковая железа играет, вероятно, роль пускового механизма по отношению к щитовидной железе и ее влиянию на лимфоидную пролиферацию.

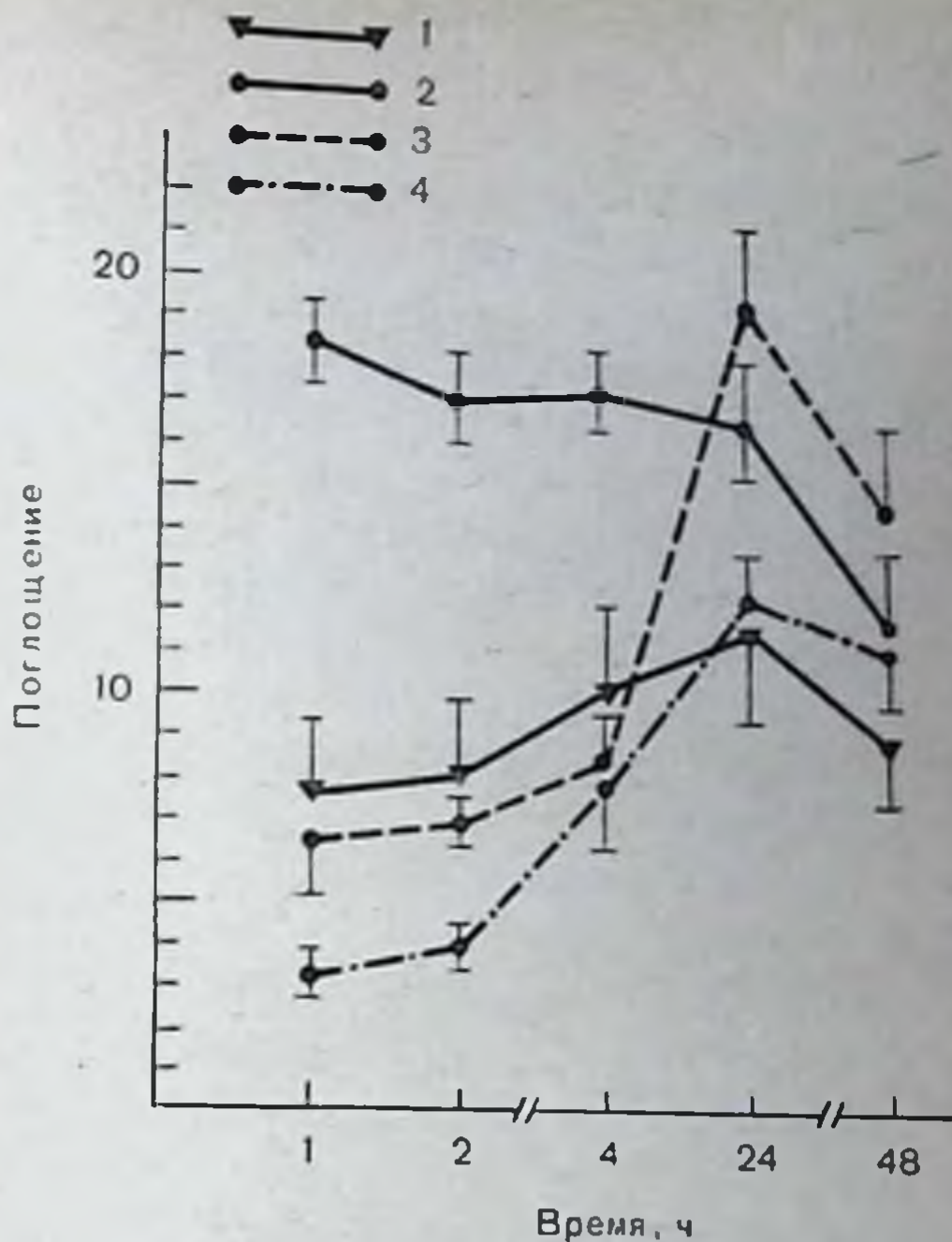


Рис. 39. Интенсивность и скорость поглощения радиоактивного йода у контрольных животных и через 2, 40 и 90 дней после тимэктомии.

1 — контроль; 2 — через 2 дня; 3 — через 40 дней; 4 — через 90 дней.

Вилочковая железа и функция половых желез

Возрастные изменения в функции половых желез и возрастная инволюция вилочковой железы являются основанием для поиска взаимосвязи между этими двумя органами [Кахана М. С., 1968; Эскин И. А., 1975]. J. Nichizuka, T. Sakakiga (1969) наблюдали у 50% мышей, подвергнутых тимэктомии в

неонатальном периоде, атрофию яичников на 60-й день жизни; в более ранние и более поздние сроки существенных изменений не отмечается. N. Yasuaki и сотр. (1973) доказали, что после трансплантации вилочковой железы у новорожденных животных нарушения в яичниках предотвращаются.

Представляют интерес исследования S. Linfern-Moore, M. Pantelougia (1975), которые находили у атимичных мышей уменьшение размеров яичников без видимых изменений в фолликулах в возрасте 1 мес; в возрасте 2 мес установлены уменьшение числа фолликулов и отсутствие желтых тел, следовательно, отсутствие овуляции; в возрасте 4 мес обнаружены уменьшение числа фолликулов и наличие дегенеративных желтых тел. Эти данные позволили авторам высказать предположение, что вилочковая железа влияет на морфогенез и функцию яичников еще в эмбриональном периоде. J. Comsa (1973) говорит о гиперпластических изменениях в вилочковой железе кастратов без других особых изменений (вилочковая железа имеет инфантильный характер). Этот же автор приводит данные об атрофии вилочковой железы, вызванной гонадотропными гормонами эстрадиолом или тестостероном у молодых животных (но не у кастрированных). Так как некоторые из изменений, вызванных эстрадиолом или тестостероном, сходны с изменениями, вызванными тироксином, и эффект усиливается при одновременной экстирпации щитовидной железы и кастрации, J. Comsa (1973) высказал предположение, что взаимоотношения между вилочковой железой и половыми железами могут осуществляться прямо, но более вероятно при посредстве щитовидной железы.

Другие исследования роли половых гормонов показали, что эти гормоны оказывают угнетающее влияние на вилочковую железу и лимфатическую систему. В период беременности и лактации уменьшается масса вилочковой железы преимущественно за счет корковой части; возникает умеренное увеличение числа ШИК-положительных клеток [Scherger A. L. и сотр., 1964; Takashi I., Hoshino T. T., 1962]. Введение прогестерона крысам-самкам вызывает уменьшение массы вилочковой железы; включение метионина также уменьшается; увеличивается концентрация аланина, аргинина, лизина, аспарагиновой и глутаминовой кислот. Одновременно понижается количество тирозина, фенилаланина и серина [Poga A. A. et al., 1963].

Доказано, что кастрация стимулирует рост вилочковой железы и способствует увеличению числа митозов в ней, но не отражается на инволюции железы.

Сравнительно новые исследования показали, что тимэктомия (произведенная в неонатальном и взрослом возрасте) у мышей и крыс вызывает овариальные нарушения, корригируемые имплантацией вилочковой железы [Sakakura T., Nishisuka Y., 1972] или введением тимозина [Hattori M., Brandon M. R., 1979; Michael S. D., 1979].

Приведенные данные свидетельствуют о существовании взаимозависимости между вилочковой железой и половыми железами, но возможно, что из-за небольшого числа исследований в этой области факты еще не систематизированы и механизм этой взаимосвязи не выяснен.

Вилочковая железа и паращитовидная железа

По данным S. Milcu, J. Potop (1973), первые данные об участии вилочковой железы в кальциевом обмене представили в 1925 г. M. Lucien, J. Parissot, G. Richard. Эти авторы установили, что после тимэктомии у различных видов животных отмечается замедленное развитие скелета, уменьшение объема, массы тела и длины костей и уменьшенное отложение кальция в костной ткани. C. I. Paghon, M. Cahane (1939) установили корреляцию между гидратирующим и гиперкальциемическим действием вилочковой железы. Влияние вилочковой железы на обмен кальция и фосфора установлено и в других исследованиях. У кроликов, которым тимэктомия была произведена до полового созревания, установлено уменьшение уровня кальция в сыворотке крови и увеличение уровня неорганического фосфора [Potop J. et al., 1966]. Обратный эффект на обмен кальция и фосфора дает полипептидная фракция экстракта вилочковой железы.

Исходя из этих данных, мы (М. Тодорова, З. Кемилева — неопубликованные данные) исследовали уровень кальция, фосфора и паратгормона в сыворотке крови подвергнутых тимэктомии взрослых крыс в различные сроки после операции (15, 45, 90 и 180 дней).

Кальций сыворотки — сравнительно постоянный показатель; его значения в норме держатся в очень тесных границах — у крыс 10—11 мг/100 мл. При исследовании контрольных животных уровень кальция в сыворотке не изменился значительно в различные возрастные периоды. С 15-го до 180-го дня исследования его уровень варьировал с 10,45 до 10,98 мг/100 мл.

У экспериментальных животных на 15-й день после тимэктомии уровень кальция в сыворотке не отличался от его уровня у интактных животных; среднее значение составляло 10,6 мг/100 мл. Изменения были отмечены впервые на 45-й день, когда уровень кальция в сыворотке достоверно понизился по сравнению с таковыми в контрольной группе. Это понижение сохранялось и усугублялось на 90-й день после тимэктомии и было наиболее выраженным в указанный период. На 180-й день уровень кальция в сыворотке экспериментальных животных снова повышался и не отличался от уровня у контрольных животных (рис. 40).

В наших опытах уровень фосфора в сыворотке крови у интактных животных колебался в рамках 7,65—8,13 мг/100 мл.

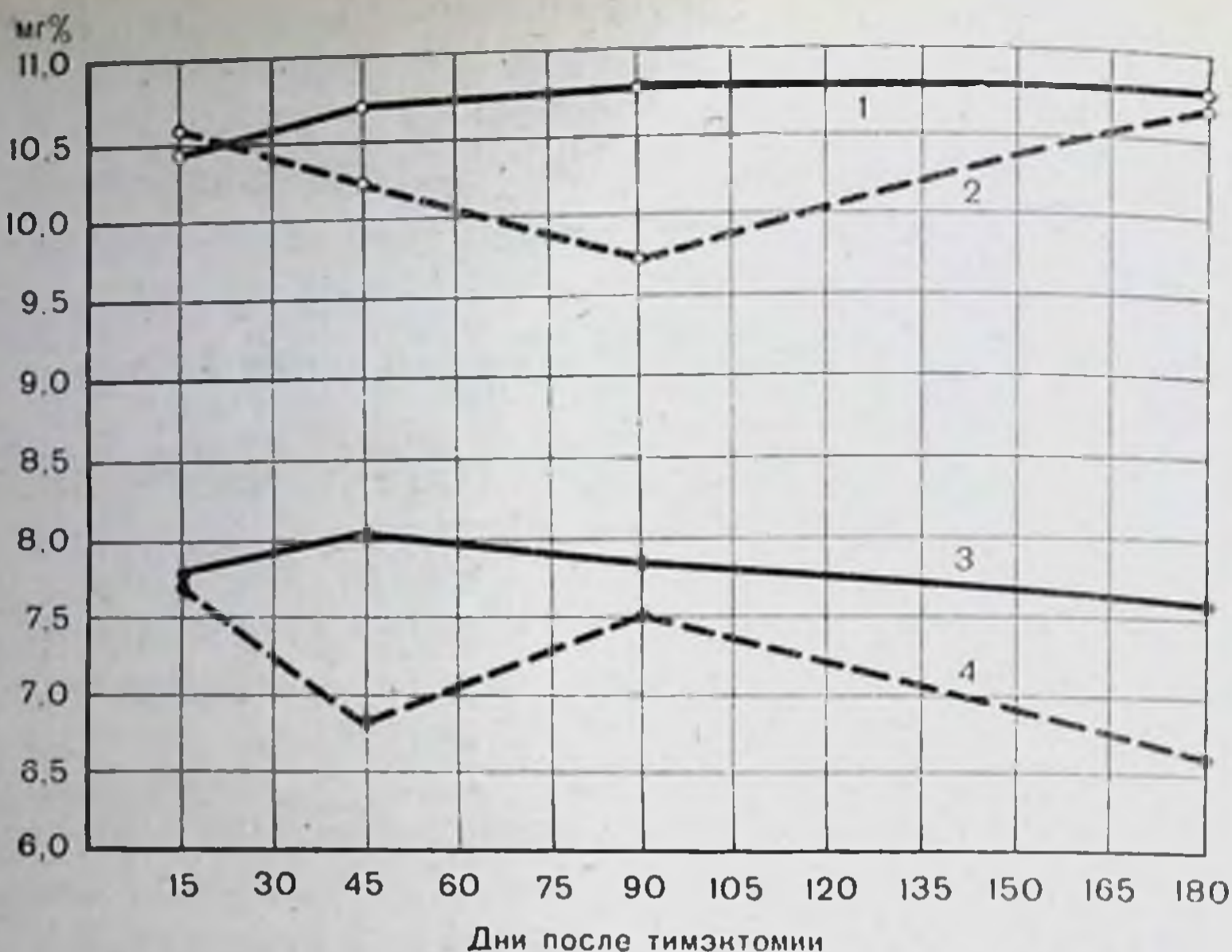


Рис. 40. Содержание кальция и фосфора в сыворотке крови у intactных животных и подвергнутых тимэктомии.

1 — intactные животные (кальций); 2 — тимэктомия (кальций); 3 — intactные животные (фосфор); 4 — тимэктомия (фосфор).

Эти изменения сравнительно небольшие и не зависят от разницы в возрасте.

У животных, которым произведена тимэктомия, отмечена определенная цикличность в динамике уровня фосфора в сыворотке. На 15-й день исследования он был в пределах нормы (7,73 мг/100 мл), на 45-й день — достоверно более низкий, чем у контрольных животных, на 90-й день — повышался, достигая значений, близких к нормальным. На 180-й день содержание фосфора в сыворотке крови снова значительно понижалось (рис. 84).

Содержание паратгормона (определяемое радиоиммунологическим методом) у intactных животных в наших опытах в различные возрастные периоды изменялось в очень узких границах, и разница статистически недостоверна. Наиболее низкие средние значения составляли 2,05 мЕД/мл, а наиболее высокие — 2,50 мЕД/мл.

Изменения в функции паращитовидных желез после тимэктомии проявляются сравнительно поздно. На 15-й и 45-й дни исследования уровень паратгормона в сыворотке крови экспериментальных животных не показывал отклонения от нормы; на 15-й день — 2,26 мЕД/мл, на 45-й день — 2,16 мЕД/мл. Повышение уровня паратгормона было установлено на 90-й день после тимэктомии, а на 180-й день зарегистрированы наиболее высокие значения его уровня — 3,70 мЕД/мл (рис. 41).

При сопоставлении результатов исследования экспериментальных и контрольных животных создается впечатление, что

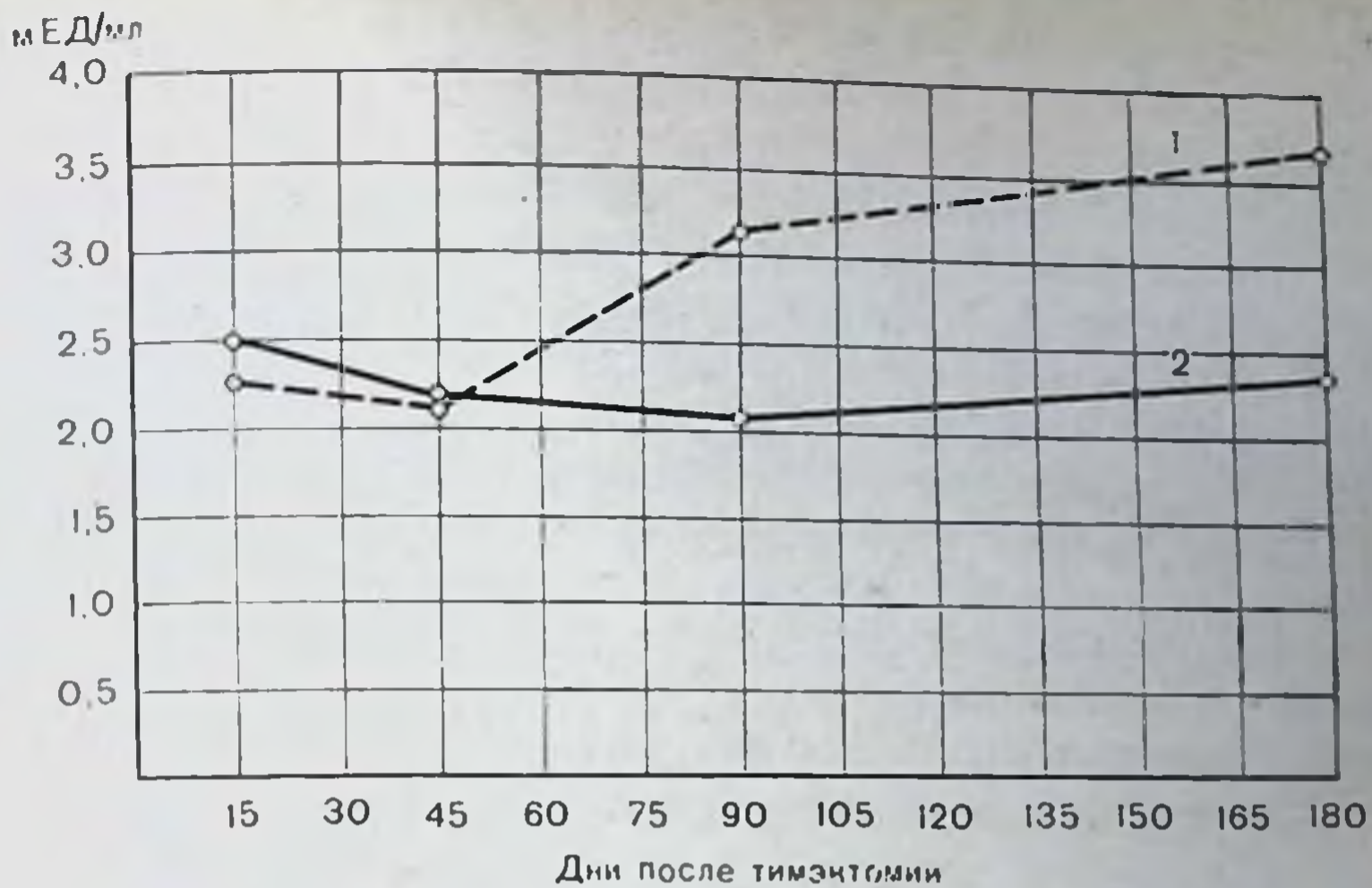


рис. 41. Паратгормон в сыворотке крови у интактных крыс и подвергнутых тимэктомии.

1 — интактные животные; 2 — тимэктомия.

удаление вилочковой железы приводит к активированию функции паращитовидной железы и повышению уровня паратгормона в сыворотке крови. Этот эффект тимэктомии проявляется сравнительно поздно — на 90-й день, но он продолжителен и усиливается до 180-го дня.

В свете известных взаимоотношений между кальцием, фосфором и паратгормоном трудно объяснить полученные нами данные. Создается впечатление, что без изменения уровня паратгормона на 45-й день после тимэктомии начинается понижение уровня как кальция, так и фосфора в сыворотке.

В следующий срок после тимэктомии (90-й день) резко повышается продукция паратгормона, уровень кальция продолжает понижаться, а уровень фосфора почти нормализуется. В конце опыта, несмотря на высокие значения паратгормона, уровень кальция достигает нормы, а уровень фосфора значительно понижен.

Мы расцениваем эти данные как предварительные, нуждающиеся в дополнительных исследованиях, но и в таком виде они позволяют считать, что существует взаимосвязь между вилочковой и паращитовидной железой. Возможно, что эта взаимосвязь зависит от ассимиляции и экскреции ионов кальция и фосфора.

На основании собственных исследований, проведенных на подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде и атимичных («голых») мышах, W. Ригроли и сотр. (1975) предложили гипотезу о роли вилочковой железы в программировании нейроэндокринных функций. Эти авторы считают, что рост в пе-

ринатальном периоде зависит от питания и от нейроэндокринного состояния — факторов, определяющих полное формирование организма. Исследования гормонов уже в первый день жизни атимичных и подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде мышей показывают дисфункцию эндокринной системы. Уровень тироксина и тестостерона сильно понижен. Известно, что у млекопитающих уровень гормонов в перинатальном периоде в значительной степени определяет будущее развитие эндокринной активности гипоталамуса. Пониженный уровень у взрослых атимичных мышей и подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде животных можно считать отражением пониженной функции гипоталамуса по отношению к синтезу и секреции тиреотропин — рилизинг-фактора, который может оказать влияние и на более позднее развитие эндокринной системы. Тот факт, что неонатальная имплантация вилочковой железы атимичным («голым») мышам не приводит к восстановлению стероидной функции, авторы связывают с ролью вилочковой железы еще во внутриутробный период. Они предполагают, что в онтогенезе существует параллельность в развитии двух желез — вилочковой и щитовидной. По всей вероятности, наследственная атимия отражается на внутриутробном периоде жизни.

Связь вилочковой железы с развитием половых гормональных функций доказана этими же авторами в исследованиях с «голыми» и подвергнутыми тимэктомии мышами. Имплантация неонатальной вилочковой железы животным из обеих групп приводит к нормализации половой функции и наступлению половой зрелости. Авторы интерпретируют увеличение уровня кортикостерона у этих мышей непосредственно после рождения как последствие непрерывной альтерации в механизме гипоталамо-питуитарной регуляции синтеза и выделения этих стероидов. В действительности в опытах *in vivo* установлено, что «голые» мыши реагируют нормально на воздействие АКТГ и продуцируют кортикостерониды в том же количестве, что и нормальные. Щитовидная железа и яичники «голых» мышей реагируют на введение СТГ и ЛТГ нормальным способом, повышением уровня тироксина и прогестерона. Эти факты свидетельствуют о том, что нарушение функции щитовидной железы и половой функции зависит от гипоталамо-питуитарной функции. Р. Deschaux (1980) на основании собственных исследований пришел к выводу, что после неонатальной тимэктомии развиваются нарушения гормональной регуляции, которые имеют транзиторный характер, так как появляются до 60-го дня после тимэктомии. Он предлагает две гипотезы для объяснения этого: 1) существование продукции гормонов вилочковой железы вне ее; 2) нарушение гормональной регуляции результат механизма *feed-back* на уровне гипоталамо-гипофизарной оси. Кроме того, он считает, что 60-дневный возраст животных соответствует пубертатному периоду, а это критический период

для роли вилочковой железы. Полученные нами данные о взаимоотношениях вилочковой железы с другими эндокринными органами не согласуются с теоретическими рассуждениями Р. Deschaux (1910). Наши исследования проводились на крысах, подвергнутых тимэктомии во взрослом возрасте, в значительно отдаленные сроки после операции. Несмотря на то что механизмы осуществления взаимодействий пока в стадии теоретических предположений, все же не следует пренебрегать полученными данными. Открытие большого числа гуморальных факторов вилочковой железы свидетельствует о том, что она участвует в осуществлении не только иммунных механизмов (клеточного и гуморального типа), но и метаболического гомеостаза организма.

Разнообразные и многосторонние взаимоотношения внутри эндокринной системы и включение вилочковой железы уже в ранний период онтогенеза в формирование нейроэндокринных механизмов свидетельствует о большой сложности регуляторных процессов в физиологических условиях и тем более при патологических процессах.

ВЛИЯНИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Влияние вилочковой железы на процессы обмена веществ недостаточно изучено. Исследования в этом направлении находятся пока в начальной стадии.

Исследования влияния вилочковой железы на обмен железа в крови и каталазы в печени [Potor I., 1963] показали, что после тимэктомии происходит понижение уровня железа в сыворотке крови и каталазы печени, тогда как полипептидная фракция экстракта вилочковой железы дает противоположный эффект [Milcu S., Potor I., 1970]. Исходя из известных данных об участии вилочковой железы в синтезе гемоглобина и его стимулирующей роли на гемопротейные ферменты, авторы предполагают, что она занимает важное место в осуществлении этих процессов.

Р. Deschaux и сотр. (1975) исследовали уровень магния в сыворотке крови и некоторых тканях у крыс при неонатальной тимэктомии и установили понижение его уровня в мышцах и костях. Поскольку до настоящего времени не описан механизм регуляции уровня магния, авторы предполагают, что вилочковая железа, возможно, является регулятором магниевого обмена.

Наши исследования [Страшимиров Д., Кемилева З. и др., 1981] показали, что у морских свинок, исследованных в возрасте от 2 мес (масса тела 225 ± 25 г) до 7 мес (масса тела 700 ± 50 г), не обнаружено существенных изменений в уровне магния в сыворотке (табл. 11).

После тимэктомии (произведенной в 2-месячном возрасте) уровень магния в сыворотке достоверно более низкий, чем у

Таблица 11

Изменения уровня магния сыворотки крови после тимэктомии и после введения тимозина

Группа	Уровень магния через		
	45 дней	90 дней	135 дней
Контрольная			
X	3,4±1	2,9±0	2,6±0,1
Sx			
Тимэктомия			
X	2,6±0,1	2,3±0,1	2,1±0,1
Sx			
p	<0,001	<0,001	<0,05
Тимэктомия и введение тимозина			
X	3,0±0,1	3,1±0,1	3,2±0,1
Sx			
p ₁	>0,005	>0,05	<0,001

контрольных животных. Введение использованного нами экстракта вилочковой железы (2 мг на 1 кг массы тела) приводит к повышению уровня магния в сыворотке независимо от возраста животных. Эти результаты имеют существенное значение, если учесть роль Mg^{2+} в липидном обмене (гипомагниемия сопровождается гиперхолестеролемией), в осуществлении сосудистого тонуса и освобождении гистамина.

Учитывая значение микроэлементов в развитии некоторых заболеваний [Ноздрюхина Л. Р., 1977] в более позднем возрасте, при описанной выше постановке опытов проследили за изменениями уровня меди в сыворотке по избирательно-каталитическому методу [Alexiev A. et al., 1976].

Полученные результаты (табл. 12) показали, что у контрольных животных не наблюдается существенных колебаний в содержании меди в сыворотке независимо от разницы в возрасте (3, 5, 7 мес). Уровень меди равняется в среднем 78,8 мг/100 мл, что совпадает с приведенными в литературе данными, относящимися к морским свинкам.

После тимэктомии уровень меди в сыворотке крови повышается весьма значительно и достоверно по сравнению с таковыми у контрольных животных во все три периода исследования, параллельно с возрастом. В экспериментальной группе животных после тимэктомии, получавших тимозин, наблюдается обратно пропорциональная зависимость между продолжительностью введения тимозина и уровнем меди в сыворотке.

Тимозин вызывает достоверное понижение уровня меди в сыворотке по сравнению с таковыми у животных, которым проводилась только тимэктомия. К концу эксперимента значения понижались и были близкими к таковым у контрольных животных.

Таблица 12

Влияние тимэктомии и гормона вилочковой железы на уровень меди в сыворотке крови

Группа	Уровень меди на		
	45-й день	90-й день	135-й день
Контрольная			
X	76,2±6,3	86,8±7,8	73,2±6,9
Sx			
Тимэктомия			
X	128,5±12,7	138,9±6,3	144,0±25,1
Sx			
p	<0,001	<0,001	<0,001
Тимэктомия и введение тимозина			
X	98,4±9,2	89,4±4,0	84,4±4,3
Sx			
p	>0,05	>0,05	>0,05
p ₁	>0,05	<0,01	<0,001

Результаты, полученные в группе животных, после тимэктомии получавших тимозин (ТТ), по сравнению с таковыми у контрольных животных наглядно свидетельствуют о влиянии вилочковой железы и тимозина на уровень меди в сыворотке крови.

Учитывая имеющиеся в литературе данные о связи между микроэлементами и гормонами, можно считать наши результаты свидетельством гормональной природы использованного нами тимозина.

Имеются данные об участии вилочковой железы в углеводном обмене [Bromskov C., 1941; Cone L. A. et al., 1966]. В. Pansky и сотр. (1965) описали инсулиноподобный эффект вилочковой железы. G. Csaba (1975) получил гипергликемию у крыс после внутрибрюшного введения водорастворимого экстракта вилочковой железы, который также усиливает степень аллоксанового диабета. А. Poga, V. V. Toma, I. Madar (1962) установили понижение гликосинтеза и мышечных сокращений после тимэктомии. Полипептидный экстракт вилочковой железы восстанавливает этот эффект. D. Gabuto, S. Volpato (1966) описали понижение уровня гликогена в печени, сопровождающееся угнетением дыхательной активности после тимэктомии. Эти же авторы описали пониженную чувствительность к инсулину, глюкагону и адреналину у экспериментальных животных.

R. De Luca и сотр. (1960) установили после тимэктомии изменения активности некоторых ферментов цикла Кребса — повышенную активность глюкозо-6-фосфата, АМФ и АДФ и понижение активности АТФ. S. Milcu, I. Potop (1973) определили понижение синтеза гликогена после тимэктомии. По их мнению, эти данные говорят в пользу гипотезы предполагаю-

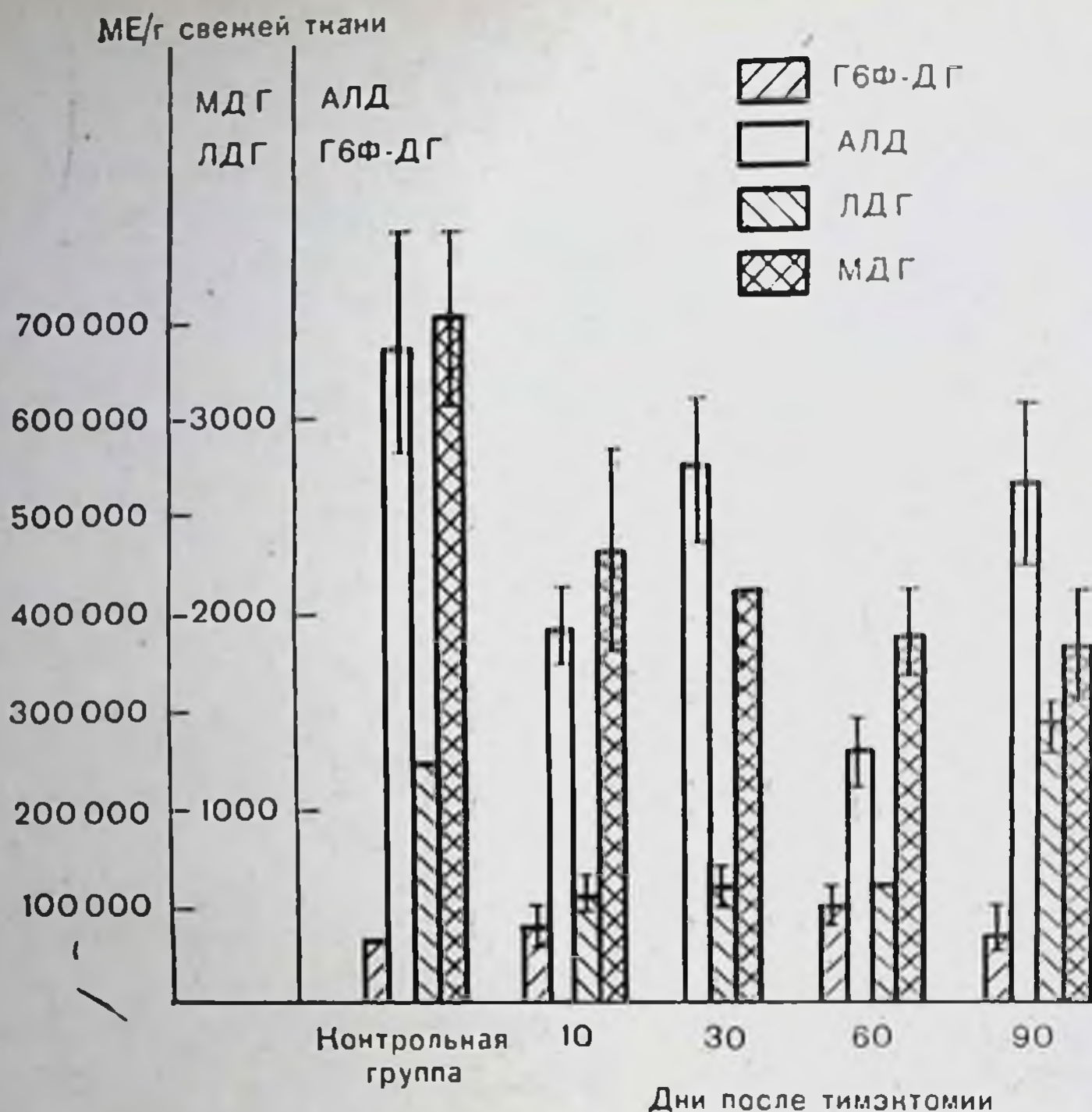


Рис. 42. Гликолитическая ферментативная активность в миокарде у взрослых крыс, подвергнутых тимэктомии.

щей, что вилочковая железа обладает гликогенрегенеративным действием, синергическим с действием инсулина.

В наших исследованиях [Ророва Н. et al., 1974] была рассмотрена гликолитическая ферментативная активность у подвергнутых тимэктомии взрослых крыс линии Вистар в различные сроки после операции (10, 30, 60 и 90 дней). Определяли активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6Ф-ДГ), альдолазо-кетозо-1-фосфатаальдегидазы (АЛД), малатдегидрогеназы-L-малат-НАД-оксидоредуктазы (МДГ) в миокарде, селезенке и печени. Активность Г6Ф-ДГ после тимэктомии повышается во всех органах, причем максимум повышения активности отмечается в селезенке и печени уже на 10-й день, а в миокарде — на 60-й день. На 90-й день активность в печени и селезенке еще достаточно высокая, тогда как в миокарде она достигает значений контрольной группы (рис. 42, 43, 44). В отличие от этой динамики ферменты более поздних этапов гликолиза (АЛД) и ЛДГ (лактатдегидрогеназа — L-лактат-НАД-оксидоредуктаза) и трикарбонового цикла (МДГ), показывают понижение активности во всех органах и на всех этапах опыта. Активность АЛД резко понижается уже на 10-й день после тимэктомии, причем в миокарде и печени наблюдаются колебания, а в селезенке активность остается низкой во всех группах. Наиболее значительное понижение ЛДГ-активности — в

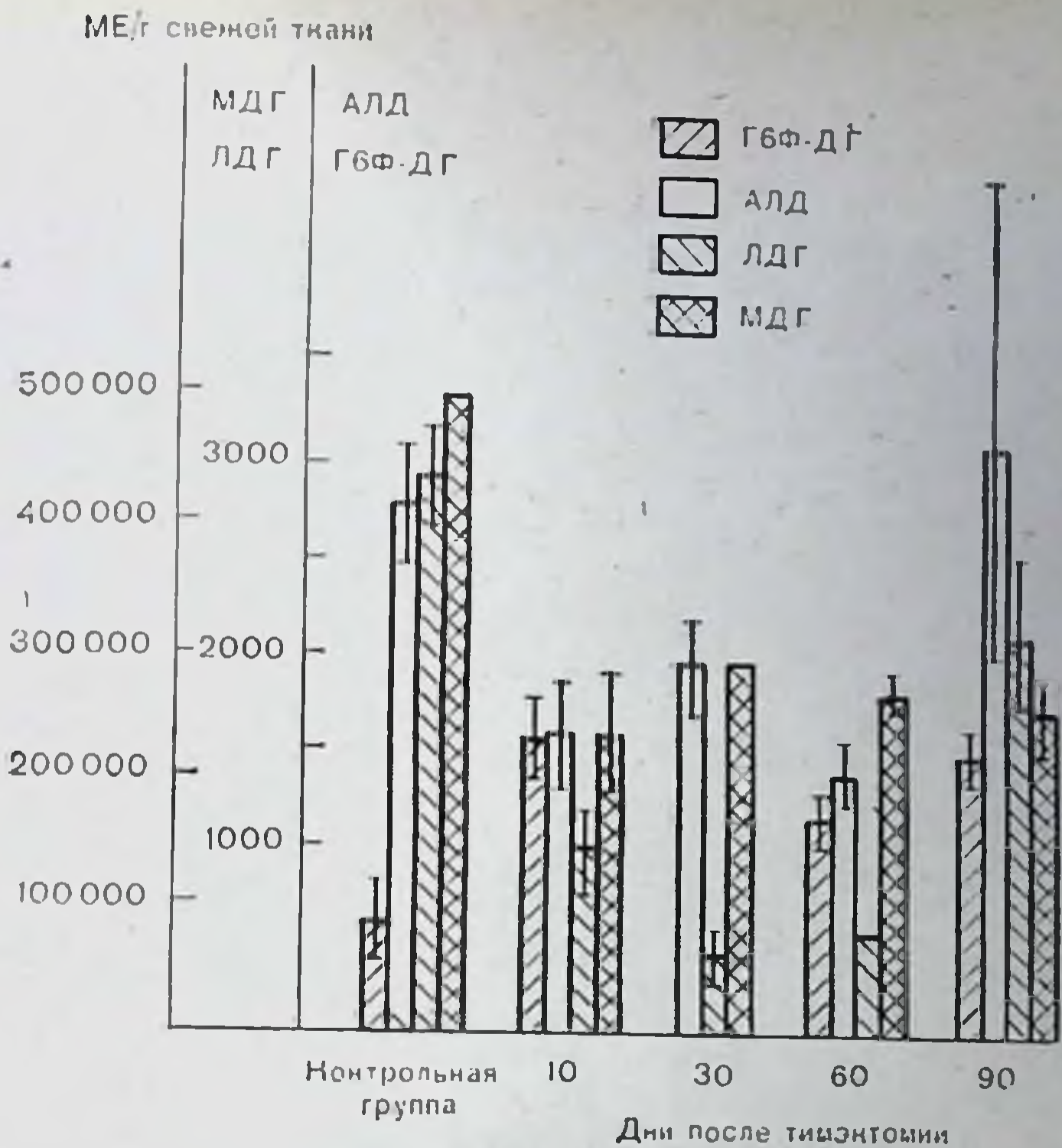


Рис. 43. Гликолитическая ферментативная активность в печени у взрослых крыс, подвергнутых тимэктомии.

селезенке и печени в группе крыс, исследованных на 10-й день после тимэктомии. В этих органах понижение активности почти семикратное, а в миокарде — четырехкратное. Значения остаются низкими и на 30-й и 60-й дни после тимэктомии. На 90-й день ЛДГ-активность повышается с тенденцией приблизиться к значениям контрольной группы, лишь в селезенке активность превышает норму. МДГ рассматривается как фермент трикарбонового цикла, имеющий прямое отношение к глико-неогенезу и активирующийся за счет малата.

Установленные изменения ферментативной активности могут быть обусловлены, с одной стороны, происходящими после тимэктомии изменениями в белковом обмене, связанными с нарушениями синтеза белковых ферментов [Petkova I. et al., 1974], с другой — эти изменения являются компенсаторной перестройкой метаболизма экспериментальных животных, связанной с переключением окислительного обмена на пентозофосфатный путь.

Резкое понижение активности АД, ЛДГ и МДГ, вероятно, является следствием нарушенного ферментативного синтеза, входящего в рамки общего понижения после тимэктомии белкового синтеза. Ферментативная активность в органах может

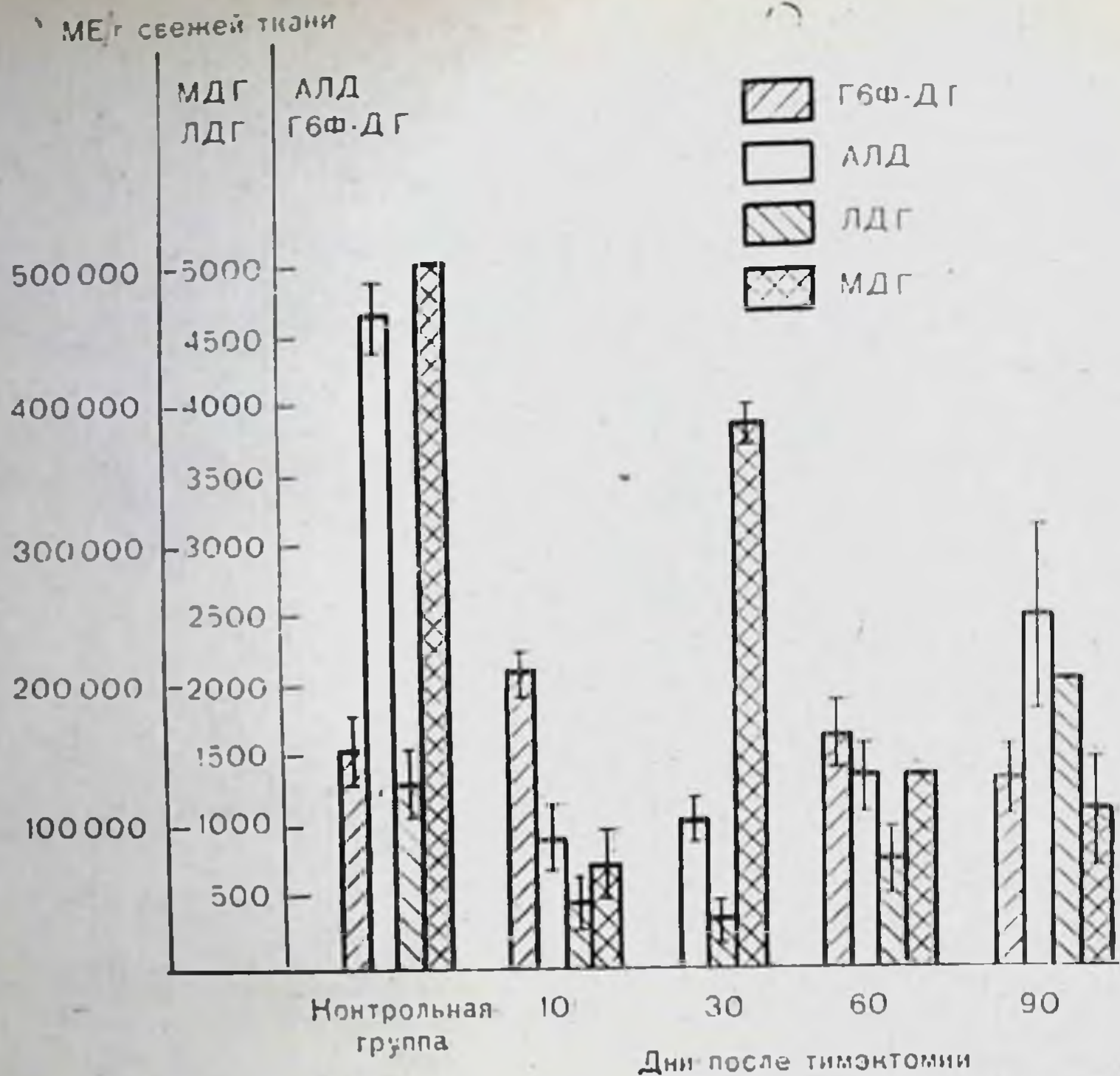


Рис. 44. Гликолитическая ферментативная активность в селезенке у взрослых крыс, подвергнутых тимэктомии.

быть понижена и в результате нарушенной клеточной проницаемости, связанной с освобождением ферментов из клеточного пространства и переходом их в кровь. Для удержания ферментов в клетке необходим АТФ, а для синтеза последнего — ферменты. Нарушенное снабжение АТФ может привести к утрате синтезированных уже в клетках ферментов. Так как в других наших исследованиях [Kemileva Z., Petkova I., Popova N., 1976] было установлено понижение ферментативной активности сыворотки, следует считать, что в данном случае имеем дело и с нарушением ферментативного клиренса. Понижение активности АЛД и ЛДХ может быть рассмотрено и как адаптивный механизм, являющийся следствием угнетения гликолитического расщепления углеводов и активизации пентозо-монофосфатного шунта. Это выражается в экстремальном повышении активности Г6Ф-ДГ как ферментного звена, лимитирующего скорость окислительной цепи в этом процессе.

Пентозофосфатный путь представляет самый главный источник НАД·Н и рибозы — продуктов, необходимых для восстановления нарушенных после тимэктомии пластических, синтезирующих и аллергических процессов [Comsa J., 1969; Milcu S., Holban R., 1962; Potop I. et al., 1966]. НАД·Н и пентоза необходимы для синтеза нуклеиновых кислот, концентрация кото-

рых после тимэктомии уменьшается [Milcu S., Potop I., 1970]. Усиленный обмен жирных кислот после тимэктомии, являющийся результатом общего повышения основного обмена [Ророва I., 1959; Ророва I. et al., 1974], требует еще больших количеств NADP·H, необходимой для ресинтеза жирных кислот. Активация пентозомонофосфатного шунта может быть обусловлена и необходимостью доставки глицерин-альдегид-3-фосфата, субстрата окислительно-редукционных процессов, получающегося из фруктозо-1,6-фосфата при расщеплении его альдолазой. Возможно, что понижение альдолазной активности у животных, подвергнутых тимэктомии, вызывает продукцию глицерин-альдегид-3-фосфата путем окислительных пентозных процессов. При рассмотрении вопроса о повышенной Г6Ф-ДГ-активности после тимэктомии нельзя забывать о возможности усиленного синтеза ферментов гликонеогенеза, требующего высокой концентрации NADP·H. Компенсаторно повышенный гликонеогенез у животных, которым произведена тимэктомия, подтверждается как гипогликемией, установленной у этих животных, так и данными I. Potop и сотр. (1966), доказавших гипергликемизирующий эффект липидного экстракта вилочковой железы, а также пониженной после тимэктомии концентрацией гликогена [Milcu S., Potop I., 1970].

Улучшение некоторых ферментативных нарушений в более отдаленные сроки после тимэктомии, вероятнее всего, связано с восстановлением обменных нарушений у экспериментальных животных. Более серьезные и продолжительные изменения некоторых из наблюдаемых ферментов в селезенке являются следствием прямого взаимоотношения этого органа с вилочковой железой. Аналогичные исследования [Кемилева З. и др., 1974, 1974 а) у крыс при неонатальной тимэктомии показали, что через 4 мес после операции активность АДД, в отличие от изменений у взрослых животных, повышается в миокарде и в печени и понижается лишь в селезенке. Наряду с этим активность Г6Ф-ДГ понижается и лишь в миокарде повышается (статистически недостоверно). Эти результаты позволяют считать, что на 120-й день после неонатальной тимэктомии до некоторой степени восстанавливаются более полноценно обменные процессы, что исключает участие пентозомонофосфатного шунта как компенсаторного механизма. В данном случае расщепление углеводов, по всей вероятности, осуществляется за счет окислительных процессов. В подтверждение предположения о более полноценной компенсации говорят и повышенные значения трансаминазы; возможно, что это ферментативная адаптация к повышенному в данном случае количеству субстратов — аланина и аспарагиновой кислоты.

На основании связи между вилочковой железой и myasthenia gravis и изменения метаболизма мышц при этом заболевании было прослежено изменение активности некоторых ферментов, имеющих значение для метаболизма мышц; исследования

проводились в ранние и поздние сроки после тимэктомии, произведенной взрослым крысам. На 15-й день после тимэктомии установлено статистически значимое повышение активности АД—15 300 ЕД на 1 г свежей ткани и ЛДГ—162 000 ЕД на 1 г свежей ткани, тогда как в контрольной группе эти значения составляли соответственно 12 300 и 106 800 ЕД/г. Активность креатининфосфокиназы также повышена (по статистически недостоверно), а активность глутаминноксалукусусной трансаминазы (ГОТ) понижена.

На 120-й день после тимэктомии динамика ферментативной активности более разнообразна. Наблюдается тенденция к ее понижению, причем активность ЛДГ остается более высокой, чем в контрольной группе, а активность АД и КК ниже значений у контрольных животных.

Полученные результаты свидетельствуют о фазовом изменении ферментативной активности в мышцах экспериментальных животных после тимэктомии. Скорее всего эти изменения являются следствием новой метаболической ситуации, обусловленной устранением блокирующего эффекта вилочковой железы на мышечную проводимость, возможно, связанной и с энергетическими изменениями; об этом говорят и данные S. Milcu и I. Rotor (1970) о понижении концентрации АТФ в мышцах животных подвергнутых тимэктомии. Адекватное снабжение мышцы химической энергией имеет существенное значение для ее функции. Перестройка метаболизма в результате новой обменной ситуации может обусловить включение новых субстратов, включая и анаэробное расщепление углеводов в цели восстановления энергетического баланса. Вероятно, этот момент обуславливает умеренное повышение на 15-й день активности АД и ЛДГ, если иметь в виду, что легче всего изменяется активность ферментов, участвующих в расщеплении глюкозы [Бадалян Л. О. и др., 1970]. Известно, что КК катализирует реакцию АДФ+КФ, АТФ+креатинин. Возможно, что включается и этот адекватный механизм с целью более эффективного накопления энергии в виде макроэргических фосфатов в мышцах крыс, подвергнутых тимэктомии. КК принимает участие в изменениях мембранного заряда мышечных волокон, что важно для сокращения и расслабления мышц. Наблюдаемые изменения баланса СА/Р у животных после тимэктомии, несомненно, отражаются на мышечной возбудимости [Milcu S., Rotor I., 1970].

Отсутствие существенных изменений в активности ГОТ наводит на мысль, что мышца со своим метаболическим эквивалентом, соответствующим ее функции, включает как механизм адаптации перед каждым энергетическим процессом, так и более медленные, пластичные механизмы, связанные с синтезом белка.

Наблюдавшиеся изменения в конце 4-го месяца после тимэктомии можно истолковать как окончание компенсаторно

усиленного механизма и возвращение к нормальному мышечному обмену. Динамика отличается от таковой, наблюдавшейся в миокарде животных, подвергнутых тимэктомии, в печени и селезенке, где ферментативная активность значительно понижена. В основании этого, возможно, стоят биохимический статус и ферментативные свойства мышцы, ответственные за ее функциональное состояние.

Вилочковая железа характеризуется богатым содержанием нуклеиновых кислот и высокой активностью ДНК и РНК [Ogier R. et al., 1966]. R. F. Beauvieux (1963) установил, что имплантация клеток вилочковой железы животным с пониженной ее функцией приводит к усилению процессов роста, остеосинтеза и к восстановительным процессам в тканях. Автор считает, что это может быть обусловлено количеством ДНК и гистонов в клетках вилочковой железы и их возможностью предоставить большое количество базисного анаболического материала.

S. Milcu и I. Potop (1966, 1970) установили значительную редукцию РНК и ДНК в печени крыс после тимэктомии и восстановление их после введения полипептидного экстракта вилочковой железы.

Исследования метаболизма протенинов [Milcu S., Potop I., 1973] говорят об увеличении уровня глобулинов в сыворотке крови после тимэктомии. У кроликов установлены значительные изменения уровня α - и β -глобулинов и исчезновение некоторых фракций β_3 -глобулинов. Не отмечено существенных изменений альбумина и глобулиновых фракций сыворотки как после неонатальной тимэктомии [Humphrey J. H. et al., 1964], так и у атимичных («голых») мышей [Rugaard J., 1973].

Исследования, проведенные нашими сотрудниками, показали, что как неонатальная тимэктомия [Узунова А., 1968], так и тимэктомия, произведенная взрослым животным [Великов К., 1971], не отражается существенно на белковых фракциях сыворотки. У 3-месячных крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде, не установлено существенной разницы по сравнению с ложнооперированными и интактными животными. Отмечается лишь слабо выраженная гипогаммаглобулинемия.

В наших исследованиях были прослежены и изменения некоторых трансаминирующих ферментов и щелочной фосфатазы в миокарде, печени и селезенке [Petkova I. et al., 1973] в различное время после тимэктомии у взрослых крыс. Исследования проводились на белых крысах-самцах линии Вистар; средняя масса тела у них составила 110+130 г; животные были разделены на 5 групп — одну контрольную и четыре экспериментальные. Экспериментальных животных умерщвляли в различные сроки после тимэктомии (на 12-й, 30-й, 60-й и 90-й день). Пользуясь тестом Voeginger, определяли активность глутаминксалоксусной трансаминазы (ГОТ), глутаминпируватной трансаминазы (ГПТ), и щелочной фосфатазы (АФ).

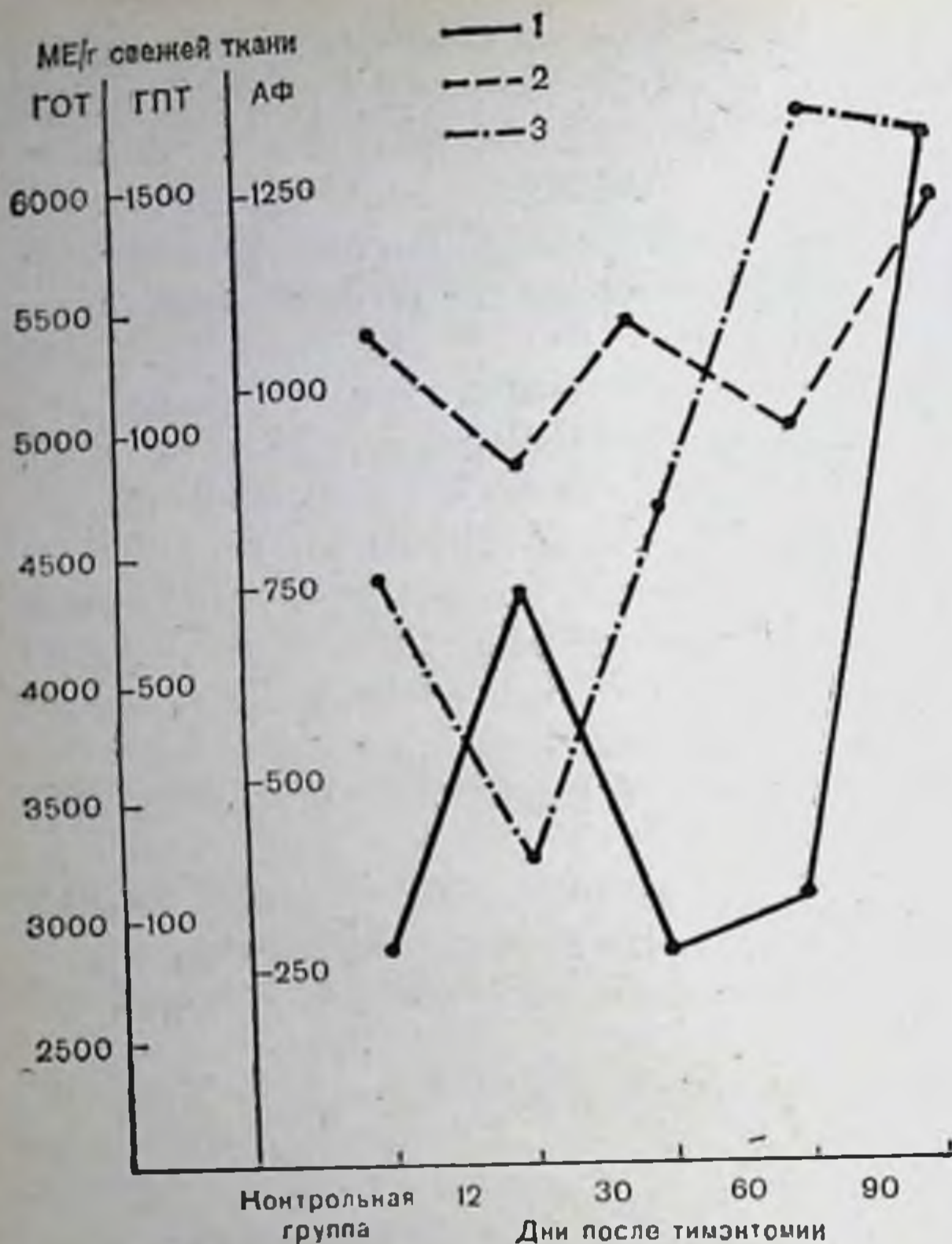


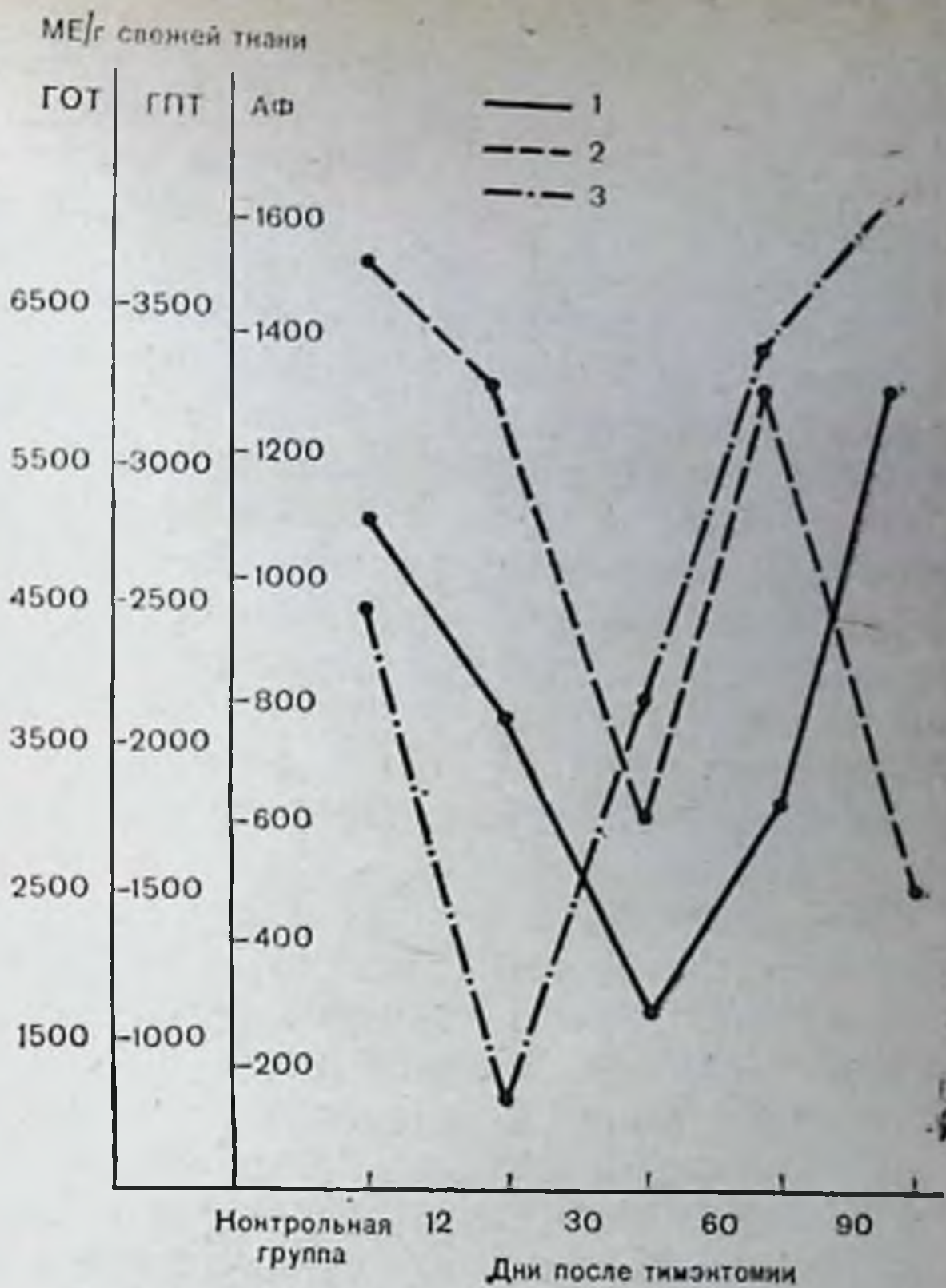
Рис. 45. Изменения ферментативной активности в миокарде у взрослых крыс, подвергнутых тимэктомии.
1 — ГОТ; 2 — ГПТ; 3 — АФ.

Полученные результаты показывают, что в миокарде (рис. 45) на 12-й день после тимэктомии происходит умеренное понижение активности ГПТ и более значительное понижение уровня АФ, тогда как активность ГОТ повышается. В группе животных, исследованных на 30-й день после тимэктомии, ферментативная активность приближается к значениям в контрольной группе; эта тенденция продолжается до 90-го дня, а на 90-й день наблюдается статистически значимое повышение активности ГОТ, ГПТ и АФ. Подобную тенденцию показывает ферментативная активность в печени, с более выраженным понижением ее уже на 10-й день (рис. 46); это понижение наиболее сильно выражено на 30-й день, а на 60-й активность АФ превышает значения контрольной группы. На 90-й день повышается и активность ГОТ, но активность ГПТ снова понижается. В селезенке изменения ферментативной активности резко отличаются от изменений в миокарде и печени. Активность трех исследуемых ферментов резко понижается на 10-й день после тимэктомии, а в группах животных, исследованных в последующие этапы эксперимента, отмечается тенденция к повышению, но, в отличие от других органов, активность ГОТ, ГПТ и АФ остается более низкой, чем в контрольной группе и на 90-й день после тимэктомии.

Из приведенных результатов видно, что после тимэктомии происходит фазовое изменение ферментативной активности,

Рис. 46. Изменения ферментативной активности в печени у взрослых крыс, подвергнутых тимэктомии.

1 — ГОТ; 2 — ГПТ; 3 — АФ.



наиболее выраженное в селезенке и печени, и менее значительное в миокарде. Ферментный спектр показывает понижение активности на 10-й и 30-й дни после тимэктомии, приближение к норме — на 60-й и превышение нормальной активности — на 90-й день в миокарде и печени при все еще низкой активности в селезенке. Установленные изменения ферментативной активности могут быть истолкованы различным образом. Синтез ферментов может быть понижен в связи с общим уменьшением белкового синтеза. В пользу этого предположения говорят данные S. Milcu и сотр. (1973), установивших после тимэктомии уменьшение количества ДНК, РНК и нуклеопротеинов в печени, а также понижение количества АТФ, необходимого для тканевого и ферментного синтеза. Возможно, что происходят и некоторые катаболические изменения. Подтверждением этого взгляда является повышение уровня мочевины до 70,16 мг/100 мл (в норме 44,71 мг/100 мл) после тимэктомии и остаточного азота до 45 мг/100 мл (в норме 21 мг/100 мл). Вероятно, вследствие этого происходят изменения в субстратных концентрациях трансаминирующих ферментов аланина и аспарагина. В связи с этим пониженную ферментативную активность можно воспринять как ответ адаптивного механизма на уменьшение количества субстрата. Другим моментом, обуславливающим изменения трансаминазной активности, может быть дока-

занное после тимэктомии усиление окислительных процессов, связанных с повышенной активностью щитовидной железы [Milcu S. et al., 1973]. Изменения в системе гликолиз — глико-неогенез, вероятно, могут обусловить и изменения активности трансаминирующих ферментов. Доказано участие ГОТ, ГПТ в печени в образовании глюкозы или гликогена аспарагиновой кислотой и аланином. При рассмотрении вопроса о трансаминазной активности после тимэктомии нужно иметь в виду и данные, представленные S. Milcu и сотр. (1973), указывающие на усиленное включение белковых маркированных соединений под влиянием экстракта вилочковой железы.

Изменения активности щелочной фосфатазы, вероятнее всего, являются следствием нарушенной после тимэктомии оссификации. Известно, что вилочковая железа состоит в определенной функциональной связи с гипофизом и СТГ [Pierpaoli W., Sorokin E., 1967, 1972 a; Покровская С. В., 1973; Pierpaoli W., Basedowsky H. O., 1975].

Наблюдавшиеся наиболее серьезные изменения ферментативной активности в селезенке, вероятнее всего, есть результат прямой взаимосвязи вилочковой железы с нею. Эти изменения можно связать с установленной деплецией лимфоидной системы и гипотрофией селезенки после тимэктомии.

Представляет интерес повышение ферментативной активности в миокарде и печени при исследовании на 90-й день после тимэктомии. Можно допустить, что здесь имеет место повышенный белковый и ферментативный синтез.

Активность перечисленных выше ферментов была прослежена и у крыс после неонатальной тимэктомии. Общая характеристика ферментативных изменений у крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде, и во взрослом состоянии, выражается в понижении ферментативной активности во всех органах.

Наблюдается определенная разница в динамике активности некоторых ферментов в группе крыс, подвергнутых неонатальной тимэктомии. Так, активность ГОТ и ГПТ в миокарде и печени повышается. Активность АДД в миокарде и печени при неонатальной тимэктомии также повышается. В двух экспериментальных группах динамика Г6Ф-ДГ различна. Если у животных, подвергнутых тимэктомии взрослыми, активность этого фермента повышена во всех органах, то при неонатальной тимэктомии отмечается тенденция к повышению активности только в миокарде, а в печени и селезенке она понижена. В обеих экспериментальных группах отмечаются наиболее резкие изменения активности в селезенке, причем при тимэктомии у взрослых активность некоторых из исследованных ферментов (ГПТ, Г6Ф-ДГ) повышена, а при неонатальной тимэктомии активность всех ферментов понижена.

Влияние вилочковой железы на холестероловый обмен изучено как в сыворотке крови, так и в тканях некоторых органов.

J. Comsa (1959) установил понижение уровня холестерина у морских свинок после тимэктомии.

В серии наших опытов с морскими свинками, которым тимэктомия была произведена в возрасте 2 мес, были изучены общие липиды и общий холестерол сыворотки (набор реактивов, выпускаемый фирмой «Лахема»), β -липопротеины турбодиметрическим методом, предложенным M. Y. Burstein (1958), и методом агар-агарового электрофореза (в конце опыта) по R. Noble (1968). Это исследование проводили тоекратно с интервалом в 45 дней. Результаты исследования (табл. 13) показали, что содержание как общего холестерина, так и общих липидов и липопротеинов увеличиваются в достоверных пределах в различные сроки после тимэктомии. Характерно, что возрастные изменения происходят почти параллельно с этими же изменениями у контрольных животных.

При аналогичной постановке опыта и при однократном определении (через 5 мес после тимэктомии), Е. Гачев и Д. Страшимиров (1981) установили, что уровень свободного холестерина как процент общего холестерина почти в 2 раза более высокий при тимэктомии, а содержание α -холестерола однозначно в экспериментальной и контрольной группах; не изменяется также уровень общего холестерина в печени. В этих же опытах авторы проследили и за триглицеридами (в сыворотке и печени) и фосфолипидами сыворотки. Результаты исследования показали, что тимэктомия вызывает почти $2\frac{1}{2}$ -кратное увеличение уровня триглицеридов в сыворотке и значительное понижение его в печени и фосфолипидов в сыворотке.

Приведенные данные отличаются от данных J. Comsa (1959). Вероятно, это обусловлено разницей в постановке опыта, например, в сроках тимэктомии (в опытах J. Comsa производилась неонатальная тимэктомия, а в наших опытах — взрослых животных), интервале между тимэктомией и исследованием (в опытах J. Comsa он был небольшим, а в наших опытах — продолжительным).

Механизм влияния вилочковой железы на липидный обмен трудно объяснить на данном этапе. Мы располагаем, хотя и не совсем систематизированными, данными о липидном обмене у подвергнутых тимэктомии крыс, показывающими противоречивые результаты. Поскольку эти опыты проводились в различные сроки после тимэктомии, произведенной 20-дневным животным и животным, получающим различную пищу, не представляется возможным сопоставить полученные результаты и сделать определенные выводы. Несмотря на противоречивые результаты, можно с уверенностью сказать, что вилочковая железа участвует в регуляции липидного обмена. Возможно, что этот эффект обусловлен прямым воздействием вилочковой железы на обменные процессы; не исключена и возможность, что этот эффект осуществляется при посредничестве других эндокринных желез, изменения которых уже были отмечены

Таблица 13

Влияние тимэктомии на обмен липидов у морской свинки

Группа	Общий холестерол, мг/100 мл			Общие липиды, мг/100 мл			α-Липопротеины, мг/100 мл		
	45-й день	90-й день	135-й день	45-й день	90-й день	135-й день	45-й день	90-й день	135-й день
	Контрольная (К) x Sx	61 ±4,7	96 ±4,2	80 ±8,9	230 ±5,7	277 ±20,9	309 ±19,8	85 ±7,7	101 ±7,8
Тимэктомия (Т) x Sx P	121 ±2,4 <0,001	148 ±3,3 <0,001	156 ±2,4 <0,001	296 ±12,5 <0,001	342 ±11,4 <0,05	364 ±12,0 <0,05	145 ±4,3 <0,001	159 ±6,7 <0,001	170 ±3,6 <0,001

как следствие тимэктомии. Возможно, наибольшую роль играет включение в этот процесс щитовидной железы. Т. А. Синицина и сотр. (1964), А. А. Суханов (1964) подчеркивают участие щитовидной железы в развитии атеросклероза. Ф. А. Абдурахманов (1965) установил у некоторых больных гипотиреонидизмом понижение уровня холестерина в сыворотке. А. Лерр и сотр. (1964) констатировали, что α-тироксин обладает понижающим эффектом на холестерол печени и сыворотки у крыс, причем уровень холестерина в сыворотке значительно более высокий у крыс, подвергнутых тимэктомии, чем у интактных. Полученные нами результаты можно связать с приведенными данными, однако не исключена возможность существования и других коррелятивных механизмов.

Полученные данные побудили нас поискать изменения обменных процессов в стенке аорты под влиянием тимэктомии, произведенной: 1) в различные сроки после рождения; 2) в различные сроки после рождения и в различные интервалы времени. Основанием для этого исследования послужил и тот факт, что наряду с возрастом понижается активность большей части ферментов в аортальной стенке, неогенно участвующих в углеводном обмене и в липолитических процессах [Шептелич И. М., 1974; Wolman N., Pilkington R. E., 1965]. Причиной этого считают уменьшение числа фер-

ментсодержащих клеток и увеличение элементов зрелой соединительной ткани [Автандилов Г. Г., 1980; Лейтес С. М., Лямперт Б. Л., 1967]. T. Zemplenyi (1967) находит, что активность большей части ферментов в сосудистой стенке низка в детском возрасте, в последующем повышается и после 40-летнего возраста снова понижается. Существенное значение для изменений ферментативной активности имеет состояние белкового обмена и главным образом нуклеиновых кислот [Лейтес С. М., 1967].

Исходя из этого факта и участия вилочковой железы в обмене белка и нуклеотидов, а также возрастных изменений, мы исследовали аденилпирофосфатазу и 5'-нуклеотидазу.

Аденилпирофосфатаза (специфическая аортальная аденозинтрифосфатаза) обнаружена в водном экстракте аорты [Baló J., Banga I., Josepovitz G., 1948; Banga J., Novotny A., 1951]. Аденозинтрифосфатаза, связанная с миозином, может вызвать отрыв только одного фосфатного остатка; наряду с этим происходит и дезаминация АТФ или АДФ. Отрыв второго фосфатного остатка возможен лишь специфической аденозинтрифосфатазой, содержащейся в водном экстракте аорты, названной открывшими ее авторами аденилпирофосфатазой. Она действует на два легко гидролизуемых фосфатных остатка АТФ подобно аденозинтрифосфатазе печени в присутствии водорастворимого белка и катионов магния. Нерастворимый остаток аорты после извлечения аденилпирофосфатазы не проявляет аденозинтрифосфатазной активности. Аденилпирофосфатаза не связана с эластином, коллагеном или каким-либо другим водорастворимым белком; не проявляет активности по отношению к другим биологически активным фосфатным эстерам, неорганическому пирофосфату, гексозодифосфату, глицерофосфату, гексозодифосфату, фосфоглицерату.

J. E. Kirk (1961) установил, что аденилпирофосфатаза содержится только в артериальной ткани. Изменения рН среды выше 6,9 оказывают лишь незначительное влияние. Увеличение концентраций катионов магния выше оптимального количества *in vitro* вызывает определенную, хотя и умеренную ингибицию ферментативной активности. Характерно усиление активности аортальной стенки в возрасте от 10 до 29 лет. По мнению этого же автора, высокая ферментативная активность артериальной ткани человека заслуживает внимания, так как этой активностью руководит механизм, сопровождаемый освобождением значительного количества энергии.

T. Zemplenyi и соотр. (1963, 1965, 1967) установили тесную связь между высокой ферментативной активностью аорты крыс и высокой резистентностью этих животных к развитию атеросклероза. Z. Loyda (1961) при помощи биохимических и гистохимических исследований выявил значительное понижение уровня аденилпирофосфатазы и 5'-нуклеотидазы в атероматозных бляшках по сравнению с таковым в нормальной ткани аорты. Гистохимическим методом установлена максимальная ферментативная активность в эндотелии и мышечных клетках

медици. Ю. В. Постнов (1967) обнаружил при помощи гистохимического метода аденилпирофосфатазную активность у животных, подвергнутых адреналэктомии.

Обобщая результаты исследований ферментативной активности сосудистой стенки, Т. Zemplenyi (1967) подчеркивает, что почти все они более высокие в венозной, чем в артериальной стенке.

Предполагают, что прогрессирующее утолщение интимы затрудняет диффузию кислорода во внутренний и средний слои меди, что приводит к гипоксическим и аноксическим нарушениям обмена в этой области. В средней зоне активность ряда ферментов, включая и аденилпирофосфатазу и 5'-нуклеотидазу, уменьшается. Т. Zemplenyi предполагает, что дыхание и окислительная фосфорилиция в этих участках также понижены, что приводит к образованию макроэргических фосфатных связей, к понижению синтезирующей активности и продукции протеинов, включая и ферменты. Пониженный фосфолипидный синтез может привести к более низкой растворимости гидрофобных липидов — холестерина, а отсюда и к затрудненному устранению склерогенных липидов с артериальной стенки.

5'-Нуклеотидаза — специфическая монофосфоэстераза аортальной ткани человека [Reis J. L., 1950] — активна по отношению в АМФ и инозин-5'-монофосфату при оптимальной рН 7,8. F. M. Antonin и G. Weber (1951) установили примерно 20% понижение ферментативной активности в атеросклеротических участках аорты. По данным Т. Zemplenyi (1952), 5'-нуклеотидазная активность меди в 40 раз более высокая, чем активность щелочной фосфатазы в этом слое сосудистой стенки. J. F. Kigk и сотр. (1959, 1964, 1964а, 1964б) провели многочисленные исследования нормальных и атеросклеротических сосудов и установили следующее:

— ферментативная активность 5'-нуклеотидазы аорты человека повышается с возрастом;

— средняя ферментативная активность атеросклеротических тканей умеренно понижена без существенной разницы при низком содержании фосфатов; значительное понижение активности отмечается в участках аорты и венечных (коронарных) артерий, содержащих свыше 5% тканевых фосфатов [Kigk J. F., 1964];

— в стенках полых вен ферментативная активность 5'-нуклеотидазы более низкая (65%) по сравнению с активностью в нормальной аорте;

— при сопоставлении ферментативной активности лиц обоего пола зрелого возраста оказалось, что 5'-нуклеотидазная активность более высокая в сосудистой стенке женщин (в аорте — до 129%, в венечных сосудах — до 134%) по сравнению с активностью в соответствующих сосудах у мужчин.

В наших исследованиях ферментативная активность 5'-нуклеотидазы была прослежена у крыс в 20-, 30-, 50-, 70-, 120- и

Таблица 14

Ферментативная активность 5'-нуклеотидазы в аорте крыс

Возраст в момент умерщвления, дни	Контроль		Тимэктомия		
	X	$\pm M$	X	$\pm M$	p
21	0,49	0,085	0,066	0,065	<0,01
30	0,81	0,173	0,39	0,077	>0,01
50	1,82	0,107	1,18	0,082	<0,01
70	3,11	0,254	2,81	0,233	>0,01
120	1,00	0,083	0,60	0,068	<0,01
160	0,52	0,046	0,54	0,010	<0,01

160-дневном возрасте, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде [Kemileva Z. et al., 1968; 1968 a, b; Kemileva Z., Shtereva M., 1969]. У всех крыс, за исключением животных 160-дневного возраста, ферментативная активность в аорте более низкая, чем у контрольных животных (табл. 14); понижение активности статистически достоверно, за исключением таковой у животных 30- и 70-дневного возраста, что можно объяснить и большим рассеиванием результатов, полученных у контрольных животных этого же возраста.

Характерно для полученных результатов, что возрастные изменения активности 5'-нуклеотидазы у подопытных животных (тимэктомия) параллельны с таковыми у контрольных животных (рис. 93). Обе кривые имеют одинаковый ход, но на различном уровне, с максимумом активности у животных 70-дневного возраста.

Активность этого же фермента в аортальной стенке животных в 15-дневном возрасте с удаленной вилочковой железой также показывает одинаковую динамику изменений, что и у контрольных животных. Для этого показателя характерно, что разница до 45-дневного возраста находится в пределах статистической ошибки; после этого возраста разница статистически достоверна.

У подвергнутых тимэктомии в 3-месячном возрасте животных отмечается достоверная разница в активности 5'-нуклеотидазы в аортальной стенке лишь на 30-й день после тимэктомии, или в 120-дневном возрасте животных. В остальные сроки кривые однозначны с таковыми у контрольных животных.

Аденилпирофосфатазную (АДПФ) активность исследовали в тех же экспериментальных условиях, что и при исследовании 5'-нуклеотидазы. У подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде животных ферментативная активность АДПФ статистически достоверно повышена по сравнению с таковой у контрольных животных до 70-дневного возраста (табл. 15). После этого возраста ферментативная активность у подопытных животных резко понижается, так что в 160-дневном возрасте она

Таблица 15

Ферментативная активность аденилпирофосфатазы в аортальной стенке у подопытных и контрольных животных

Возраст в момент умерщвления, дни	Контроль		Тимэктомпя		
	\bar{x}	$\pm M$	\bar{x}	$\pm M$	p
21	2,02	0,095	3,63	$\pm 0,016$	$< 0,01$
30	4,20	0,505	6,78	$\pm 0,536$	$> 0,01$
50	4,38	0,238	6,32	$\pm 0,193$	$< 0,01$
70	5,00	0,279	6,00	$\pm 0,150$	$> 0,01$
120	1,77	0,142	1,98	$\pm 0,260$	$< 0,01$
160	1,16	0,169	0,40	$\pm 0,135$	$< 0,01$

значительно ниже уровня активности у контрольных животных. У крыс, которым тимэктомия была произведена в 15-дневном возрасте, активность аденилпирофосфатазы повышается, но значительно позднее, чем при неонатальной тимэктомии. Наиболее значительное повышение активности отмечается в 65-дневном возрасте (около 2 мес после тимэктомии). Первоначальное понижение ферментативной активности статистически недостоверно, так же как и повышение ее в 15-дневном возрасте, что можно объяснить большим рассеиванием результатов. К концу опыта (возраст животных 140 дней) ферментативная активность сравнивается с таковой у контрольных животных.

У животных, подвергнутых тимэктомии в 3-месячном возрасте, ферментативная активность аденилпирофосфатазы повышается по сравнению с таковой у контрольных животных. Полученные кривые показывают варьирование в обеих группах животных, только в противоположном направлении.

Первый вывод, который можно сделать при анализе полученных результатов, заключается в следующем. Возрастные изменения активности 5'-нуклеотидазы у подвергнутых тимэктомии животных в основном соответствуют изменениям у контрольных животных. Создается впечатление, что изменения наиболее сильно выражены при неонатальной тимэктомии. Это явление можно связать с вероятными факторами, являющимися также причиной синдрома истощения после неонатальной тимэктомии независимо от того, что в наших исследованиях были исключены из опыта все животные с видимыми признаками Wasting-синдрома. Общеизвестно, что даже тогда, когда развитие этого синдрома внешне не заметно, в некоторых органах имеются явления гипотрофии и микронекрозов [Ророва N. et al., 1975]. Установленное в наших опытах повышение 5'-нуклеотидазной активности в аортальной стенке в первые 65 дней после тимэктомии, произведенной в 15-дневном возрасте, и последующее понижение активности через 140 дней могут быть

рассмотрены в свете полученных нами результатов при спленэктомии произведенной крысам в 15-дневном возрасте [Кемилева З. et al., 1968]. Независимо от того, что тимэктомия оказывает более значительное действие на ферментативную активность, чем спленэктомия, можно предположить, что в данном случае речь идет об адаптивной реакции при отсутствии одного лимфоидного органа, в особенности при отсутствии вилочковой железы как донора лимфоидных клеток и богатого источника ДНК и РНК. Изменения активности фермента в раннем возрасте следовало бы связать с периодом роста, когда вилочковая железа не только играет роль в формировании лимфоидной системы и иммунных механизмов, но и активно участвует в обменных процессах и созревании эндокринной системы. У взрослых, половозрелых животных вилочковая железа не утратила своего значения как для иммуногенеза [Кемилева З., Козаров И., 1972; Haggis J. E., Sinkovics G., 1976], так и для обменных процессов организма [Третьяков В. А., 1967; Petkova I. et al., 1973], несмотря на то, что в наших опытах не выявлено существенной разницы в активности 5'-нуклеотидазы у животных, подвергнутых тимэктомии в 3-месячном возрасте. Возможно, что в данном случае речь идет о компенсации со стороны других эндокринных желез (половых). J. E. Kirk (1959) установил разницу по полу в активности этого фермента у человека.

В отличие от влияния на активность 5'-нуклеотидазы, тимэктомия вызывает повышение аденилпирофосфатазной активности независимо от срока, в котором произведена тимэктомия. У животных, подвергнутых тимэктомии в неонатальном и 15-дневном возрасте, кривая ферментативной активности параллельна кривой в контрольной группе, только на более высоком уровне. В трех возрастных группах тимэктомия приводит к более раннему повышению ферментативной активности, характерной для более взрослых крыс. Этот факт можно связать с вовлечением других эндокринных желез после тимэктомии, с одной стороны, и с прямым воздействием на обмен ввиду отсутствия соответствующего гуморального фактора — с другой. В подтверждение первого предположения можно привести данные D. Kalitzin и сотр. (1972); по их наблюдениям, после тиреоидэктомии понижается аденилпирофосфатазная активность в аортальной стенке у крыс, а при введении тестостерон-пропионата ферментативная активность повышается. Исследования, проведенные N. Ivanov (1971) показали, что после адреналэктомии ферментативная активность понижается до 22%. Введение катионов цинка в дозе 0,05 мг на 100 г массы тела приводит к повышению ферментативной активности у интактных крыс на 30%, а при адреналэктомии у крыс вызывает недостоверное повышение активности, не достигая уровня активности у интактных (контрольных) крыс. В то же время описаны и антагонистические отношения между вилочковой и ши-

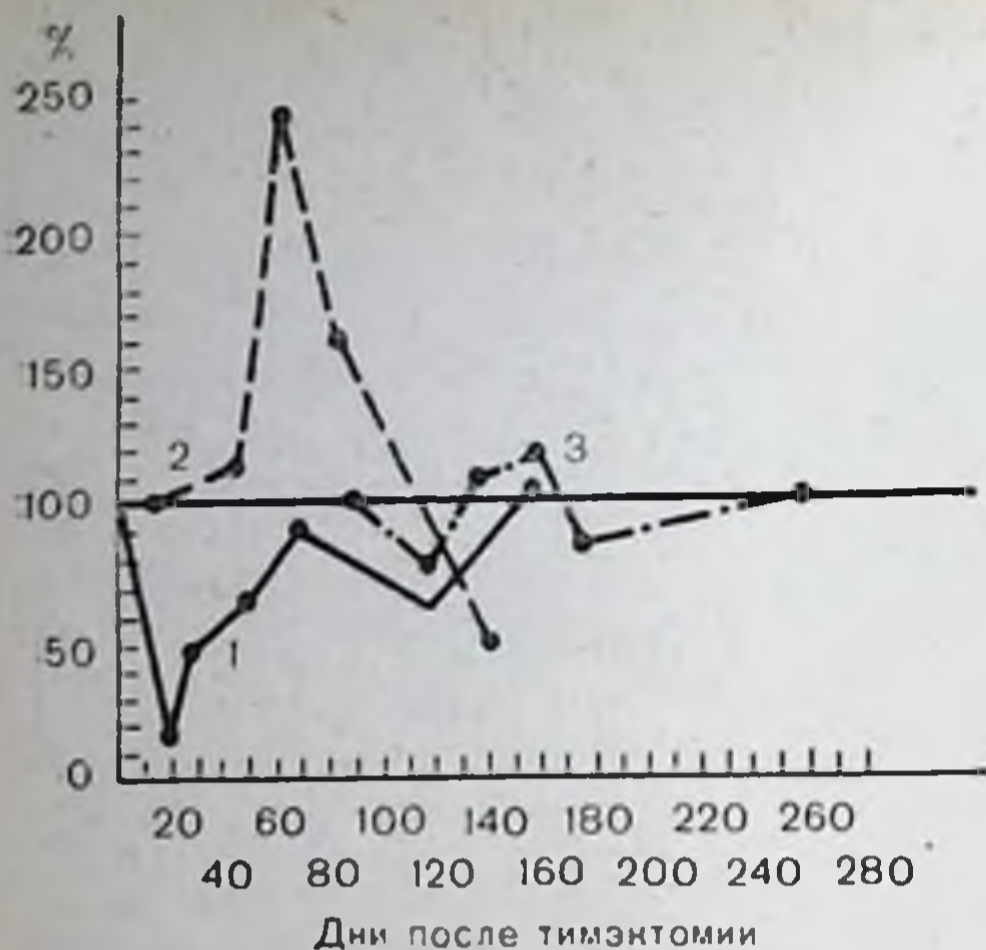


Рис. 47. Активность 5'-нуклеотидазы в аортальной стенке у крыс, подвергнутых тимэктомии в различном возрасте, в процентах по отношению к контрольным животным.

1 — неонатальная тимэктомия; 2 — тимэктомия в возрасте 15 дней; 3 — тимэктомия в возрасте 3 мес.

установлены следующие два факта. Во-первых, изменения различные (как по степени, так и по направлению) в зависимости от возраста, в котором произведена тимэктомия. Во-вторых, кривые ферментативной активности у этих животных в общем следуют ходу кривых у контрольных животных, только на различном уровне. Неонатальная тимэктомия приводит к понижению активности 5'-нуклеотидазы (рис. 47) до 120-дневного возраста, вероятно, в связи с причинами, обуславливающими Wasting-синдром, при котором все жизненные функции и обменные процессы в организме угнетены. Тимэктомия, произведенная в 15-дневном возрасте, вызывает повышение ферментативной активности и последующее ее понижение наряду с возрастом. Тимэктомия, произведенная в 3-месячном возрасте, не приводит к существенным изменениям ферментативной активности. Это означает, что изменение ее после ранней тимэктомии связано именно с периодом роста, когда значение вилочковой железы как лимфотворного органа и источника гуморальной активности наиболее велико.

В отличие от влияния на активность 5'-нуклеотидазы тимэктомия вызывает повышение активности аденилпирофосфатазы независимо от возраста, в котором она была произведена.

В трех возрастных группах тимэктомия привела к более раннему установлению высокой ферментативной активности, характерной для крыс более зрелого возраста. Этот факт можно связать с некоторыми гуморальными факторами вилочко-

товидной железой [Comsa J., 1973]. В пользу второго предположения можно привести данные S. Milcu и I. Potop (1973), согласно которым введение экстракта вилочковой железы вызывает изменения некоторых обменных процессов как у подвергнутых тимэктомии, так и у интактных крыс.

При сопоставлении результатов [Kemileva Z., Shtereva M., 1968; Kemileva Z., Shtereva M., Demireva K., 1968; Kemileva Z., Shtereva M., 1969], полученных при определении активности 5'-нуклеотидазы и аденилпирофосфатазы в аортальной стенке экспериментальных (тимэктомия) и контрольных крыс, уста-

вой железы и с ее взаимоотношениями с эндокринными железами, по всей вероятности, регулирующими активность аденилпирофосфатазы (АДПФ). Если учесть антагонизм между вилочковой и щитовидной железами, и установленную D. Kalitzin и сотр. (1972) пониженную активность АДПФ после тиреоидэктомии, то возможно, что воздействие на фермент обусловлено повышенной активностью щитовидной железы, вызванной тимэктомией. В пользу этого объяснения говорит и тот факт, что влияние на ферментативную активность наиболее существенное в случае неонатальной тимэктомии. Различное влияние тимэктомии, зависящее от возраста, в котором она произведена, проявляется очень отчетливо, если ферментативную активность у экспериментальных животных представить в процентах по отношению к активности у контрольных крыс.

При сопоставлении активности двух ферментов при неонатальной тимэктомии, бросается в глаза противоположность изменений: насколько более резко повышение активности АДПФ на 15-й день, настолько более резко понижение активности 5'-нуклеотидазы на 20-й день. По U. Gerlah и N. Hiby (1970), 5'-нуклеотидаза ингибируется очень высокими концентрациями неорганического АДПФ (по 180%); отделяемое естественно большое количество ортофосфата накапливается в клетках и оказывает ингибирующее действие на 5'-нуклеотидазу в ближайшие дни до установления нормального уровня фосфата в клетках (понижение 5'-нуклеотидазной активности до 15% активности таковой у контрольных животных на 7-й день после максимальной активности АДПФ). Подобные, но менее выраженные изменения отмечены и у животных при тимэктомии в 3-месячном возрасте.

ВЛИЯНИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН ПРИ ХОЛЕСТЕРОЛОВОЙ НАГРУЗКЕ

Данные об изменениях 5'-нуклеотидазы и АДПФ в сосудистой стенке и противоречивые до некоторой степени результаты исследования холестерина сыворотки у различных животных [Comsa J., 1959]; Демирева К. М., 1977] побудили нас провести серию опытов с подвергнутыми тимэктомии животными, содержащимися на атерогенной диете.

Опыты проводились над 150 самцами морских свинок одинакового возраста (в начале опыта — возраст 2 мес, масса тела $225 \text{ г} \pm 25 \text{ г}$, в конце опыта — возраст 7 мес, масса тела $700 \text{ г} \pm 50 \text{ г}$). Для опыта были подобраны только самцы, во избежание циклических изменений и беременности, а также потому что животные мужского пола более подвержены атеросклерозу.

Эксперимент был проведен на животных следующих групп: контрольные (25), подвергнутые тимэктомии (25), тимэктомии с введением тимозина (25), тимэктомии с атерогенной диетой

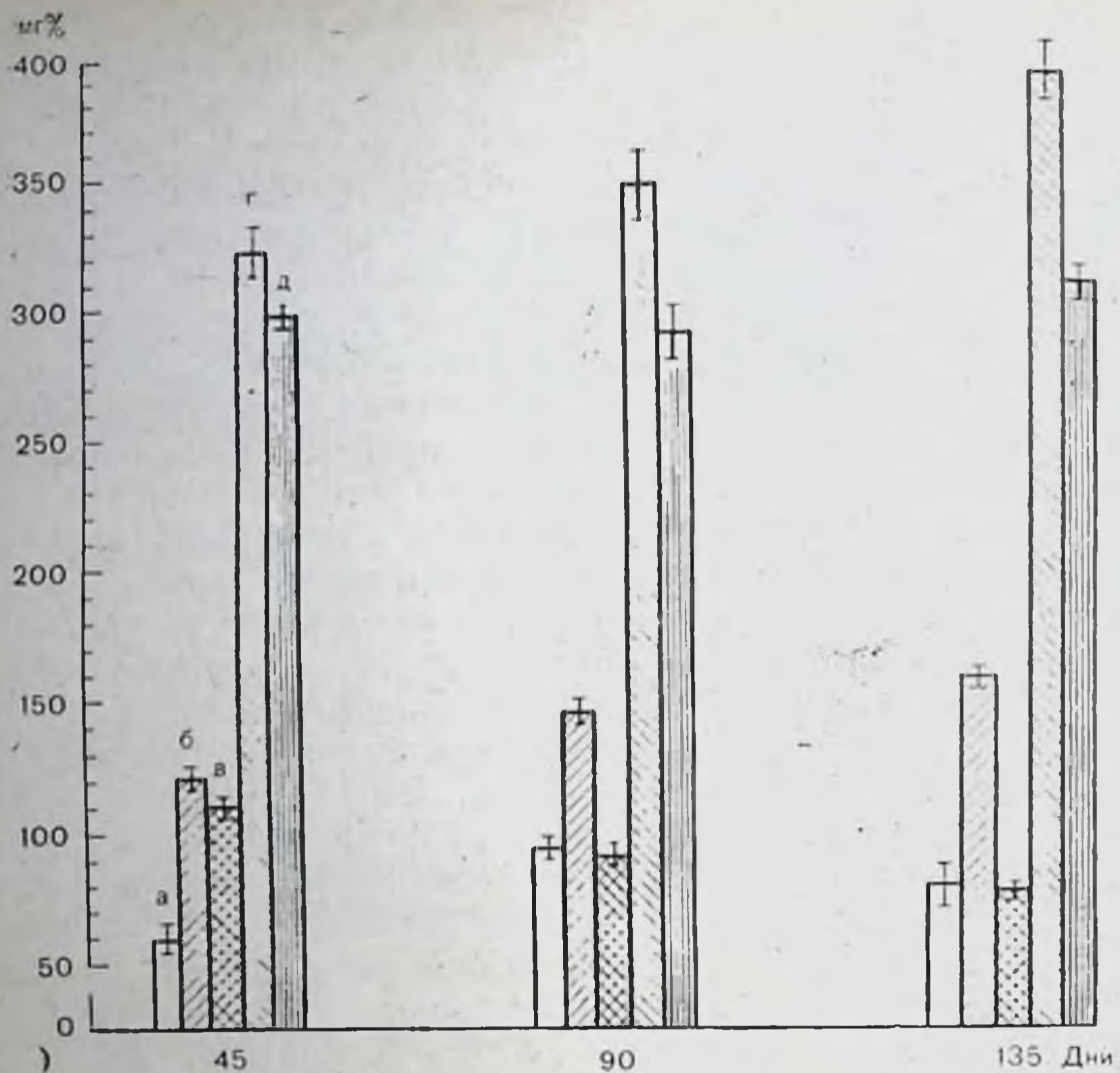


Рис. 48. Изменения уровня общего холестерина в сыворотке крови.
 а — контроль (К); б — тимэктомия (Т); в — тимэктомия+тимозин (ТТ); г — тимэктомия+
 +атерогенная диета (Т+Ат); д — тимэктомия+атерогенная диета+тимозин (ТАТ).

(35), тимэктомии с атерогенной диетой и введением тимозина (40). Из каждой группы первую часть животных умерщвляли (забивали) на 45-й день, вторую часть на 90-й день и третью на 135-й день с начала опыта. Липидную нагрузку вызывали методом E. Ginter и сопр. (1970): холестерол, составляющий 0,3% суточного корма, растворенный в водяной ванне в 2 г сливочного масла, добавляли к стандартной брикетированной фуражной смеси. Контрольные животные получали стандартную пищу. Чтобы компенсировать отсутствие вилочковой железы, животным вводили ее гормон — тимозин. Тимозин вводили ежедневно подкожно в дозе 2 мг на 1 кг массы тела в продолжение 15 дней, с интервалом в 30 дней. Таким образом, умерщвленным на 45-й день животным проводился один курс введения тимозина, на 90-й день — два курса, на 135-й день — три курса. Животных умерщвляли обескровливанием после 12-часового голодания.

Для определения общего холестерина и общих липидов сыворотки пользовались набором реактивов, выпускаемых фирмой «Лахема»: β-липопротеины (ЛП) определяли турбодимет-

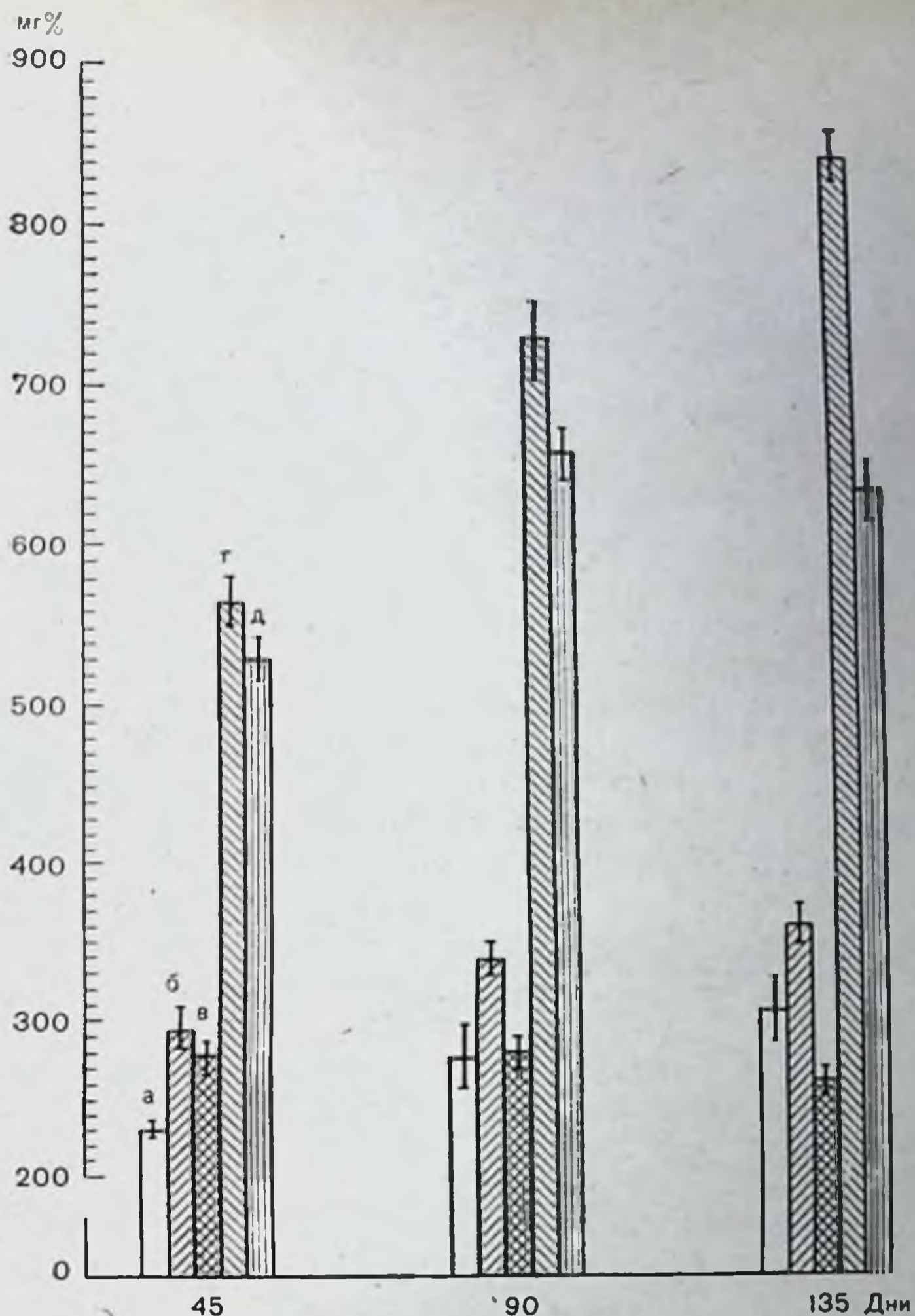


Рис. 49. Изменения уровня общих липидов в сыворотке крови.
 а — контроль (К); б — тимэктомия (Т); в — тимэктомия+тимозин (ТТ); г — тимэктомия+
 +атерогенная диета (А+Ад); д — тимэктомия+атерогенная диета+тимозин (ТАТ).

рическим методом, предложенным М. J. Burstein (1958), агар-агаровый электрофорез компонентов ЛП производился на 135-й день по методу R. J. Noble (1968), В. Н. Титова и соавт. (1980), с предварительным окрашиванием сыворотки крови каждого отдельного животного суданом черным.

Полученные результаты показывают, что у контрольных животных уровень общего холестерина (рис. 48), общих липидов (рис. 49) и β -липопротеинов (рис. 50, 51) имеет тенденцию к повышению в возрастном аспекте в пределах нормальных значений для морских свинок. Тимэктомия приводит к достоверному увеличению этих же показателей в возрастном аспекте, а введение тимозина вызывает их понижение до значений, близких к нормальным. Этот факт дает основание предполо-

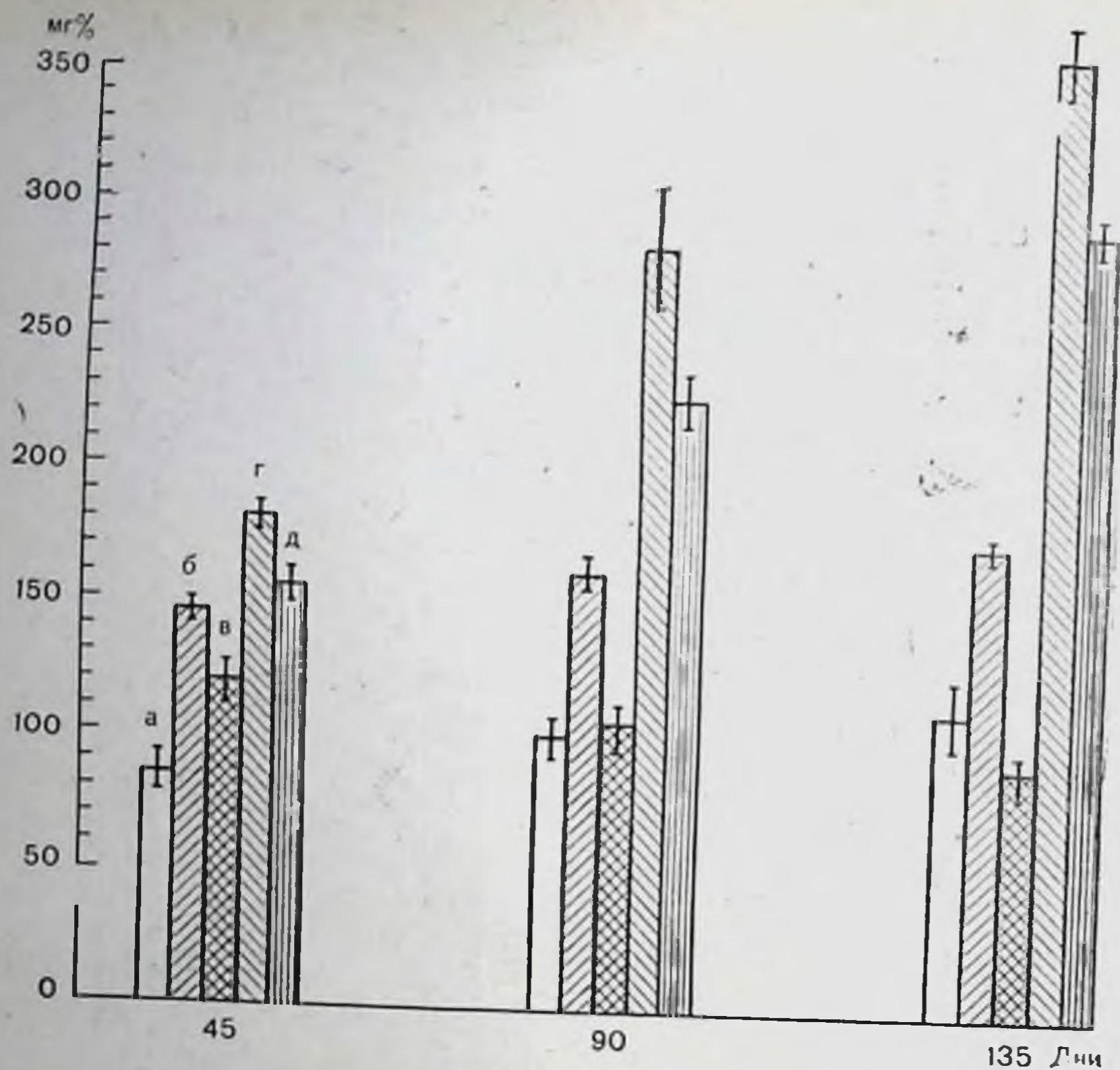


Рис. 50. Изменения уровня β -липопротеидов в сыворотке крови. а — контроль (К); б — тимэктоми (Т); в — тимэктоми+тимозин (ТТ); г — тимэктоми+атерогенная диета (Т+Ад); д — тимэктоми+атерогенная диета+тимозин (ТАТ).

жить, что использованный нами гормон вилочковой железы компенсирует отсутствие ее по отношению к исследуемым липидам.

Липидная нагрузка подвергнутых тимэктомии животных вызывает резкое повышение количества общего холестерина сыворотки (см. рис. 48), общих липидов (см. рис. 49) и β -липопротеинов (см. рис. 50). Эти результаты объяснимы, если учесть естественный образ жизни морских свинок, быструю нагрузку липидами в эксперименте и увеличение липидных показателей на фоне тимэктомии. Введение тимозина вызывает понижение уровня общего холестерина, общих липидов и бета-липопротеинов по сравнению с показателями у животных, не получавших тимозин. Создается впечатление, что у животных, получавших тимозин 3 раза по 15 дней, общий холестерин и общие липиды в конце опыта не показывают тенденции к постепенному повышению, а сохраняются на одном уровне.

Электрофорез липопротеиновых компонентов показывает увеличение бета-липопротеиновой фракции и уменьшение альфа-протеиновой фракции. Создается впечатление, что после тимэктомии это увеличение умеренное, после введения тимози-

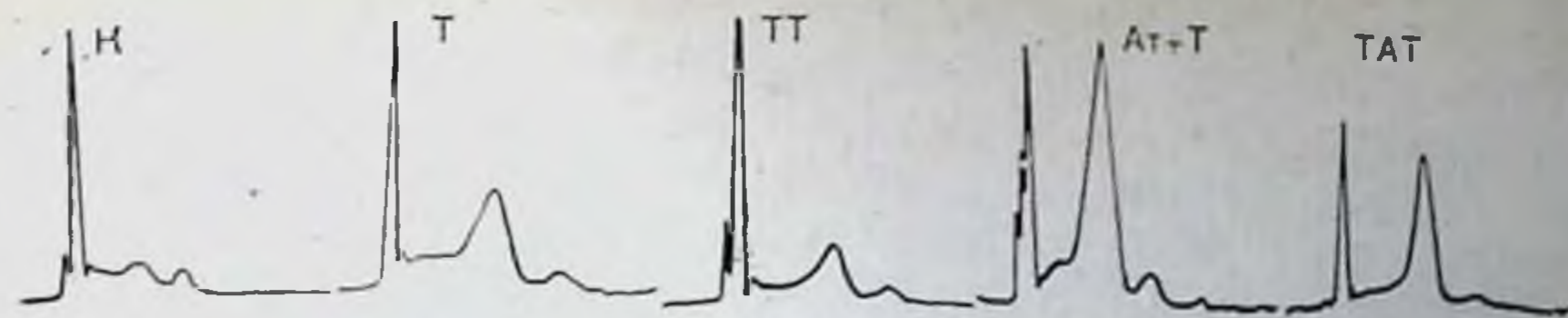


Рис. 51. Агар-агаровый электрофорез липопротеидов сыворотки и соответствующие денситограммы у морских свинок: контрольных (К), подвергнутых тимэктомии (Т), тимэктомии и получавших тимозин (ТТ), тимэктомии и содержащихся на атерогенной диете (Аг+Т), тимэктомии, содержащихся на атерогенной диете и получавших тимозин (ТАТ).

на — уменьшенное, а при продолжительном содержании на атерогенной диете наглядно увеличивается. На этом фоне введение тимозина вызывает понижение, не достигающее уровня у контрольных и подвергнутых тимэктомии животных.

Уровень общих фосфолипидов сыворотки, определяемый лишь в конце опыта, не показывает существенной разницы у контрольных и подвергнутых тимэктомии животных, содержащихся на атерогенной диете.

В этом же эксперименте в конце опыта были прослежены изменения в обмене холестерина в крови. Общий холестерин сыворотки и в гомогенате печени определяли методом, предложенным L. Vass (1973), (в миллиграммах на 1 г белка), а после разделения методом тонкослойной хроматографии силикагель определяли при помощи цветной реакции свободного и эстерифицированного холестерина. Учитывая роль триглицеридов в патогенезе атеросклероза, их исследовали в сыворотке крови и в гомогенатах печени [Гачев Е., Страшимиров Д., 1981].

Таблица 16

Изменения уровня холестерина в сыворотке крови

Показатели	К	Т	ТТ	Аг	Т+Аг	ТАТ
Общий холестерин сыворотки, мг/100 мл	30,1	44,8	39,0	298,1	276,1	198,3
Свободный холестерин, %	47,5	79,9	48,5	63,0	—	67,2
α -Холестерин сыворотки, мг/100 мл	3,5	3,4	2,7	8,0	7,0	10,2
Общий холестерин в печени, мг на 1 г белка	7,0	7,1	8,4	37,2	52,2	29,2

Обозначения: К — контрольная группа; Т — тимэктоми; ТТ — тимэктоми + тимозин; Аг — атерогенная диета; Т + Аг — тимэктоми + атерогенная диета; ТАТ — тимэктоми + атерогенная диета + тимозин.

Результаты исследований (табл. 16) показывают, что тимэктомия вызывает повышение уровня холестерина почти на 50% (44,8 мг/100 мг). Введение тимозина подопытным животным снижает эту цифру до 39 мг %. Атерогенная диета способствует почти 10-кратному увеличению содержания холестерина в сыворотке (298,1 мг/100 мл). Такое предельное значение отмечалось и в группе подопытных животных, содержащихся на атерогенной диете. Введение животным тимозина вызывает резкое понижение уровня холестерина в крови (198,3 мг/100 мл).

Следует отметить, что нормальная эстерификация (около половины общего холестерина у контрольных животных составляет эстерифицированный холестерол) резко понижена у животных, подвергнутых тимэктомии, тогда как введение тимозина приводит к восстановлению эстерификации до нормальных значений. Известно, что атерогенная диета способствует уменьшению степени эстерификации, что отчетливо видно из табл. 23.

Холестерол, содержащийся в α -липопротеинах, указывает на их количество [Ouitri A. C., Jover E., 1980]. В наших опытах атерогенная диета вызывала более чем двукратное (в 2,3 раза) увеличение содержания α -липопротеинов, чего явно недостаточно для почти 10-кратного увеличения содержания общего холестерина сыворотки. Это означает, что у морских свинок синтез α -липопротеинов лимитирован, тогда как синтез β -липопротеинов увеличивается в 10 раз. В этом, вероятно, причина того, что необычайно большие количества холестерина, добавленные к корму, почти не приводят к особенно значительному скоплению этого метаболита в печени. Тимэктомия на фоне атерогенной диеты даже приводит к понижению уровня холестерина, но введение тимозина вызывает отчетливое повышение его уровня (в 2,9 раза).

Содержание холестерина в печени также подвержено характерным изменениям. Атерогенная диета вызывает увеличение уровня холестерина в печени в 5,3 раза, а в сочетании с тимэктомией это увеличение еще более значительное — в 7,5 раз. Введение тимозина приводит к весьма значительному уменьшению количества холестерина в печени.

Рассматривая изменения уровня холестерина, необходимо учесть, что увеличенное количество α -протеидов считается благоприятным фактором, тормозящим развитие атеросклеротического процесса [Ouitri A. C., Jover E., 1980; Paskard C. J. et al., 1979]. Это связывают с ролью указанной фракции в обмене и элиминации холестерина из крови с участием фермента лецитин-холестерол-ацетилтрансферазы (ЛХАТ), который связан с этой фракцией. Тимэктомия приводит к уменьшению содержания α -липопротеинов, а введение тимозина — к увеличению его. Это совпадает с изменениями степени эстерификации холестерина. Немаловажно и то, что тимэктомия оказывает неблагоприятное влияние и на содержание общего холестерина в

крови, тогда как тимозин вызывает подчеркнутое понижение его уровня. Точно такое же влияние тимэктомии и тимозина на уровень холестерина в печени. Приведенные однозначные данные позволяют полагать, что у морских свинок вилочковая железа может в определенных условиях оказать существенное влияние на обмен холестерина в организме. Разумеется, механизмы, посредством которых это осуществляется, пока не выяснены.

Изменения исследованных показателей при холестероловой нагрузке можно объяснить нарушением процессов катаболизма и элиминации из печени. Одной из причин нарушений элиминации холестерина является его замедленное окисление, вероятно, из-за понижения активности некоторых ферментативных систем. С другой стороны, установлено, что эндогенная система находится в обратно пропорциональной зависимости от количества экзогенно поступившего в организм холестерина. Эта регуляция в печени является существенным фактором поддержания нормального количества холестерина сыворотки в организме. Угнетение этого регуляторного механизма приводит к развитию липоидоза в органе. В принципе возможно, что после тимэктомии нарушается холестероловый обмен по пути замедленного расщепления и элиминации из организма или за счет увеличения его эндогенного синтеза.

Фосфолипиды являются важным фактором образования не только клеточной мембраны, но и липопротеинов сыворотки. Последние вместе с α -липопротеинами придают полярность поверхности липопротеинов, обеспечивающую их стабильность. В этом процессе принимает участие и свободный холестерол, тогда как холестероловые эстеры вместе с триглицеридами образуют гидрофобное ядро липопротеинов. Следовательно, обмен этих основных липидных фракций взаимосвязан и каждая из этих фракций может участвовать в патогенезе атеросклеротического процесса.

Для исследования триглицеридов в сыворотке крови воспользовались специфическим методом Л. П. Радионовой (1980) в модификации Е. Гачева (1981). Этот же метод был использован и при исследовании содержания триглицеридов в гомогенате печени; результаты исчислялись в миллиграммах на 1 г белка. Для оценки содержания фосфолипидов в сыворотке крови был использован прямой метод Стюарда [Steward J. C., 1980].

Полученные результаты (табл. 17) показывают, что тимэктомия вызывает весьма значительное повышение уровня триглицеридов; если тимэктомия сочетается с введением тимозина, то значения понижаются до уровня, характерного для контрольных животных. У животных, содержащихся на атерогенной диете, отмечается небольшое повышение уровня триглицеридов в сыворотке; это повышение более выражено при сочетании атерогенной диеты с тимэктомией, а при введении тимо-

Таблица 17

Изменения содержания триглицеридов и фосфолипидов

Показатели	К	Т	ТТ	Ат	Т+Ат	ТАТ
Триглицериды в сыворотке, мг/100 мл	80,1	214,0	79,8	100,0	139,4	123,0
Триглицериды в печени, мг на 1 г белка	17,0	13,7	20,6	779,0	825,0	
Фосфолипиды в сыворотке, мг/100 мл	68,0	59,9	63,7	124,7	126,8	108,5

Обозначения: К — контрольная группа; Т — тимэктомия; ТТ — тимэктомия + тимозин; Ат — атерогенная диета; Т + Ат — тимэктомия + атерогенная диета; ТАТ — тимэктомия + атерогенная диета + тимозин.

зина отмечается тенденция к повышению уровня триглицеридов.

Содержание триглицеридов в печени морской свинки очень низкое — 17,0 мг на 1 г белка. Атерогенная диета способствует его увеличению до удивительно высоких значений — 779 мг на 1 г белка (или в 46 раз). Этот факт, сопоставленный с весьма низким повышением уровня триглицеридов в сыворотке, свидетельствует о том, что у животных указанного вида механизмы, ответственные за элиминацию триглицеридов из печени в сторону периферии, обладают недостаточной функциональной активностью. Иными словами, в то время как β -липопротеинов может увеличиться десятикратно, уровень пре- β -липопротеинов, ответственных главным образом за элиминацию триглицеридов, увеличивается в весьма незначительной степени. Эта недостаточность пре- β -липопротеинового синтеза приводит к фатальным результатам: у животных этого вида, содержащихся на атерогенной диете, возникает массивная жировая инфильтрация печени, по существу несовместимая с жизнью. В то же время, как отмечалось выше, в печени не происходит скопления особенно больших количеств холестерина.

И в случае тимэктомии, сочетающейся с атерогенной диетой, картина ухудшается, если судить по увеличенному содержанию триглицеридов в печени.

Фосфолипиды сыворотки показывают практически те же изменения, что и триглицериды. Атерогенная диета приводит к увеличению содержания фосфолипидов, которое не так значительно, если применить тимозин. Изменения в содержании фосфолипидов, вероятно, связаны с гиперхолестеролемией. Считают, что повышение уровня фосфолипидов является приспособительной реакцией на экзогенное внесение больших количеств холестерина.

На основании полученных результатов мы можем еще раз подтвердить, что, вероятно, вилочковая железа морских свинок в определенных условиях участвует в регуляции триглице-

ридного, фосфолипидного и холестеролового обмена. Пока не ясен механизм этого влияния, затрагивающего одновременно и типичным способом обмен столь различных метаболитов. Следовательно, логично искать связующее звено, объединяющее движение исследованных липидных фракций из печени к периферии. Возможно, что таким звеном является синтез липопротенинов. Резюмируя полученные результаты, можно предположить, что влияние вилочковой железы и ее гормона (тимозина) выражается в чувствительной активизации синтеза α -протенинов и связанной с этим холестероловой эстерификацией при отсутствии видимого эффекта на синтез β -липопротенинов, и вероятно, в слабой активности синтеза пре- β -липопротенинов. Суммирование этих воздействий, вероятно, приводит к различно выраженному атерогенному эффекту.

На этом этапе трудно охарактеризовать тот интимный механизм, по которому осуществляется влияние вилочковой железы и ее гормона. Возможно, что гормон принимает прямое участие в регуляции липидного обмена, или играет роль передатчика в некоторых процессах, или же оказывает неспецифическое трофическое влияние на клеточном и субклеточном уровне; возможно, что его влияние осуществляется при посредстве других эндокринных желез. Например, С. Н. Никитович (1978) считает, что тимэктомия вызывает повышение уровня кортикостероидов, которые влияют на липопротеиновый обмен несколькими способами: угнетением секреции АКГГ, угнетением функции щитовидной железы без заметного понижения основного обмена, а возможно, и посредством повышения интестинальной абсорбции холестерола.

Известно, что регуляция обменных процессов осуществляется главным образом по нейроэндокринному пути. На основании этого факта и установленных изменений метаболизма после тимэктомии возникает вопрос об участии вилочковой железы в регуляции обмена веществ как элемента эндокринной системы. В пользу такого предположения говорят и доказанные взаимоотношения вилочковой железы с остальными железами, принимающими прямое участие в метаболизме.

Не исключена возможность прямого воздействия гормонов вилочковой железы на обменные процессы в клетке.

Несмотря на то что механизмы, при помощи которых вилочковая железа участвует в регуляции обменных процессов, пока не выяснены, нет сомнения в том, что она представляет звено в сложной цепи взаимозависимостей, в результате которых осуществляются регуляторные связи. Каждое нарушение в этом звене отражается на всех остальных звеньях.

ВЛИЯНИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Влияние вилочковой железы на сердечно-сосудистую систему сравнительно мало изучено. Имеются отрывочные данные об исследованиях сердца у «голых» мышей.

А. Узунова (1968) проводила электрокардиографические исследования 3-месячных крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде. Она установила, что средняя частота сердечных сокращений не изменяется по сравнению с таковой у контрольных животных и сохраняется на уровне нормы для крыс (от 450 до 630). Зубец *T*, как у подопытных (тимэктомия), так и контрольных животных в I отведении изоэлектрический и неотчетливый. В остальных двух отведениях зубец *T* положительный и заостренный со средней продолжительностью 0,0126 с и не отличается от такового у контрольных животных. Средняя высота зубца *T* во II и III отведениях у подопытных животных также не имеет существенных изменений; отмечается лишь некоторая тенденция к понижению. Интервал *P—Q* у подвергнутых тимэктомии животных не отличается от такового у неоперированных крыс (0,037 с). Зубец *Q* не зарегистрирован ни в одном из трех отведений, как у подопытных, так и у контрольных животных. Комплекс *QRS* также не имеет особых изменений; отмечается лишь некоторая тенденция к повышению (у контрольных животных — 0,0165 с, у оперированных — 0,0173 с). Средняя продолжительность зубца *R* не имеет существенных отклонений у подопытных крыс и совпадает с описанными нормами для этого вида животных; высота его у подопытных животных значительно отличается от высоты у контрольных. Высота зубца *R*₁ у подопытных животных в среднем 3,62 мм, а у контрольных — 5,10 мм; высота зубца *R*₂ у подопытных животных 6,72 мм, а у контрольных — 8,40 мм; высота *R*₃ — соответственно 3,40 и 4,50 мм. Приведенные данные указывают на то, что высота зубца *R* понижается после тимэктомии. Эти факты не интерпретированы в сообщении А. Узуновой (1968). Ею же описаны и изменения зубца *S*₁ у подвергнутых тимэктомии животных (0,0075 с, а у контрольных — 0,0067 с). *S*₂ у подопытных животных 0,074 с, а у контрольных — 0,0063 с, *S*₃ — соответственно 0,0074 и 0,0058 с. Эти данные показывают, что после тимэктомии увеличивается продолжительность зубца *S* во всех трех отведениях. Глубина этого зубца у подопытных животных изменяется: отмечается тенденция к уменьшению в I отведении и к увеличению во II и III отведениях. Зубец *P* закруглен и его средняя продолжительность у контрольных животных 0,049 с, а у подопытных — 0,051 с. Уровень этого зубца в I отведении у подопытных животных изоэлектрический. Во II и III отведениях отмечается относительное уменьшение высоты этого зубца у подопытных животных по сравнению с контрольными.

К. Великов (1971) установил некоторые изменения ЭКГ у крыс, подвергнутых тимэктомии во взрослом состоянии; эти изменения характеризуются повышением зубца R (у 78% животных) на 1—3 мм. Указанное изменение продолжается около 3 нед после тимэктомии, после чего вольтаж постепенно нормализуется. В 1-ю и 2-ю неделю после тимэктомии, произведенной взрослым крысам, автор установил повышение зубца T у 40% животных (на 1—3 мм). На 3-й неделе зубец T понижается и становится изоэлектрическим. У 10% животных были зарегистрированы глубокие и более широкие зубцы, особенно зубцы S . Установлено и понижение зубца R на $\frac{1}{4}$ от исходной величины у 10% подвергнутых тимэктомии животных. Это понижение особенно резко выражено во II отведении на 3-й неделе после тимэктомии.

Отклонения со стороны ЭКГ у подвергнутых тимэктомии животных [Великов К., 1971] констатируются лишь в более ранний период после тимэктомии, после чего постепенно исчезают. Исходя из этого факта, К. Великов считает, что указанные изменения не могут быть расценены как конечное следствие тимэктомии, произведенной взрослым животным, а вероятно, являются результатом топографических изменений в области грудины, которые влияют и на сердечную деятельность.

По мнению И. Козарова (1972), тимэктомия, произведенная взрослым морским свинкам, не приводит к существенным изменениям ЭКГ. Через месяц после тимэктомии достоверно уменьшается высота зубца T_1 . Эта тенденция, хотя и менее отчетливо, сохраняется до 8 мес после тимэктомии. Частота сердечных сокращений уменьшается во все сроки после тимэктомии; это изменение особенно отчетливо выражено в 4-й месяц после оперативного вмешательства. В этот же срок достоверно понижается и зубец P_2 ; это понижение отмечается до 8-го месяца после тимэктомии. И. Козаров описал и углубление зубца R_1 , начинающееся через месяц после тимэктомии и сохраняющееся до 8-го месяца.

Высота зубца R_1 на 4-й месяц и зубца R_2 до 8-го месяца увеличивается; в то же время отмечается тенденция к понижению зубца S во всех отведениях на все время опыта. Автор отмечает, что указанные изменения трудно объяснить. Он предполагает, что понижение зубца T вряд ли можно связать с какими-то патологическими изменениями в миокарде из-за отсутствия других характерных признаков; не исключена возможность, что эти изменения — не патологическое явление. В то же время он высказывает предположение, что изменения ЭКГ, наблюдаемые у морских свинок после тимэктомии, можно связать с изменениями минерального обмена, отражающимися, по всей вероятности, на проводимости сердечной мышцы. Автор сделал такое предположение, исходя из данных, что после тимэктомии у взрослых животных уменьшается количество кальция как в крови, так и во всех тканях [Аверченко В. Н.,

1968, 1969; Csaba G. et al., 1969]. Это уменьшение имеет генерализованный характер и усиливается с увеличением периода после тимэктомии. И. Козаров (1972) справедливо считает, что удлинение интервала Q—T в 1-й месяц после тимэктомии можно связать с изменениями в обмене кальция и отражением их на обмен калия. Он предполагает, что изменения ЭКГ после тимэктомии могут быть обусловлены и некоторыми нарушениями, вызванными изменениями внутри эндокринной системы; необходимо также учесть и тот факт, что вилочковая железа как депо ДНК вызывает уменьшение или изменение продукции нуклеиновых кислот в организме. Основанием для такого предположения послужили экспериментальные исследования Г. М. Алехиной (1967), которая доказала, что при нагрузке и гиперфункции сердца в вилочковой железе происходит усиленный синтез ДНК, усиливается митотическая активность, образуются молодые клетки лимфоидной ткани, происходит значительная миграция тимоцитов и уменьшается общая масса вилочковой железы. Таким образом, можно предположить, что тимоциты транспортируют ДНК, которая расщепляется и используется снова клетками сердца. Если учесть, что тимэктомия означает утрату этого важного источника ДНК, можно до некоторой степени объяснить некоторые изменения в сердечной мышце подвергнутых тимэктомии животных.

Возможно и другое объяснение изменений ЭКГ после тимэктомии: при удалении вилочковой железы могут развиваться клоны (Т- и В-) лимфоцитов, не контролируемые гормональной функцией вилочковой железы, которые участвуют в развитии аутоиммунных заболеваний [Лямперт И. М., 1976; Goldstein A. et al., 1967]. Это предположение подкрепляется данными А. Кожима и соавт. (1976, 1976 а), J. F. Bach (1976), которые описали развитие аутоиммунного тиреоидита после неонатальной тимэктомии и нарушение баланса тирозиновой секреции при аутоиммунных заболеваниях у людей и у экспериментальных животных.

М. Балуцов (1977) проследил за макроскопическими и микроскопическими изменениями сердца у крыс, подвергнутых тимэктомии в 3-месячном возрасте, в различные сроки после операции. Макроскопические исследования показали, что на 15-й день после тимэктомии у экспериментальных (тимэктомия) и контрольных (псевдотимэктомия) животных нет разницы в размерах и форме сердечной мышцы. На 45-й день и в более поздние сроки (90-й и 120-й дни) сердце подвергнутых тимэктомии животных увеличено в размерах, удлинено, отмечается выраженное утолщение стенки левого желудочка (рис. 52). На поперечных срезах миокарда на уровне верхней и средней трети желудочков на 15-й день не установлено видимой разницы в толщине стенки левого желудочка у экспериментальных животных по сравнению с контрольными. На 45-й день и в более поздние сроки стенка левого желудочка, меж-



Рис. 52. Поперечный срез сердца (6-я неделя). Окраска гематоксилин-эозином.

а — после тимэктомии; б — после псевдотимэктомии.

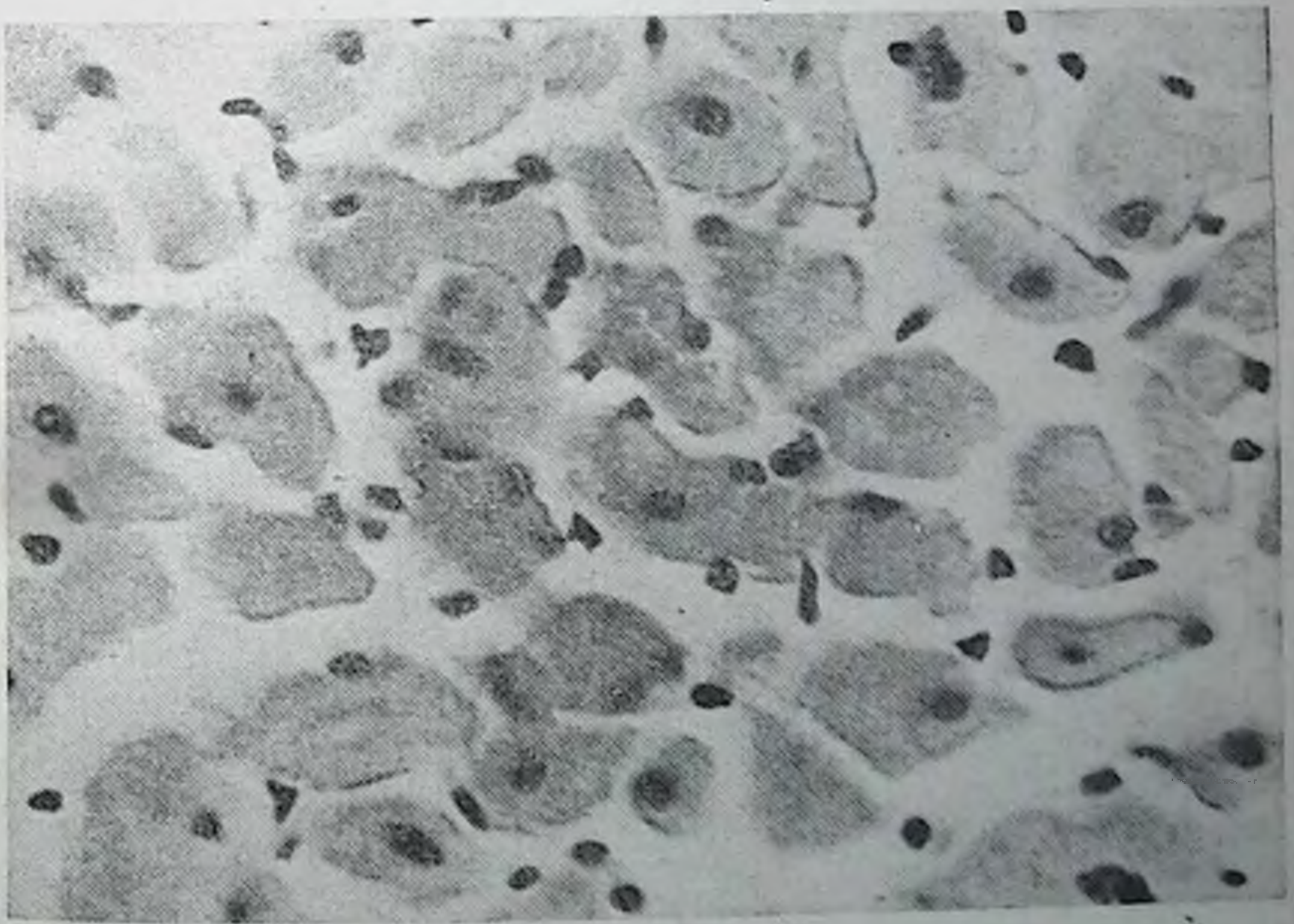


Рис. 53. Поперечный срез клеток миокарда сосочковой мышцы на 6-й неделе после псевдотимэктомии. Окраска гематоксилин-эозином, X250.

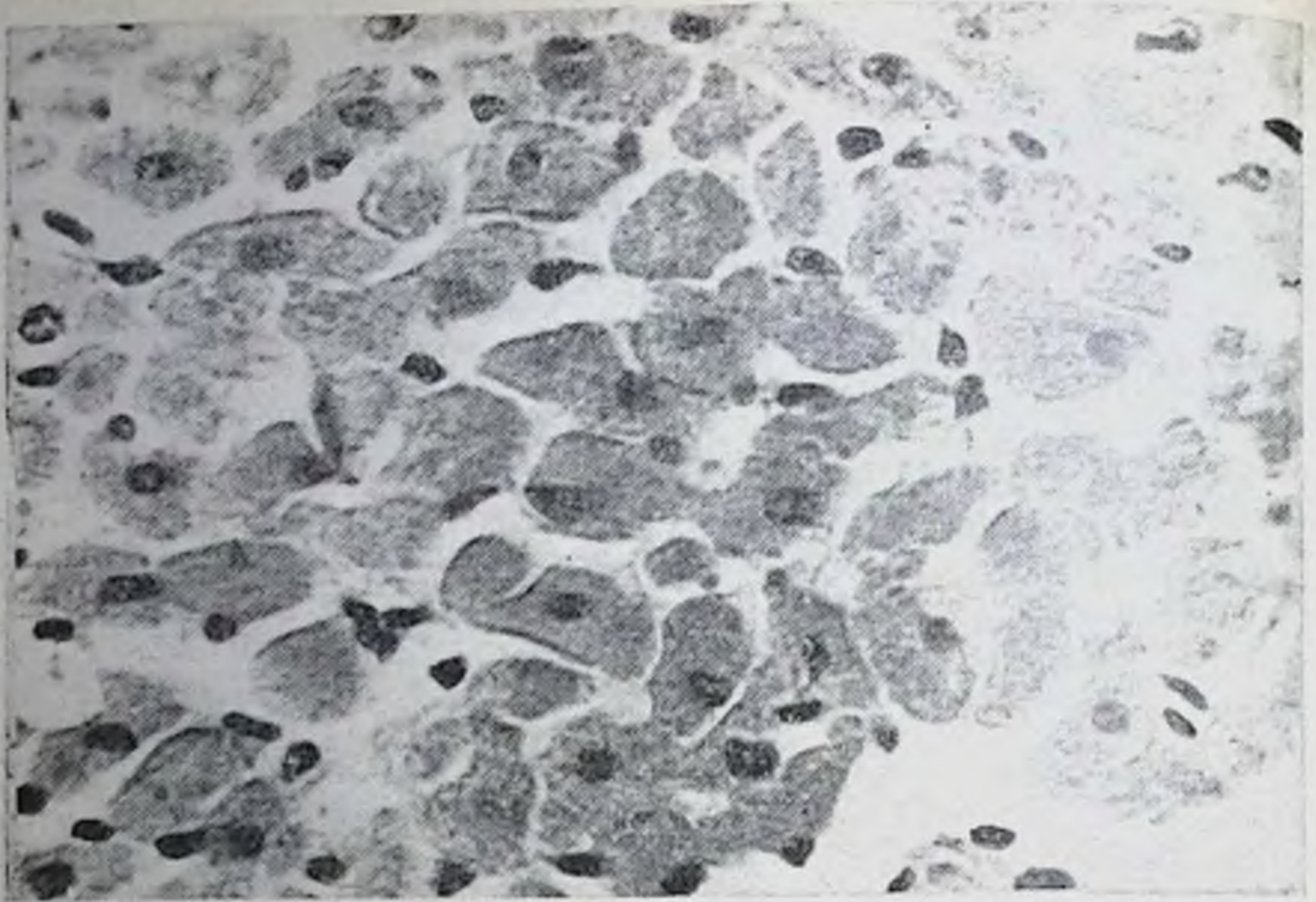


Рис. 54. Поперечный срез клеток миокарда сосочковой мышцы на 6-й неделе после тимэктомии. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 250$.

желудочковая перегородка и папиллярные (сосочковые) мышцы у экспериментальных животных более толстые, чем у контрольных. При осмотре внутренней поверхности левого желудочка в более поздние сроки после тимэктомии обнаруживается более ярко выраженная трабекулярная мускулатура. Система клапанов, венечные сосуды, аорта и легочная артерия не имеют макроскопических признаков изменений. Гистоморфологические и гистохимические исследования миокарда показывают разницу между контрольными и экспериментальными животными (рис. 53) в объеме клеток миокарда (сосочковая мышца и субэндокард), который у последних увеличен (рис. 54).

Исследования относительной массы сердца (из которого были удалены крупные сосуды и предсердия) показали, что на 15-й день после тимэктомии у взрослых крыс нет разницы между подвергнутыми тимэктомии и ложной операции животными. В более поздние сроки после тимэктомии (45-й, 90-й и 120-й дни) относительная масса сердца у экспериментальных животных больше по сравнению с таковой у контрольных и имеет значимую статистическую разницу ($p < 0,001$). Морфометрическое исследование показало, что среднее число миокардиальных клеток в сосочковых мышцах левого желудочка у экспериментальных животных достоверно более низкое, чем у контрольных. Средний диаметр миокардиальных клеток в сосочковых мышцах и субэндокардиальном слое левого желудочка достоверно больший у экспериментальных животных по

сравнению с контрольными. Эти данные могут быть расценены как гипертрофия сердечной мышцы после тимэктомии. Приведенные данные свидетельствуют только о значимой разнице относительной массы сердца у подопытных и контрольных животных; разница в массе тела двух групп животных недостоверна. В пользу предположения, что развивается гипертрофия миокарда, говорят и данные морфометрического исследования сосочковых мышц левого желудочка. Исследования показали также, что уже на 15-й день после тимэктомии число миокардиальных клеток в сосочковых мышцах на 1 мм² площади уменьшено. Это уменьшение статистически достоверно в отношении числа клеток на такой же площади этой же мышцы у ложноперирированных животных. Уменьшенное число миокардиальных клеток на поперечных срезах является отражением увеличения их диаметра и объема, свидетельствующим о наличии клеточной гипертрофии [Саркисов Д. С. и др., 1966; Меерсон Ф. З., 1975]. Особое значение имеет тот факт, что на 15-й день после тимэктомии не обнаруживается увеличение относительной массы сердца у подвергнутых тимэктомии животных, а в то же время наблюдается клеточная гипертрофия в сосочковых мышцах. Этот факт можно связать с выявленным на некоторых моделях гипертонии преждевременным развитием гипертрофии миокарда [Кипров Д., 1976]. С другой стороны, можно предположить, что гипертрофия начинается в отдельных структурах (эндокард и сосочковые мышцы), как это установили некоторые авторы в начальной стадии гипертонии [Саркисов Д. С. и др., 1966].

ВЛИЯНИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Относительное постоянство уровня артериального давления является результатом взаимодействия множества факторов и регуляторных механизмов организма. Кроме классических трех факторов — минутного объема сердца, объема циркулирующей крови и общего периферического сопротивления, описаны еще четыре основных регуляторных механизма: ренин-ангиотензивный, альдостероновый с ретенцией натрия, катехоламиновый и нейровегетативный [Gray J. R., 1972]. Другие авторы [Ланг Г. В., 1950; Мясников А. Л., 1965; Шишманов Д., 1972] приводят большее число регуляторных механизмов — геморецепторный, стресс-релаксационный, центральный нервный механизм, ишемический, ренин-ангиотензин-вазоконстрикторный, капилляропроницаемый, почечный (регулирующий жидкости тела) и альдостероновый. Наибольшее число факторов и механизмов, участвующих в регуляции артериального давления, было включено в единую функциональную систему [Анохин П. К., 1976]. Однако, несмотря на широкий диапазон, в нее не включены такие важные факторы, как прессорные и депрессорные механизмы, иммунный гомеостаз и др. Темпы расширения и углубления исследований в области регуляции (и ее нарушения) артериального давления позволяют считать, что будут открыты и другие регуляторные механизмы и что известные или неизвестные закономерности могут иметь различное значение на фоне какого-то патологического процесса.

Регуляторные механизмы поддержания на одном уровне артериального давления принимают участие и в различной степени затронуты при развитии гипертензивных состояний. Согласно наиболее общей классификации гипертензивные состояния делятся на симптоматические гипертонии и гипертоническую болезнь (эссенциальная гипертония). Классификация Х. Маркова (1970), разделяющего гипертензивные состояния на эссенциальную гипертонию, гипертоническую болезнь и симптоматические гипертонии, пока еще не стала общепринятой. Несмотря на то что термин «гипертоническая болезнь» прочно вошел в медицинскую практику, он все еще отождествляется со старым наименованием — «эссенциальная гипертония».

Благодаря усовершенствованию медицинской техники и методов исследования из группы больных эссенциальной гипер-

Функциональная схема регуляции артериального давления по П. К. Анохину



тонией выделены больные с симптоматическими гипертониями. В этом аспекте показательны примеры коарктационной гипертонии, реновазальная гипертония (врожденный стеноз почечной артерии), первичный альдостеронизм и др. Можно ожидать, что в будущем будут раскрыты новые этиологические и патогенетические моменты и невыясненное понятие «эссенциальная гипертония» сузится еще больше.

Эндокринная система как важный компонент поддержания гомеостаза в организме участвует и в регуляции артериального давления. М. Mendlovitz (1974) придерживается взгляда, что эндокринные железы принимают самое непосредственное участие в этиологии эссенциальной гипертонии. В меньшей степени это относится к тироксину, дийодтирону, кальцитонину, тестикулярным гормонам, инсулину, глюкагону, гастрину, секретину, соматотропному гормону, прогестерону, тиреотропному гормону и лактогенному гормону.

Наиболее важными гормонами, участвующими в развитии эссенциальной гипертонии, являются: АКТГ, кортизол, альдостерон, норадреналин, эстрадиол, ренин и эритропоэтин. Полагают, что паратиреоидный гормон включается на последней стадии эссенциальной гипертонии.

Участие гипофиза в патогенезе артериальной гипертензии рассматривается с точки зрения ее места в так называемой гипоталамо-гипофизо-надпочечниковой подсистеме нейроэндокринной системы. Исследования в этой области направлены преимущественно на выяснение симптоматических гипертензий гипофизарного происхождения (акромегалия) и механизма действия тропных гормонов (АКТГ). Прямым доказательством роли соматотропного гормона в патогенезе артериальной гипертензии являются результаты введения очищенного гормона нормальным крысам, у которых повышается кровяное давление [Dillon R. S. et al., 1973]. Кроме того, доказано, что участие соматотропного гормона (СТГ) и тироксина необходимо для того, чтобы развилась гипертензия и увеличилось сердце после коарктации аорты или введения ДОКА. У людей участие СТГ в поддержании артериальной гипертензии доказано непрямыми исследованиями — примерно у 34% больных акромегалией имеется гипертензия. Причина этой гипертензии не выяснена; возможно, что она связана с развивающимся атеросклерозом или с генерализованной висцеромегалией, сопровождаемой кардиомегалией и увеличением объема крови.

Гормоны щитовидной железы также участвуют в регуляции артериального давления. По данным R. S. Dillon и сотр. (1973), гормоны щитовидной железы увеличивают митохондриальную оксидацию в клетках, в результате чего возрастает потребность тканей в кислороде. Последствиями этих взаимодействий являются усиление кровотока в тканях, расширение капиллярного русла и возможность возникновения артериовенозного шунта. Эти факторы являются предпосылкой для высокого систолического и низкого диастолического давления у больных гипертиреозом. При гипотиреозе потребность в кислороде понижена, соответственно уменьшен и кровоток в тканях, что приводит к увеличению ударного объема и повышению артериального давления у части больных гипотиреозом. По мнению этих же авторов, в подобных случаях нужно принимать во внимание и состояние холестерина обмена, от уровня которого зависят степень, продолжительность и прогноз при этом виде гипертензии.

Роль женских половых гормонов в патогенезе артериальной гипертензии не выяснена. Предполагают, что синдром менопаузы обусловлен пониженной продукцией эстрадиола. Этот синдром характеризуется психоэмоциональной лабильностью и склонностью к гипертензивным реакциям. С другой стороны, прием противозачаточных средств, содержащих эстрогены, вызывает повышение артериального давления. Эту реакцию связывают с повышенной продукцией ренина и ангиотензина II [Mendlovitz M., 1974].

L. K. Dahl и сотр. (1975) наблюдали у крыс со спонтанной гипертензией ускорение ее развития после кастрации. Авторы связывают этот факт с повышением соматотропной продукции

и соответствующим увеличением чувствительности рецепторов к прессорным раздражителям.

Исследования роли надпочечников в регуляции артериального давления и в патогенезе артериальной гипертензии более многочисленны и углублены. Это обусловлено следующими фактами:

1) надпочечники являются одним из самых важных регуляторов водно-электролитного обмена, который тесно связан с изменениями кровяного давления [Leaf A., Liddle G., 1974];

2) кортикостероиды, продуцируемые надпочечниками, являются важными факторами, модулирующими реактивность не только центральной нервной системы, но и специфических структур (ретикулярная формация, лимбическая система, гипоталамус), обеспечивающих нейрогенную регуляцию артериального давления [Гайдина Г. А., 1967; Малышенко А. М., 1973, 1975; Dessi-Fulgheri F., 1975];

3) кортикостероиды надпочечников (гидрокортизон) совершенно необходимы для осуществления прессорного эффекта катехоламинов (адреналин и норадреналин) в кровеносных сосудах [Kalner S., 1969].

Е. Biglieri (1969, 1973), Е. Biglieri и соотр. (1973) предложили градацию гипертензивного эффекта кортикостероидов и описали различные формы генетического стероидного дефекта коры надпочечников, сопровождающегося артериальной гипертензией. Согласно результатам этих исследований наиболее сильным натрийретенционным эффектом, сопровождающимся артериальной гипертензией, обладают альдостерон (дезоксикортикостерон и кортикостерон). Гипертензию, сопутствующую первичному альдостеронизму, связывают с гиперминералокортикоидизмом, установленным у этих больных. Косвенным доказательством этой гипотезы является и действие ингибиторов стереогенеза на уровень артериального давления [Cripe M. G., Harris J. J., 1970; Bravo E. L. et al., 1975].

В качестве доказательства участия кортикостероидов в регуляции артериального давления и в патогенезе артериальной гипертензии можно привести и экспериментальные модели так называемой надпочечниковой регенераторной гипертензии [Brown J. J. et al., 1972, 1976; Buckingham J. C. et al., 1975], спонтанную гипертензию у крыс, которую можно считать моделью эссенциальной гипертензии у человека [Okamoto K. et al., 1972; Sjoerdsma A., 1972; Grollman A., 1972].

В результате многочисленных исследований было доказано, что надпочечники играют важную роль в патогенезе гипертензивной болезни и некоторых симптоматических и экспериментальных гипертензий. Пока остаются невыясненными механизмы стимулирования продукции гормонов надпочечников и получения гипертензивного эффекта. В настоящее время стимуляторами стереогенеза считают повышенный уровень цАМФ в клетках, ангиотензина II (стимулятора zona glomerulosa),

альдостерона, натрия и калия. В последнее время регулирующее влияние на стереогенез в надпочечниках приписывают эпифизу [Dellman B., 1973] и вилочковой железе [Büntner W., Szymic N., 1974; Pierpaoli W., Basedowsky H. O., 1975].

Заслуживает внимания тот факт, что при рассмотрении регуляторных механизмов артериального давления вилочковую железу очень редко причисляют к системе эндокринных желез. По данным Т. Д. Luskey (1973), с точки зрения эмбриологии вилочковая железа является одним из первых эндокринных органов и первым органом, превращающимся в лимфоидный. Противоречивые мнения об эндокринном характере этой железы обусловлены, с одной стороны, морфологическими особенностями органа (лимфоидная структура), с другой — разницей в эффекте, наблюдающемся после тимэктоми. Т. Д. Luskey (1973), анализируя результаты исследований гормональной функции вилочковой железы, пришел к выводу, что эта железа у млекопитающих продуцирует целый ряд стимулирующих и ингибирующих компонентов, имеющих важное значение для процессов дифференциации, иммунной реактивности, эндокринных взаимоотношений, регуляции кальция, роста клеток и метаболизма в организме.

Участие вилочковой железы в регуляции артериального давления в патогенезе гипертензивных состояний мало изучено. О нем можно только предполагать, учитывая взаимоотношения вилочковой железы с другими эндокринными железами, чья роль в регуляции артериального давления доказана. Кроме того, вилочковая железа как первичный регулятор иммунных механизмов влияет на иммунные процессы, осуществляющиеся при артериальной гипертонии [Olsen O., 1970, 1971, 1972]. В пользу этого предположения говорят и данные об изменениях метаболизма сосудистой системы, в особенности некоторых ферментов, имеющих отношение к процессам кальцификации [Щерева М., 1974; Kemileva Z., Shtereva M., 1968, 1969; Kemileva Z. et al., 1968]. В пользу этого предположения можно привести и данные об изменениях артериального давления после тимэктоми и введения экстрактов вилочковой железы интактным (контрольным) животным [Kemileva Z., Valutsov M., 1976].

Исследования влияния вилочковой железы на регуляцию артериального давления и на патогенез гипертензивных состояний находятся пока в начальной стадии. И. М. Нойман (1964) отмечает, что у молодых собак (в возрасте от 1 года до 5¹/₂ лет) после тимэктоми наблюдается стойкая гипертония. М. С. Кахана (1968) приводит данные, согласно которым экстракты вилочковой железы, введенные экспериментальным животным, вызывают острые нарушения дыхания, гипотензию и судороги. Д. Поповичи и В. Сэхляну (1969) весьма кратко приводят чужие данные о гипертензивной реакции у собак после тимэктоми, о понижении артериального давления до нормы

под влиянием экстрактов вилочковой железы и о гипотензивной реакции после введения этих экстрактов.

U. G. Svendsen (1975, 1976, 1978), изучая роль иммунных процессов при артериальной гипертонии, вызванной инфарктированием почек, проследил в одной из контрольных групп за артериальным давлением у 6 крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде. Артериальное давление измеряли в период между 3-м и 4-м месяцем после тимэктомии. Автор не выявил существенных изменений ни в уровне артериального давления, ни в тяжести повреждения сосудов. У этих животных артериальное давление сохраняется в пределах нормы ($110 \pm 1,6$ мм рт. ст.), а при псевдотимэктомии оно равно $118 \pm 2,0$ мм рт. ст.

В наших предварительных опытах получен аналогичный эффект в одной группе, состоящей из 6 крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном периоде. С целью изучения индуцированной гипертонии животным вводили ДОКА (внутримышечно по 10 мг на 1 кг массы тела, 2 раза в неделю) с ежедневной добавкой к корму 1 г NaCl. Характерно, что в этих опытах артериальное давление существенно не изменялось при однократном исследовании в период между 30-м и 35-м днем после тимэктомии. В данном случае можно сказать, что опыт не был совсем чистым, так как однократное исследование не может дать ни утвердительного, ни отрицательного ответа. Кроме того, опыт проводился в тот период после тимэктомии, когда в других наших экспериментах начиналось повышение артериального давления. Характерно, что индуцированная гипертония, присоединяющаяся к нефрэктомии, усугубляется после тимэктомии и сопровождается значительным понижением уровня тканевого норадреналина в сердце как признак этой модели гипертонии [Станева-Стойчева Д. и др., 1971].

Наши опыты с крысами породы Вистар, подвергнутыми тимэктомии в неонатальном периоде, показали повышение артериального давления примерно на 30-й день после тимэктомии [Кемилева З., Балуцов М., 1975]. К сожалению, непрямой метод измерения артериального давления по Виске и Вгечт, модифицированный Д. Кипровым (1965), не позволяет зарегистрировать давление у животных в возрасте 1 мес, так как измеряются осцилляции хвостовой артерии (у крыс в этом возрасте небольшой диаметр хвостовой артерии не позволяет зарегистрировать артериальные осцилляции). Динамика изменений артериального давления у животных при неонатальной тимэктомии и псевдотимэктомии имеет различный характер.

Кроме этих опытов, были проведены многократные исследования по изучению роли тимэктомии у взрослых крыс [Кемилева З., Балуцов М., 1976; Илиева Т., 1976; Петкова М., Илиева Т., Кемилева З., 1977]. Эти исследования также подтвердили то, что после тимэктомии, произведенной взрослым животным, артериальное давление повышается. Во избежание

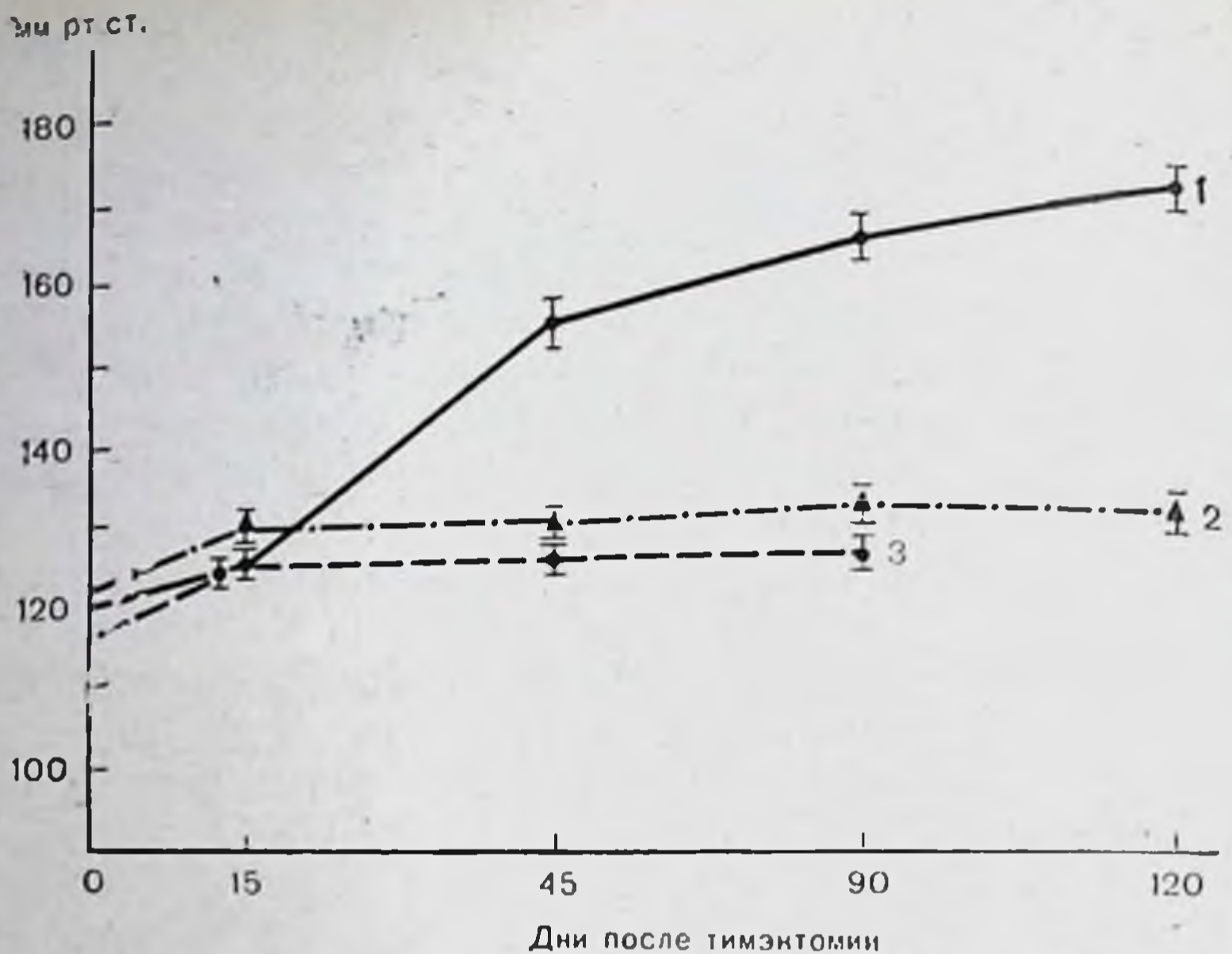


Рис. 55. Уровень артериального давления у взрослых крыс после тимэктомии (1), псевдотимэктомии (2) и аутоимплантации вилочковой железы (3).

возможных ошибок при непрямом измерении артериального давления были проведены параллельные исследования по измерению давления непрямым и непосредственно за этим прямым методом. Как показали полученные данные, при прямом методе получают более высокие значения. Эти значения находятся в пределах статистической ошибки, несмотря на то, что прямое исследование давления производилось при легком наркозе, который мог бы вызвать даже некоторое понижение кровяного давления.

В части опытов наряду с тимэктомией отдельным группам животных собственная вилочковая железа была имплантирована в область подмышечной впадины (рис. 55). Полученные данные свидетельствуют о развитии гипертонии после тимэктомии, произведенной взрослым животным, которая не имеет характера злокачественного течения и незначительно превышает средние гипертензивные значения для крыс: по Д. Кипрову (1965), 150 мм рт. ст. Артериальное давление у взрослых животных начинает повышаться к 15-му дню после тимэктомии; эта тенденция сохраняется до 45-го дня, после чего давление удерживается на одном уровне до конца опыта (90-й день).

Характерно, что наряду с развитием гипертензии у крыс, подвергнутых тимэктомии в возрасте 3 мес, наблюдается и гипертрофия миокарда, выражающаяся в увеличении массы сердца по отношению к массе всего тела и микроскопически установленной клеточной гипертрофии. Морфометрическое исследование сосочковой мышцы левого желудочка показало

уменьшение числа клеток (поперечный срез) и увеличение их объема. Эти результаты позволяют предположить, что клеточная гипертрофия миокарда предшествует развитию артериальной гипертонии. Не исключено, что в данном случае речь идет о первичной функциональной компенсации со стороны сердца: постепенно происходит структурная компенсаторная реакция и после того, как исчерпаны все возможности, появляются признаки гипертонии.

Полученные нами результаты о повышении артериального давления после тимэктомии не совпадают с данными U. G. Svendsen (1975, 1976, 1979). Изучая роль иммунных процессов при артериальной гипертонии в одной из контрольных групп, он измерял артериальное давление у 6 крыс, подвергнутых тимэктомии в неонатальном возрасте, в период между 3-м и 4-м месяцем. Автор не обнаружил существенных изменений артериального давления и повреждения сосудов. Разница в его и наших результатах, возможно, обусловлена различными условиями эксперимента: мы проводили опыты преимущественно с подвергнутыми тимэктомии взрослыми крысами, а U. G. Svendsen производил главным образом неонатальную тимэктомию (у животных одной из наших групп тимэктомия была произведена после рождения). В последнее время в литературе появились данные о сезонных колебаниях активности вилочковой железы; возможно, что разница обусловлена и проведением опытов в различные времена года.

Пока трудно объяснить механизмы, лежащие в основе повышения артериального давления у животных после тимэктомии. Можно лишь строить различные гипотезы; приводим некоторые из них.

1. Вилочковая железа как эндокринная продуцирует различные гуморальные факторы; возможно, что некоторые из них обладают гипотензивным эффектом, и при выключении его после тимэктомии нарушается равновесие между прессорными и депрессорными механизмами.

2. Гипертензивный эффект после тимэктомии осуществляется посредством других эндокринных желез, на которые повлияла тимэктомия и которые имеют отношение к регуляции и отклонениям уровня артериального давления.

3. Гипертензивная реакция после тимэктомии связана с изменениями в почках и с увеличением активности системы ренин — ангиотензин.

4. Влияние тимэктомии на изменения артериального давления связано с доказанной ролью вилочковой железы в формировании структур головного мозга и эндокринной системы еще в пренатальный и в постнатальный периоды.

5. Иммунные и аутоиммунные механизмы принимают участие в осуществлении реакции; при этом учитывается иммунорегуляторная роль вилочковой железы и элементов иммунных механизмов при гипертонии.

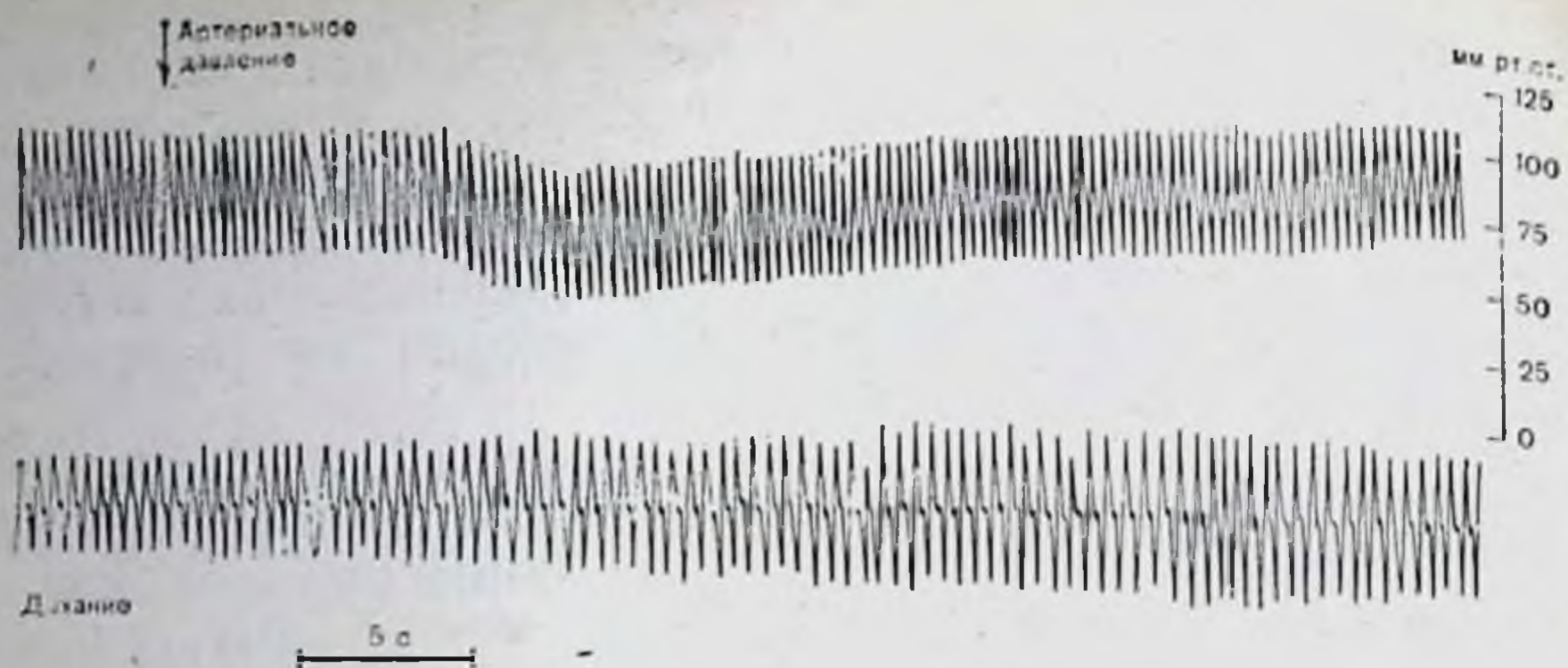


Рис. 56. Понижение артериального давления у кошки после внутривенного введения тотальной вытяжки из вилочковой железы.

В пользу первой гипотезы говорят данные М. С. Каханы (1968), Д. Поповичи и В. Сэхляну (1969), которые описали гипотонию у экспериментальных животных при введении неочищенных экстрактов вилочковой железы. Наши данные также свидетельствуют о гипотензивной реакции у кошек с углублением и учащением дыхания после введения полного экстракта из вилочковой железы (рис. 56). Понижение артериального давления статистически достоверно. Эффект начинается с 8-й секунды после введения экстракта и продолжается 70—80 с.

Исходя из перечисленных выше предположений и полученных предварительных результатов, мы провели опыты с ин-

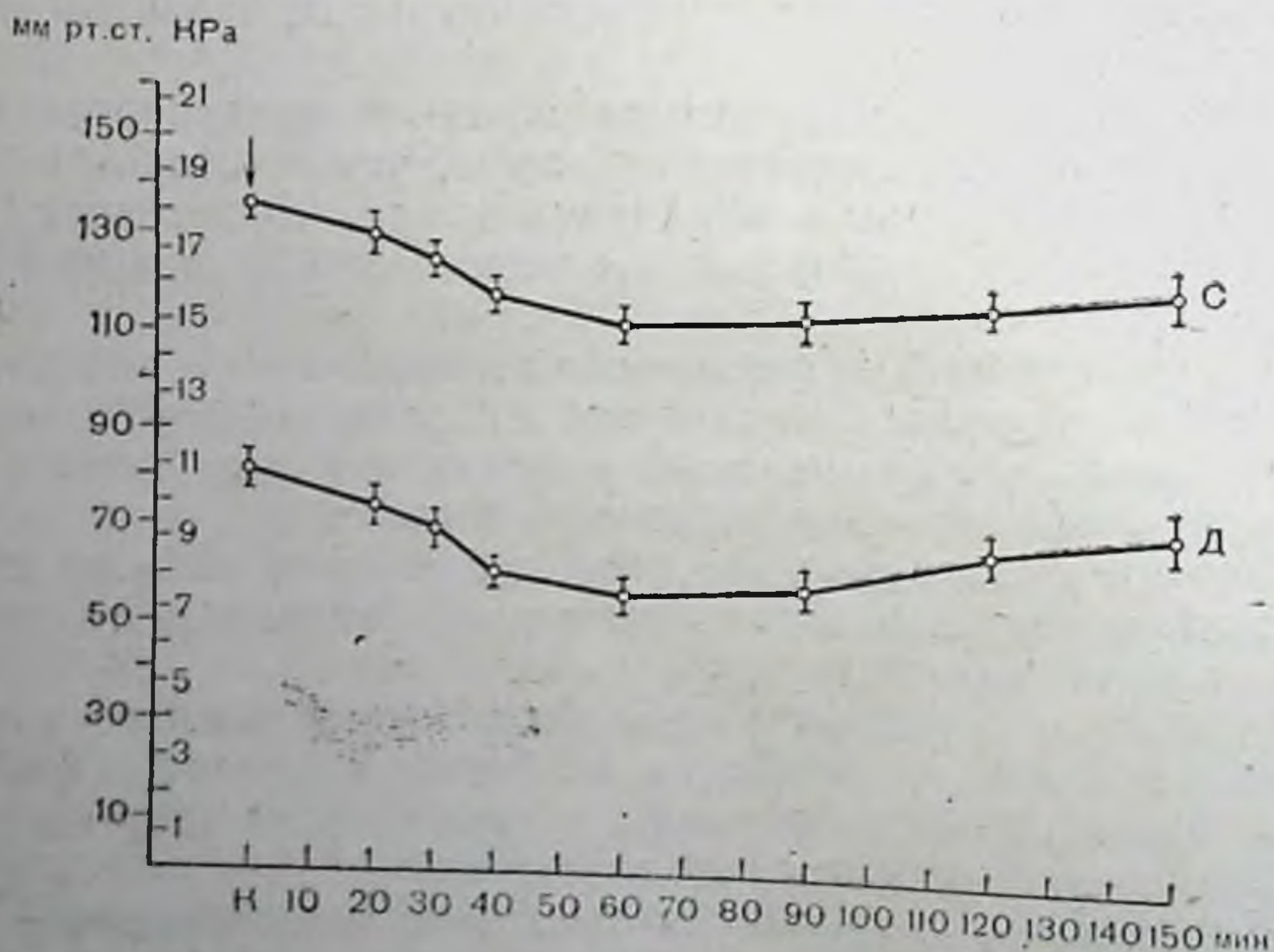
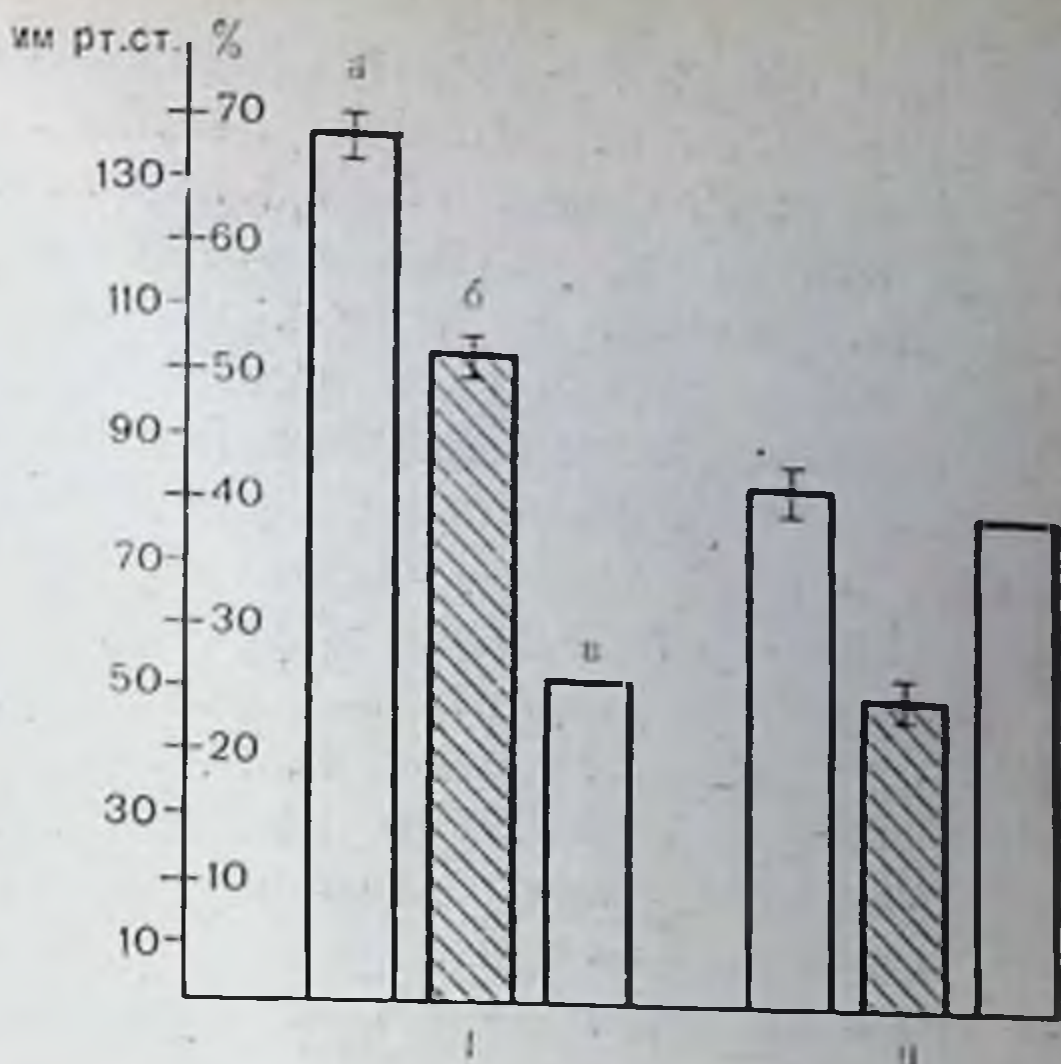


Рис. 57. Изменения систолического (С) и диастолического (Д) артериального давления у кошки после внутривенного введения гормона вилочковой железы.

Рис. 58. Изменение систолического (I) и диастолического (II) артериального давления после внутривенного введения гормона вилочковой железы.

а — до введения; б — после введения; в — процент понижения.



тактными кошками под уретановым наркозом (1 г/кг подкожно). Артериальное давление регистрировали в левой сонной артерии электроманометром Statham на полианализаторе Galileo. Животным вводили внутривенно гормон вилочковой железы болгарского производства в дозе 2 мг/кг (определенной предварительно как минимальная доза, дающая гипотензивный эффект). Под влиянием введенного вещества артериальное давление начинало медленно понижаться (рис. 57), гипотензивный эффект чаще всего начинался с 20-й до 30-й минуты.

Максимально выраженная гипотензия установлена между 40-й и 120-й минутой. На 60-й минуте систолическое давление понизилось от $137,05 \pm 3,2$ (нормальное значение) до $113,9 \pm 3,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), а диастолическое — от $83,4 \pm 3,9$ (нормальное значение) до $57,7 \pm 3,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Эти значения для систолического давления составляют 16,9%, а для диастолического — 30,8%. Независимо от времени появления гипотензивного эффекта максимальное понижение систолического давления выглядит следующим образом: от нормального ($137,05 \pm 3,21$ мм рт. ст.) до $102,50 \pm 3,27$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), или на 25,21%, диастолического — от нормального ($83,41 \pm 3,89$ мм рт. ст.) до $50,00 \pm 3,31$ мм рт. ст., или на 40,06% (рис. 58).

Возвращение артериального давления к исходным значениям начинается чаще всего к 120—150-й минуте, т. е. к концу большинства опытов. Более чем у половины исследованных животных (54,6%) артериальное давление не достигало исходных значений. В некоторых случаях давление не восстанавливалось даже до 9 ч с начала опыта.

В период наиболее резко выраженной гипотензии не отмечалось существенных изменений частоты сердечных сокращений. На фоне вводимого вещества в период наиболее значи-

тельного понижения мы воспользовались тестами для определения реакции сердечно-сосудистой системы по R. A. Turner (1965) и F. R. Domeg (1971); при этом не отмечено почти никаких изменений, удлинилось только время с момента введения ацетилхолина до первых изменений артериального давления и время наступления наиболее выраженного его эффекта. Под влиянием норадреналина повышение диастолического давления статистически более значительное, чем у интактных кошек, а сдавление (компрессия) общей сонной артерии в 46,7% случаев не давало эффекта или реакция была обратной.

Полученные результаты в этой серии опытов с использованием теста R. A. Turner и F. R. Domeg не позволяют сделать определенных выводов о механизме гипотензивного эффекта использованного нами гормона вилочковой железы. Этот эффект можно прокомментировать различным образом. Возможно, что в механизм включается угнетение функции надпочечников.

Отсутствие прессорного каротидного рефлекса у более чем половины животных можно связать с влиянием активности симпатико-адреналовой системы. Можно думать и об ингибирующем MAO эффекте, так как известно, что серотонин и гистамин оказывают гипотензивное действие у кошек. Возможно, что гипотензивный эффект связан с релаксациями гладкомышечных клеток сосудов в связи с увеличением синтеза АМФ; этот эффект мы установили *in vitro*.

В связи с второй нашей гипотезой о том, что гипертензивная реакция после тимэктомии осуществляется при участии эндокринной системы, нужно учесть описанные выше взаимоотношения между вилочковой железой и соматотропным гормоном [Comsa J., 1973]. С другой стороны, известно о влиянии этого гормона в регуляции артериального давления и участии его в некоторых симптоматических гипертензивных состояниях и в эссенциальной гипертонии.

Нельзя также недооценивать повышенную тиреоидную функцию после тимэктомии [Comsa J., 1973] как фактор в развитии посттимэктомической гипертензии, так как известно, что тиреоидные гормоны являются важными активаторами симпатико-адреналовой системы [Эскин И. А., 1975] и участвуют в развитии гипертензивного синдрома при гипертиреозидизме [Dillon R. S., 1973].

Изменения в структуре и функции яичника, установленные после тимэктомии [Nichizuka J., Sakakura T., 1969; Yosuzaki N. и др., 1973] или у атимичных («голых») мышей [Linterm-Mooge S., Pantelougia M., 1975], также должны быть учтены, потому что и эта функция имеет значение в возникновении некоторых гипертензивных реакций, особенно в период менопаузы [Mendlovitz M., 1974].

Сравнительно хорошо изученные взаимоотношения между вилочковой железой и надпочечниками позволяют сделать бо-

лее аргументированные выводы и выработать некоторые гипотезы.

Установленный после тимэктомии гиперкортицизм [Bünt-
per E., Szimic N., 1974; Балуцов М., 1977] и возросшая (увели-
ченная) активность надпочечников после тимэктомии [Петко-
ва М., 1977; Илиева Т. и др., 1978; Григорова Р. и др., 1978;
Григорова Р. и др., 1979; Kemileva Z. и др., 1981] побудили нас
проследить более подробно за взаимосвязью между вилочко-
вой железой и надпочечниками и проанализировать их взаимо-
зависимость в связи с изменениями артериального давления
после тимэктомии. Результаты наших исследований показали,
что содержание холестерина и аскорбиновой кислоты умень-
шается в сравнительно ранние сроки после тимэктомии и толь-
ко с течением времени постепенно приближается к исходным
значениям. В то же время два исследуемых фермента (щелоч-
ная и кислая фосфатаза) показывают высокую активность на
протяжении всего опыта. При сопоставлении данных об изме-
нении артериального давления и активности надпочечников
бросается в глаза различный ход полученных кривых. Активи-
рование надпочечников предшествует гипертензивной реакции.
Оно наиболее значительно на 15-й и 30-й день после тимэкто-
мии, тогда как артериальное давление начинает постепенно по-
вышаться, достигая высоких цифр через 60—90 дней после
тимэктомии.

Повышение активности щелочной и кислой фосфатазы на
протяжении всего опыта дает основание думать об изменении
продукции отдельных гормонов надпочечников, поэтому мы ис-
следовали некоторые из них. В ходе исследований установле-
но, что после тимэктомии повышается количество кортикосте-
рона надпочечниковой ткани и в сыворотке крови. При одно-
кратном определении кортизола в сыворотке крови крыс, под-
вергнутых тимэктомии во взрослом возрасте (4 мес после тим-
эктомии), также установлено увеличение его содержания.
В этом же периоде не отмечено изменений в содержании аль-
достерона сыворотки.

Таблица 18
Содержание альдостерона в моче после тимэктомии

Группа	Число жи- вотных	X	±M	P
Контрольная	8	0,73	0,455	
После тимэктомии на				
15-й день	7	0,50	0,286	<0,05
30-й »	9	1,09	0,501	<0,05
45-й »	6	1,98	1,248	<0,05
60-й »	8	3,28	1,198	<0,001
90-й »	6	2,25	0,707	<0,001

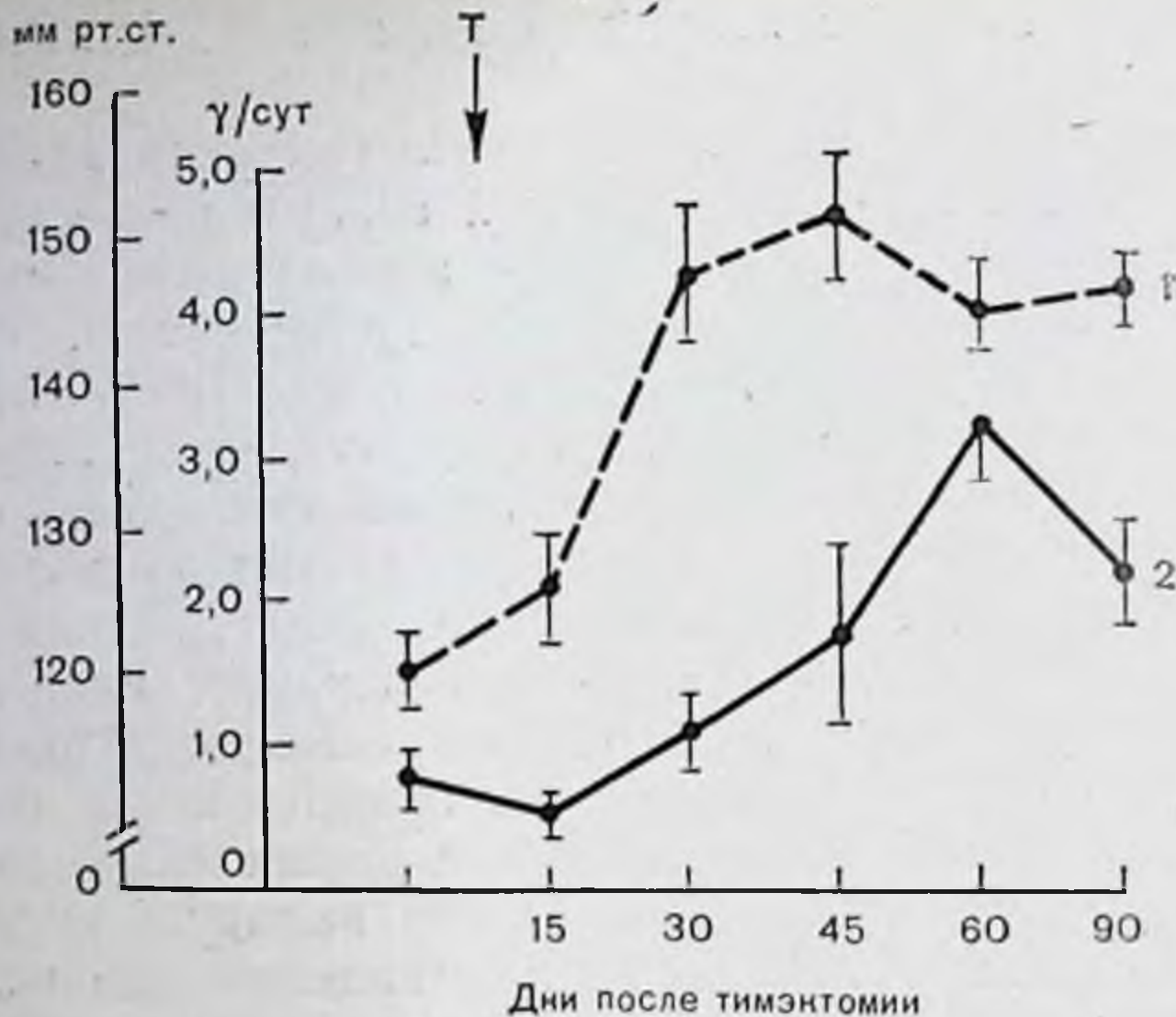


Рис. 59. Артериальное давление (1) и количество выделяемого с мочой альдостерона за сутки (2) после тимэктомии у взрослых животных.
Т — тимэктомия.

Наши данные (табл. 18) указывают на резкое увеличение содержания альдостерона в моче подвергнутых тимэктомии крыс, определяемого флуоресцентным методом W. K. Whigham (1976) адаптированной Р. Григоровой для крыс с использованием спектрофлуорометра Opton при длине волн 580/600 нм.

Альдостерон в моче подвергнутых тимэктомии крыс определяли в $\mu\text{g/сут}$; точность диуреза контролировали при помощи креатининового теста. Данные исследования показали, что после тимэктомии количество альдостерона в моче повышается в более поздние сроки после удаления вилочковой железы (рис. 59).

На 45-й, 60-й и 90-й дни после тимэктомии количество выделяемого с мочой альдостерона увеличивается в несколько раз по сравнению с нормальным. Несмотря на то что метаболиты альдостерона выделяются преимущественно с желчью и калом, принято считать, что количество их в моче увеличивается наряду с их продукцией надпочечниками и содержанием их в сыворотке крови при условии, что не повреждены основные места метаболизма альдостерона (печень и надпочечники).

Повышенное выделение альдостерона с мочой после тимэктомии можно связать с повышенной продукцией его в надпочечниках. В. Büntner и N. Szimic (1974) установили, что через 72 дня после тимэктомии, произведенной взрослым крысам, количество альдостеронового прекурсора 18-гидрокси-11-дезоксикортикостерона возрастает в 6,5 раза в венозной крови надпочечников, а повышение уровня кортикостерона при этом незна-

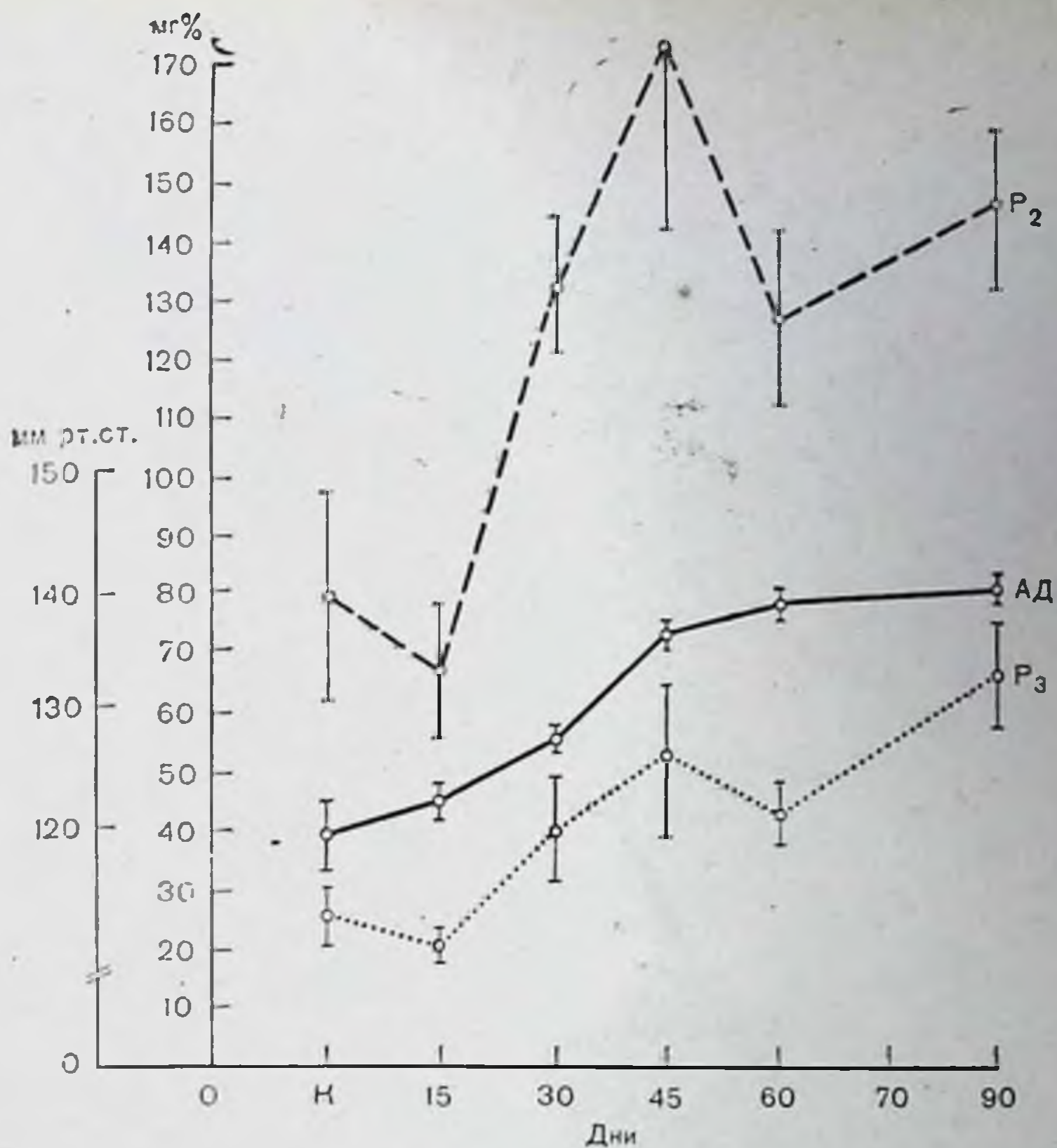


Рис. 60. Изменения экскреции прегнандиола (P₂), прегнантриола (P₃) и артериального давления (АД) после тимэктомии.
К — контроль.

чительное. Исходя из этих данных, авторы предполагают, что в вилочковой железе содержится кортикостероидоингибирующий фактор.

Сопоставление полученных нами данных об экскреции альдостерона с повышением артериального давления после тимэктомии показало, что началу (15-й день) гипертензивной реакции (хотя и в пределах статистической ошибки) предшествует повышение экскреции альдостерона. В более поздние сроки (от 30 до 90 дней) значимое повышение двух показателей совпадает по времени, но нет параллелизма. Наиболее высокие значения артериального давления установлены на 45-й день после тимэктомии, а наиболее высокий уровень альдостерона — на 60-й день.

Значение альдостерона для осуществления гипертензивных состояний давно известно. С повышением уровня альдостерона связывают ряд гипертоний у человека — при первичном альдостеронизме, при низкорениновом типе эссенциальной гипертонии и др. [Gunnels J. C. et al., 1970; Laragh J. H. et al., 1973].

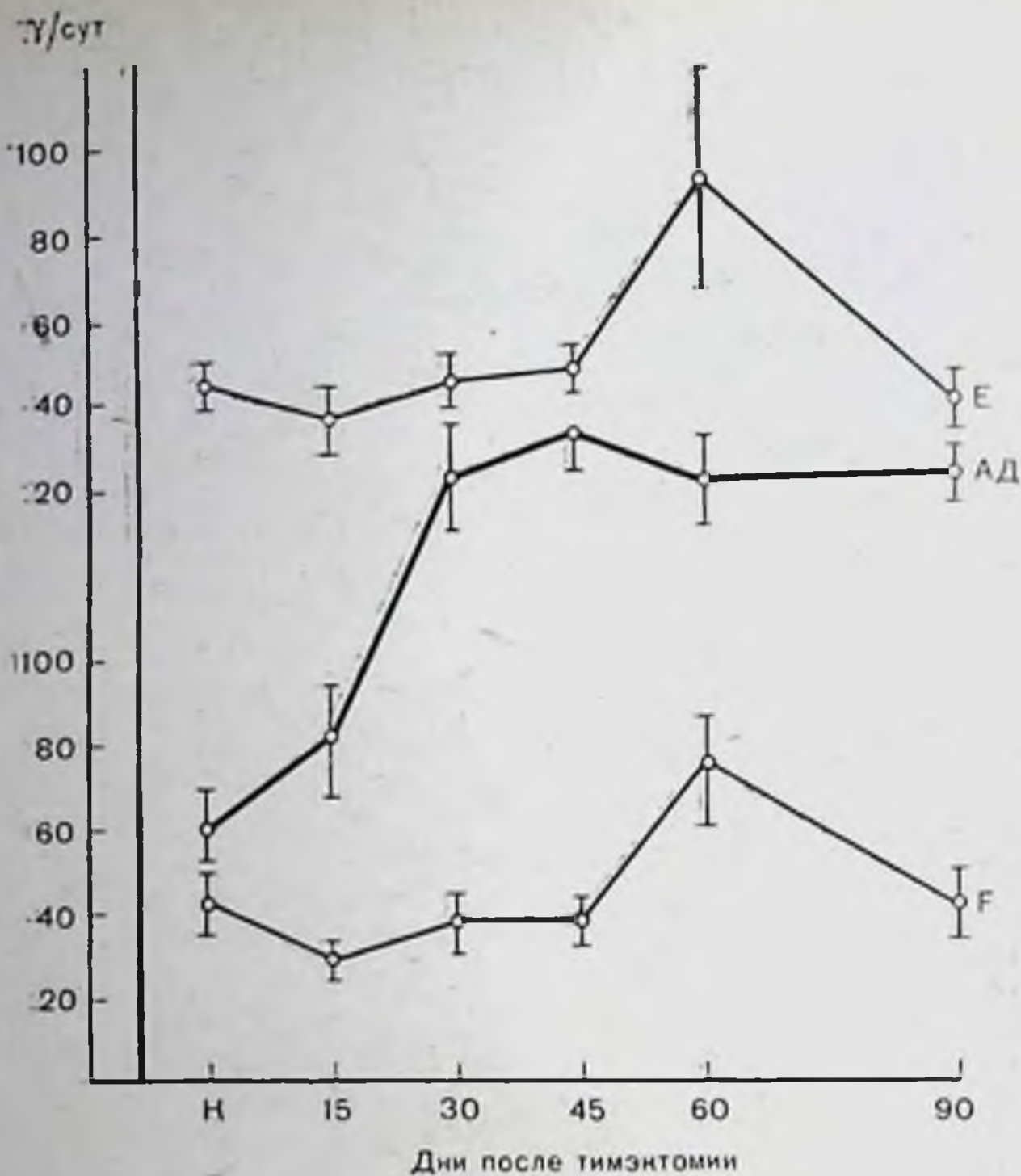


Рис. 63. Изменения экскреции кортизола, кортизона и артериального давления (АД) после тимэктомии.

изменениями артериального давления не отмечено строгого параллелизма (рис. 60). Повышенная экскреция прегнандиола предшествует гипертензивной реакции у подвергнутых тимэктомии животных, тогда как значимые изменения в экскреции прегнантриола появляются на фоне наступившей уже гипертензии.

Для выяснения роли надпочечниковой активности в постимэктомической гипертензии мы проследили за выделением 17-гидрооксикортикостероидов с мочой (тетрагидросоединения, метаболиты и гормоны). Результаты исследования (рис. 61) показывают, что экскреция трех тетрагидросоединений (тетрагидрокортисон (ТНЕ), тетрагидрокортисол (ТНФ) и тетрагидро-11-дезоксикортисол (ТНС)) незначительно изменяется до 45-го дня после тимэктомии. На 60-й день наблюдается резкое увеличение экскреции с тенденцией возврата к исходным значениям в конце опыта. Аналогичные изменения (рис. 62, 63) экскреции метаболитов (11-дезоксикортисол-S, кортикостерон-B, дезоксикортикостерон ДОС) и гормонов (кортизол F и кортизон E). Между этими изменениями и изменениями артериального давления нет строгой взаимозависимости. Гипертензивной реакции после тимэктомии предшествует увеличение экскре-

ции 17-гидрокортикостероидов с мочой, и, поскольку известно, он находится в прямой зависимости от их продукции в коре надпочечников, можно сделать вывод, что активация надпочечников не является механизмом, по которому повышается артериальное давление после тимэктомии, а вероятно, играет определенную патогенетическую роль в течении этой гипертензивной реакции.

В связи с нашей третьей гипотезой о том, что тимипривная гипертензивная реакция, возможно, обусловлена изменениями в почках и в системе ренин — ангиотензин, был исследован уровень рениновой активности сыворотки (РАС) и соотношение ее и концентрации ренина в почках (КРП) и продолговатом мозге (КРМ).

Опыты проводились на крысах-самцах породы Вистар; части животным производили тимэктомию в возрасте 35 дней, остальные были контрольными (интактные и с псевдотимэктомией). В конце опыта (84 дня после тимэктомии) животных умерщвляли обескровливанием и определяли РАС методом Пикенса в модификации А. Ю. Серебровской и сотр. (1967). Концентрацию ренина в почках и в продолговатом мозге определяли радиоиммунологическим методом «Sogin» по D. Ganter и сотр. (1978). Результаты исследования показали, что артериальное давление постепенно повышается и что до конца сохраняется гипертензия (70 мм рт. ст.). У подвергнутых тимэктомии животных существенно увеличивается РАС, причем не отмечается изменений КРП и КРМ (табл. 19).

Таблица 19

Изменения артериального давления, активности ренина сыворотки, концентрации ренина в почках и в продолговатом мозге у крыс линии Вистар

Показатели	Без операции	Псевдотимэктомия	Тимэктомия
Артериальное давление, мм рт. ст.	121,0±7,3 ⁺ 121,0±2,3 ⁺⁺	124,1±9,9 124,1±3,5 P _{1,2} >0,1	172,5±20,8 172,5±7,4 P _{1,3} <0,001 P _{2,3} <0,001
Активность ренина сыворотки, мкг/(мл·ч)	8,7±1,7 ⁺ 8,7±0,5 ⁺⁺	7,5±1,6 7,5±0,6 P _{1,2} >0,1	11,0±1,0 11,0±0,4 P _{1,3} <0,01 P _{2,3} <0,001
Концентрация ренина в почках, мкг/(г·ч)	21,5±10,0 21,5±3,1	18,2±9,2 18,2±3,2 P _{1,2} >0,1	23,4±8,3 23,4±2,9 P _{1,3} >0,1 P _{2,3} >0,1
Число животных	10	8	8

* Среднеарифметическое значение ± стандартное отклонение.

** Среднеарифметическое значение ± стандартная ошибка.

Несмотря на то что активность ренина сыворотки отражает состояние системы ренин — ангиотензин, на данном этапе тимипривную гипертензию трудно связать с этим механизмом. Известно, что активизация системы ренин — ангиотензин в юктагломерулярном аппарате зависит от различных факторов — перфузионного давления, содержания хлорида натрия, симпатической иннервации (циркулирующие катехоламины), уровня ангиотензина и АДН [Park C. S., Malvin R. L., 1978]. Кроме этих факторов имеются данные, показывающие что гиперкальциемия ингибирует [Watkins B. E. et al., 1976], а гипокальциемия — стимулирует [Fray J. C. S., 1977] секрецию ренина. Данные C. S. Park и R. L. Malvin (1978) показывают, что клеточный кальций, вероятно, играет роль медиатора рецепторных систем, регулирующих секрецию ренина.

В свете этих данных наши результаты можно связать, с одной стороны, с гипокальциемическим эффектом тимэктомии, другой — с увеличением уровня калия (как фактора, увеличивающего проницаемость клеточной мембраны для кальция). Сопоставить активность ренина сыворотки с его концентрацией в почках трудно, потому что в первом случае регистрируется активность (зависящая от уровня ангиотензиногена в крови), а в почках определяется только концентрация ренина. Отсутствие изменений концентрации ренина говорит в пользу предположения, что изменения, возникающие после тимэктомии, не осуществляются через механизмы центральной нервной системы.

Проведенные до настоящего времени исследования по выяснению механизма возникающей после тимэктомии гипертензивной реакции все еще не дают основания категорически воспринять одни факторы и отрицать другие. Наши исследования в этом направлении продолжаются, но мы не рассчитываем на легкое разрешение вопроса, учитывая сложные и многосторонние взаимозависимые отношения в организме, происходящие как по гуморальному, так и по нервному пути; если к этому добавить еще и клеточные иммунные и аутоиммунные механизмы, то задача значительно осложняется. Несмотря на сложность задачи, с открытием новых регуляторных и патогенетических звеньев гипертензивной реакции будут выясняться и раскрываться ее причины. В этом плане установленный факт влияния вилочковой железы на артериальное давление имеет большое значение.

ВЛИЯНИЕ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФУНКЦИЮ ЖЕЛУДКА

Исходя из полученных нами и другими авторами данных о весьма разнообразных изменениях в организме после тимэктомии, мы предположили, что вилочковая железа как эндокринный орган оказывает неспецифическое влияние на отдельные структуры. В связи с этим М. Тодорова (1982) разработала вопрос о влиянии вилочковой железы на регуляцию функции желудка.

В литературе имеются данные о некоторых возрастных особенностях заболеваний желудочно-кишечного тракта. Бросается в глаза неоднородная роль, которую играют защитные и агрессивные факторы в изменениях в различном возрасте. Пониженная резистентность слизистой желудка более характерна для пожилого возраста, а усиление желудочной секреции — для более молодого возраста [Фишзон-Рысс Ю. М., Рысс Е. С., 1978].

Вилочковая железа как элемент эндокринной системы показывает характерную возрастную инволюцию [Simpson J., Gray E., et al., 1975], совпадающую со старением и учащением некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта. При таком совпадении инволюции (гипофункции) вилочковой железы и учащением заболеваний желудка возникает вопрос о том, существует ли связь между пониженной функциональной активностью вилочковой железы и нарушением желудочной функции и структуры и на каком эндокринном фоне возникают эти нарушения.

Исходя из данных, приведенных в литературе, с одной стороны, об определенном воздействии эндокринных факторов на желудочную функцию и структуру, с другой — о влиянии вилочковой железы на эндокринный гомеостаз, мы предположили, что возрастная инволюция (воспроизведенная экспериментально путем тимэктомии), при которой налицо гипофункция вилочковой железы, может отразиться и на функциональном состоянии желудка.

Для исследований были использованы белые крысы породы Вистар с начальной массой тела 130—140 г в возрасте около 3½—4 мес, когда этот вид животных достигает половой зрелости. Были использованы только самцы.

В эксперимент было включено 492 животных, разделенных на две основные группы: 256 экспериментальных (тимэктомия)

и 236 контрольных. Контрольные животные были разделены на три подгруппы: псевдотимэктомия — 17 крыс, без операции (интактные) — 210 крыс, тимэктомия с введением тимозина — 9 крыс.

С целью отработки отдельной методики исследования 64 экспериментальным животным и части контрольных было проведено оперативное вмешательство для получения желудочного сока по методике, предложенной Kim, Shore (1963). При этом определяли общую кислотность желудочного сока (методом титриметрии); пептическую активность желудочного сока по В. Н. Туголукову (1972); содержание кортикостерона в сыворотке крови и в гомогенате (методом спектрофлуориметрии); кальция и фосфора в сыворотке, гастрин в сыворотке крови (радиоиммунологическим методом), РТН в сыворотке (радиоиммунологическим методом). В конце опыта животных умерщвляли и производили гистоморфологическое, гистохимическое и электронно-микроскопическое исследование материала желудка. Чтобы исключить воздействие послеоперационного стресса непосредственно после оперативного удаления вилочковой железы и охватить более продолжительный период тимипривного состояния, за влиянием тимэктомии на исследованные показатели было прослежено в динамике, в четыре срока (15, 45, 90 и 180 дней после тимэктомии). Учитывая, что стресс, вызванный оперативным вмешательством, может повлиять на полученные результаты в самые ранние сроки после операции, в качестве контрольных были использованы и животные, которым производили псевдотимэктомию.

Чтобы проследить за эффективностью использованного нами гормона вилочковой железы, в эксперимент была включена и одна группа подвергнутых тимэктомии животных, получавших непосредственно после оперативного вмешательства по 2 мг тимозина (суточная доза) на протяжении 15 дней [Todorova M., Kemileva Z., 1981]. Полученные результаты показали, что в отношении исследованных показателей животные при псевдотимэктомии не отличаются от интактных (табл. 20). Это позволило нам сделать вывод о том, что по истечении 15 дней после тимэктомии не возникает стрессовый эффект, и исключить из последующих исследований такую контрольную группу.

Представляют интерес изменения исследованных показателей у подвергнутых тимэктомии животных, получавших тимозин. По сравнению с контрольными животными (интактные и псевдотимэктомия) средние значения у них были в пределах статистической ошибки. Этот эксперимент показал, что использованный нами гормон вилочковой железы полностью компенсирует отсутствие ее в отношении ее влияния на желудочную секрецию.

У интактных животных количество желудочного сока показывает тенденцию к увеличению с 15-го до 180-го дня исследования.

Таблица 20

Желудочная секреция у крыс на 15-й день после тимэктомии, ложной тимэктомии и тимэктомии с введением тимозина

Показатели	Тимэктомия	Интактные животные	Псевдотимэктомия	Тимэктомия + тимозин
Количество желудочного сока, мл/3 ч	1,04±0,14	1,23±0,24	1,04±0,19	1,37±0,41
Общая кислотность, ТЕ	36,12±4,08 P<0,01	79,00±2,77	78,55±7,24	65,37±9,40
Пепсин в желудочном соке, мг/мл	12,17±1,16 P<0,01	22,08±3,41	26,57±6,50	21,11±3,94
Гастрин в сыворотке (мг/л) после операции по Kim и Shoge	65,77±5,20 P<0,01	41,05±5,41	—	90,75±11,16
Гастрин, мг/л	29,30±3,21	31,59±2,03	35,37±4,04	—

Показатели желудочной секреции у подвергнутых тимэктомии животных были значительно снижены по сравнению с таковыми у контрольных. Это снижение было выражено в различной степени в отдельные сроки исследования: на 15-й, 45-й и 180-й дни оно было значительным и статистически достоверным, а на 90-й день значения были близки к нормальным и в пределах статистической ошибки.

Общая кислотность желудочного сока у интактных животных остается той же и в более поздние возрастные периоды (рис. 64). У экспериментальных животных общая кислотность была значительно более низкой, чем у контрольных. На 15-й, 45-й и 180-й дни разница была статистически достоверной, а на 90-й день исследования отмечена тенденция к нормализации значений.

Пептическая активность желудочного сока (рис. 65) у подвергнутых тимэктомии животных была достоверно понижена на 15-й, 45-й и 180-й дни. На 90-й день после тимэктомии пептическая активность желудочного сока значительно повышалась и достигала значений у интактных животных.

Уровень гастрин сыворотки у интактных животных показал тенденцию к повышению с возрастом; наиболее высокие значения были зарегистрированы на 180-й день исследования. Достоверная разница отмечалась между 15-м и 45-м днями, тогда как в остальные три срока она была недостоверной. Исследование гастрин сыворотки у животных, оперированных с целью получения желудочного сока, показало, что эта операция приводит у интактных животных к легкому увеличению уровня гастрин; это увеличение статистически недостоверно.

На фоне тимэктомии оперативное вмешательство по Kim и Shoge изменяет характер уровня гастрин иным образом, чем у контрольных животных. Тогда как у интактных крыс опера-

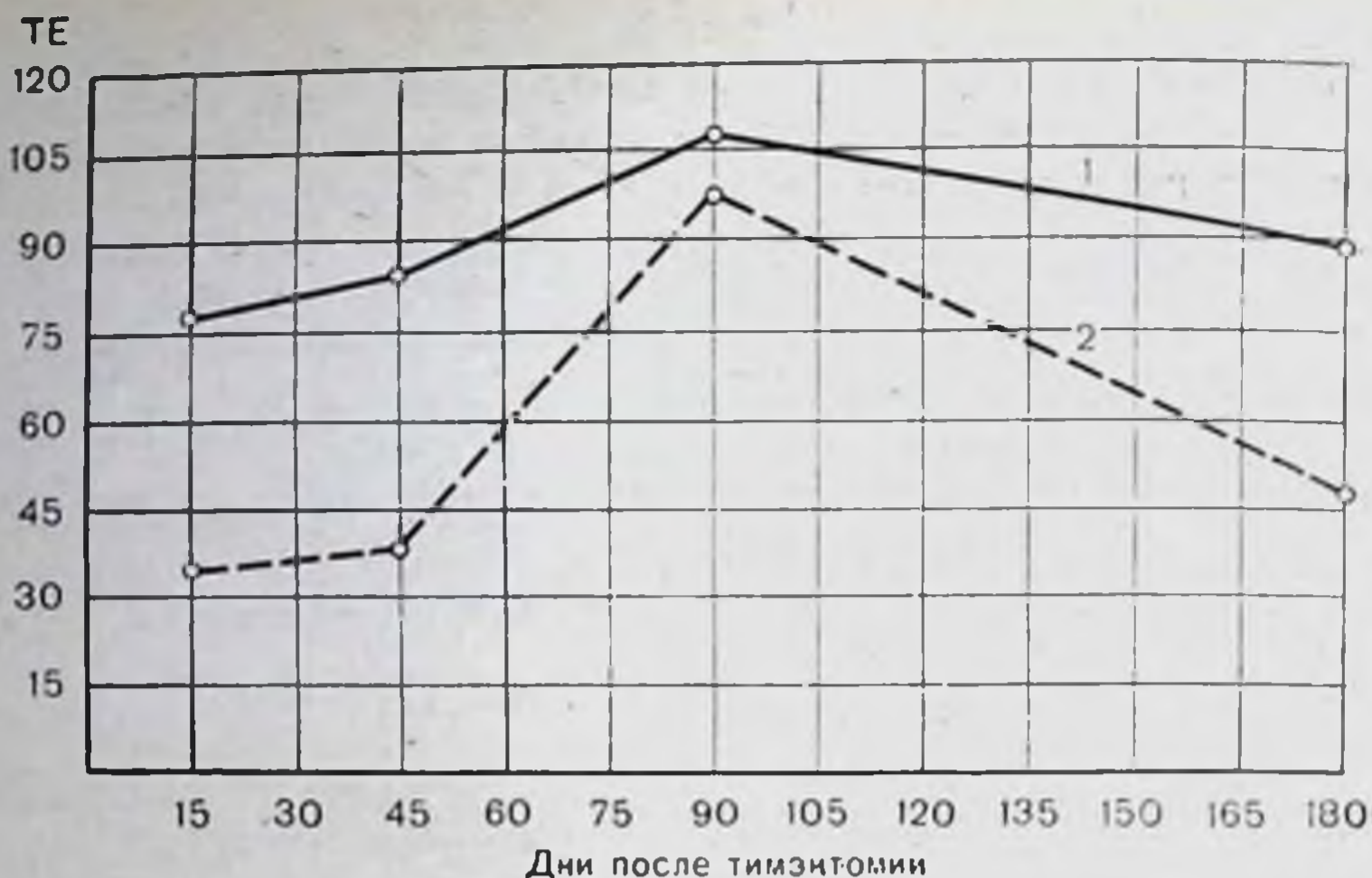


Рис. 64. Общая кислотность желудочного сока в титрационных единицах (ТЕ) у интактных крыс (1) и через 15, 45, 90 и 180 дней после тимэктомии (2).

ция Kim и Shoge приводит к повышению уровня гастрина в сыворотке, хотя и в пределах статистической ошибки, у подвергнутых тимэктомии животных этого эффекта не наблюдается, за исключением 15-го дня после тимэктомии.

Сопоставление данных, полученных в двух группах, показало, что тимэктомия изменяет динамику гастрин сыворотки. У интактных животных конфигурация кривой с характером повышения, тогда как у подвергнутых тимэктомии животных отмечены два пика (на 45-й и на 180-й день).

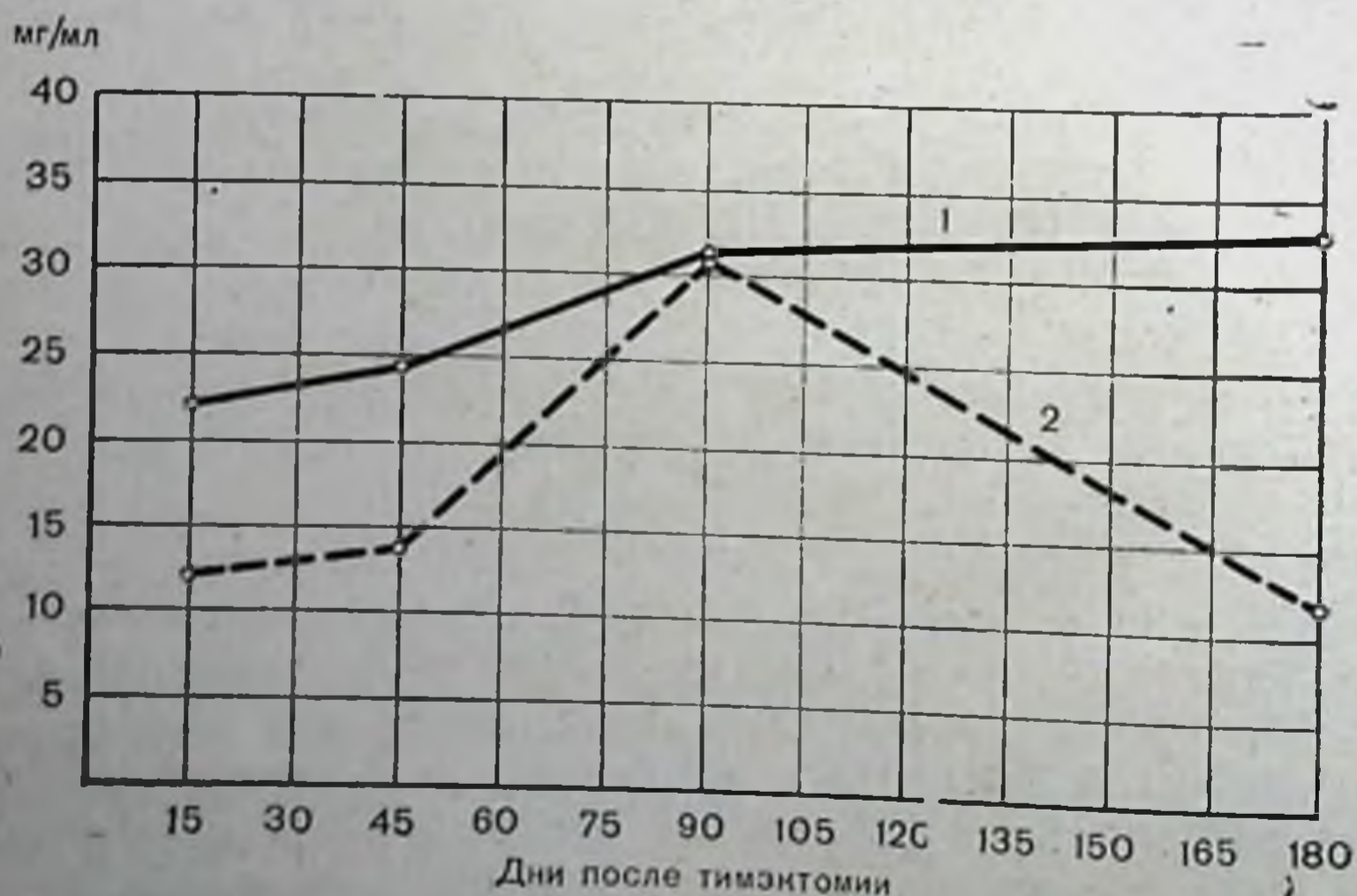


Рис. 65. Содержание пепсина в желудочном соке у интактных крыс (1) и через 15, 45, 90 и 180 дней после тимэктомии (2).

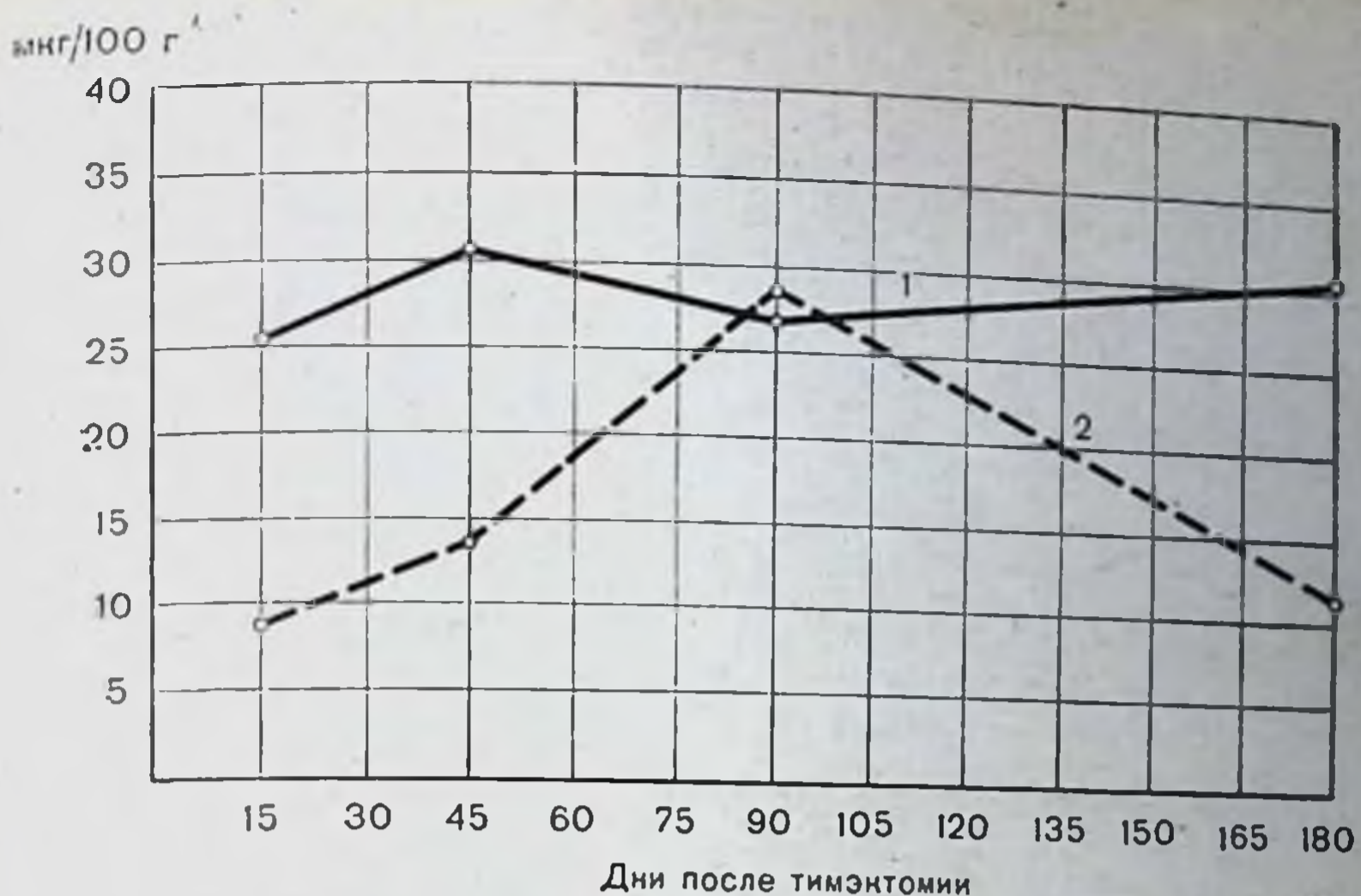


Рис. 66. Содержание кортикостерона в гомогенате из слизистой желудка у интактных крыс (1) и подвергнутых тимэктомии (2)

Известно, что часть кортикостероидов выделяется через желудок, и чем более высокая активность слизистой желудка, тем более значительна экскреция кортикостероидов. Кроме того, введение кортикостерона приводит к повреждению слизистой желудка и образованию так называемых стероидных язв. Учитывая эти данные, мы проследили за взаимоотношением между кортикостероном сыворотки и кортикостероном гомогената из слизистой желудка. Содержание кортикостерона в гомогенате и слизистой желудка не показывало значительных колебаний в отдельные возрастные периоды у интактных животных.

У подвергнутых тимэктомии животных этот показатель имел значительные колебания: на 15-й, 45-й и 180-й дни после тимэктомии он был значительно понижен по сравнению с таковым у интактных животных (рис. 66).

При сопоставлении уровня кортикостерона в слизистой желудка интактных и подвергнутых тимэктомии животных создается впечатление, что изменения уровня гормона у последних протекают волнообразно. Понижение уровня кортикостерона достоверно на 15-й день и снова понижается до 180-го дня.

Сопоставление значений уровня кортизона в сыворотке крови и слизистой желудка показало, что уровень его в слизистой желудка более высокий, чем в сыворотке. Создается впечатление, что при тимэктомии это соотношение обратное, несмотря на то, что начиная с 45-го дня и далее уровень гормона в сыворотке выше нормального.

Е. Р. Черкезова-Кинова и сотр. (1980) произвели морфоло-



Рис. 67. Желудок интактной крысы.



Рис. 68. Желудок крысы через 15 дней после тимэктомии.

гическое исследование слизистой желудка у интактных и подвергнутых тимэктомии крыс; в течение 44 ч животные не получали пищи, прием воды не был ограничен. Всего было исследовано 94 крысы: 24 интактных и 70 оперированных (исследования проводились в различные сроки после тимэктомии). Наиболее тяжелые макро- и микроскопические изменения установлены на 15-й и 180-й дни. Эти изменения характеризуются гиперемией железистого слоя слизистой, сглаживанием ее рельефа и множественными дефектами мукозы — от единичных точечных кровоизлияний до сравнительно обширных поверхностных и более глубоких эрозий (рис. 67, 68). При гистологическом исследовании установлены поверхностные и более глубокие эрозии, достигающие в отдельных случаях мышечного слоя слизистой (рис. 69). Обнаружены диффузные участки с дистрофическими и некротическими изменениями, затрагивающие пристеночные и главные клетки желез. На отдельных участках железы были лишены клеток («оголены»), сохранилась лишь строма (рис. 70). На 180-й день после тимэктомии изменения были идентичны с изменениями, наблюдавшимися на 15-й день. На 45-й день пора-

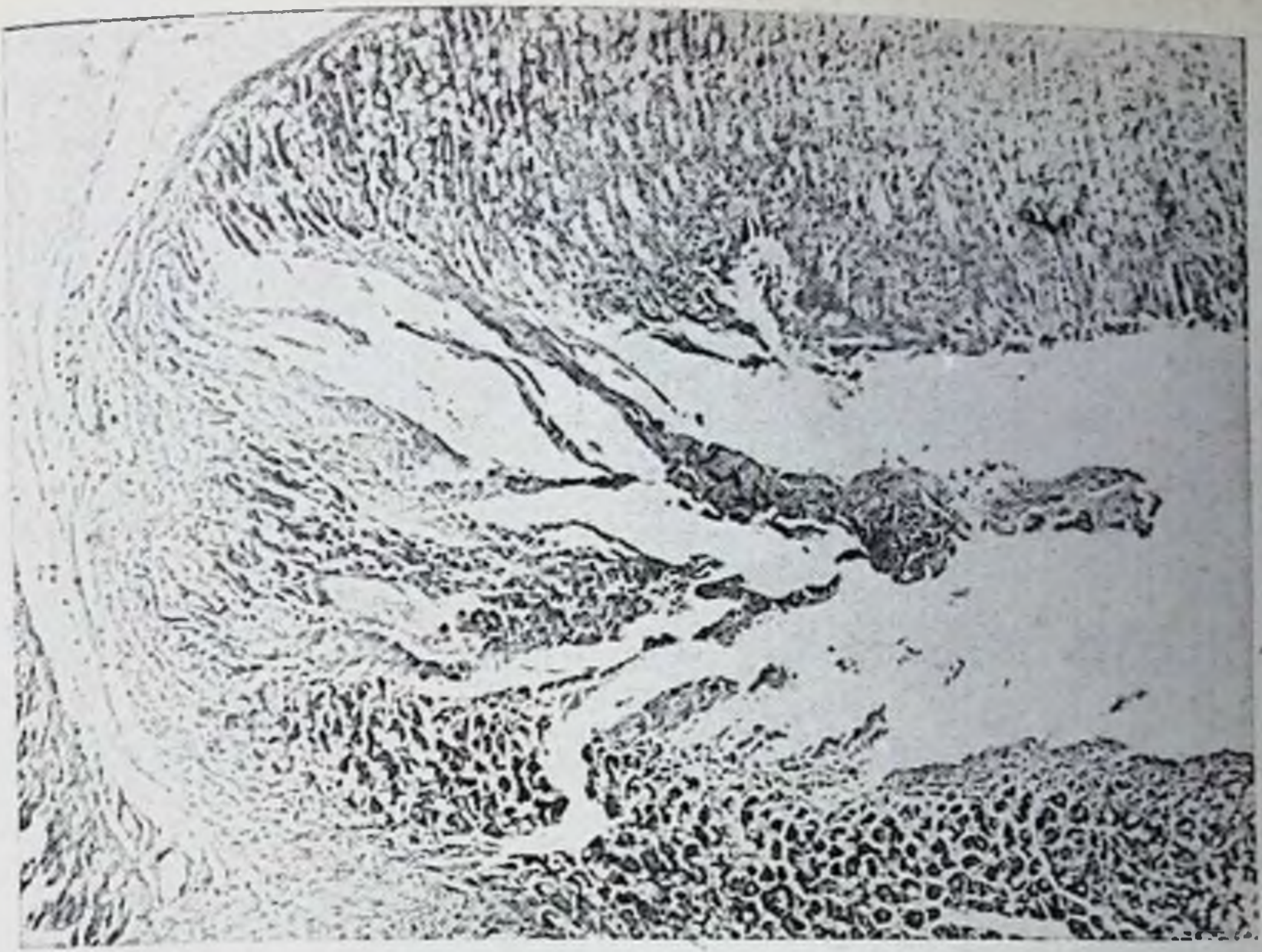


Рис. 69. Глубокая «острая» язва в слизистой желудка (15 дней после тифэктомии). Окраска гематоксилин-эозином, X63.

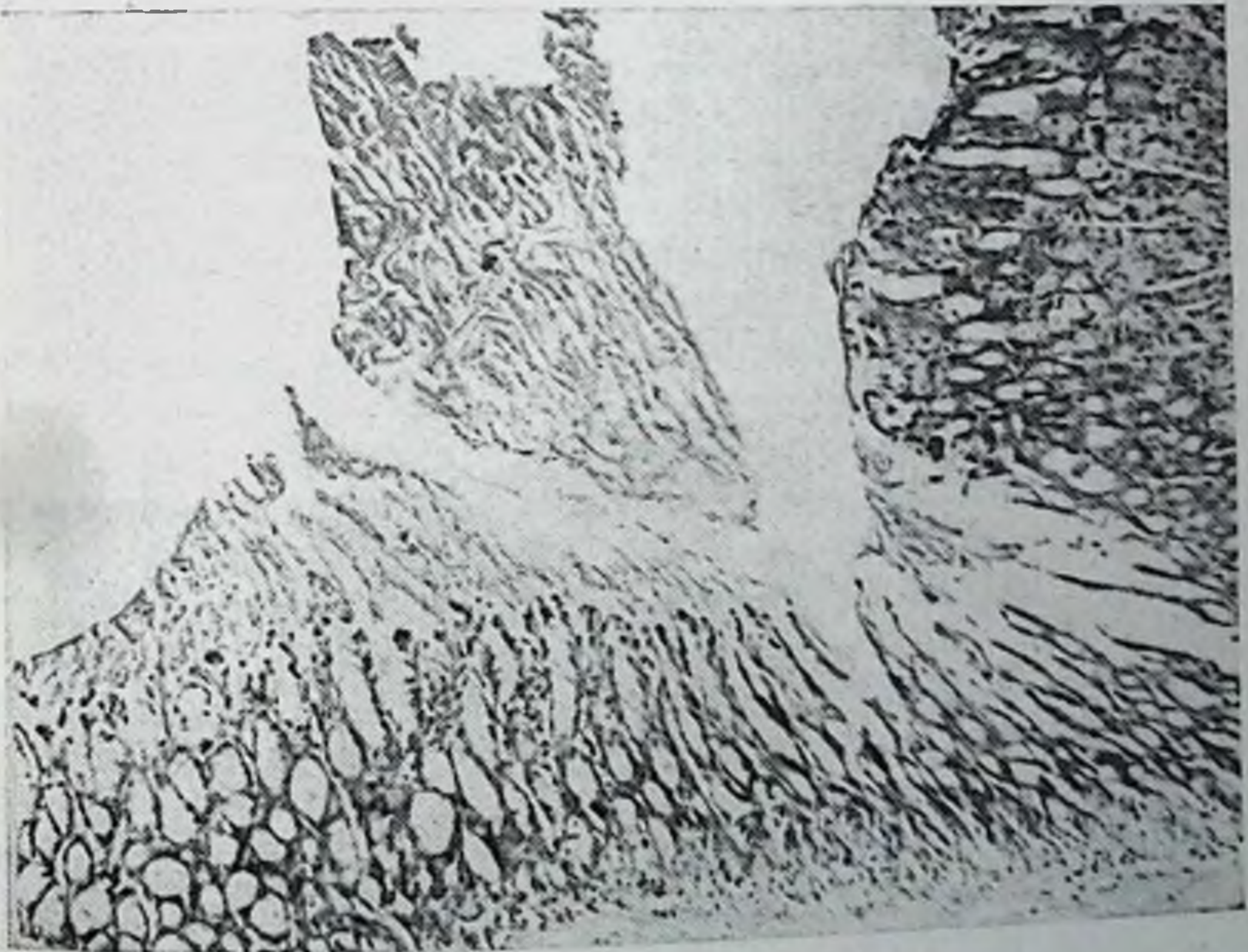


Рис. 70. Глубокая эрозия слизистой, достигшая muscularis mucosae (180 дней после тифэктомии). Окраска гематоксилин-эозином, X63.

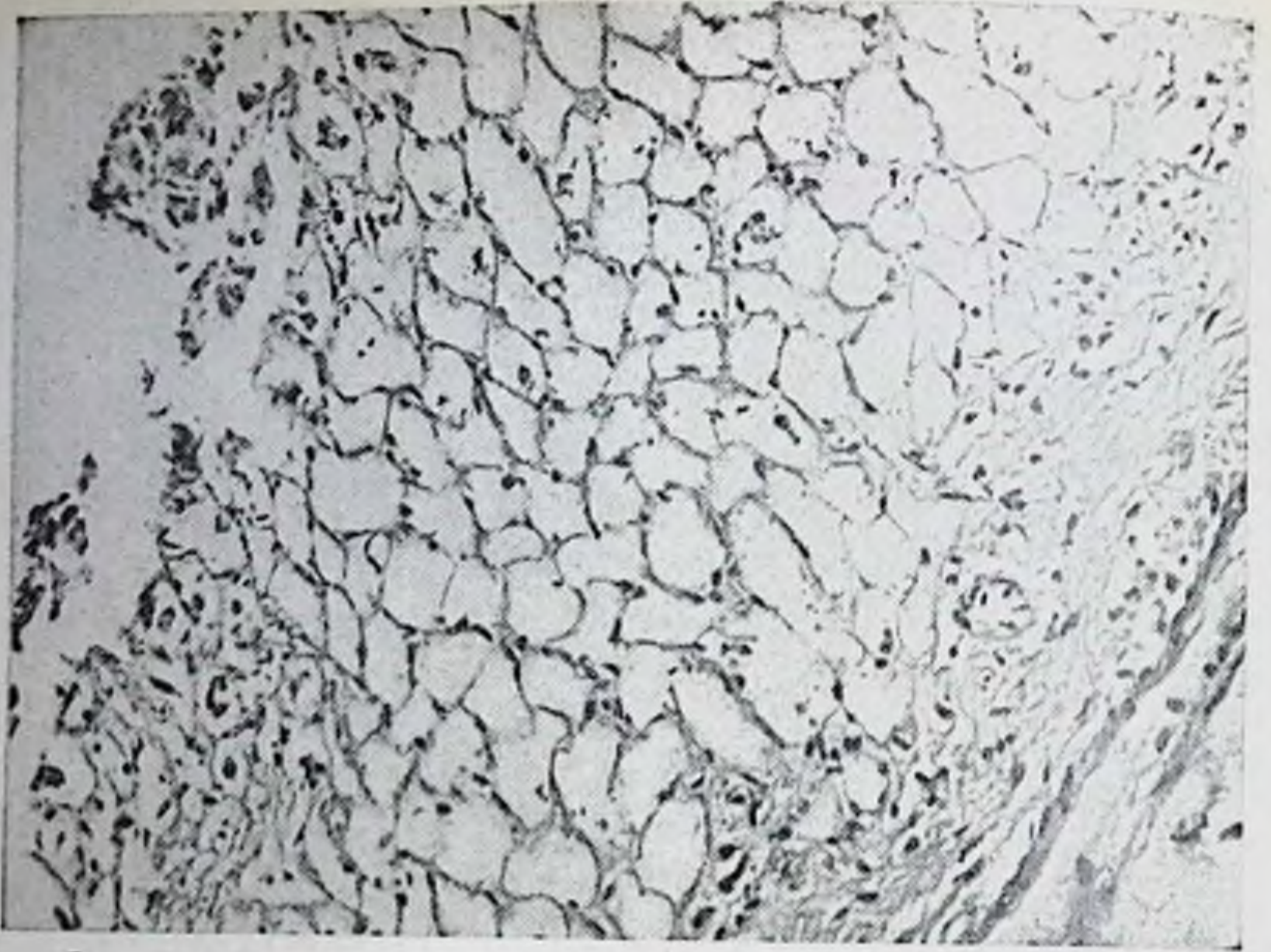


Рис. 71. «Оголенный» от клеток участок слизистой желудка с сохранившейся стромой (15 дней после тимэктомии). Окраска гематоксилин-эозином, ув. 160.

жение слизистой желудка было выявлено лишь у единичных животных, причем степень изменений была очень легкой.

Гистологические изменения сводились к единичным поверхностным эрозиям, а у одного животного был обнаружен небольшой участок кровоизлияния. На 90-й день видимых макроскопических изменений не обнаружено. Микроскопическая картина также оказалась скудной и выражалась в единичных участках с поверхностной десквамацией желудочного эпителия.

Электронно-микроскопическое исследование было проведено на 15-й и 180-й дни после тимэктомии, так как изменения наиболее показательны в эти сроки.

Исследование G-клеток у интактных крыс показало характерную для этих клеток структуру — круглое или овальное ядро и цитоплазму с повышенной электронной плотностью, содержащую свободные рибосомы и полирибосомы. В цитоплазме обнаружено множество гранул типа dense core vesicles размером более 200 нм; полагают, что это секреторные гранулы, содержащие гастрин (рис. 71).

На 15-й день после тимэктомии (рис. 72) структура G-клеток значительно изменяется. Ядро меняет свою форму, имеет большой размер, неправильные очертания. Электронная плотность цитоплазмы увеличивается, митохондрии и гранулированный эндоплазматический ретикулум также повышенной плотности и их трудно различить на фоне цитоплазмы, вероятно,

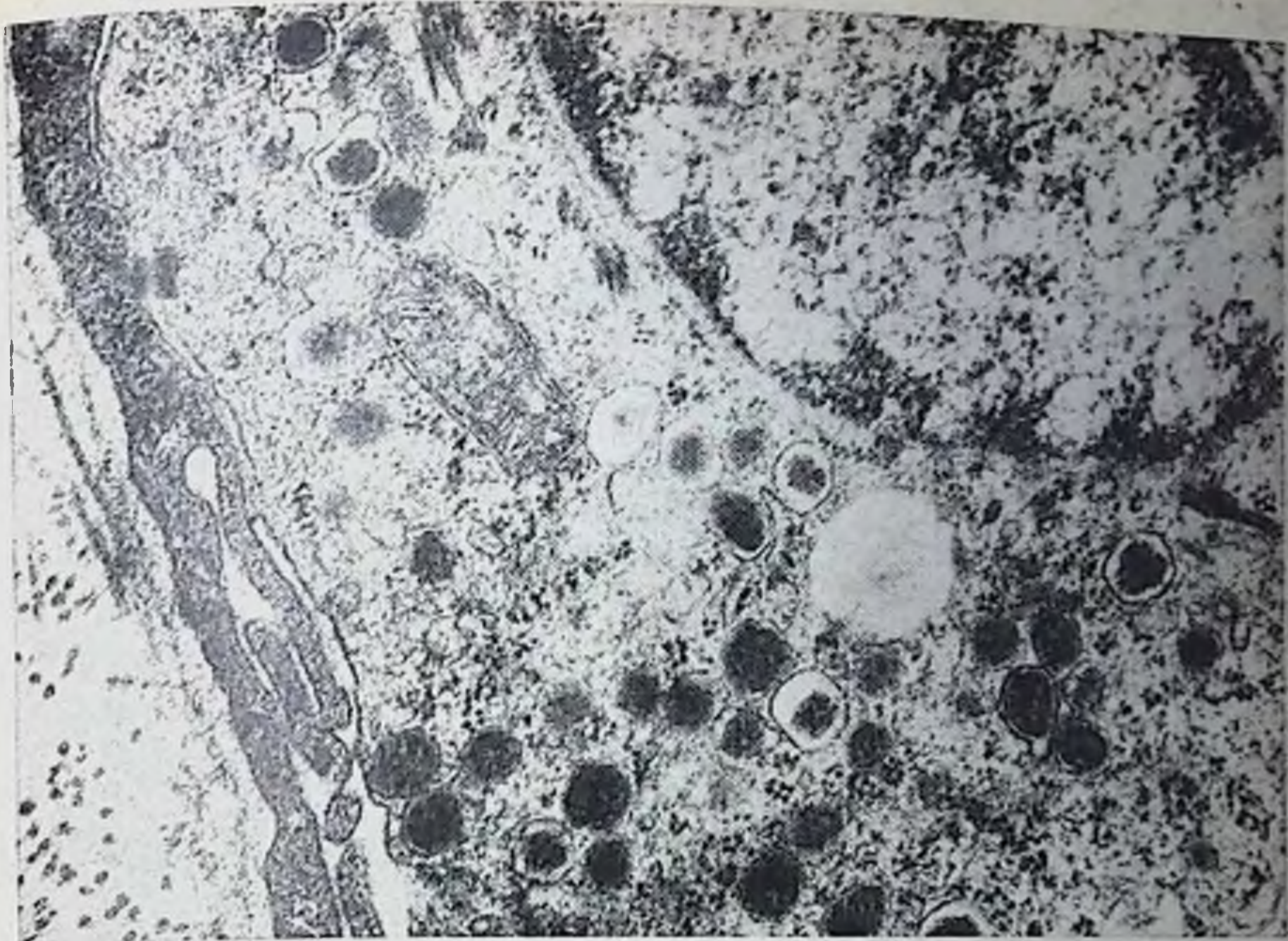


Рис. 72. Электронограмма G-клетки ($\times 34\,000$) у контрольного животного в возрасте $3\frac{1}{2}$ мес.

из-за увеличения числа свободных полирибосом. Число плотных секреторных гранул, содержащих гастрин, значительно уменьшено, их размеры не превышают 100—150 нм. Оптическая плотность отдельных гранул понижена, что говорит о понижении содержания гастрин в них; аналогичны и изменения на 180-й день после тимэктомии.

У контрольных животных гранулы главных клеток (антральный отдел) более крупные и расположены в околядерной и апикальной области, а митохондрии — преимущественно в базальной части клетки (рис. 73). Цитоплазма имеет хорошо развитую эндоплазматическую сеть, образующую систему из канальцев и цистерн с рибосомами на поверхности. На 15-й день после тимэктомии нарушается в первую очередь строение гранулированного эндоплазматического ретикулума в главных клетках (рис. 74, 75). Наблюдаются расширение, фестончатость и вакуолизация канальцев эндоплазматического ретикулума, в котором видно вещество умеренной электронно-микроскопической плотности. Эти результаты были подвержены исследованиям Suzuki и сотр. (1981), которые установили уменьшение числа главных и пристеночных клеток в слизистой желудка, гиперплазию G-клеток и картину гипертрофического гастрита после неонатальной тимэктомии. Эти авторы связывают обнаруженные изменения с нарушением дифференциации



Рис. 73. Электронограмма ($\times 34\ 000$) G-клетки у животного в возрасте 3 мес через 15 дней после тимэктомии, $\times 34\ 000$.

и созреванием пристеночных (париетальных) и главных клеток слизистой желудка, что находит отражение в пониженном уровне гастрин в сыворотке и понижении его содержания в гранулах G-клеток. Наиболее наглядны нарушения секреторной функции в самый ранний и самый поздний сроки исследования (15-й и 180-й дни); к 90-му дню секреторная функция почти нормализуется. Аналогичный волнообразный характер наблюдается и в динамике структурных изменений. Данные морфологического исследования слизистой желудка позволяют нам высказать предположение, что в основе функциональной недостаточности ее при тимипривном состоянии лежат повреждение структуры клеток, ответственных за продукцию соляной кислоты и пепсина. Изменения структуры слизистой желудка на 45-й день весьма скудные, а на 90-й день — почти полностью отсутствуют. Не наблюдается и кровоизлияний, характерных для 15-го и 180-го дней. Если учесть имеющиеся в литературе данные о том, что через 2—2½ мес после тимэктомии, произведенной взрослым крысам, наблюдается гиперкоагуляция [Цыбиков Н. Н., 1980], то с этим можно связать резкое уменьшение склонности к кровоизлияниям в этот период.

Очевидно, что исследованные показатели имеют максимальные значения на 90-й день исследования как у подвергнутых тимэктомии, так и у контрольных крыс (возраст животных около 6½—7½ мес). Это, вероятно, обусловлено некоторыми био-

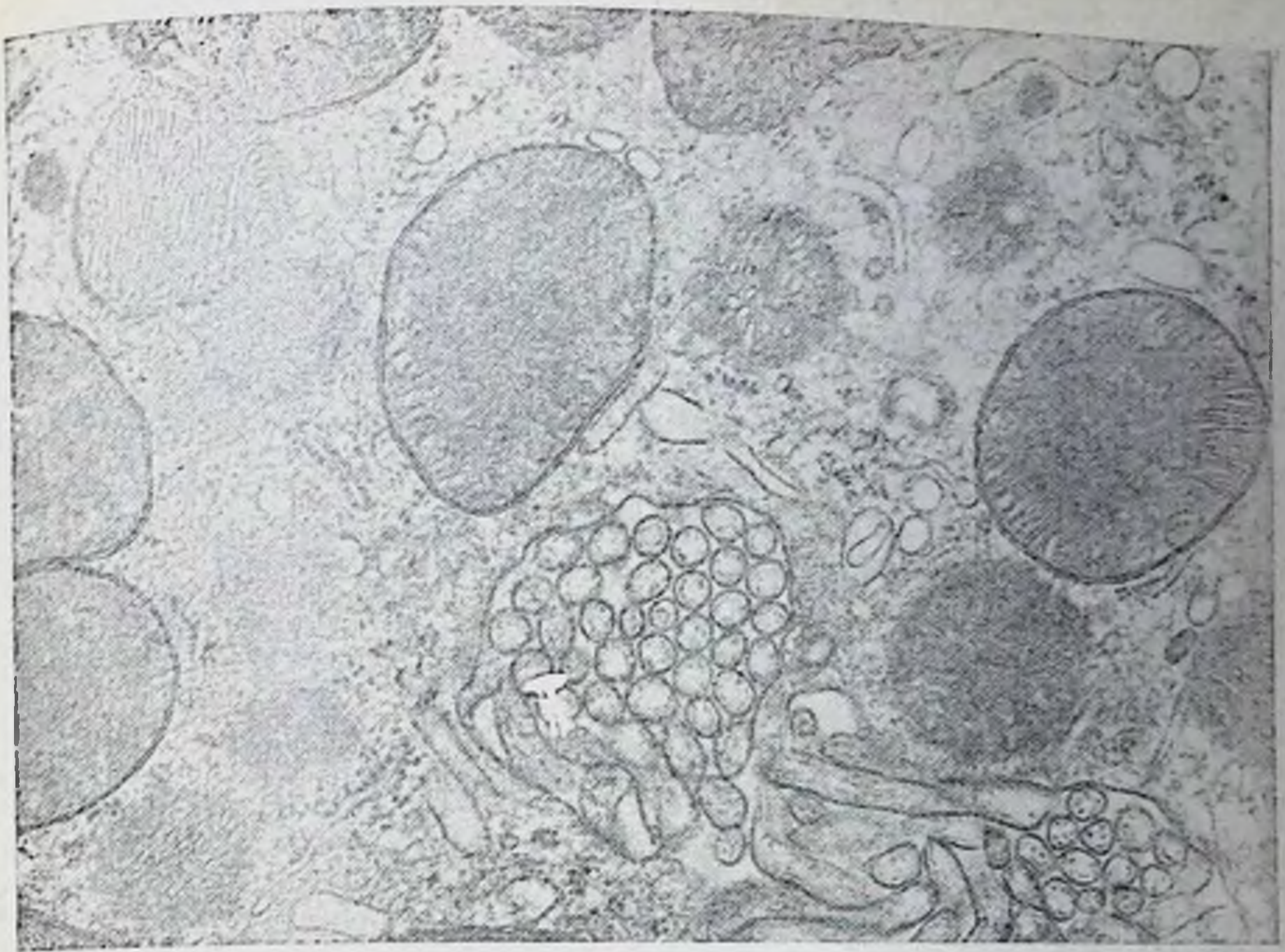


Рис. 74. Электронограмма главной клетки у контрольного животного в возрасте 3½ мес (×34 000).



Рис. 75. Электронограмма главной клетки у животного, подвергнутого тимэктомии в возрасте 3½ мес (через 15 дней после тимэктомии), ×34 000.

логическими возрастными особенностями животных, связанных с половой зрелостью и полным развитием и стабилизацией всех функций организма, ибо известно, что в так называемый период шестого удвоения массы тела завершается функциональное созревание всех систем организма [Махинько В. И., Никитин В. Н., 1975]. Для объяснения наблюдаемой динамики нужно учесть и некоторые дополнительные факторы. Хотя исследования экспериментальных и контрольных животных проводились в одно и то же время, нельзя полностью исключить сезонный фактор, если учесть продолжительность опытов (6 мес). Но даже если допустить, что на исследуемые показатели оказывают влияние возрастной и сезонный факторы, то из результатов наших исследований видно, что, несмотря на сходный характер кривых, существует достоверная разница между средними значениями у экспериментальных и контрольных животных.

Фазовый характер секреторной активности слизистой желудка можно связать с динамическими изменениями деятельности некоторых эндокринных желез, происходящими после тимэктоми.

Изменения секреторной функции желудка и их показатели (общая кислотность и пептическая активность) могут быть расценены как прямое действие вилочковой железы или не прямое воздействие некоторых других факторов (эндокринных и электролитных), возникающее на фоне тимипривного состояния.

Одним из факторов, влияющих на действие вилочковой железы, могут быть глюкокортикоидные гормоны, играющие важную роль в регуляции функций желудка. Они активируют желудочную секрецию, вызывают повышение уровня гастрина в сыворотке крови и в G-клетках, увеличивают податливость к ульцерогенным факторам и др. [Косенко А. Ф., 1977; Даулетбекова М. И., 1979; Gray S., 1961; Fromm D. et al., 1981].

Исследованный как вероятный патогенетический механизм, участвующий в изменениях желудочной секреции, уровень кортикостерона сыворотки оказывается нормальным на 15-й день исследования и достоверное повышение его отмечается с 45-го дня до конца опытов. Максимальные значения были установлены на 90-й день после тимэктоми.

Если сопоставить показатели желудочной секреции с уровнем кортикостерона сыворотки, то создается впечатление, что у подвергнутых тимэктоми животных не во все сроки после этой операции наблюдается ожидаемый эффект от повышения уровня глюкокортикоидных гормонов. Наоборот, в некоторые сроки (45-й и 180-й дни), вопреки повышению уровня кортизона в сыворотке крови, желудочная секреция даже угнетена. Исключение составляет 90-й день, когда верхние значения кортикостерона сыворотки совпадают с нормализацией желудочной секреции.

Эти результаты наводят на мысль о том, что кортикостерон

оказывает трофический эффект на слизистую желудка, но, вероятно, в другие сроки исследования его содержание (хотя и повышенного) в сыворотке крови недостаточно, чтобы оказать этот эффект.

Определение содержания кортикостерона в слизистой желудка у крыс после тимэктомии представляет интерес, так как секреторная активность желудка понижена, а уровень кортикостерона сыворотки не изменен или повышен. Проведенные исследования показали, что содержание кортикостерона в слизистой желудка резко понижено на 15-й, 45-й и 180-й дни после тимэктомии. На 90-й день содержание кортикостерона в слизистой желудка одинаково с таковым у контрольных животных.

Установлено, что экскреция стероидных гормонов желудком находится в прямой зависимости от его секреторной активности, т. е. чем больше секреция желудочного сока, соляной кислоты и пепсина, тем больше количество выделяемых стероидных гормонов. Эти данные позволяют связать содержание кортикостерона в слизистой желудка не столько с его уровнем в сыворотке крови, сколько с интенсивностью желудочной секреции. На основании этого можно высказать предположение, что у животных после тимэктомии пониженная концентрация кортикостерона в слизистой желудка является результатом угнетения секреторной активности желудка (кислотность желудочного сока и пептическая активность). Следовательно, наши данные подтверждают взгляд, согласно которому функциональное состояние желудка влияет на выделение стероидных гормонов через слизистую желудка. С другой стороны, низкое содержание кортикостерона в слизистой желудка представляет косвенное доказательство того, что в эти сроки секреторная функция желудка резко угнетена. В то же время на 90-й день после тимэктомии, когда показатели желудочной секреции близки к нормальным, отмечается и нормализация содержания кортикостерона в слизистой желудка.

Сопоставив значения желудочной секреции с уровнем кортикостерона в сыворотке крови и тканях, можно высказать следующее предположение. По всей вероятности, первично нарушается секреторная функция желудка, что затем оказывает влияние на изменения кортикостерона в слизистой желудка.

Для раскрытия возможных патогенетических механизмов, ответственных за изменения желудочной секреции, необходимо выяснить и взаимоотношения между секреторной функцией желудка и синтезом и выделением гастрина.

Основные значения уровня гастрина (после 24-часового голодания) у интактных животных показали тенденцию к увеличению в более поздние возрастные периоды. Подобная тенденция наблюдается и при тимэктомии с той лишь разницей, что на 90-й день после нее уровень гастрина сыворотки резко понижается.

Операция по Kim и Shoge для получения желудочного сока у интактных животных приводит к увеличению содержания гастрин сыворотки по сравнению с основными его значениями. Это увеличение, впрочем, незначительно и статистически недостоверно. Причиной его, вероятно, является растяжение антрального отдела желудка, вызванное скоплением желудочного сока.

У подвергнутых тимэктомии животных в аналогичных условиях на 15-й день исследования уровень гастрин достоверно повышен, на 90-й день — достоверно понижен, а на 45-й и 180-й дни не отличается от значений в соответствующей контрольной группе. Создается впечатление, что, за исключением 15-го дня, в остальные сроки исследования оперативное вмешательство по Kim и Shoge не вызывает повышения уровня гастрин сыворотки. В связи с этим, естественно, возникает вопрос: какими факторами определяется динамика уровня гастрин сыворотки при тимэктомии? Известно, что рН антрального отдела желудка имеет большое значение для выделения гастрин — G-клетками, так как гипоацидность является одним из наиболее мощных стимуляторов секреции гастрин. Поскольку на 15-й, 45-й и 180-й дни после тимэктомии отмечается гипоацидность и соответственно большие значения рН, можно было бы ожидать гипергастринемии. На 15-й день наблюдается сравнительно высокий уровень гастрин сыворотки, однако на 45-й и 180-й дни его значения близки к нормальным. Этот факт может до некоторой степени объяснить электронномикроскопическое исследование, при котором обнаруживается пониженное содержание гастрин в гранулах (пониженная оптическая плотность).

Возможно, что при тимипривном состоянии угнетен синтез гастрин, из-за чего возможна реакция на гипоацидность. На 90-й день, при нормальной кислотности желудочного сока и низком рН, уровень гастрин резко понижается из-за отсутствия гипоацидности — наиболее мощного стимулятора его секреции.

В ряде новейших эндокринологических исследований установлено наличие тесных взаимоотношений между желудочной секрецией, гастроинтестинальными гормонами, гликокортикоидами, гормоном паращитовидной железы и кальциево-фосфорным гомеостазом [Cecchetin M. et al., 1978; Krishnamara N., 1978; Sander L. et al., 1978; Seino S. et al., 1978; Delaney J. et al., 1979, и др.]. Возникает вопрос: можно ли связать изменения желудочной секреции гастрин с установленным нарушением баланса в эндокринной системе и с нарушениями электролитного обмена в организме?

При исследовании на 15-й день после тимэктомии не установлено изменений уровня кортикостерона в плазме и уровня паратгормона и кальция в сыворотке крови. Следовательно, при обсуждении вероятных патогенетических механизмов, вов-

леченных в изменения желудочной секреции, их роль в указанный срок кажется маловероятной.

В более поздние сроки исследования, когда уровень кортикостерона в плазме повышается (что в нормальных условиях приводит к значительному увеличению гастрина в антральном отделе желудка и в сыворотке крови), уровень гастрина у подвергнутых тимэктомии животных не изменен (45-й и 180-й дни) или, вопреки ожиданиям, даже понижен (90-й день). Следовательно, отпадает возможность воздействия кортикостерона путем изменения уровня гастрина сыворотки.

Вторым фактором, подлежащим рассмотрению, является повышенная концентрация паратгормона, оказывающего стимулирующее влияние на секрецию гастрина [Donegan W. et al., 1960]. Но если на 90-й день отмечается соответствие между повышением уровня паратгормона и нормализацией желудочной секреции, то повторное понижение желудочной секреции на 180-й день, когда уровень паратгормона наиболее высокий, нельзя объяснить этим фактором. Повышение уровня паратгормона не оказывает адекватного влияния и на уровень гастрина в сыворотке на 90-й и 180-й дни после тимэктомии.

Относительно пути, по которому вилочковая железа может оказать влияние на функцию желудка, можно высказать следующие предположения:

1) опосредствованное действие через изменения активности других эндокринных желез; с этим предположением мы не можем согласиться в отношении исследованных нами гормонов, так как нарушениям желудочной функции предшествуют гормональные изменения;

2) перmissive действие вилочковой железы на эффект некоторых гормонов; на этом этапе исследования нельзя категорически согласиться с данным предположением, но его нельзя и отвергнуть;

3) существование эндокринных взаимоотношений между вилочковой железой и некоторыми эндокринными железами желудка (G-клетки) подобно ее взаимоотношениям с другими эндокринными железами; это предположение отчасти подтверждается результатами электронно-микроскопического исследования, данными предварительных опытов с тимозином и результатами радиоиммунологического исследования;

4) наличие неспецифического трофического и стимулирующего действия факторов вилочковой железы на ткани желудка на клеточном и субклеточном уровнях; этот аспект рассмотрения проблемы кажется наиболее приемлемым, так как экстракты вилочковой железы вызывают увеличение содержания РНК и ДНК в клетках и стимулируют аденилатциклазную систему в некоторых органах;

5) не исключено, что характер полученных данных является результатом комплексного взаимодействия различных патогенетических механизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования функции вилочковой железы, проведенные в последние десятилетия, позволили сформировать мнение о ней как о сложном органе, играющем роль первичного регулятора иммунных механизмов. До этого вилочковая железа воспринималась как лимфоэпителиальный орган, чья дополнительная роль расценивалась преимущественно по отношению к росту организма. Были проведены исследования, направленные на выяснение эндокринной роли вилочковой железы в организме, на основании изменений, вызванных тимэктомией, и корригирования их введением более или менее очищенных экстрактов вилочковой железы [Metcalf D., 1956; Comsa J., 1959]. Исследования J. F. Miller (1961) положили начало дальнейшему изучению вилочковой железы как иммунного регулятора. Эти первые исследования открыли широкий путь для изучения иммунорегуляторной роли вилочковой железы и одновременно способствовали расширению и углублению знаний об иммунных механизмах в организме.

Открытие двух основных видов лимфоцитарных популяций позволили углубить исследования и доказать, что популяция В-лимфоцитов ответственна за так называемый гуморальный иммунитет, популяция Т-лимфоцитов — за клеточный иммунитет и аллергические реакции клеточно-зависимого типа.

Было установлено, что дифференциация В-лимфоцитов происходит под воздействием специализированного органа, обнаруженного анатомически только у птиц (сумка Фабриция). Эти лимфоциты являются предшественниками плазмоцитов — основных продуцентов специфических антител, играющих центральную роль в сверхчувствительных реакциях быстрого типа (анафилаксия, феномен Артюса и др.). Несмотря на то, что у человека не обнаружены специализированные структуры для дифференциации В-лимфоцитов, полагают, что существует бурсоэквивалентный орган, в состав которого входят лимфоидные образования в илеоцекальной области, тонзиллы, групповые лимфатические фолликулы (пейеровы бляшки) и др.

Вилочковая железа играет роль в дифференциации Т-зависимых лимфоцитов. Предшественники этих лимфоцитов или пре-Т-лимфоциты из костного мозга попадают с циркулирующей кровью в кортикальную часть вилочковой железы. Из кортикальной части они быстро переходят в медуллярную часть,

где некоторые из них погибают, а остальные подвергаются дифференциации, точный механизм которой пока полностью не выяснен. Предполагают, что эпителиальные клетки в медулярной части окружают эти пре-Т-лимфоциты, которые начинают быстро размножаться и дифференцироваться, имея различные антигенные маркеры на своей поверхности (у мышей — антигены TL, Ly, MSLA и Thy 1-θ, у человека — антиген HTLA). Существует возможность дифференциации вне вилочковой железы под влиянием ее гуморального фактора, циркулирующего в крови. Т-лимфоциты выполняют важную роль в защите организма от различных факторов внешней среды (вирусы, опухоли, микроорганизмы и др.). Эта их функция осуществляется прямым контактом (Т-цитотоксические лимфоциты) или непрямым путем — освобождением неспецифических факторов (лимфокинов). Полагают, что прямой цитотоксический эффект осуществляется при контакте Т-лимфоцитов с объектом воздействия, когда лимфоцит выделяет свои лизосомальные ферменты в клетку мишень и таким образом уничтожает ее ферменты. Другие дифференцированные Т-лимфоциты, действующие непрямым путем, вступают в контакт с лимфоцитами и разделяются на две субпопуляции. Первая из них — Т-хелперы — стимулирует В-лимфоциты путем клеточной кооперации к пролиферации, трансформации в плазмциты и к продукции антител. Вторая субпопуляция Т-лимфоцитов (супрессоры) воздействует на В-лимфоциты, ингибируя их пролиферацию и понижая продукцию антител. Считают, что эта субпопуляция Т-лимфоцитов принимает участие в осуществлении феномена иммунной толерантности и в возникновении аутоиммунных агрессивных механизмов.

Первые наши исследования, проведенные в 60-е годы, были направлены на изучение роли вилочковой железы в некоторых инфекционно-аллергических процессах (стрептококковый миокардит и артрит).

Влияние вилочковой железы на течение ревматизма как на инфекционно-аллергическое заболевание с аутоиммунным компонентом изучено при помощи экспериментальных моделей на фоне тимэктомии (произведенной в неонатальном периоде и взрослому животному). Использовано несколько моделей экспериментального миокардита и артрита: внутривенное введение живой культуры *Streptococcus haemolyticus* группы А, адъювант-артрит с использованием полного адъюванта Фрейнда, с живой стрептококковой культурой, с убитой стрептококковой культурой. Некоторые из этих моделей воспроизводились на фоне предварительного введения гистамина. В качестве показателей течения патологического процесса использовались клиническое наблюдение, гистологическое исследование, некоторые функциональные и иммунологические тесты, изменения тканевой активности медиаторов (гистамина, серотонина) и брадикинина в сыворотке крови, а также некоторые из фер-

ментативных систем, регулирующих высвобождение и распад указанных медиаторов.

Полученный патологический процесс рассматривается как ответная иммунная реакция организма, при которой возникает интенсивное образование антител против стрептококка, увеличение числа иммунокомпетентных клеток и включение аутоиммунных механизмов благодаря близкой антигенной структуре между детерминантами стрептококковой мембраны и детерминантами некоторых тканей миокарда и синовиальных оболочек. Высказано предположение, что в этих тканях осуществляется реакция антиген — антитело, возникает воспалительная ответная реакция, высвобождаются медиаторы воспалительной и аллергической реакций, увеличивается проницаемость сосудистой стенки, и на этом фоне повышенная активность иммунокомпетентных клеток способствует образованию клеточных инфильтратов.

После тимэктомии указанные процессы осуществляются в меньшей степени, так как благодаря снижению иммунной реактивности соответственно замедляется и образование антител, уменьшается число иммунокомпетентных клеток и ограничивается высвобождение медиаторов. Описанные изменения проявляются в более значительной степени в поздние сроки после тимэктомии. На основании полученных результатов сделан вывод, что тимэктомия (неонатальная и у взрослых животных) подавляет иммунную реактивность, вследствие чего вызванные различными методами экспериментальный миокардит и артрит протекают значительно легче, с менее выраженными признаками по исследованным показателям.

Роль вилочковой железы в осуществлении аллергических реакций гуморального типа изучалась в эксперименте на модели анафилактического шока, после тимэктомии (неонатальной и у взрослых животных); одновременно наблюдали и за динамикой высвобождения гистамина в легких. При описанных постановках опытов установлено, что тимэктомия подавляет гуморальную иммунную реакцию и способствует большей выживаемости животных после введения разрешающей дозы антигена, а также к понижению уровня гистамина в тканях. Таким образом, полученные данные позволяют считать разрешенным спорный вопрос об участии вилочковой железы в осуществлении аллергической реакции гуморального типа. Кроме того, доказано активное участие этой железы в осуществлении иммунных реакций у взрослых особей.

Многочисленные исследования эндокринной функции вилочковой железы осуществляются все еще в сфере воздействия на иммунные процессы. Очищенные или синтезированные активные вещества вилочковой железы используются главным образом для подтверждения ее иммунорегуляторной роли. Несмотря на то что многие исследователи ставят вопрос об эндокринной функции этой железы и влияния ее на другие функ-

циональные системы [Deschaux P., 1981; Comsa J., 1959], пока имеется мало данных о ее влиянии на другие органы, системы и функциональные механизмы.

Наши наблюдения за животными, подвергнутыми тимэктомии показали, что без дополнительных воздействий получают изменения некоторых из исследованных показателей. Развитие Wasting-синдрома после неонатальной тимэктомии независимо от существующих предположений о его патогенезе представляет по существу генерализованную гипотрофию, которая может кончиться смертью, но может быть и преодолена со временем.

Имеются (хотя и скудные) данные об изменениях некоторых биохимических показателей после тимэктомии и об их коррекции введением активных веществ вилочковой железы.

Исходя из этих сведений, мы высказали предположение, что, возможно, вилочковая железа как эндокринная железа вступает во взаимоотношения с другими эндокринными железами, вызывая некоторые функциональные изменения. В этом свете вполне естественно задать вопрос, в какой степени возрастную инволюцию вилочковой железы можно связать с увеличением частоты некоторых заболеваний наряду с возрастом и в какой степени эти процессы осуществляются независимо друг от друга. Исходя из теоретической посылки, что все процессы в живом организме являются наглядной иллюстрацией диалектического закона о причинно-следственных взаимоотношениях, а также из того, что в живом организме эти процессы обеспечены с максимальной экономией (в отношении структуры и энергии), мы предположили, что существует связь между возрастными заболеваниями и инволюцией вилочковой железы (см. рис. 7). В этом отношении в настоящем труде сделана попытка суммировать данные, доказывающие гормональную функцию вилочковой железы. С одной стороны, эти данные указывают на тесные взаимоотношения (в большинстве случаев антагонистического характера) вилочковой железы с другими эндокринными железами, а с другой — на роль ее в формировании эндокринной системы в онтогенетическом и постнатальном развитии организма. В этих взаимоотношениях главенствующее значение имеют связи: вилочковая железа — таламус — гипофиз, вилочковая железа — половые железы и вилочковая железа — щитовидная железа. Электронно-микроскопические исследования и результаты различных экспериментов, как трансплантация вилочковой железы или ее отдельных компонентов в мелкопористых камерах или вне их показывают, что эта железа продуцирует активные специфические вещества, оказывающие местный или дистанционный эффект. Изолированные активные вещества вилочковой железы, их влияние на обмен веществ и противоположное действие тимэктомии на обменные процессы также представляют собой доказательство эндокринной функции вилочковой железы.

Совершенно новыми являются изложенные данные о влиянии вилочковой железы на функции органов и систем, не связанных с иммунными механизмами. Представляют интерес полученные результаты исследований сердечно-сосудистой системы. Исследование двух специфических ферментов аортальной стенки (аденилпируватфосфатаза и 5'-нуклеотидаза) показывают, что тимэктомия вызывает изменение активности этих ферментов, которая характерна для более поздних периодов жизни. Учитывая значение указанных ферментов в развитии склеротических изменений сосудистой системы, зависимость их активности от наличия некоторых микроэлементов (магний, цинк) и важную роль вилочковой железы в обмене магния, можно предположить, что эти взаимоотношения принимают участие в изменениях аортальной стенки в процессе старения.

Проведенные нами исследования роли вилочковой железы в развитии экспериментальной модели атеросклероза свидетельствуют о том, что отсутствие ее вызывает изменения липидного обмена и ускоряет процесс инфильтрации липидов в кровеносные сосуды. Введение тимозина таким животным позволяет считать, что налицо признаки (биохимические и морфологические) начала регрессивных процессов. Особый интерес представляют изменения сердечной деятельности и повышение уровня артериального давления после тимэктомии. Несмотря на то что еще рано делать категорические выводы насчет механизмов, при помощи которых осуществляется эта реакция, можно сказать, что в ней участвуют не прямые воздействия (с привлечением других эндокринных желез). Наши исследования позволяют учесть и прямые механизмы, если иметь в виду, что тимозин активирует аденилатциклазную систему в миокарде *in vitro*.

Гипотензивный эффект, получаемый при внутривенном введении тимозина, также указывает на возможность прямого воздействия. Однако если учесть полипептидную структуру этого вещества, то можно говорить, хотя и условно, о β -адренергическом эффекте.

Оригинальный характер имеют результаты исследований секреторной и инкреторной функций желудка и соответствующих им изменений структуры желудка. Тимипривное состояние проявляется в понижении секреторной активности слизистой желудка, вероятно, в связи с изменениями дегенеративного характера в главных и пристеночных клетках, выявленных при помощи светового и электронного микроскопа. Эти изменения можно связать с наблюдавшимся после тимэктомии гиперкортицизмом, так как они предшествуют ему.

Не наблюдалось типичного эффекта кортикостерона, паратгормона и кальция сыворотки на желудочную секрецию и секрецию гастрина.

Содержание кортикостерона в слизистой желудка соответствует интенсивности желудочной секреции и не находится в

прямой зависимости от уровня этого гормона в сыворотке крови.

После анализа полученных результатов можно сделать вывод, что изменения в желудке после удаления вилочковой железы характеризуются угнетением и фазовостью, которые являются отражением сложных взаимоотношений в организме.

Хотя после тимэктомии эндокринные отклонения выходят за пределы нормы, они сопровождаются нормализацией других функций в организме (желудочной секреции, общей кислотности, пептической активности, содержания кортикостерона в тканях на 90-й день), а вероятно, и регенеративной способности слизистой желудка.

Исходя из предположения о возможном механизме, которым вилочковая железа влияет на некоторые функции и структуры, а также на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1) опосредствованное действие, через изменения активности других эндокринных желез, неприемлемо в отношении исследованных нами гормонов, так как нарушения предшествуют гормональным изменениям;

2) нельзя категорически согласиться с мнением (но нельзя и отвергать его) о пермиссивном действии вилочковой железы на эффект некоторых гормонов на данном этапе исследования;

3) на данном этапе исследования наиболее приемлемо наличие неспецифического трофического и стимулирующего действия факторов вилочковой железы на ткани на клеточном и субклеточном уровнях, так как ее экстракты вызывают повышение уровня РНК и ДНК в клетках и стимулируют аденилатциклазную систему.

Из всего изложенного можно сделать общий вывод, что функция вилочковой железы пока еще недостаточно изучена; еще в меньшей степени изучены ее взаимосвязи с другими органами и системами. Это, возможно, связано с тем обстоятельством, что все исследования, проведенные до настоящего времени, относились к иммунной функции вилочковой железы. В настоящий момент имеются новые данные, которые в ближайшем будущем позволят определить соответствующее место вилочковой железы в иерархии органов и систем, и эта маленькая железа получит признание как активный защитник организма не только от бактериальных, вирусных, ксеногенных и аллогенных раздражителей, но и по отношению к другим агрессивным факторам внешней и внутренней среды организма с его сложными реакциями и взаимосвязями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абдурахманов Ф. А. Пробл. эндокринологии. гормонотер., 1965, 4, 6—13.
- Абрайтис Р. Материалы ревматологической конференции. — Каунас, 1964, 3.
- Абуладзе А. В., Султанская-Слуцкая А. К. Докл. АН СССР, 1964, 159, 5, 1197—1201.
- Аверченко В. Н. Пат. физиол. exper. тер., 1968, 50—54.
- Аверченко В. Н. Пат. физиол. exper. тер., 13, 1969, 3, 50—53.
- Автандилов Г. Г. Динамика атеросклеротического процесса у человека. — М.: Медицина, 1970.
- Агеев Л. К. Гистопатология вилочковой железы человека. — Л.: Медицина, 1973.
- Алехина Г. М. Кардиология, 1967, 7, 11, 145—149.
- Анков В. и др. Съвр. мед., 1970, 1, 23—29.
- Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975.
- Ахназарова В. Д. Вопр. ревм., 1971, 11, 2, 27—31.
- Бадалян Л. О., Тамаркина Э. Д., Бондаренко Е. С. Журн. невропатол. психиатр., 1970, 70, 1, 72—76.
- Балуцов М. Проучвания върху динамиката и някои механизми на атериалната хипертония у бели плъхове след тимектомия. — Дис. канд. София, 1979.
- Баникова С., Радев С., Ламбова Г., Хаджийски Л. Метод за получаване на тимозин, НРБ, ИИР, бюл. 1980, 4, 1—7.
- Бернет М. Ф. Клеточная иммунология. — М., Мир, 1971.
- Берчев К., Попова Н. Exper. медицина и морфология. — 1964, 3, 3, 143—148.
- Берчев К., Миланов Ст. Exper. медицина и морфология. — 1966, 1, 22—26.
- Бибикова Т. И. и др. В кн.: Современные проблемы ревматологии/Под ред. Н. М. Тареева. — М.: АМН СССР, 1965.
- Божков Б. М. Экспериментални и клинични проучвания на биогенните аминни и церулоплазмина при ревматични заболявания. — Дис. канд. София, 1965.
- Божков Б. и др. Exper. мед. и морфол., 1965, 53—60.
- Борисова А. М. Вопр. ревмат., 1967, 7, 3, 61—66.
- Бубняк З. Течение экспериментального миокардита и артрита после тимектомии у взрослых животных. — Дис. канд. София, 1974.
- Бьоден Б. Хистология и хистохимия на тимуса при човек през пренаталното развитие. — Дис. канд. София, 1977.
- Вайсфельд И. Труды I Московск. мед. ин-та, 1967, 52, 320.
- Валуева Т. К., Малышев В. А. Патол. физиол., exper., тер., 1970, 14, 6, 79—83.
- Ванков В., Петкова Е. В кн.: Медико-биологични проблеми. — София: Мед. и физкульт. 1974, 2.
- Василев В. В кн.: Инфекция, иммунитет, алергия и имунопатология в детската възраст. — София: Мед. физкульт., 1970.
- Василев И., Великов К. Юбилейна научна сесия на ВМИ. — Варна, 25—27 ноември 1971, св. III.
- Васальченко В. Н., Ронин В. С., Васальченко Н. С. и др. В кн.: Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. — Киев: Здоров'я, 1975.

- Великов К. I Конгрес на физиологичните науки в България. — София, 1970.
- Великов К. Тимектомия у възрастни индивиди с експериментален миокардит и артрит. — Дис. канд. Варна, 1971.
- Великов К., Панайотова А. I Конгрес на физиологическите науки в България. — София, 1970.
- Велков З. Проучване върху метаболизма на серотонина при експериментален алергичен и инфекциозно-алергичен процес. Дис. канд. София, 1969.
- Венедиков И. Р., Йорданов Й. С. Съвр. медицина, 1968, 19, 1, 43.
- Веремеенко К. Н. Врач. дело, 1972, 5, 4.
- Веремеенко К. Н. Кининовая система. — Киев: Здрав'я, 1977.
- Гайдина Г. А. Пробл. ендокринол., 1967, 13, 6, 71—76.
- Говалло В. И. Имунитет к трансплантатам и опухолям. — Киев, 1977.
- Горкин В. З. В кн.: Молекулярные основы патологии. — М.: Медицина, 1966.
- Грабар П. В. Основы иммунологии. Иммунология в клинике и эксперименте и проблема аутоантител. — М.: Медгиз, 1963.
- Грабар П. Н. Аутоантитела и иммунологические теории. — Онтогенез, 1975, 6, № 2, 115—126.
- Григорова Р. Бърз спектрофлуорометричен метод за определяне на алдостерона у в урината на плъхове (в печати).
- Гомазков О. А., Комиссарова Н. В. Патол. физиол. и exper. тер., 1982, 1, 70.
- Григорова Р., Петкова М., Кемилева З., Илиева Т. Екскреция на алдостерон в урината след тимектомия. — Съвр. мед., 1978, 29, 10—11, 59—61.
- Григорова Р., Петкова М., Илиева Т., Кемилева З., Йорданов Й. Промени в екскретираниите с урината кортикостерониди след тимектомия. — Съвр. мед., 1979, 9, 484—487.
- Гроздов С. П. Пробл. ендокринол., 1972, 6, 110—115.
- Грунтенко Е. В. Имунитет и возникновение злокачественных опухолей. — Новосибирск: Наука, 1977.
- Губский В. И. XII съезд Всесоюзн. об-ва физиол. им. И. П. Павлова. Тбилиси, 1975, 1, 200—201.
- Гърдевский М., Кемилева З., Узунова А. Трета нац. конференция на патолозите в България. — София, 1967, 26—27 окт.
- Данев С., Иванов Б. В кн.: Синдром на антителна недостатъчност в детската възраст. — София: Мед. и физкульт., 1975.
- Данчева К. И. Вопр. мед. химии, 1967, 13, 3, 320—322.
- Демирева К. М. Проучвания върху патогенезата и профилактиката на експерименталната атеросклерозе. Дис. канд. София, 1977.
- Даулетбакова М. И. Эндокринные дисфункции и язвенная болезнь. — Алмата: Изд-во Наука Каз.ССР, 1979.
- Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. — Л.: Медицина, 1974.
- Дружинина К. В. Альдостерон. — В кн.: Биохимия гормонов и гормональной регуляции. — М.: Наука, 1976, 228—246.
- Евсеев В. А., Разсохина И. И. Вопр. ревмат., 1967, 7, 1, 13—17.
- Желев В., Тошков Ас., Обретенова Кл., Георгиева Д., Захариева С. Трети конгрес по микробиология. — София, 1973; София, 1975, т. I.
- Желязков Д. Биогенни амини. — София: Мед и физкульт., 1966.
- Желязков Д. К., Узунов П. Д. Exper. мед. и морфол., 1967, 6, 1, 135, 141.
- Жерев Ст. Exper. мед. морфол., 1964, 3, 4, 269—273.
- Зоркин Е. В., Пиерпаоли В. В кн.: Современные проблемы иммунологии и иммунопатологии. — Л.: Медицина, 1970.
- Ивановская Т. Е., Когой Т. Ф., Покровская-Хохлова Л. Я. Арх. патол., 1966, 30, 10, 3—14.
- Илиева Т. Шести нац. конгрес по вътрешни болести със симпозиум по патогенеза и профилактика на артериалната хипертония. — Пловдив, 1976, 3—5 окт.
- Илиева Т., Петкова М., Кемилева З. Промени в активността на надбъбречната желяза у възрастни плъхове след тимектомия. — Exp. мед. и морфол., 1973, 8, 2, 75.
- Ишимова Л. М. В кн.: Успехи современной алергологии. — М.: Медицина, 1958.

- Ишимова Л. М., Ци Иювэй, Чю Фууй.* Патол. физиол., exper. тер., 1959, 3, 19.
- Иоффе Н. И.* Иммунология ревматизма. — Л.: Медицина, 1962.
- Каволова З. А.* К взаимоотношению тимуса и железаты внутренней секреции (надпочечниками, гипофизом, половыми и щитовидной). — Автореф. дис. канд. М., 1968.
- Казначеев В. П., Лозовой В. П.* *Вопр. ревмат.*, 1972, 12, 2, 42—49.
- Кайнова А. С., Квятковская А., Михайлова И. Н.* В кн.: Биогенные амины в клинике. М.: Медицина, 1970.
- Кайнова А. С., Михайлова И. Н.* *Вопр. ревмат.*, 1967, 3, 56.
- Кахана М. С.* Патофизиология эндокринной системы. — М.: Медицина, 1968.
- Кемилева З.* *Научни трудове ВМИ.* — София, 1960, 39, 2, 83—112.
- Кемилева З.* *Научни трудове ВМИ.* — Варна, 1, 1962, 1, 41—44.
- Кемилева З.* *Exper. мед. и морфол.*, 1966, 5, 2, 69—78.
- Кемилева З.* В кн.: *Новости в алергологията.* — София: Мед. и физкульт., 1973.
- Кемилева З.* В кн.: *Актуални проблеми на медико-биологичните науки.* — София: Мед. и физкульт., 1976.
- Кемилева З., Балуцов М.* II Интернац. конгр. по патофизиология. Прага, 1975, юли.
- Кемилева З., Бубняк В.* *Патол. физиол., exper. тер.*, 1975, 4, 63—66.
- Кемилева З., Бубняк В., Сомлев А.* *Вопр. ревмат.*, 1975, 16, 3, 59—61.
- (*Кемилева З., Вълкова Б.*) In: *Advances Pathological Physiology.* Brno, J. E. Purkyně University, Med. Faculty, 1976.
- Кемилева З., Георгиев К.* *Научни трудове ВМИ.* — Варна, 1965, 4, 1, 69—73.
- Кемилева З., Георгиев К., Дякова А., Василев И.* *Научни трудове ВМИ.* — Варна, 1963, 2, 1, 49—50.
- Кемилева З., Гърдевски М., Щерева М.* *Exper. мед. морфол.*, 1972, II, 4, 183—188.
- Кемилева З., Козаров И.* *Exper. мед. и морфол.*, 1969, 8, 2, 65—69.
- Кемилева З., Козаров И.* *Exper. мед. и морфол.*, 1970, 9, 4, 237—240.
- Кемилева З., Козаров И.* *Exper. мед. и морфол.*, 1972, 11, 9—13.
- Кемилева З., Мирчева К., Щерева М.* *Научни трудове ВМИ.* — Варна, 1966, 5, 3, 55—60.
- Кемилева З., Недева В.* *Научни трудове ВМИ.* — Варна, 1962, 1, 71—78.
- Кемилева З. и др.* *Научни трудове ВМИ.* — Варна, 2, 1963а, 1, 57—62.
- Кемилева З., Попова Н., Петкова И.* Нац. выставка НРБ. Научно-технические доклады. 15.10—15.11.1974.
- Кемилева З., Попова Н., Петкова И., Узунова А.* II Юбилейна научна сессия на МА. — София, 1974.
- Кемилева З., Узунова А.* *Трудове на III Конгресс микробиолозите в България.* 1974, 193—196.
- Кипров Д.* *Съвр. медицина*, 1955, 6, 3, 10—21.
- Кипров Д.* *Exper. мед. и морфол.*, 1965, 4, 308—315.
- Кирчев П., Маймунков К., Божков В., Гайтанджиев К.* *Съвр. мед.*, 1970, 21, 9, 16—19.
- Ковалева Е. В.* *Вопр. ревмат.*, 1966, 17, 3, 23—26.
- Ковальчук Л. В.* *Изв. АН СССР, сер. биол.*, 1969, 2, 259—268.
- Козаров И.* *Exper. мед. и морфол.*, 1969, 8, 1, 65—69.
- Козаров И.* I Конгресс на дружеството по физиологичните науки. — София, 1970 ноември.
- Козаров И.* Влияние на тимектомията у възрастни морски свинчета върху имуноогичните реакции от бърз тип. — Дис. канд. Варна, 1972.
- Косенко А. Ф.* Роль гипоталамуса в регуляции секреторной деятельности желудка. — Киев: Вища школа, 1977.
- Кулага В. В., Полушкин В., Латышева В.* *Вести. дерматол. венерол.*, 1972, 5, 35.
- Ланг Г. Д.* Гипертоническая болезнь. — М.: Медгиз, 1950.
- Лейтес С. М.* Очерки по патофизиологии обмена веществ и эндокринной системы. — М.: Медицина, 1967.

- Лопухин Ю. М. В кн.: Актуальные проблемы пересадки органов. М.: Медицина, 1974.
- Лямперт И. М. Этиология, иммунопатология ревматизма. — М.: Медицина, 1972.
- Лямперт И. М. Успехи совр. биологии, 1976, 81, 2, 274—290.
- Лямперт И. М., Галачьянц О. П., Белецкая Л. В., Смирнова М. Н. Вопр. ревмат., 1963, 14, 1, 3—11.
- Лямперт И. М. Автоиммунитет. — Усп. совр. биол., 1976, 2, 274—290.
- Малышев В. А., Суткова Д. А. Патол. физиол., exper. тер., 1970, 14, 3, 31—34.
- Малышенко А. М. Бюлл. exper. биол. мед., 1973, 7, 58—4.
- Малышенко А. М. Успехи физиол. наук, 1976, 7, 2, 88—115.
- Маринов Хр. Exper. мед. и морфол., 1964, 3, 3, 189—195.
- Марков Д., Великов К. Exper. мед. и морфол. (в печати).
- Марков Хр. Патолофизиология артериальной гипертензии. София: Мед. и физкульт., 1970.
- Махынко В. И., Никитин В. Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс. — В кн.: Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. — Киев: Наукова думка, 1975, 306—326.
- Медуницин Н. В. Бюлл. exper. биол., мед., 1969, 68, 8, 80—88.
- Медуницин Н. В. В кн.: Проблемы иммунологической реактивности и аллергии/Под ред. А. М. Чернухи, Л. М. Ишимова. — М.: Медицина, 1971.
- Меерсон Ф. З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность. — М.: Наука, 1975.
- Миланов Ст. Exper. мед. и морфол., 1964, 3, 2, 138—143.
- Миланов Ст. Вьтрешни болести, 1968, 3, 333—337.
- Милаянов Ст., Кемилева З. Exper. мед. морфол. (в печати).
- Миллер Дж. Патол. физиол. exper. тер., 1965, 9, 5, 3—13.
- Миллер Дж., Дукар П. Биология тимуса. — М.: Мир, 1967.
- Митин К. С. Гистохимия соединительной ткани сосудов при ревматизме. — М.: Медицина, 1966.
- Михайлова Н. В. Проблемы эндокр., 1955, 1, 1, 59—64.
- Мутин С. С., Сигидин Я. И. Тер. арх., 38, 1966, 4, 5—9.
- Мясников Я. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. — М.: Медицина, 1965.
- Незлин Р. С. В кн.: Основы молекулярной патологии. — София: Мед. и физкульт., 1975.
- Нейман И. М. Физиология и патофизиология желез внутренней секреции. — М.: Медицина, 1964.
- Нестеров А. И. Ревматизм. — М.: Медицина, 1973.
- Нестеров А. И., Борисов А., Сигидин Я. А., Сперанский А. Вестн. АН СССР, 1967, 2, 51.
- Никитович С. А. Влияние тимэктомии на уровень содержания кортикостерона в крови крыс при иммобилизации. — Изд-во АН МССР, сер. биол. и хим., 1978, 5, 56—61.
- Ноздрюхина Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. — М.: Наука, 1977.
- Обретенова К., Тошков Ас., Илков Н., Гицов Л. Известия на микробиол. институт, БАН, 1974, 24, 75—80.
- Ойвин И. А. Патол. физиол. exper. тер., 1960, 4, 75—80.
- Папазова В. Промени в съдовия пермеабилитет под влияние на микровълновата енергия. Канд. дис. С., 1968.
- Певницкий Л. А., Фонталин В. В. Соловьев Бюлл. exper. биол. мед., 64, 1967, 10, 60—63.
- Петкова И., Цочев Ц. Exper. мед. морфол., 1977 (в печати).
- Петкова М. Промени в активността на надбъбречната кора под влияние на стретолитин О. — Дис. канд., София, 1974.
- Петкова М., Илиева Т., Кемилева З. Exper. мед. морфол. (в печати).
- Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. — М.: Медицина, 1976.

- Петров Р. В., Хантов Р. М. Иммунологические механизмы клеточного гомеостаза. В кн.: Гомеостаз/Под ред. П. Д. Горизонтова. М.: Медицина, 1981.
- Петров Р. В. Роль гормонов и медиаторов в функционировании иммунной системы. — Вестн. АМН СССР, 1980, 8, 11—17.
- Пирс Э. Гистохимия. — Л.: Медицина, 1962.
- Писарев С., Кемилева З. Съвр. мед., 1961, 12, 1, 83—90.
- Писарев С., Събева Р., Кемилева З., Кипров Д. Научни трудове, ВМИ. — София, 1957, 3, 2, 1969.
- Покровская С. В. Физиол. журн., 1973, 19, 2, 200—204.
- Поликар А. Физиология и патология лимфонной системы: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1965.
- Полушкин Б. В., Кулига В., Латышев В. В., Огорова Т. С. Вестн. дерматол., венерол., 1972, 46, 10, 19—25.
- Попеякова З. А., Завенягина Т. Н. Бюлл. exper. биол. мед., 1961, II, 143.
- Попенкова З. А., Романовская М. Г. Бюлл. exper. биол. мед., 1968, 33, 4, 43—45.
- Половичи Д., Сэхляну В. Гормоны в сердечно-сосудистой патологии: Пер. с рум. — М.: Медицина, 1969.
- Постнов Ю. В. Арх. анат. гистол. эмбриол., 1967, 8, 76—80.
- Потапова И. Н. Патоморфология желез внутренней секреции в детском возрасте. — М.: Медицина, 1971.
- Пэттен Б. М. В кн.: Эмбриология человека. — М.: Медгиз, 1959.
- Радионова Л. Н. Лаб. дело, 1980, 5, 297.
- Райка Э. Тканевые вещества, участвующие в неспецифической фазе аллергии. — В кн.: Аллергия и аллергические заболевания. Будапешт, 1966.
- Рашка К., Втта И., Бернар Б. Вопр. ревмат., 1962, 1, 17—20.
- Рихтер А. В кн.: Симпозиум по соединительной ткани. — М., 1960.
- Рыбкина М. Э. Усп. совр. биохим., 1957, 44, 3, 389.
- Саркисов Д. С., Арутюнов В. Д., Крымский Л. Д. и др. Гипертрофия миокарда и ее обратимость. — М.: Медицина, 1966.
- Серебровская А. Ю., Зыско А., Учитель И. Кардиология, 1976, 12, 26.
- Синицина Т. А. В кн.: Экспериментальный атеросклероз коронарных артерий сердца/Под ред. Ю. З. Сухова. Л.: Медицина, 1964.
- Станева-Стойчева Д., Хлебарова М., Кирилова А., Панова И. Экспер. мед. морфол., 1971, 2, 94—99.
- Страшимиров Д., Кемилева З., Попов Х., Стоянов И. II Научна конференция. Плевен, 1981.
- Сукерник Р. И. Тер. арх., 1965, 3, 75—78.
- Сукерник Р. И. Вопр. ревмат., 1967, 1, 49—51.
- Султанская А. И. Докл. АН СССР, 161, 1965, 3, 733—735.
- Суровикина М. С. Патол. физиол. exper. терап., 1973, 6, 53.
- Суровикина М. С., Одинцова В. А. Кардиология, 1974, 4, 78.
- Суханов А. А. В кн.: Патфизиология сердечно-сосудистой системы. Тбилиси, 1964.
- Тараканов Е. И., Каболова З. А. Пробл. эндокр., 1969, 15, 1, 96—100.
- Тихомиров И. Е. Вопр. ревмат., 1966, 6, 3, 14—17.
- Тодорова М. К. Участие на тимуса в регуляцията на стомчшната секреция. — Дис. канд. София, 1982.
- Тошков Ал., Тошков Ас., Радева М., Широва Л. Изв. микробиол. ин-та, БАН, 1970, 21, 125—129.
- Тошков Ас. Эпидемиол. микробиол., инфекц. болезни, 1975, 12, 4, 273—277.
- Тошков Ас. и др. Acta microbiol. virol. immunolog., 1975, 2, 34—41.
- Тошков Ас., Обретенова Кл., Захариева С. Изв. микробиол. ин-та БАН, 24, 1974, 53—59.
- Тошков Ас. и др. Изв. микробиол. ин-та БАН, 21, 1970, 131—141.
- Третьяков В. А. Труды Ижевск. мед. ин-та, 1967, 27, 158—160.
- Туголуков В. Н. В кн.: Гормоны желез внутренней секреции и их роль в патологии органов пищеварения/Под ред. В. Н. Туголукова. М.: Медицина, 1972, 33—69.
- Тустановский В. В кн.: Современные проблемы ревматологии. — М.: Медицина, 1964, 34.

- Узунова А. Экспериментален миокардит и артрит при промяна в имунната реактивност след неонатална тимектомия. — Дис. канд. Варна, 1968.
- Узунова А., Кемилева З. Экспер. мед. морфол., 1974, 13, 2; 79—83.
- Ундрыцев М. И. и др. Бюлл. exper. биол. мед., 1970, 7, 39.
- Федоров И. И. В кн.: Аллергия в клинике и эксперименте. — Киев: Здоров'я, 1968, 5, 13.
- Фриденштейн А. Я. и др. Арх. анат., 1966, 50, 6, 34—39.
- Фриденштейн А. Я., Чертков И. Л. Клеточные основы иммунитета. — М.: Медицина, 1969.
- Цончев В. Т. Алергология — София: Мед. и физкульт., 1966, 16—84.
- Цыбиков Н. Н. Состояние гемоагуляции у крыс после тимэктомии. — Пат. физиол. exper. тер., 1980, 6, 65—67.
- Чердынцев С. Г. Пробл. эндокр. гормонотер., 1962, 8, 2.
- Черкезова-Клинова Е. Р., Георгиев А., Тодорова М. Хистоморфологични изменения в стомаха след тимектомия. — В кн.: Проблеми на вътрешната медицина. 1980, кн. II, 34—39.
- Чернух А. М. Инфекционный очаг воспаления. — М.: Медицина, 1965.
- Чернух А. М. Воспаление. — М.: Москва, 1979.
- Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. — М.: Медицина, 1975.
- Чернух А. М., Толмачева Н. С. Журн. микробиол. эпидемиол. иммунол., 1960, 5, 53.
- Чижов И. И. Вилочковая железа и ее патология. Эмбриология, гистология и анатомия вилочковой железы. Ростов н/Д., 1926.
- Шабалова Н. Н. Журнал. микробиол. эпидем. иммунол., 48, 1972, 1, 39—42.
- Шадрин В. П. Проблемы эндокрин., 10, 1964, 4, 106—107.
- Шептелич И. М. Кардиология, 14, 1974, 10, 131.
- Шишманов Д. Хипертоническата болест в млада възраст. Пловдив, Хр. Г. Данов, 1972.
- Щерева М. Промени в активността на някои ензими в стената на аортата при тимектомия и хиповитаминоза В₆. — Канд. диссертация. Варна, 1974.
- Юренев П. Н., Семенович И. Клиника и терапия алергических поражений сердца и сосудов. М., Медицина, 1972.
- Эскин И. А. Основы физиологии эндокринных желез. М., Высшая школа, 1975.

- Ackerman G. A. Anat. Res., 1964, 149, 191—216.
- Aisenberg A., Wilkes B. J. Immunol., 1964, 93, 75.
- Aisenberg A., Wilkes G. Nature, 1965, 205, 716.
- Alexiev A. A., Bontcev P. R., Bardarov V. Simple and sensitive Catalitic Method for Determination of Copper in Blood Serum. Microchimica Acta, Wien, 1976, 11, 535—542.
- Ambrus J. L., Ambrus C. In: Thymic hormones/Ed. T. D. Luckey, Minchen, Berlin, Urban and Schwarzenberg, 1973.
- Allison A. C., Taylor R. B. Observations on thymectomy and carcinogenesis. Cancer. Res., 27, 1967, 4, 705—707.
- Antonin F. M., Weber G. Arch. e Vecchi, 16, 1951, 985—1012.
- Antopol W., Chryssanten C. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, 104, 346.
- Archer O. K., Davis E. R., Suterland D. E., Good R. A. Lab. Invest., 13, 1964, 259.
- Archer O. K., Pierce J. C., Papermagter B. W., Goode R. A. Nature, 1962, 195, 191—193.
- Arnason B. G., De Vaux C., Syr St., Grabar P. Nature, 1963, 199, 4899, 1199—1200.
- Arnason B. G., De Vaux C., Syr St., Relyveld E. Intern. Arch. Allergy, 1964, 25, 206.
- Arnason B. G., Jancovic D., Waksman B. H. Blood, 1962a, 20, 5, 617—628.
- Arnason B. G., Janković B. D., Waksman B. H., Wennerstein C. J. exp. Med., 1962b, 116, 2, 177—186.

- Arnason B. G., Janković B. D., Waksman B. H.* Nature, 1962c, 194, 99—100.
- Arrenberecht S.* Nature, 1974, 252, 255—357.
- Asanuma Y., Goldstein A. H., White A.* Endocrinol., 1970, 86, 3, 600—610.
- Aschkanesy A.* Rev. Franc. Etud clin. Biol., 1965, 10, 7, 709—723.
- Auerbach R.* Devel. Biol., 1961, 3, 336—354.
- Auerbach R.* The thymus in immunology/Eds. R. Good and A. E. Gabrielescu. N. Y., Hoeber-Harper, 1964a.
- Auerbach R.* In: The thymus/Eds. V. Defendi and Metcalf. Philadelphia, The Wistar Inst. Press, 1965b.
- Auerbach R.* In: Ciba Foundation Symposium. The thymus; experimental and clinical studies/Eds. G. E. W. Wolstenholme, R. Porter. Boston, Little and Co., 1966.
- Bach J. F.* Europ. J. clin. biol. Res., 17, 1972, 6, 545—548e.
- Bach J. F.* In: Clinical tumor immunology/Eds. J. Wybran, M. J. Staquet. Oxford etc., Pergamon Press, 1976.
- Bach J. F., Dardenne M., Bach M. A.* Transplant. Proc., 5, 1973, Mar. 99—104.
- Bach J. F., Dardenne M., Goldstein A., Guha A., White A.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1971, 66, 2754.
- Bach J. F.* Les hormones thymiques — La nouvelle Presse Med. 17 sept. 1979, 35, 2797—99.
- Bach J. F.* The use of Regulatory Biological Products to manipulate Immune Responses — Immunology, 1980, 4172—4194.
- Bach J. F., Judet, Sarca C., Dormont J.* Exploration de la fonction thymique chez l'homme, II — Le phenomene de roselles mouton, marqueurs des Lymphocytes T chez l'homme. — Nouv. Presse. Med., 1974, 3, 655—660.
- Bach J. F., Dardenne M., Pleau J. M.* Compte Rend. Acad. Sci., 1974, 2, 335—338.
- Bach J. F., Dardenne M., Pleau J. M.* In: Proceedings of the International Union of physiological sciences. Vol. 12. Paris, 1977.
- Bach M. A.* In: Proceedings of the International Union of physiological sciences. Vol. 12, Paris, 1977.
- Back N.* Fed. Proc., 1966, 25, Im Part I, 72—83.
- Bainton D. F.* The cells of Inflammation — in the Cell Biology of Inflammation/Ed. G. Weissmann, Elsevier, North Holland, 1980.
- Balner H., Dersjant H.* Nature, 1966, 209, 815—816.
- Balo J., Banga I., Josepovitz G. Z.* Vit. Horm, Fermentforschung, 1945, 2, 1—10.
- Banga I., Novotny A.* Acta phys.. Acad. Scu Hung., 1951, 2, 312—325.
- Baroni C.* Experientia, 1967a, 23, 282.
- Baroni C., Fabris N., Bertoli G.* Experientia, 1967b, 23, 1059—1060.
- Bartlett D., Moria J., Munck A.* Nature, 1962, 196, 4857, 897—898.
- Beauvieux Y. J.* Presse med., 1963, 71, 1367—1370.
- Becker R. F., Wilson I. W., Gehweiler I. A.* The anatomical basis of medical practice. Baltimore, The Williams and Wilkins Co., 1971.
- Bellamy D., Mohamed K.* A comparative study of age Involution of the Bursa of Fabricine and Thymus in Birds. — Thymus, 1982, 4, 107—144.
- Benacerraf B.* Ann Immunol. (Inst. Pasteur), 1974, 125, 143—164.
- Bernardi G., Comsa J.* Experientia, 1965, 21, 416—417.
- Berson S., Yalow R. S., Glick S. M., Roth J.* Metabolism, 1964, 13, 1135.
- Bezssonoff N. A., Comsa J.* Ann. Endocr., 1958, 19, 222—227.
- Bhatt R. G., Sanyal R. J.* Pharmacol., 1964, 16, 385.
- Bianchi E., Pierpaoli W., Sorkin F. J.* Endocr., 1971, 51, 1.
- Biggart J. D.* Brit. J. exp. Path., 1966, 47, 586—589.
- Bigazzi P. E., Cohen S., Van Osse C. J.* Origin of the Immune Response in Principles of Immunology/Ed. N. R. Rose, F. Milgren, C. J. Van Osse. Elsevier, North Holland, 1979.
- Biglieri E.* Proc. Endocrinology/Ed. C. Gual. Amsterdam: Excerpta med., 1969, 1160—1165.
- Biglieri E., Stockigt J. R., Schanbelan M.* In: Hypertension manual/Ed. J. H. Laragh. New York, Yorks med Book. 1973a, 461—483.

- Biglieri E. In: Hypertension. Mechanisms and management./Ed. G. Onesti et al. New York, London, Grunne-Stratton, 1973, 505—512.
- Biozzi G., Stiffel C., Monton D. Ann. Immunol./Inst. Pasteur, 1974, 125C, 107—142.
- Black J. W., Duncan W. A., Emmett J. C., Ganellin C. R., Hesselbo T., Parson M. E. Nature (Lond.), 1972, 236—385.
- Blattner R. J. Pediatr., 62, 1963, 445.
- Blomgren H., Andersson B. Clin. exp. Immunol., 1972, 10, 297—303.
- Bozhkov B., Jakimov J. I. Ges. exp. Med., 1970, 153, 290.
- Bravo E. L., Tarazi R. C., Dustan H. P. Cirk. Res., Suppl., 1975, 1, 36—37, 241—247.
- Bridges J. B., Camblin J. G. Irich J. Med. Sci., 1966, 488, 317—323.
- Brocklerhurst W. E. In: Allegy'74/Eds. M. Ganderton, E. W. Frankland. Plymouth, Clarke, Dobl and Brendon Ltd, 1975.
- Broder J. Anaphylaxis, in Inflammation Immunity and Hypersensitivity/Ed. H. Z. Movat, Harper Row Publ. Hagerstown, 1979, 320—373.
- Bromskow C. Dtsch. med. Wschr., 1941, 67, 148—150.
- Brown J. J., Fraser, Lejer A. F. et al. Brit. med. J., 1972, 2, 391—396.
- Brunhorst W. K. Endocrin, 1968, 82, 2, 277—281.
- Buckingham J. C., Hodges J. R. Interrelationships of Pituitary and plasma corticosterone during adrenocortical regeneration in the rats. — J. Endocrinol., 1975, 67, 411—417.
- Büntner B., Szymik N. Endocrin. exp. (Praha), 8, 1974, 31—37.
- Burnet F. M. M. Brit. med. J., 1962a, 2, 807—811.
- Burnet F. M., Mackay K. Lancet, 2, 1962b, 1030.
- Burnet F. M. Nature, 1968, 218, 426.
- Burnet F. M. Cellular immunology. Cambridge, Univ. Press, 1969.
- Burnet F. M. Auto-Immunity and autoimmune disease. Lancaster, Medical and technical. publ., Co., 1972.
- Burstein M. J. Samaille Press. Med., 1958, 43.
- Calsavara F., Chiesa A., Ougaro M. G. Med. M. Trevigina, 1967, 25, 6, 641—6533.
- Carr J. L. J. Pediatr., 1945, 27, 1.
- Carroll E. J. et al. Amer. J. Vet. Res., 1966, 29, 67—70.
- Cavelli P. H. Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1945, 60, 379.
- Cerottini J. C., Nordin A. A., Brunner K. T. Nature, 1970, 227, 5253, 72—73.
- Chanana A. D., Cronkite E. P., Joel D. D. Amer. J. Vet. Res., 1967, 28, 1591—1595.
- Chang L. M. J. biol. Chem., 1973, 248, 10 Jun., 3785—3795.
- Cecchetti M., Albertini A., Bonora G. et al. Calcitonin Parathormone and Insulin in Sera with Gastrinoma — Adv. Exper. Med., Biol., 1968, 106, 117—119.
- Chun Sik Park and Richard L. Malvin — Calcium in the control of renin release. Am. J. Physiol., 1978, 235, 22—25.
- Clark S. L. Amer. J. Anat., 1963, 112, 1.
- Clark S. L. In: Ciba Found. Symp., Thymus; Experimental and clinical studies/ /Ed. G. E. W. Wolstenholme and R. Porter Boston, Little, Brown and Co., 1966.
- Clark S. L. J. exper. Med., 1966, 128, 5, 927—958.
- Cody D. Th., Cade C. F. J. Allergy, 34, 1963, 520—525.
- Cole G. I., Morris L. Austr. J. exp. Biol. Med., 1971a, 48, 33—53.
- Cole G. I., Morris L. Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci., 1971b, 49, 55—93.
- Comaish J. S. Brit. J. Dermatol., 1965, 77, 92
- Comsa J. Ann. Endocrin., 1965, 26, 4, 476.
- Comsa J. Hormones (Basel), 1971, 2, 4, 226—255.
- Comsa J., Schweissfurth R. Nouvelles recherches sur l'action chimiotactique de l'hormone thymic sur les lymphocytes. — Pathol. Biol., 1972, 20, 15, 639—642.
- Comsa J. Nature, 1957b, 179, 782—873.
- Comsa J. Pfluegers Arch. Ges. Physiol. Menschen Tiere, 1959a, 269, 361—365.

- Comsa J.* Physiologie et physiopathologie du thymus. Paris. Doin, 1959b.
- Comsa J.* In: Thymic hormones/ Edit. T. D. Luckey. München, Berlin, Wien, Urban and Schwarzenberg, 1973a.
- Comsa J.* In: Thymic hormones/ Ed. T. D. Luckey. München, Berlin, Wien, Urban and Schwarzenberg, 1973b.
- Comsa J.* In: Thymic hormones/Ed. T. D. Luckey. München, Berlin, Wien, Urban and Schwarzenberg 1973, v. 59—96.
- Cone L. A., Bianco J. A., Pansky B., House E. L.* Bull. New York Acad Med., 42, 1966, 5, 403.
- Copenhaver W. M., Bunge R. P., Zunge M. B.* Bayleys textbook of histology. Baltimore, Williams and Wolkins Co., 1971.
- Crane M. G., Harris J. J., Johns J.* Amer. J. Med., 52, 1972, 457—466.
- Csaba B., Nilzen A.* In: Immunological aspects of allergy. — Vol. 1/Eds. F. Rajka, S. Korossy, Budapest. Akademiai Kiado, 1974.
- Csaba G.* Endocrinology, 1975, 65, 2, 198—204.
- Csaba G., Peter I., Kiss J.* Acta med. Acad. Sci. Hung., 1969, 26, 2, 129—186.
- Csaba G., Törö I., Acs Th., Horvath C., Mold K. J.* Endocrin., 1962, 23, 423—431.
- Csaba G., Törö I., Acs Th., Kiss F. I.* Acta morph. Acad. Sci. Hung., 1960, 9, 187—196.
- Csaba G., Törö I., Bernad I., Ficher J.* Acta biol. Acad. Sci. Hung., 1964, 14, 301—309.
- Csaba G., Törö Y., Bodoky M. Z.* mikr.-ant. Fosch., 1963, 70, 241—251.
- Csaba G., Törö I., Kapa E.* Acta morphol. Acad. Sci. Hung., 1960, 9, 2, 197—202.
- Csaba G., Törö I., Mold K.* Acta Anat., 1962, 48, 114—121.
- Dahl L. K., Knudsen K. B., Chanian E. V. J.* Exp. Med., 1975, 142, 3, 748—759.
- Dakor F., Dietrich F.* Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol., 1967, 32, 2, 131—148.
- Dalmaso A. P., Martinez C., Good R. A.* Proc. Soc. exp. Biol., 1962, 110, 205—208.
- Danon A., Biozzi G.* In: Allergy 74/Ed. M. A. Ganderton, A. W. Frankland. G. E. Pitman Medical Publishing Company, 1975.
- Dardenne M., Papiernic M., Bach I.* Immunology, 1974, 27, 2, 299—304.
- Daul C. B., Heath R. G., Garev R. E.* Neuropharmacol., 1975, 14, 75.
- Davies A. J., Leuchars E., Wallis V., Koller P. C.* Transplantation. 1966, 4, 438—451.
- Davies A. J., Leuchars E., Wallis V., Marchaut R., Elliott E. V.* Transplantation, 1967, 5, 222—231.
- Davies A. J., Carter R. J., Leuchars F., Vallis V.* Immunology, 1969, 17, 111.
- Defendi V., Metcalf D.* The thymus. Philadelphia, 1964a.
- Defendi V., Roosa R. A., Pokrowski H.* In: The thymus in immunology/Edits. R. A. Govel and H. G. Gabrielescu. New York, 1964b.
- Delade I.* Laval. Med., 1956, 21, 1365.
- Delanay J., Michel H., Bonsack M. et al.* Adrenal Corticoide Cause Gastrin Cell Hyperplasia. Gastroenter, 1979, 76, 5, 913—916.
- De Lange R. J. J.* Biol. Chem., 1973, 248, 10 May, 3248—3254.
- De Lange R. J. J.* Biol. Chem., 1973, 248, 10 May, 3261—3274.
- Dellman M. F., Jones M. T.* Endocrinol., 1975, 92, 1367—1375.
- De Luca R., Santaigelo G., Contadini V.* Minerva Pediatrica, 1966, 18, 492.
- De Moor P., Deck R.* Ann. Endocri., 1965, 26, 2, 204—207.
- De Moor P., Deck R.* Pflügers Arch. Ges. Physiol., 1966, 282, 79—77.
- Deschaux P.* Le thymus, organ endocrinien. J. Physiol. Paris, 1980, 357—371.
- Deschaux P., Binimbi-Massengo C. J., Fontanges R.* Canad. J. Physiol. Pharmacol., 1975, 53, 501—503.
- Deschaux P., Flores I. L., Fontanges R.* Arch. Intern. Physiol. Biochem., 1976, 82, 1, 115—121.
- Deschaux P., Portier A., Fontanges R.* Comtes Rend. Biol., 1972, 166, 88—92.
- Dessi-Fulgheri F., Lupo C., Valeri P.* Exper. Brain Res., 1973, 33, Suppl. 226.

- De Vries M. J., Van Pute L. M., Balner H., Van Bekkum D. V.* Rev. Franc. Etud. clin. biol., 1964, 9, 380—397.
- De Weck A. L.* In: Allergy'74/Eds. M. Ganderton, A. W. Frankland London, Pitman Med. Publ., 1975.
- De Winiwater H.* Arch. Biol., 44, 1933, 741—808.
- Dillon R. S.* Handbook of Endocrinology, Philadelphia, 5 Febiger 1973. 389, 433.
- Dimitrov T. G., Kemileva Z. S., Kiprova D. Y., Stoilova Y. G.* The Reninangiotensin sistem and adrenal hormonal production in thymectomized Rats. Comptes rendus de l'Academie bulgarie des sciences, 1980, 33, 3.
- Diniz C., Calvalho I.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, 104, 77.
- Dischler W., Rudali G.* Rev. Franc. Etud. clin. biol., 1961, 6, 1, 89.
- Domer F. R.* Animal Experiments in Pharmacological Analyse, Charles Thomas Publ., 1971.
- Donegan W., Spiro H.* Parathyroid and Gastric Secretion. — Gastroenterologia, 1960, 38, 750—762.
- Draskoci M., Jancovič B. D.* Nature, 1964, 202, 4930, 408—409.
- Dumonde D. C., Wolstencroft R. A., Panyai G. S., Matthew M., Morley J., Howson W. T.* Nature, 1969, 224, 5214, 38—43.
- Dumonde D. C.* In: Allergy'74/Ed. M. A. Ganderton and A. W. Frankland. G. E. Pitman Med. Publishing Company, 1975.
- Dumonde D. C., Yasani M. K., Sjögren H. K., Wolstencroft R. A.* Determination of lymphokine induced histamine release in vitro. — Proc. B. P. C. 12—14 sept. 1979, 124 p.
- Duplan J., Foschi G., Manson L.* Proc. Soc. exp. Biol./New York/, 110, 1962, 426.
- Edey A., Lewis G., Physiol. J. (London), 1963, 196, 568.*
- Ekweeme O. A., Forredt P. M.* Immunology, 1974, 26, 1, 115—123.
- Ernström U., Larsson B.* Exp. Med., 1964, 17, 4, 298.
- Ernström V.* Acta Pathol. microbiol. Scand., 1965, 63, Suppl. 178.
- Esteban Y. N.* Anat. Res., 1968, 162, 349.
- Evans R. W.* 1966 (цит. по Агееву Л. К., 1973).
- Fabris N., Pierpaoli W., Sorkin E.* In: Developmental aspects of formation and strictures/Ed. I. Sterlz, I. Rika. New York, London, Acad. Press, 1970, vol. 1.
- Fabris N., Pierpaoli W., Sorkin E.* Clin. exp. Immunol., 1971, 9, 2, 209—225.
- Fachet J. et al.* Some observations on the functional interrelationship between the thymus and adrenal cortex. — Acta Med. Hung., 1962, 18, 462.
- Fagraeus A.* Cellular aspects of immunity. — In: Ciba Foundation Symposium. The Thymus: experimental and clinical studies/Eds. G. E. Wolstenholme, R. Porter. Boston, Little, Brown and Co., 1966.
- Feldberg W.* In: Ciba Foundation Symposium on Histamin. London, Churchill, 1956.
- Feldman M., Wagner H., Basten A.* Austr. J. exp. Biol. Med. Sci., 1972, 50, Oct., 651—660.
- Field E. J., Caspary E. A.* Lancet, 1972, 2, 7781, 826—827.
- Fischer B., Fischer E. R., Lee S., Sakai A.* Transplantation, 1965, 3, 49—53.
- Fischer-Ferraro C., Nahmod V. E., Goldstein D. J.* J. exp. Med., 1971, 133, 2, 353.
- Flax M. H., Waksman B. H.* Immunol. J., 1962, 89, 496.
- Florentin I., Kiger N.* Rev. Europ. clin. Biol., 1972, 17, 597—600.
- Fray J. C. S.* Stimulation of renin perfused kidney by low calcium and high magnesium. — Am. J. Physiol., 1977, 377—382.
- Freis E. D.* In: Spontaneous hypertension. Its pathogenesis and complications/Ed. Koro Omamoto. Japan, 1972.
- Fromm D.* Drug induced Gastric Mucosal Injuri. — World J. Surg., 1981, 5, 2, 199—208.
- Fujisaki S.* Acta Med. Biol., 1966, 14, 3, 104—414.
- Gaburo D., Volpato S.* Min. Pediatr., 1966, 18, 9, 445.
- Gaddum J. H.* Free and conjugated histamine. — In: Ciba found Symp. on hystamine. London, J. and A. Churchill, 1956.
- Ganten D., Bousher R., Genest J.* Brain res., 1971, 33, 557.

- Ganten D., Shelling P., Hoffman E. W., Phipps I. M., Gante U.* Radioimmunoassay Renin-Angiotensin/Eds. D. K. Krause et al., Stuttgart Thieme, 1978, 144.
- Gardner D. L.* et al. *Brit. J. exp. Med.*, 1970, 51, 242.
- Gatti R. A., Stutman I., Good R. A.* *Ann. Rev. Physiol.*, 1970, 32, 529.
- Gell P. G. H., Coombs R. R. A.* *Clinical aspects of immunology.* Oxford, Blackwell Scientific Publ., 1968.
- Gerlah U., Hiby N.* In: *Methoden der enzymatischen Analyse*/Ed. H. U. Bergmejer. Berlin, Akademie Verlag, 1970.
- Gershon R. K., Wallis V., Davies A. J. S., Lauchars E.* *Nature.* 1968, 218, 5159, 380—381.
- Ginter E.* et al. *Cor et vasa*, 1970, 12, 4, 284—294.
- Goldstein A. L.* *Triangle*, 11, 1972, 7—14.
- Goldstein A. L., Asanuma V., Battisto I. R., Hardu M. A., Quint J., White A.* *J. Immunol.*, 1970, 104, 359.
- Goldstein A. L., Guha A., Howe M. L., White A. J.* *Immunol.*, 1971, 106, 773—780.
- Goldstein A. L., Guha A., Zatz M. M., Hardy M. A., White A.* *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1972, 69, 7, 1800—1803.
- Goldstein A. L., Thurman L. G., Cohen G. H., Rosio J. L.* In *Myasthenia gravis*/Ed. D. Grob. — *Ann. N. Y. Acad. Sci. N. Y.*, 1976, 274.
- Goldstein A. L., White A.* In: *Biochemical action of hormones N. Y. Vol. I*, Academic Press, 1970.
- Goldstein G.* *Lancet*, 1968, 2, 119—123.
- Goldstein G., Hoffmann W. W.* *J. Neur. Neurosurg. Psychiatr.*, 1968, 31, 453—459.
- Goldstein G., Hoffmann W. W.* *Clin. exp. Immunol.*, 1969, 4, 181—189.
- Goldstein G.* *Nature*, 1974, 247, 11.
- Goll G. H.* *Ann., N. V. Acad. Sci.*, 1970, 169, 1, 245—255.
- Good R. A., Cooper M., Peterson R., Kellum M., Sutherland B., Gabrielsen A. E.* *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, 135, Art. 1, 451—473.
- Good R. A., Dalmaso A. P., Martin J., Akcher D. K., Pierce I. O., Papermaster B. W.* *J. exp. Med.*, 116, 1962, 773—795.
- Good R. A., Gabrielsen A. E., Peterson D. A., Finstad J., Cooper M. D.* In: *Ciba Foundation symposium. The Thymus experimental and clinical studies*/Eds. G. E. W. Wolstenholme, R. Porter. Boston, Little, Brown and Co., 1966.
- Gray A.*, *Clinical Pathology*, Oxford, 1966.
- Gray J. R.* *Brit. med. J.*, 2, 1972, 31.
- Gray S.* *Endocrine Influences on the Gastrointestinal Tract.* — *Am. J. Dig. Dis.*, 1961, 6, 4, 355—371.
- Green J. P.* *Feder. Proc.*, 1967, 26, II Symposia, 211—218.
- Gregoire C.* 1958 цит. по Burnet F. M., 1971.
- Gregoire C., Duchateau G.* *Arch. biol. Liege*, 1956, 67, 269—296.
- Grob D.* *Myasthenia gravis in perspective (introduction).* — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1976, 274, 9—2.
- Grollman A.* In: *Spontaneous hypertension. Its pathogenesis and complications*/Ed. Kozo Okamoto, Japan, 1972.
- Grienewald D. A., Ruben L. N.* The effect of adult thymectomy up on helper function in *xenopus laevis*. — *Immunology*: 1979, 38, 1, 191—194.
- Gunnels J. C., McGuffin W. L., Robinson R. R., Grim C. E., Wells S., Silver D., Gleum J. F.* *Ann. Intern Med.* 1970, 73, 901—911.
- Hakanson R.* *Biochem. pharmacol.*, 12, 1963, 1289.
- Halpern B. N., Liacopoulos M., Spicak V. T., Neven N., Terramont F., Branellec H.* *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1964, 147, 3.
- Halpern B.* In: *Allergy'74*/Eds. M. A. Ganderton, A. W. Frankland. Plymouth, Pitman med. Publishing, 1975.
- Hammar J. A.* *Die normal-morfologische Thymusforschung im letzten Vierteljahrhundert. Analyse und Synthese nebst einigen Worten zu der Funktionsfrage.* Leipzig, Barth, 1936.
- Hammar J. A.* *Z. mikr.-anat. Forschung*, 1938, 44, 425—450.
- Haran-Ghera N., Kaplan H. S.* *Cancer Res.*, 1964, 24, 1926—1931.

- Harris J. E., Sinkovics J. G. The immunology of malignant disease. Saint Louis, Mosby Company, 1976.
- Hasama F., Tanaka T., Ooshima A., Haebara H., Amano S., Iamasaki I., Okamoto K. In: Spontaneous hypertension. Its pathogenesis and complications/Ed. Koro Okamoto. Japan, 1972.
- Haskill J. S., Byrt P., Marbook I. J. exp. Med., 1970, 131, 57—76.
- Hattory M., Brandon M. R. Thymus and the endocrine system; Ovarian Dysgenesis in Neonatally Thymectomized Rats. J. Endocr., 1979, 83, 101—111.
- Hay J. B. Delayed (cellular) Hypertensivity in Inflammation, Immunity and hypersensitivity/Ed. H. Z. Movat. Harper Row. Publ. Hagerstown, 1979, 272—318.
- Hayward A. K. In: Allergy'74/Ed. M. A. Ganderton and A. W. Frankland. Plymouth, Med. Publishing Co., 1975.
- Helfre M., Morells P., Dellac E., Walltte C., German D., Fontanges R. BAZE/C. Comp. Rend. Soc. biol., 1968, 162, 3, 693—698.
- Helyer B. J., Howie J. G. Lancet, 1963, 2, 7361, 1026—1029.
- Henry K. Lancet, 1966, 1, 7430, 183—185.
- Hess M. W. Experimental thymectomy. — Berlin. Springer, 1968.
- Hildemann W. H. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1961, 97, 139—152.
- Hilgard H. R. J. exp. Med., 1970, 132, 2, 317—328.
- Hilgard H. R., Sosin H., Martinez C., Good R. A. Nature, 1965, 207, 4993, 208—209.
- Hirch M. S., Murphy F. A., Hiculin H. P. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1967, 125, 980—983.
- Holecek V. et al. Endocrinology (Leipzig), 1954, 32, 1—2, 38—54
- Hoshino T. Exper. Cell Res., 1962, 27, 615—617.
- Hoshino T. Z. Zellforsch., 1963, 59, 513—529.
- Houssay R., Cardesa A. Rev. Soc. Argent. Biol., 1960, 36, 182—197.
- Howard J. C., Hunt S. V., Gowans J. L. J. exp. Med., 135, 1972, 200—215.
- Howie B., Heyler B. J. In: Ciba Foundation Symposium. The Thymus: experimental and clinical studies/Eds. G. E. W, Wolstenholme, R. Porter. Boston, Little, Brown and Co., 1966.
- Humphrey J. H., Parrot V. J. East. Immunology, 1964, 7, 419.
- Inderbitzin T. Intern. Arch. Allergy, 1955, 7, 140.
- Inderbitzin T. Intern. Arch. Allergy, 1956, 8, 150.
- Inderbitzin T. Intern. Arch. Allergy, 1961, 1—4, 85—99.
- Ishizaka T., Ishizaka K., Tomicka H. J. Immunol., 1972, 108, 513.
- Ito T., Hishino T. Ztschr. Zellforsch., 1962, 57, 5, 667—678.
- Ito T., Hoshino T. Arch. Histol. Jap., 1966, 27, 351—361.
- Ivanov N. FEBS. Varna, 1974, Sect. 33, Abstr, 932.
- Jankovic B. D. Wissenschaftl. Z. (Jena), 1968, 17, 1, 137—148.
- Jankovic B. D., Ysanevski M. Intern. Arch. Allergy, 1963, 23, 3—4, 188.
- Jankovic B. D., Walsman E. H., Arnason B. G. J. exp. Med., 1962, 116, 2, 159—175.
- Jaroslow B. H. Nature, 1967, 215, 5099, 408—409.
- Jelev V., Toschkov A., Obretenova K. Archiv. exp. Veterinarmed (Leipzig), 1973, 27, 1, 125—137.
- Johnson A., Moran H. J. Pharm. Exp. Ther., 1970, 175, 632.
- Johnson A. K., Cochrane C. G., Revan S. D. J. Immunol., 1979, 113, 103.
- Kaldem I. R. et al. Clin. exp. Immunol., 5, 1969, 319—340.
- Kalitsin D. S., Ivanov N. K., Pencheva T. K. Scripta Sci. Med. (Varna), 1972, 10, 1, 19—23.
- Kalner S. Circ. Res., 1969, 24, 383—387.
- Kap^a E., Olah I., Törö I. Acta Biol. Acad. Sci. Hung., 1968, 19, 2, 203—213.
- Kaplan M. N. J. Immunol., 1962, 450.
- Kay H. E., Plavfair J. H. L., Wolfendale M., Hopper P. K. Nature, 1962, 196, 238—240.
- Keele C., Eisen V. Adv. exp. Med. Biol., 1970, 471.
- Kem'leva Z. Arch. Union Med. Balk, 1971, 5—6, 599—602.
- Kem'leva Z., Baloutsov M. Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci., 1976, 29, 12, 1849—1851.

- Kemileva Z., Llieva T., Petkova M., Grigorova R.* The hypertensive states and thymus-superacenal cortex interrelation. — *Abhandl. A. W. DDR*, 1981, 1, 401—403.
- Kemileva Z., Kosarev I.* *Wissenschaft Ztschr. Univ. Jena, Math. Nat. R.*, 1972, 21, 831—833.
- Kemileva Z., Manolov S.* Influence de la thymectomie sur la secretion du STH. — *Ann. Endocrin (in press)*.
- Kemileva Z., Petkova I., Popova N.* *Arch. Union med. Balk.*, 14, 1976, 5, 733—734.
- Kemileva Z., Popov K., Georgiev K., Diakova A., Vasilev J.* Experimental investigations — *Higher Med. Inst., Varna, Ann. sci. Poppers*, 3, 1964, 1, 47—54.
- Kemileva Z., Shtereva M.* *Wissenschaftl. Ztschr. Univ. Jena*, 1968, 17, 1—155—156.
- Kemileva Z., Shtereva M.* *Scripta Sci. Med. (Varna)*, 1969, 8, 3, 27—30.
- Kemileva Z., Shtereva M., Demireva K.* *Scripta Sci. (Varna)*, 1968, 7, 1, 17—20.
- Kemileva Z., Usunova A.* *Wissenschaftl. Ztschr., Univers. Jena, DDR*, 1968a, 17, 157—158.
- Kemileva Z., Usunova A.* *Wissenschaftl. Ztschr. Univers. Jena, DDR*, 1968b, 17, 159—160.
- Kemileva Z., Usunova A.* *Wissenschaftl. Ztschr. Univers. Jena, DDR*, 1970, 19, 1—2, 88.
- Keole C., Eisen V.* *Adv. exp. Med. Biol.*, 1970, 8, 471.
- Kind L. S., Gadsen R. H.* *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1953, 84, 373.
- Kirk J. E.* *J. Gerontol.*, 1959, 14, 181—188.
- Kirk J. E.* *Clin. Chem.*, 1964a, 10, 2, 184.
- Kirk J. E.* *Clin. Chem.*, 1964b, 10, 4, 306.
- Kjell B., Kjell O., Rivnik S.* *Acta pharm. toxicol.*, 1966, 24, 179.
- Klein J. J., Goldstein A. L., White A.* *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1966, 135, 485—495.
- Klug H.* *Dtsch. Gesurdheitves.*, 1967, 22, 193.
- Knyszynski A.* *Burger. Blood*, 1971, 37, 231—239.
- Kojima A., Tanaka-Kojima I., Sakakura T. et al.* *Lab. Invest.*, 1976a, 34, 6, 550—557.
- Kojima A., Tanaka-Kojima T., Sakaku T. et al.* *Lab. Invest.*, 1976b, 34, 601—605.
- Koller P. C., Davies A. J. S., Leuchars E., Wallis V.* Mitotic activity of the chromosomally marked populations of cells in an immune response. — In: *German center of immune response. Proceedings of a symposium held at the Univers. of Bern, Switzerland, June 22—24, 1966/Ed. Gottier H. et al. Berlin etc., Springer*, 1967.
- Koller P. C., Davies A. J. S., Leuchars F., Wallis V.* In: *Radiation and the control of the immune response. Vienna, Internay. atomic energy agency*, 1968.
- Komuro K., Boyse E. A.* *Lancet*, 1973, 1, 7 aor., 740—743.
- Kosarov Y. K.* *Agressology*, 1971, 12, C, 63—67.
- Kramarsky E., Siegel K., Rich M. J.* *Cell. Biol.*, 1967, 35, 464—467.
- Kretschmer R. R., Perez-Tamayo R.* *Brit. J. exp. Path.*, 1964, 45, 1, 1—6.
- Krishnamara N., Limlonwongse L.* The Influence of Gastrin on Plasma Calcium, Bile and Gastric Calcium Secretions in the Rat. — *Poc. Soc. Exp. Bid. Med.*, 1978, 158, 40—44.
- Lagunoff D., Chit E. J.* *Cell. biology of Inflammation ed. Weissmann Elvesier, North Holland*, 1980, 217—265.
- Lambert E. H., Lindström J. M., Lennon V. A.* In: *Myasthenia gravis/Ed. E. Grob. — Ann. N. Y. Acad. Sci. Y.*, 1976, 300—318.
- Lanca E. M., Cooper S.* In: *Hormones in the immune response/Eds. G. E. W. Wolstenholme and J. Knight. London, Churchill*, 1970
- Laragh J. H.* *Laragh's Hypertension. Manual, New York med. books*, 1973.
- Laragh J. H.* The Renin-aldosterone axis and blood pressure and electrolyte homeostasis in *Textbook of Endocrinology/Ed. K. H. Williams. Philadelphia, W. B. Saunders Co.*, 1974, 948—962.

- Law L. W., Agnew H. D. *Proc. Soc. Biol. Med.*, 1968, 127, 3, 953—960.
- Leaf A., Liddle G. Summarize of the effects of hormones and water and electrolytes metabolism. Philadelphia. W. S. Williams. Saunders Co., 1974.
- Leitz H. *Beitr. Pathol. Anat. Allgem. Path.*, 1968, 136, 3, 245—260.
- Lennon V. A., Lindström J. M., Seybold M. E. In: *Myasthenia gravis*/Ed. D. Grob. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, N. Y., 1956, vol. 274, 283—299.
- Lepp A., Wagle S. R., Olinger L. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1964, 115, 2, 517.
- Leuchars E., Cross A. M., Davies A. J., Wallis V. J. *Nature*, 1964, 203, 1189—1190.
- Leuchars E., Cross A. M., Dukor P. *Transplantation*, 1965, 3, 28—3.
- Leuchars E., Davies A. J. C., Wallis V., Koller P. C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1956, 129, 274—292.
- Levey R. H., Trainin N., Law L. J. *Nat. Cancer Inst.*, 1970, 31, 199.
- Lewis G. *New Scientist*, 1962, 16, 34.
- Lima A. O., Vaz N. M., Barreto T., Janini J. B. *Intern. Arch. Allergy*. 1964, 25, 65.
- Lind P. E. *Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1970, 37, 3, 258—277.
- Libdell S. E., Vestling H. In: *Handbook of exper. Pharmacology*. Vol. XVIII. I. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, 1966.
- Lindström J. M., Lennon V. A., Seybold M. E., Whitingham S. In: *Myasthenia gravis*/Ed. D. Grob. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, N. Y., 1976, vol. 274, 254—274.
- Linhartova A. *Zbl. allg. Path. Anat.*, 1964, 105, 7—8, 340—349.
- Lintern-Moore S., Pantelouria M. *Mech. Ageing. Develop.*, 1975, 4, 5—6, 385—390.
- Loyda Z. In: *Metabolismus parientes vasorum*. Praha, 1961.
- Luckey T. D. *Perspective of Thymic Hormones*. In: *Thymus hormones*/Ed. T. D. Luckey, München, Berlin, Viena, Urban and Schwarzenberg, 1973, 275—314.
- Lujan M. A., Candiolo B. *Acta Physiol. Latino-Americana*, 1965, 15, 1, 33—37.
- Lykke A. W. J., Willoughby D. A., Kosche E. R., *Pathol. J. Bacteriology*, 1967, 94, 381—388.
- Mac Farland W., Heilman D. H. *Nature*, 1965, 205, 887—888.
- Mac Gillivray M. H., Jones V. E., Leskowitz S. *Feder. Proc.*, 1964, 23, 189.
- Mac Gillivray M. H., Mayhem B., Rose N. R. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1970, 133, 2, 688—692.
- Maickel R., Cox R., Saillant J., Miller F. *Intern. J. Neuropharmacol.* 1968, 7, 275.
- Malkiel S., Hargis B. J. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1952, 81, 689.
- Martin W. J., Miller J. F. A. P. *J. exp. Med.*, 1968, 4, 855—874.
- Masinski C. *Post. hig. i med. dosv.*, 1969, 23, 413.
- Medawar P. B. *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1969, 174, 155.
- Mely J. C., Dale S. L., Grekin R. J. et al. In: *Hypertension; Mechanisms and management*/Edits. Onesti G., K. Kim, J. Moyer. New York, London, Grune-Stratton, 1973.
- Melmon K., Wester M., Goldfinger S., Seegmiller J. *Arch. Rheum.*, 1967, 10, 13.
- Melmon R., Cox Saillant J., Miller F. *Intern. J. Neuropharmacol.*, 7, 1968, 275.
- Mendlowitz M. In: *Pathology animal*/Ed. J. Jochia. N. Y. Appleton-Century Crofts, 1974, 4, 245—255.
- Metcalf D. *Brit. J. Cancer*, 1956, 10, 442—457.
- Metcalf D. *Nature*, 1965a, 308, 87—88.
- Metcalf D. *Nature*, 1965b, 208, 1336.
- Metcalf D. In: *The thymus*, London, Churchill, 1966.
- Michael S. D. *The Role of the Endocrine Thymus in female Reproduction*, Arthritis, Rheumat., 1979, 22, 1241—1245.
- Milcu S. M., Holban R. *Ann. Endocrinologie*, 1962, 23, 5, 539—544.
- Milcu S. M., Potop I. *Rev. Roum. Biochim.*, 1966, 4, 183.
- Milcu S. M., Potop I. *Farmacodinamia substantelor hormonal asemanatoare din timus*. Bucuresti, 1970.
- Milcu S. M., Potop I. In: *Thymus hormones*/Ed. T. D. Luckey. München, Berlin, Urban and Schwarzenberg, 1973a.

- Milcu S. M., Potop I., Olinici N. et al.* Stud. Cercet. Endocrin., 1973, 24, 85—93.
- Miller J. F. A. B.* Brit. J. Cancer, 1960, 14, 93—98.
- Miller J. F.* Lancet, 1961, 2, 748—749.
- Miller J. F. A. P.* Nature, 1962a, 195, 1318—1319.
- Miller J. F. A. P.* Proc. Roy. Soc. Biol., 1962b, 156, 415—428.
- Miller J. A. P.* Ann. N. Y. Sci., 1952c, 99, 340.
- Miller J. F. A. P.* Lancet, 1963, 1, 43.
- Miller J. F. A. P.* Science, 1964, 144, 1544.
- Miller J. F. A. P.* Brit. Med. Bull., 1965a, 21, 2, 111—117.
- Miller J. F. A. P.* Nature, 1965b, 208, 1332—1334.
- Miller J. F. A. P.* Nature, 1965c, 208, 5017, 1337—1338.
- Miller J. F. A. P.* Excerpta medica, 1965d, 18, Section, v. 5, 385.
- Miller J. F. A. P.* Ann. N. Y. Acad. Sci., 1965e, 124, 95.
- Miller J. F. A. P.* In: Ciba foundation symposium. The Thymus; experimental and clinical studies./Eds. G. E. Wolstenholme, R. Porter. Boston, Little, Brown Co., 1966.
- Miller H. J. F. A. P.* Vox Sang (Basel), 1971, 20, 6, 481—491.
- Miller J. F. A. P. D. Osoba.* Physiol. Rev., 1967, 47, 437—520.
- Mirouze J.* Le poilmon et le coeur, 1967, 23, 8—10.
- Mitcheli G.* Immunology, 1972, 22, 231—245.
- Mitchell G., Grumet H., Mc Devitt O. J.* exp. Med., 1972, 135, 126—135.
- Mitchell G. F., Miller J. F. A. P.* Proc. nat. Acad. Sci. USA, 1968, 59, 296.
- Mizutani A.* In: Thymus hormones/Ed. T. D. Luckey. München etc., Urban and Schwarzenberg, 1973.
- Moor O., de Deck P.* Pflüg. Arch. Ges. Physiol., 1966, 289, 69—74.
- Morrison D. C., Cochrane C. G. J.* Exp. Med., 1974, 140, 797.
- Mosier D. E.* Science, 1967, 158, 1573.
- Mosier D. E., Fitch F. W., Rowley D. A., Davies A. J. S.* Nature, 1970, 225, 276—277.
- Moss J. N., Bailer M., Martin G. J.* Science, 1950, 112, 16.
- Mota I.* Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 453.
- Mota I. J.* Physiol. (London), 1959, 147, 425.
- Mota I. I. Ishii.* Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 82.
- Mota I.* Nature, 1961, 191, 572.
- Mota I. I. Vugman.* Nature, 1956, 177, 427.
- Moval H. Z.* The acut inflammatory reaction in Inflammation Immunity and Hypersensitivity/Ed. H. Z. Movat, Harper a. Publ. Hagerstown, 1979a, 1—162.
- Movat H. Z.* Kinins and kinin system as inflammatory mediators in Chemical messengers of the inflammatory process/Ed. J. C. Honck, Elsevier. North-Holland Biomed. Press., 1979b, 47—112.
- Munck A., Jong D. A., Mosher K. M. et al.* In: Hormones in development/Eds. M. Hambourgh and E. I. W. Barrington. N. Y., Appleton Century Crofts, 1971.
- Munro A., Hunter P.* Nature, 1970, 225, 227.
- Nishimura K., Shimoda R.* Jap. J. exp. Med., 1975, 45, 3, 241—244.
- Nichizuka J., Sakakura T.* Science, 1969, 166, 3905, 763—765.
- Noble R. J.* Lipid Res., 1968, 9, 693—700.
- Ogier R., Bastide P., Dasigue G.* Path. Biol., 1966, 14, 83—107.
- Okamoto K., Jamori I., Ooshima A., Park C., Haebara H., Matsumoto M., Tanaka T., Okuda T., Hasama F., Kvogoku M.* In: Spontaneous hypertension. — Its pathogenesis and Complication/Ed. Koro Oramoto. Japan, 1972.
- Olsen F.* Acta Path. Microbiol. Scand., 1970, 68, 143.
- Olsen F.* Acta Path. Microbiol. Scand. sect A. suppl., 1971, 79, 220.
- Olsen F.* Acta Path. Microbiol. Scand. sect. A., 1972, 80, 253.
- Onitri A. O., Jover E.* Clin. Chem. Acta, 1980, 108, 25.
- Ortega L. G., Dek B. K.* Feder. Proc., 1964, 23, 546.
- Osgood E. E.* Blood, 1954, 9, 1141—1154.
- Osler A., Lichtenstein M., Levy D.* Adv. Immunol., 1968, 183.
- Osoba D. J.* exp. Med., 1965, 122, 633.

- Osoba D.* *Canad. Med. Ass. J.*, 1966, 94, 488.
- Osoba D.* *J. exp. Med.*, 1970, 132, 368—363.
- Osoba D., Miller J. F. A. P.* *Nature*, 1963, 199, 653—654.
- Osoba D., Miller J. F. A. P.* *J. exp. Med.*, 1964, 19, 177—194.
- Ottensen J.* *Acta physiol. Scand.*, 1954, 32, 74.
- Packard C. J., Shephers J. et al.* *Clin. chem.*, 1979, 21.
- Pandian M. R., Gupta P. D., Talwar G. T.* *Acta Endocrin.*, 1975, 8, 4, 781—790.
- Pansky B., House L., Cone L.* *Diabetes*, 1965, 14, 325.
- Papiernik M., Nabarra B., Bach J. F.* *Clin. exp. Immunol.*, 1975, 19, 2, 261—287.
- Parhon C. I., Cahane M.* *Bull. Soc. Endocrin.*, 1939, 5, 36—37.
- Park B. H., Good R. A.* *Principles of immunology*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1974.
- Parker D., Katz S. I., Turk J. L.* In: *Allergy'74/Eds. M. A. Ganredton, A. W. Frankland*. Plymouth, Pitman Med. Publ., 1975.
- Parkes J. D., Mc Kinna J. A.* *Nature*, 1967, 214, 1116—1117.
- Parrot D. M.* *Transplant. Bul.*, 1962, 29, 102.
- Parrot D. M., de Sousa J.* *East. J. exp. Med.*, 123, 1966, 191—203.
- Parrot D. M. V., East J.* *Nature*, 1962, 347—348.
- Parrot J. L., Laborde C.* In: *Ciba Foundation Symposium on histamine*. London, Churchill, 1956.
- Parrot J. L., Laborde C. J.* *Physiol. (London)*, 1959, 51, 546.
- Parrot J., West G. J.* *Physiol. (London)*, 1957, 136, 27.
- Paton W. D. T.* In: *Ciba Foundation Symposium on histamine*. London, Churchill, 1956.
- Paton W. D.* In: *Progress allergy*. Basel etc. Karger, 1958.
- Preason C., Wood F. J.* *J. exp. Med.*, 1964, 120, 547.
- Pepys J.* In: *Clinical immunology. Allergy in paediatric medicine/Ed. J. Brostoff*. 9 Blackwell Scientific Publ., 1973, 1, 1—19.
- Pepys J.* In: *Allergy'74/Eds. M. A. Ganderton and A. W. Frankland* Plymouth, Pitman Med. Publ., 1975, 188—209.
- Percy M. E., Barmal R.* *Immunoglobulin, Biosynthesis and Antibody Formation, in Inflammation Immunity and Hypersensitivity*. Ed. H. Mont. Haupe a. Row Publ. New York, 1979, 197—269.
- Petkova I., Popova N., Kemileva Z.* *Agressology*, 1973, 14, 6, 323—326.
- Pierpaoli W., Basedowsky H. O.* *Clin. exp. Immunol.*, 1975, 20, 323—338.
- Pierpaoli W., Bianchi E., Sorkin E.* *Clin. exp. Immunol.*, 1971, 9, 889—901.
- Pierpaoli W., Koop H. G., Bianchi E.* *Clin. exp. Immunol.*, 1976, 24, 3, 501—506.
- Pierpaoli W., Sorkin E.* *Brit. J. exp. Path.*, 1967a, 48, 627—631.
- Pierpaoli W., Sorkin E.* *Nature*, 1967, 215, 834—837.
- Pierpaoli W., Sorkin E.* *J. Immunology*, 1968, 101, 1038.
- Pierpaoli W., Sorkin E.* *Brit. J. exp. Path.*, 1968, 49, 288.
- Pierpaolo W., Sorkin E.* Fourth international conference on lymphatic tissue and germinative centers in immune reactions. Dubrovnik, Yugoslavia, 1972, 26—30.VI.
- Pierpaoli W., Sorkin E.* *Experientia*, 1972b, 29, 7, 851—852.
- Pierpaoli W., Sorkin E.* *Experientia*, 1972b, 29, 1385—1387.
- Pissarev S., Milanov S., Marinov Ch., Jerev S.* *Arch. d'Union Med. Balk.*, 1965, 3, 1—2, 273—277.
- Popova N., Kemileva Z., Balutsov N., Jarakov A.* 4-th Symposium Pathophysiologi des fetalen und neonataleb Organisms. Jena, DDR, 29/29.VIII, 1975.
- Popova N., Petkova I., Kemileva Z.* 9th FEBS Meeting Budapest, 1974, 25—30 August.
- Pora A., Abraham A. A., Toma V. J.* *Physiol.*, 1963, 55, 2, 320.
- Pora E., Toma V. V., Madar I. J.* *Physiol.*, 1962, 54, 401.
- Porter E. L.* *Amer. J. Dis. Child.*, 76, 1948, 435—437.
- Potop I.* *Stud. Cercet. Endocrin.*, 14, 1963, 694—702.
- Potop I., Boeru V., Mreana G.* *Biochem. J.*, 1966, 101, 454—459.
- Potop I., Boeru V., Panatin G., Juvina E.* *Stud. Cercet. Endocrin.*, 1972, 23, 439—447.

- Potop I., Milcu S. M.* In: *Thymus hormones*/Ed. T. D. Luckey. München, Berlin, Urban and Schwarzenberg, 1973.
- Querido A., Kassenar A., Zaneayer L.* *Acta endocrin.*, KBL, 1953, 12, 335.
- Raab W. P.* *Nature*, 1965, 206, 4893, 518.
- Reif A. E., Allen J. M. V.* *Nature*, 1963, 200, 1332.
- Reif A. E., Allen J. M. V.* *J. exp. Med.*, 1964, 120, 413.
- Reis J. L.* *Biochem. J.*, 1950, 4, 21—22.
- Reisch I., Mólmanu H., Pagnucco R., Alfes H.* *Anat. Anz.*, 1968, 121, 511—515.
- Richer G., Lemonde P., Borduas A. G.* *Rev. Canad. Biol.*, 1965, 24, 1, 45—51.
- Riley J. F.* In: *Ciba Foundation Symposium on hystamine*. London, Churchill, 1956.
- Riley J. F.* *Ann. New York Acad. Sci.*, 1966, 22, 322.
- Rilley J., West G. J.* *Physiol. (London)*, 1953, 120, 528.
- Riley J. F., West G. B.* *Arch. Derm.*, 1956, 74, 471.
- Riley J. F., West G. B.* In: *Handbook of exper. Pharmacology*. Vol. XVIII/I, Berlin, Heidelberg etc., Springer Verlag, 1966.
- Rochae Silva M.* In: *Handbook of exper. Pjarmacology*. Vol. XVIII/I, Berlin, Heidelberg etc., Springer Verlag, 1966, 238—281, 431.
- Roe J. H., Kuether C. A. J.* *Biol. Chem.*, 1943, 147, 3.
- Rojo-Ortega F M., Yeghiayan E. J.* *Genest. Clin. Sci. mol. Med.*, 1973, 45, 141—144.
- Rose N. R., Milgrom F. C. J. van Oss.* *Scope and Background of Immunity*, in: *Principles of Immunology*. Ed. Rose V. R., F. Milgrom, C. J. Macmillan Publ., 1979, 3—13.
- Rptschild A. M.* In: *Handbook of exper. Pharmacology*. Vol. XVIII/I. Berlin, Heidelberg etc., Springer Verlag, 1966.
- Russe P., Crowle A. J.* *Immunol.*, 1965, 94, 1, 74—83.
- Rygaard J.* *Thymus self. Immunology of the mouse mutant nude*. London, N. Y. etc., John Wiley and Sons, 1973.
- Sakakura T., Nishizaka Y.* *Thymuc control Mechanism in Thymectomized Mice by Replacement with Thymic and others Lymphoid Tissues*. *Endocrinology*, 1972, 90, 431—437.
- Sander L., Enochs R., Jonson L.* *Effects of ACTH and the Adrenals on Serum and Antral Gastrin Levels in the Rat*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1978, 158, 609—613.
- Sanders D. B., Schleifer L. S., Eldeflawi M. E., Norcross N. L., Cobb E. E.* In: *Myasthenia gravis*/Ed. D. Grob. *Ann. N. Y. Acad. Sci. N. Y.*, 1976, vol. 274, 319—336.
- Sanel F. T.* *Ztschr. Zellforschung.*, 1967, 83, 8—29.
- Sanyal R. K., West G. B.* *Intern. Arch. Allergy appl. Immunol.*, 26, 1965, 362.
- Schayer R. W.* *Amer. J. Physiol.*, 1956, 187, 63.
- Schayer R. W.* *Feder. Proc.*, 1959, 18, 1, 1258.
- Schayer R. W.* *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1963, 103, 164.
- Schayer R.* In: *Handbook of exper. Pharmacology*, Vol. XVII/I. Berlin, Heidelberg etc., Springer Verlag, 1966.
- Scherser A. L., Azar H. A., Naujobs G., Williams J.* *Excerpta medica*, 17, 1964, Sect. V, 5, 394.
- Schild H. O.* In: *Ciba Foundation Symposium on histamine*, London, Churchill, 1956.
- Schulof R. S., Goldstein A. I.* *Thimosin and the endocrine thymus*. *Adv. intern. Med.*, 1977, 22, 121—143.
- Schulof R. S., Low T. L., Thurman G. B., Goldstein A. L.* *Thymosins and other Hormones of the Thymus* *Glan. Progr. Clin. Biol. Ros.*, 1981, vol. 58.
- Segaloff A.* In: *Methods in hormone research*. Vol. II. N. Y. Acad. Press, 1962.
- Seidel K., Felsch G., Losseckert H.* *München med. Wschr.*, 107, 1965, 2384.
- Seino S., Matsukura S., Karahathi H., Ikeda M. et al.* *Effect of Glucocorticoids on Gastrin Secretion on Man*. *Gut*, 1978, 19, 10—13.
- Selye H. J.* *Amer. Med. Ass.*, 1944, 124, 4.
- Selye H.* *Einführung in die Lehre von Adaptationssyndrom*, Stuttgart. 1953.

- Seybold M. E., Lambert E. H., Lennon V. A., Lindström J. M. In: Myasthenia gravis/Ed. D. Grob. — Ann. N. Y. Acad. Sci. N. Y., 1976, vol. 274.
- Sherman J. D., Ander M. M., Dameshik W. Blood, 1963, 23, 3, 252—271.
- Shtereva M., Kemileva Z., Mittcheva K. Scripta sci. Med. (Varna), 1966, 5, 2, 3—7.
- Simpson I. G., Gray E. S., Beck I. et al. Clin. exp. Immunol., 1975, 19, 2, 261—265.
- Simpson J. A., Behan P. O., Dich H. M. In: Myasthenia gravis/Ed. D. Grob. — Ann. N. Y. Acad. Sci. N. Y., 1976, vol. 274, 382—389.
- Small M., Trainin N. Nature, 1967, 217, 377.
- Scothill I. F. In: Clinical Immunology. Allergy in paediatric medicine/Ed. J. Brostoff. Oxford, 1973.
- Sorkin E. Proceeding of the international union of physiological sciences. Vol. XII. Paris, 1977.
- Sorkin E., Pierpaoli W., Fabris N., Bianchi E. IN: Growth and growth hormones. Amsterdam, 1972.
- Stern P. In: Handbook of exper. Pharmacology. Vol. XVIII/I. Berlin, Heidelberg etc., Springer Verlag, 1966.
- Stoklaska E., Winbersberger E. Wiener klin. Wschr., 1963, 75, 1, 16—17.
- Strom T., Levis I., Dohrmann G. J. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1968, 129, 1, 261—264.
- Steward J. C. Anal. Biochem., 1980, 104, 10.
- Suzuki Y., Taguchi O., Kojima A., Matsuyama M., Nishizuka Y. Fine Structure of giant hypertrophic gastritis developed in thymectomized mice. Lab. Investig., 1981, 45/3, 205—217.
- Svend T. Acta pharm. toxicol., 1961, 22, 369.
- Svendsen U. G. Acta path. microbiol. Scand., Sect., 1975, 83, 199—205.
- Svendsen U. G. Acta path. microbiol. Scand., Sect. A, 1976, 84, 235—243.
- Svendsen U. G. The Imporyance of the Thymus for Hypertension and Hypertensive Vascular Disease in Rats and Mice. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica — secA, Suppl. 267, 1968.
- Szent-Georgyi A., Hegyeli A., McLaughlin J. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1962, 48, 1439—1442.
- Szent-Georgyi A., Hegyeli A., McLaughlin J. Science, 140, 1963, 1391—1392.
- Takashi I. I., Hoshino T. T. Studies of the Influences of Pregnancy and Lactation on the thymus in the Mouse. Z. Zellforsch., 1962, 57, 5, 667—678.
- Taussig M. I. Demonstration of Suppressor cells in a population of «educated» T cells. Nature (London), 1974, 248, No 5445, 236—238.
- Taylor R. B. Nature, 1965, 208, 1334—1335.
- Taylor R. B. Rev. Transplant., 1969, 1, 114—149.
- Taylor R. B., Wortis H. H. Nature, 1968, 220, 5170, 927—928.
- Telford J. M., West G. B. Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 532.
- Telford J. W., West G. B. J. Pharmacol., 1961, 13, 75.
- Telford J. M., West G. B. Brit. J. Pharmacol., 1961a, 196, 36.
- Tesseraux H. Physiologie und Pathologie des Thymus. Leipzig, München, 1953.
- Tilney N. L., Beattie E. J., Economou S. G. J. Surg. Res., 1965, 5, 23.
- Todorova M., Kemileva Z. The Role of Starvation on Gastric Secretion in Changed Thymic Activity. VIII International Cngr. of AMIEV, June, 1981.
- Tomasi T. B., Yurchak A. M. J. Immunol., 108, 1972, 1132—1135.
- Törö I. Folia Biol., 1971, 7, 145—149.
- Törö I. Meth. Achievm. exp. Path., 1967, 3, 306—339.
- Törö I., Bacsy E., Ökrös I., Vadasz G., Rappay G. Acta med. Sci. Hung., 1968, 25, 3—4, 355—366.
- Törö I., Csaba G. Anat. Anz., 106/1107, 1960, Erg. Heft, 349—357.
- Törö I., Olach P., Röllich P., Viragh Sz. Anat. Res., 1969, 165, 3, 329—341.
- Törö I., Palyi I., Csapo I., Gazso L. Acta morphol. Acad. Sci. Hung., 1964, 3, 51—73.
- Trach B., Code C., Wangesten O. Amer. J. Physiol., 1944, 141, 78.
- Trainin N., Law L. W., Levey R. H. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1965, 118, 79—85.

- Trainin N., Small M.* In: Contemporary topica immunology. Vol. 2. Thymus dependency/Eds. A. J. S. Davies and K. L. Carter. N. Y., Plenum Press, 1973.
- Trainin N., Small M., Globerson A. J.* Exp. Med., 130, 1969, 765—775.
- Trainin N., Small M., Zipori D., Umiel T., Kook A. I., Rotter V.* In the biological Activity of Thymic Hormones/Ed. D. W. Van Bekkum, Kooyker Sci. Pub. Roherdam, 1970, 117.
- Trench C. A. H., Watson J. W., Walker F. C., Gardner B. S., Green C. A.* Immunology, 1966, 10, 187—191.
- Trethewie E.* Austr. J. exp. Biol. Med. Sci., 1938, 16, 225.
- Turk J. T., Katz S. I.* In: Clinical Immunology. Allergy in paediatric medicine/ /Ed. J. Brostoff. Oxford, 1973.
- Turner R. A.* Screening Methods in Pharmacology, New York, London, 1965.
- Tyan M. L., Heraenberg L. A., Gibbs P. R. J.* Immunol., 1969, 103, 6, 1283—1287.
- Tzekov Tz., Usunova A.* Scripta sci. med. (Varna), 1971, 9, 1, 79.
- Utermohlen V., Winfield J. B., Kulisek E., Zabriskie J. B.* In: The Role of immunological factors in infectious allergic and autoimmune processes/Eds. R. E. Beers, E. Bassett. N. Y., Raven Press, 1976.
- Uvnäs B. J.* Pharmad. Pharmacol., 1966, 18, 495.
- Uvnäs B.* Feder. Proc., 1967, 26, 1, 219—221.
- Uvnäs B.* In: Allergy'74. Proceedings of the IX. Eur. Congress of Allergology and clinical immunology. London, 9—13 Sept., 1974, London. Plymouth, Pitman. med. Publ., 1975.
- Uvnäs B. I.* Thon. Exp. Cell. Res., 1961, 23, 45.
- Van Bekkum D. W.* Perspectives of Immunological reconstitution. In: Allergy and clinical immunology. Proc. IX. Int. Congress of Allergology. Buenos Aires., 24—30. Oct. 1976/Eds. E. Mathov etc. Amsterdam—Oxford, 1977, 58—65.
- Van Oss C. Y.* Phagocytosis—in Principles of Immunology/Ed. Rose N. R., F. Milgrom. C. Y. Van Oss. Macmillan Publ.. 1979, 155—166.
- Vane J. K.* In: Allergy'74 Proceedings of the IX. Eur. Congress of Allergology and clinical immunology, London, 9—13. Sept., 1974, London, Plymouth, Pitman med. Publ., 1975.
- Vecsei P., Lommer D., Wolff H. P.* The intermediate role of 18-hydroxycorticosteroids in aldosterone biosynthesis. Experientia (Basel), 1968, 24, 1199—1201.
- Vetters J. M., Macadam R. F.* J. clin. Path., 1973, 26, 3, 194—197.
- Vugman I.* In: Handbook of exper. Pharmacology, Vol. XVIII/I. Berlin, Heidelberg etc., Springer Verlag, 1966.
- Vugman I., Rocha M., Silva* In: Handbook of exper. Pharmacology, Vol., XVIII/I. Berlin, Heidelberg etc., Springer Verlag, 1966.
- Waksman B., Arnason B., Janković B.* J. exp. Med., 1962, 116, 187—206.
- Waksman B., Pearson C., Sharp J. J.* Immunology, 1960, 85, 403.
- Waksman B., Wennerstein B.* Intern. Arch. Allergy, 1963, 23, 129.
- Waldmann H., Monro A.* Immunology, 1974, 27, 53.
- Wara D. W., Goldstein A. L., Doyle N. E. et al.* N. Engl. J. Med., 1975, 292, 2, 70—74.
- Watkins B. E., Davis J. O., Lohmeier T. E., Treeman R. H.* Intrarenal site of ution calcium on renin secretion in dogs. Circulation Res., 1976, 39, 847—853.
- Waton H. G.* Brit. J. Pharmacology, 1956, 11, 119.
- Waton H. G. J.* Physiol. (London), 1963, 165, 174.
- Webster D. R., Geubile G.* Monreal Cand. med. Ass. J., 1963. 88, 2, 914.
- Weiser R. S., Myrik G. N., Pearsall N. N.* Fundamentals of immunology. Philadelphia, Lea and Febriger, 1969.
- Wels T.* Anat. Rec., 145, 1964, 413.
- Wekerle H., Ketelsen U.* Thymic nurse cells-la-bearing epithelium involved in T-lymphocyte differentiation. Nature, 1980. 283, 402—404.
- Welikow K.* 7 Meeting of the Federation of European Biochemical societies, Varna, 20—25 Sept., 1971.

- Werlow E., Lorenze W. *Biochem. Pharmacol.*, 15, 1966, 8, 1059.
- West G. B. In: Ciba Foundation Symposium on histamine. London, Churchill, 1956.
- West G. B. *J. Pharmac. Pharmacol.*, 1969, 2, 513.
- Whigham W. K. *Clin. Chem.*, 1976, 22, 369.
- White A., Goldstein A. L. In: Immunogenicity/Ed. F. Borek. Amsterdam, North Holland, 1972.
- Wigzell H. *Ann. Immunol. Inst. Pasteur*, 1973, 124 C, 1, 7—15.
- Willoughby D. A., Boughton B. *Immunology (London)*, 1963, 6, 5, 484—498.
- Wilson R., Sjudik K., Bealmar M. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1964, 117, 9, 237.
- Winfield J. B., Winchester R. J., Wernet P., Kunkel H. G. In: The Role of immunological factors in infectious allergic and autoimmune processes/Eds. R. F. Beers, E. Basseff. N. Y., Raven Press, 1976.
- Wolman N., Pilkington R. E. *J. Path. Bact.*, 1965, 90, 2, 459—463.
- Wong F. M., Taub R. N., Sherman J. D., Dameshek W. *Blood*, 1966, 28, 40—53.
- Woody I. N. et al. Proc 7th Leucocyte culture Conference/Ed. F. Dafuiller. Canada, 1972.
- Yasuaki N., Teruyo S., Yukiko T. et al. In: Development and maturation ovary and function. Amsterdam, 1973.
- Zeljaskov D. K. In: Experimental investigation. — An. Sci. Papers Varna, Higher Med. Inst., 1964, 3, 1, 55—62.
- Zemlenyi T. J. *J. Atherosclerosis Res.*, 1952, 2, 1—2, 2—24.
- Zemlenyi T. J. *Atherosclerosis*, 1967, 7, 6, 725—728.
- Zemlenyi T., Hladovec J., Mrhova O. J. *Atherosclerosis*, 1965, 5, 540.
- Zemlenyi T., Mrhova O., Loyda Z. J. *Atherosclerosis*, 1963, 3, 50.
- Zweifach B. In: Hypotensive peptides/Eds. E. Erdos, N. Bach, F. Sicuferi. Berlin, Heidelberg, New York, 1966.

З. Кемлева

ВИЛОЧКОВАЯ ЖЕЛЕЗА

(пер. с болг.)

Зав. редакцией *В. С. Залевский*
Редактор издательства *Т. В. Овчинникова*
Художественный редактор *О. С. Шанецкий*
Переплет художника *Г. Л. Чижевского*
Технический редактор *А. М. Миронова*
Корректор *Л. В. Петрова*

ИБ № 3585

Сдано в набор 21.10.83. Подписано к печати 27.01.84. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Бумага кн.-журн. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 16,00. Усл. кр.-отт. 16,00. Уч.-изд. л. 17,86. Тираж 15 000 экз. Заказ 1631. Цена 1 р. 60 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина». 103062, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская ул., д. 1.

К сведению читателей!

Из плана выпуска литературы
издательства «Медицина»
на 1985 год:

КЕНДЫШ И. Н.

Регуляция углеводного обмена

— М.: Медицина, 1985, 16 л., 1 р. 50 к.

В настоящее время становится все более очевидным, что глюкоза — основной энергетический субстрат организма — не только вовлекается в пластические и окислительно-восстановительные процессы, но и служит агентом, принимающим участие в регуляции метаболизма. Кроме того, обмен глюкозы является предметом негормональной регуляции; прежде всего со стороны жирных кислот.

В монографии подробно рассматриваются количественные и качественные аспекты метаболизма глюкозы на молекулярном, клеточном, органном и организменном уровне, а также транспортные механизмы и особенности обмена глюкозы в различных тканях организма. С современных позиций дана характеристика ключевых ферментов гликолиза и гликогенеза и их взаимодействия с субстратами углеводного и неуглеводного обмена, особенно с жирными кислотами, избыточное окисление которых приводит к перестройке активности ферментов и снижению утилизации глюкозы. Приведены материалы о других негормональных факторах, регулирующих транспорт и метаболизм глюкозы.

Для эндокринологов, патологов, биохимиков: