УДК 612.6.02

# ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЛІМФОЇДНИХ ОРГАНІВ БАЙБАКІВ ПРИ ГОМОТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЛЕГЕНЬ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ІМУНОДЕПРЕСАНТІВ

**О. М. Кучер, І. М. Редько**

*Кафедра патологічної анатомії Київського медичного інституту; відділ гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

Гомотрансплантація органів та тканин є однією з найбільш важливих проблем медицини. Дотепер зібрано досить багато фактичного матеріалу, який свідчить про можливість депресії імуногенезу багатьма методами. Новим, цікавим методом є застосування АЛС та АЛС у комбінації з ФГА. Значним етапом було одержання І. І. Мечниковим (1899) антилімфоцитарної сироватки, яка, за даними його учня Кантакузена, стимулювала гемопоез, що згодом було підтверджено рядом авторів.

Застосування АЛС почалось зовсім недавно, спочатку на експериментальних тваринах [14, 19, 20], а згодом і на людях [4, 18].

В літературі останніх років є вже багато відомостей про функції пересаджених органів та методи стабілізації цих функцій, про зниження реакцій відторгнення [1—3, 6, 8—10, 13, 17].

Механізм дії АЛС на клітинні елементи лімфоїдних органів досі залишається недостатньо вивченим [7, 11, 15].

Ми провели патоморфологічні та гістохімічні дослідження селезінки, лімфатичних і регіонарних вузлів, а також вузлів з різних ділянок тіла байбака після гомотрансплантації лівої легені із застосуванням (II група) і без застосування (I група) імунодепресантів. АЛС (0,3 *мл/кг*) підшкірно вводили у комбінації з ФГА (50 *мкг/кг*).

Після трансплантації лівої легені нами було досліджено 20 байбаків: через 3 *год*, через 6 *год*, через 3 доби, через 6 діб, через 11 діб, через 1,5 місяці, через 2 місяці, через 2,5—3 місяці.

Контролем (I група) служили байбаки з пересадженою легенею без застосування імунодепресантів. Дослідження провадились майже в той самий час, що і в I групі — через 3—4 *год*, через 5 *год*, через 2 доби, через 5 діб, через 12 діб, через 8 діб, через 35 діб.

Мікропрепарати лімфоїдних органів готували із застосуванням спеціальних гістохімічних методів (за Мак-Манусом, Гале, Хочкісом, Крамером та Віндрумом, Дельгеном, Браше), якими виявляли кислі, нейтральні мукополісахариди, нуклеїнові кислоти.

Для визначення лужної фосфатази використовували метод Гоморі, кислої фосфатази — метод Такамачу. Аденозин-3-фосфатазу ідентифікували за методом Вахштейна і Мейзеля [12, 16]. Препарати фарбували звичайними гістологічними методами

## Результати досліджень

При гістологічному дослідженні лімфоїдних органів байбаків, що прожили від 3 до 6 *год* після трансплантації легень з попереднім введенням АЛС і ФГА та без нього, привернуло увагу повнокрів'я лімфатичних вузлів, селезінки, розширення синусів, міжклітинних щілин,

підвищення проникності стінок дрібних і крупних кровоносних судин, розпушення, набряк тканин, гемосидероз (рис. 1). У стінках кровоносних судин, у волокнистих сполучнотканинних структурах нагромаджується велика кількість кислих та нейтральних мукополісахаридів. Через 5—6 *год* лімфоїдні клітини периферичних відділів фолікулів, ретикулярні клітини, ендотелій синусів починають посилено розмножуватись. Кількість розмножуваних клітин у ці строки майже однакова, як при застосуванні імунодепресантів, так і без них. Цитоплазма проліферуючих клітин стає інтенсивно піронінофільною. Ферментативна активність фосфатаз (лужної, кислої та АТФази) в ці строки виявляється високо напруженою.

Рис. 1. Повнокрів'я, розширення синусів, розпушення білої і червоної пульпи, гемосидероз селезінки через 4 *год* після трансплантації легені.
Гематоксилін-еозин. Ок. 10, об. 10. Гамаль.

Через три доби після трансплантації легені з введенням імунодепресантів морфологічна картина в лімфоїдних органах значно відрізняється від тих випадків, де трансплантація проведена без імунодепресії. Повнокрів'я, розпушення, нагромадження кислих та нейтральних мукополісахаридів посилюються і нагадують картину, спостережувану в I і II групі досліджень. Ферментативна ж активність фосфатаз, особливо лужної та АТФази значно знижуються при застосуванні імунодепресантів. Це зниження носить нерівномірний характер, чергуються місця високої напруженості з місцями зниженої активності і навіть повної відсутності активності цих фосфатаз, що свідчить про зниження і припинення окисних процесів в окремих місцях органів. Коливання активності фосфатаз спостерігаються і без застосування імунодепресантів, але вони менш значні, а місця повної відсутності ферментативної активності не відзначаються.

Через три доби застосування імунодепресантів дає себе взнаки значним зниженням проліферативних явищ з боку всього клітинного складу лімфатичних вузлів і селезінки. Проліферація лімфоїдних елементів спостерігається, головним чином, по периферії лімфоїдних фо-

лікулів. Без застосування імунодепресантів, наприклад, у червоній пульпі селезінки відбувається майже дифузна проліферація так званих імунокомпетентних клітин (рис. 2). Багато клітин уже мають яскраву і слабо піронінофільну цитоплазму, інші являють собою округлі недиференційовані сполучнотканинні клітини. В процес проліферації, крім лімфоїдних елементів, активно включаються ретикулярні, ендотеліальні клітини, вони продукують такі ж округлі малодиференційовані, частково піронінофільні клітини. Із застосуванням же АЛС і ФГА утворення так званих імунокомпетентних клітин робиться скоріше гніздним, ніж дифузним. Кількість молодих, недиференційованих клітин з піронінофільною цитоплазмою в цих «гніздах» теж невелика.

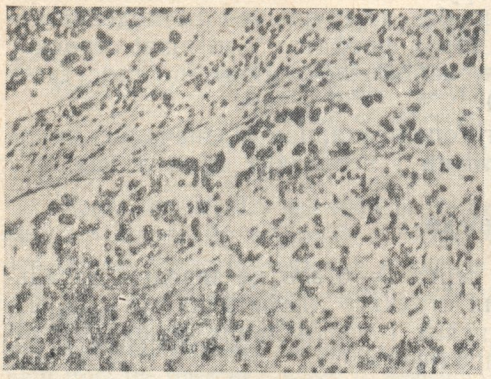

Рис. 2. Майже дифузна проліферація імунокомпетентних клітин у селезінці. Дві доби після трансплантації. Браше. Ок. 10, об. 20. Гамаль.

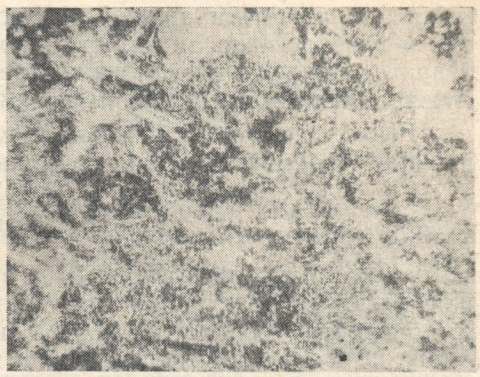

Рис. 3. Нерівномірна активність лужної фосфатази в селезінці через 1,5 місяця після трансплантації легені із застосуванням АЛС і ФГА. Ок. 10, об. 10. Гамаль.

Через п'ять-шість діб після трансплантації в лімфоїдних органах тварин обох груп все ще відзначається значна розпушеність сполучнотканинних структур і позитивні реакції на кислі та нейтральні мукополісахариди, але кількість їх у такі строки в обох групах дослідження дещо знижується. Водночас нагромаджується значна кількість гомогенних, безструктурних мас білків, які заповнюють тканинні щілини і обволікають сполучнотканинні волокна. Кількість імунокомпетентних клітин на такому фоні білкової дистрофії у тварин в обох групах загалом стає меншою, і крім того — їх стає у два-три рази менше при застосуванні АЛС та ФГА.

Клітинний склад тут теж більш «молодий», тобто клітини помітно відстають у диференціюванні, цитоплазма багатьох таких клітин лише слабо піронінофільна, процес плазматизації клітин тут значно гальмується, тоді як у контрольній групі на п'ятий день плазматизація клітинного складу досить інтенсивна. В деяких лімфатичних вузлах, розташованих на периферії, зовсім не трапляються плазматичні клітини. Піронінофільність цитоплазми недиференційованих клітин у цих вузлах слабка і нерівномірна.

Через десять днів ще помітнішою стає приглушеність клітинної проліферації в лімфоїдних органах тварин I групи в порівнянні з контрольною (через 12 і 14 днів після трансплантації). Тут під впливом імунодепресантів, крім загальної малої кількості імунокомпетентних клітин, привертає увагу лізис цілих груп клітин з утворенням невеликих ділянок некрозу. Водночас відбувається гомогенізація волокнистих

сполучнотканинних структур, вони зливаються в однорідні поля, в яких уже важко визначаються невеликі кількості кислих і нейтральних мукополісахаридів. Ці реакції спостерігаються тільки навколо окремих імунокомпетентних клітин і невеликих груп з них. Дистрофічні зміни міжклітинних структур лімфоїдних органів відзначалися також і при трансплантації легені без застосування імунодепресантів. Механізм цих дистрофій нами буде викладений окремо.

Через півтора місяця в лімфоїдних органах досліджуваних тварин обох груп превалюють явища гіалінозу над усіма іншими патологічними процесами. Проліферація імунокомпетентних клітин значно знижується (особливо в більш пізніші часи — 2,5—3 місяці), але все ж зовсім не затухає ні в I, ні в II групі. Кількість імунокомпетентних клітин залишається значно більшою без застосування імунодепресантів. Ферментативна активність всіх трьох фосфатаз у ці пізні строки у тварин обох груп різко знижується, найбільшою мірою це стосується лужної фосфатази і АТФази (рис. 3).

Реакції на кислі і нейтральні мукополісахариди відзначались лише навколо окремих проліферуючих клітин і невеликих груп з них.

## Висновки

1. Застосування АЛС і ФГА в перші 3—6 *год* не заважає загальним реакціям розпушення тканинних структур лімфоїдних органів, нагромадженню великої кількості кислих і нейтральних мукополісахаридів, початку посиленої клітинної проліферації.

2. Пригнічення розмноження імунокомпетентних клітин під впливом АЛС і ФГА, починається з третьої доби після трансплантації, а через 6 — 10 — 45 — 60 днів весь час наростає.

3. Дуже рано, вже через 6 *год* застосування АЛС і ФГА знижує активність фосфатаз, особливо лужної і АТФази.

4. Введення АЛС і ФГА не запобігає неодмінному розвиткові з часом білкової дистрофії в лімфоїдних органах після трансплантації легені.

5. Представлена в значній мірі білкова (переважно гіалінова) дистрофія лімфоїдних органів є однією з важливих умов загибелі частини імунокомпетентних клітин, не враховуючи інших механізмів дії імунодепресантів.

### *Література*

1. Вишневский А. А., Колесников И. С., Портной В. Ф.— Воен. мед. журн., 1968, 12, 8.
2. Говалло В. И., Голодненкова В. М., Руденко Т. Г.— В кн.: Трансплантация органов и тканей, М., 1966, 398.
3. Кипервассер Е. М.— Влияние лимфатич. антисыворотки на клеточный состав лимфатич. органов. Автореф. дисс., М., 1965.
4. Петровский Б. В.— Клин. мед., 1970, 8, 13.
5. Сиротинин Н. Н.— Эволюция иммунитета. Руков. по микробиол., клинике и эпидем. инфекц. болезней, М., «Медицина», 1964, III, 274.
6. Федоров Н. А., Кипервассер Е. М.— Патол. физиол., 1966, 5, 57.
7. Хунданов Л. Л., Портной В. Ф., Кипервассер Е. М., Шаталова И. Н.— Экспер. хирургия и анест., 1969, 2, 41.
8. Barnard M.— Afric. med. J., 1967, 48, 1260.
9. Humphrey J., Frank M.— Immunology, 1967, 13, 87.
10. Jeajeebhoy H.— Immunology, 1965, 9, 417.
11. Levey R., Medawar P.— Proc. nat. Acad. Sci., 1966, 56, 1130.
12. Lillie R.— Gistopathol. technic and pract. hystochem. N. Y., 1954.
13. Martin N., Miller J.— Lancet, 1967, 11, 1285.
14. Monaco A., Abbott W., Oterson H.— Science, 1966, 153, 1264.
15. Monaco A., Wood M.— J. Immunology, 1966, 96, 229.

16. Pearse E.— Gistochem. theoret. a. applied, London, 1960.
17. Soltys H., Jerome I.— J. Lab. clin. med., 1970, 75, 6, 967.
18. Traeger J., Fries D., Perrin J.— Chirurgia, 1968, 17, 577.
19. Waksman B., Arboujs S., Arnason B.— J. exp. med., 1961, 114, 997.
20. Woodruff M., Anderson N.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, 120, 119.

Надійшла до редакції
2.IV 1971 р.

## PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF LYMPHOID ORGANS OF MARMOT AT HOMOTRANSPLANTATION OF LUNGS WITH APPLICATION OF IMMUNODEPRESSANTS

**O. M. Kucher, I. M. Redko**

*Department of Pathological Anatomy, Medical Institute, Kiev;*
*Department of Hypoxic States, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

Application of ALS and PHA in the first three-six hours after lung transplantation does not prevent the beginning of tissue responses in form of accumulation of acidic and neutral mucopolysaccharides, beginning of intensified cellular proliferation. Inhibiting effect of the mentioned immunodepressants in the first hours after transplantation manifested only in a considerable decrease of phosphatase activity (especially alkaline and ATPase). Decrease in proliferative responses became especially noticeable, beginning from the third day, which is probably connected not only with direct lytic influence of immunodepressants but to some extent with those dystrophic phenomena which were obligatorily observed in all groups of investigations, with tendency to be widen in course of time at transplantation both with and without using ALS and PHA.