

тимуса, и селезенки биологическая активность препарата не проявляется. Ранее нами было установлено, что под влиянием ЛСВ ускоряется миграция *T*-клеток, находящихся в *S*-фазе митотического цикла, на периферию [4]. Поскольку при удалении тимуса количество меченых клеток в селезенке снижается, можно думать, что, по крайней мере, часть тимоцитов заселяют селезенку. Вместе с тем ЛСВ активирует пролиферативные процессы в этом органе, хотя и в меньшей степени, и в отсутствие тимуса. Это является свидетельством того, что в селезенке имеются *T*-клетки, чувствительные к ЛСВ. Эти клетки, по-видимому, относятся к посттимическим предшественникам *T*-лимфоцитов, так как зрелые *T*-клетки (по данным изучения лимфоузлов у тимспленэктомизированных мышей) не отвечают пролиферацией на введение ЛСВ. Последнее обстоятельство также предполагает, что увеличение количества меченых клеток в паракортикальных участках лимфоузлов у нормальных и тимэктомизированных мышей является результатом миграции стимулированных ЛСВ *T*-лимфоцитов из селезенки. Сами же лимфоузлы не содержат чувствительных к препарату *T*-лимфоцитов.

Список литературы

1. Безвершенко І. А., Бойко М. Г., Лукашова Р. Г., Малижнев В. О. Фізикохімічні властивості лімфоцитотропного чинника тимуса.—Укр. біохім. журн., 1974, 46, № 3, с. 358—363.
2. Богомолов К. С., Дебердеев М. Ю., Сиротинская А. А., Уварова В. М. Фотоматериалы для микроавторадиографии типа МР и МК.—Тр. Всесоюз. кинофотоинститута, 1957, вып. 11/21, с. 87—93.
3. Епифанова О. И., Терских В. В. Метод радиоавтографии в изучении клеточных циклов.—М.: Наука, 1969.—119 с.
4. Малыжнев В. А. Авторадиографическое изучение лимфоцитотропной активности низкомолекулярного гуморального фактора тимуса — ЛСВ.—Физиол. журн., 1982, 28, № 4, с. 422—428.

Киев. ин-т эндокринологии и обмена веществ

Поступила 15.09.83

УДК 612.017:576.8.097.32—092.9:616.9—022

Н. И. Нетребя, В. Д. Отт, С. И. Павлович, Л. И. Добровичная

РЕАКЦИЯ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНОВ СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ НА ВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

Составной частью физиологических механизмов, функционирующих в норме и патологии, являются иммунологические реакции, которые носят защитный характер, направленный на освобождение организма от чужеродных антигенов, образующихся в нем под воздействием биологических факторов — вирусов, бактерий. На состояние иммунологической реактивности организма при вирусной инфекции, особенно у детей раннего возраста, могут оказывать влияние хронические воспалительные и аллергические бронхо-легочные процессы, которые возникают на фоне повышенной сенсibilизации организма, в том числе прививочными вакцинами [1, 2, 3]. Выяснение патофизиологических механизмов, участвующих в реализации такой патологии в клинических условиях затруднено.

Мы изучали особенности формирования противовирусного иммунитета в эксперименте в сенсibilизированном организме.

Методика. Исследования проведены на 50 сирийских хомяках массой 150—180 г (сирийские хомяки избраны как лучшая модель для воспроизведения гриппозной инфекции в эксперименте).

Для сенсибилизации использована вакцина АКДС (серии 45 и 165), стоящая одной из первых в календаре прививок у детей. Вакцину вводили подкожно по 0,5 мл трехкратно с интервалом 7 дней. Инфицирование вирусом гриппа А₁ осуществляли интраназально на 10 день после последнего введения АКДС под легким эфирным наркозом по 0,05 мл материала, содержащего 4 lg ЭИД₅₀ вируса.

Контролем служили животные: интактные, получавшие только вакцину АКДС, а также зараженные вирусом гриппа А₁. Зараженных и контрольных животных забивали на 3, 7, 14 и 21 сут после инфицирования. Исследовали легкие, соскоб с трахеи, селезенку, лимфатические узлы, тимус.

Антиген вируса гриппа выявляли с помощью прямого метода Кунса в отпечатках легкого, трахеи, селезенки, лимфатических узлов, после фиксации их в спирт-пикриновой смеси. Для окрашивания использовали гриппозный флюоресцирующий глобулин производства Каунасского предприятия бакпрепаратов. Препараты изучали с помощью люминесцентного микроскопа МЛ-2а, интенсивность специфического свечения оценивали по четырехбальной шкале (+ + + +).

Морфологически изучали кусочки трахеи, легких, тимуса, селезенки и регионарных лимфоузлов, фиксированных 10 % нейтральным формалином. Гистологические препараты готовили по общепринятой методике при заливке в парафин и окраске гематоксилин-эозином, метиленовым синим и по методу ван Гизона для выявления соединительных структур.

С сыворотками животного каждого срока исследования ставили реакцию торможения гемагглютинации по общепринятой методике с использованием 4 АЕ вируса и 0,1 % суспензии эритроцитов кур для определения титра антител к вирусу гриппа.

С тканью легкого инфицированного животного осуществляли РСК, для определения в ней титра гриппозного антигена с использованием гриппозной диагностической сыворотки соответствующего типа.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного эксперимента отмечено, что развитие гриппозной инфекции у хомяков на фоне сенсибилизации их вакциной АКДС изменялось. Методом иммунофлюоресценции установлено, что максимальное накопление гриппозного антигена в клетках эпителия верхних дыхательных путей и других исследуемых органах, при предварительном введении АКДС, определялось со смещением пика на 7—14 сут, в отличие от контрольной группы животных, инфицированных только вирусом гриппа, у которых иммунологические, вирусологические показатели и морфологические проявления инфекции были максимальными на 4—5 сут. Отмечалось и более длительное выявление гриппозного антигена в отпечатках исследуемых органов.

Исследования в динамике показали, что интенсивность специфического свечения в отпечатках органов была различной в зависимости от исследуемого органа и дня инфицирования. На 3 сут у сенсибилизированных животных клетки, содержащие вирусный антиген, обнаруживались в эпителии верхних дыхательных путей, отпечатках легкого, тимуса, лимфатическом узле с интенсивностью свечения (+ +). Больше содержание вирусного антигена отмечалось в селезенке (+ + +). При морфологическом исследовании в этот же срок наблюдения в эпителии трахеи и крупных бронхов обнаруживались дистрофические изменения с очаговой десквамацией эпителиальной выстилки в отдельных участках и значительным отеком слизистой оболочки бронхов. В легких изменения выражались образованием ателектазов и нарушением капиллярных мембран в межальвеолярных перегородках, утолщенных и инфильтрированных круглоядерными клеточными элементами. Альвеолы были заполнены на ограниченных участках серозной жидкостью, эритроцитами и единичными альвеолоцитами. В тимусе разделение на дольки, корковый и мозговой слой сохранялось. Отмечалась гиперплазия эпителиоретикулоцитов мозгового слоя и

значительная инфильтрация его полиморфноядерными лейкоцитами. При гистологическом изучении препаратов селезенки на фоне резкого полнокровия красной пульпы отмечались участки делимфатизации, появления значительного количества полиморфноядерных лейкоцитов, а также отдельных макрофагов, плазмочитов и бластных клеток. В регионарных лимфоузлах в центрах фолликулов встречались бластные клетки, в периферических участках лимфоузлов отмечался выраженный отек ткани и значительный клеточный распад со скоплением умеренного количества полиморфноядерных лейкоцитов.

При дальнейшем наблюдении на 7 сут после инфицирования животных клетки, содержащие вирусный антиген, обнаруживались в эпителии верхних дыхательных путей, легком ($++$). Вирусный антиген локализовался в перинуклеарной зоне ядра, цитоплазме клеток цилиндрического эпителия. В отпечатках тимуса, лимфоузла, селезенки интенсивность специфического свечения как крупногранулярного, так и мелкодисперсного достигала ($+++$). Помимо указанных морфологических изменений в легком обнаруживались ограниченные участки клеточного распада, а также встречались гигантские одноядерные гиперхромные клетки. В селезенке и лимфатических узлах наблюдались гиперпластические и альтеративные изменения, отмечалось расширение синусов лимфоузлов, содержащих десквамированные гипертрофированные клетки их выстилки, серозную жидкость и единичные эритроциты.

В отдельных участках обнаруживался рексис ретикулоцитов в центрах фолликулов, а также лимфоцитов, окружающих центры. Наряду с этим четко выявлялись иммуноморфологические изменения: пролиферация эпителиоретикулоцитов и плазматизация органов.

В тимусе отмечались гиперпластические изменения, тромбоз отдельных сосудов, мелкоочаговые кровоизлияния и другие расстройства кровообращения.

Во всех исследуемых органах сосуды были расширены, с резко утолщенной набухшей стенкой, содержащей дегенеративно измененные эндотелиоциты.

На 14 сут наблюдалось дальнейшее развитие патологического процесса в бронхах и легочной ткани. При гистологическом изучении тимуса определялось уменьшение долек, обеднение коры тимоцитами, стирание границ между слоями и увеличение числа телец вилочковой железы, их дистрофические изменения и появление плазмочитов. В селезенке количество спленоцитов было увеличено. Бластные клетки по-прежнему регистрировались в центрах фолликулов, лимфоузлов и селезенке.

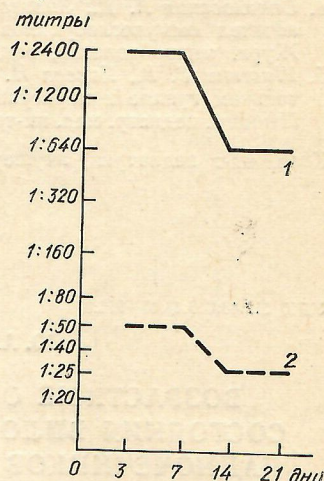
В эти сроки исследования мы отмечали тенденцию к уменьшению обнаружения вирусного антигена в клетках эпителия верхних дыхательных путей, легком ($+$), тимусе ($++$), однако в селезенке и лимфоузлах он выявлялся с интенсивностью свечения ($+++$).

В дальнейшем на 21 день наблюдения после заражения вирусом гриппа, кроме описанных уже морфологических изменений, в легких встречались участки очаговой десквамативной пневмонии с геморрагическим компонентом. Вируссpezifический антиген не обнаруживался ни в легком, ни в трахее животного. В иммунокомпетентных органах специфическое свечение вирусного антигена отмечалось в тимоцитах ($+$), в единичных спленоцитах ($+$), отпечатке лимфоузла ($+$). По сравнению с предыдущими днями обследования на 21 день во всех изученных морфологически органах были более выражены процессы пролиферации и развитие специфического патологического процесса, характерного для гриппозной инфекции. Обращали на себя внимание изменения в селезенке и лимфоузлах, которые были выражены в большей степени, чем в тимусе, и состояли в делимфатизации, появлении бластных форм клеток в центрах размножения, незначительном клеточном распаде и некотором усилении инфильтрации ткани круглоядерными клеточными элементами.

В контрольной группе животных, которым была введена только вакцина АКДС, отмечались изменения в иммунокомпетентных органах в виде гиперпластических процессов, появления бластных форм клеток и плазмочитов, что укладывалось в иммуноморфологическую картину, обусловленную сенсibilизирующим действием вакцины. Однако они были менее выражены по сравнению с выявленными при наложении гриппа. Свечения вирусного антигена в исследуемых органах не наблюдалось.

Изучение динамики гуморального иммунитета, формирующегося при заражении животных вирусом гриппа, на фоне сенсibilизации их вакциной АКДС, выявило высокий уровень гемагглютинирующих (ГА) антител уже на третий день инфицирования (1:2400).

К седьмому дню их титр сохранялся на таком же уровне, а затем напряженность иммунитета изменялась; к 14 дню инфицирования титр антител к вирусу гриппа составлял 1:640 и сохранялся на таком



Динамика накопления вирусного антигена и антител. Уровень ГА антител к вирусу гриппа A_1 в сыворотке крови сенсibilизированных животных (1). Уровень накопления гриппозного антигена в ткани легкого (2). По горизонтали — дни обследования животных, по вертикали — титры ГА антител, титр антигена в ткани легкого.

уровне до 21 дня наблюдения (см. рисунок). Эта динамика накопления антител согласуется с остротой процесса и накоплением вирусного антигена в клетках, обнаруженного методом иммунофлюоресценции.

Изучение накопления гриппозного антигена в ткани легкого инфицированных животных (посредством РСК с соответствующей диагностической сывороткой) показало корреляцию его с уровнем гемагглютинирующих антител в сыворотке крови (см. рисунок). Так к третьему, седьмому дню инфицирования гриппозный антиген был выражен в титре 1:50, а к 14, 21 дню он составлял 1:25.

Полученные данные о наличии и динамике гуморального иммунитета к вирусу гриппа у сенсibilизированных животных свидетельствуют о проявлении реакции иммунокомпетентных органов на дополнительно введенный антиген, так как, по данным литературы [4], вакцина АКДС также вызывает продукцию антител в организме.

Выводы. Накопление вирусного антигена в органах и тканях экспериментальных животных на фоне сенсibilизации их вакциной АКДС определялось со смещением пика на 7—14 сут и более длительным выявлением его в исследуемых органах.

Сенсibilизация животных вакциной АКДС отягощает последующее течение гриппозной инфекции, способствует прогрессированию патологического процесса в легких, вызывает длительные расстройства кровообращения и выраженные нарушения в иммунокомпетентных органах.

Вирус гриппа индуцирует в сенсibilизированном организме продукцию противовирусных антител, представляя иммунный ответ как условно обозначенный, по угасающему типу.

Динамика накопления противовирусных антител в крови коррелирует с динамикой накопления вирусного антигена в ткани легкого животного.