

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ У ИНБРЕДНЫХ МЫШЕЙ, НАХОДИВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ОПЫТА ПРИ НЕДОСТАТКЕ И ИЗБЫТКЕ КРЕМНИЯ

MORPHOLOGICAL CHANGES OF INTERNAL ORGANS IN EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS OF INBRED MICE HAVING BEEN UNDER CHRONIC EXPERIMENT CONDITION WITH DEFICIENCY AND EXCESS OF SILICON

Г.Э. Куюкинова, М.М. Авербах, З.Д. Акугинова
G.E. Kuyukinova, M.M. Averbakh, Z.D. Akuginova

Медицинский факультет, Чувашский государственный университет, Московский проспект, 45, Чебоксары 428015 Россия.

Medical Faculty, Chuvash State University, Moskovsky Avenue, 45, Cheboksary 428015 Russia.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кремний, экспериментальный туберкулез, легкие, тимус, лимфатические узлы, гранулема, лимфоцит, моноцит.

KEY WORDS: silicon, experimental tuberculosis, lungs, thymus, lymph node, granuloma, lymphocyte, monocyte.

РЕЗЮМЕ: В условиях хронического опыта при экспериментальном туберкулезе на фоне недостатка кремния специфическое воспаление протекало более выражено: в легких гранулемы сливались между собой, имелись паранекротические участки и микрокровоизлияния; в лимфоузлах наблюдали значительное опустошение коркового слоя с обнажением ретикулярных стромальных элементов. На фоне избытка кремния специфические изменения менее выражены. Перевод животных, испытывавших дефицит кремния на рацион с его избытком, и проведение химиотерапии приводит к практическому отсутствию патологических изменений в легких; восстановлению объема и плотности клеток коркового вещества тимуса; гиперплазии фолликулов селезенки.

ABSTRACT: Under chronic experiment condition in experimental tuberculosis with silicon deficiency specific inflammation had more marked process: in the lungs granulomae were confluent together, there were paraneocrotic sites and microhaemorrhages; in lymphonodi considerable devastation of cortical layer with baring of reticular stroma elements was observed. With silicon excess specific changes were less marked. Transferring animals having experienced silicon deficiency to the ration with its excess and carrying on chemotherapy

resulted in practical absence of pathological changes in the lungs; volume and compactness restoration of cells of cortical substance of the thymus; hyperplasia of spleen folliculi.

Введение

На основе биогеохимического районирования территории Чувашской Республики (Сусликов, Семенов, 1981) в исследованиях З.Д. Акугиновой, В.Л. Сусликова, В.В. Смыслова в двух биогеохимических субрегионах прослежены особенности формирования иммунитета у коренных жителей, распространения туберкулеза среди населения и сельскохозяйственных животных; патогенеза; течения; осложнений; причин смерти от туберкулеза (Акугинова и др., 1986; Акугинова, 1990). Для осуществления контроля по выявлению и значению главного фактора проведено экспериментальное изучение недостатка и избытка кремния на особенности экспериментального туберкулеза в условиях хронического эксперимента (Акугинова и др., 1995).

Целью настоящего исследования было изучение морфологических изменений во внутренних органах при экспериментальном туберкулезе у инбредных животных, находившихся в условиях недостат-

ка и избытка кремния в кормах и питьевой воде в течение 6–8 поколений.

Материалы, методы и объем исследования

Эксперименты проведены на 72 мышях линии СВА обоего пола, массой 18–20 г. На размножение были поставлены 2 группы животных. Первая — содержалась на кормах и питьевой воде из Прикубниноцивильского кремнийдефицитного субрегиона (село Янтиково) — группа Я, вторая — из Присурского кренийизбыточного субрегиона (село Алгаши) — группа А. Третья группа животных Я + Si являлись потомками группы Я, получавших одновременно с заражением туберкулезом рацион из Присурского субрегиона. При проведении химиотерапии группы соответственно получали названия: А + х/т, Я + х/т, Я + х/т + Si. Внутримышечно вводили изониазид из расчета 10 мг/кг, стрептомицин — 25 мг/кг в сутки. Забой животных осуществляли путем дислокации шейных позвонков. После стандартного приготовления парафиновых блоков и проводки готовили гистологические препараты, которые окрашивали гематоксилин-эозином и оценивали характер специфического туберкулезного процесса и особенности иммуноморфологических реакций в легких, тимусе, лимфатических узлах, селезенке и печени.

Результаты и их обсуждение

У мышей группы А через один месяц после заражения в ткани легких выявлены туберкулезные изменения в виде гранулем, состоящих, в основном, из альвеолярных макрофагов, моноцитов и незначительного количества лимфоцитов и нейтрофилов. Гранулемы располагались диффузно и занимали значительную часть легочной паренхимы. Вне зон гранулематозного поражения отмечены инфильтра-

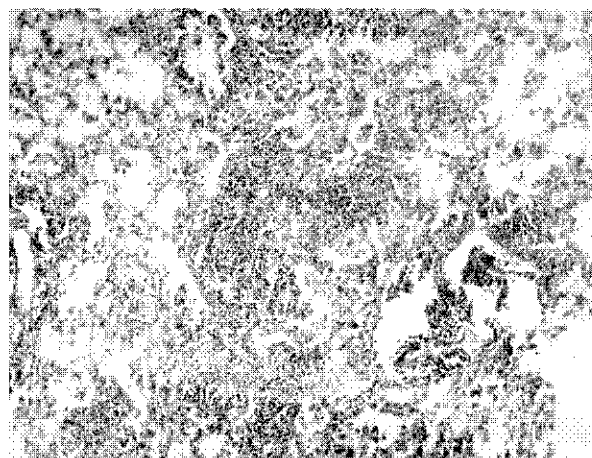


Рис. 1. Легкие мышей группы А через 1 месяц после заражения. Увеличение $\times 120$.

Fig. 1. Lungs of mice in group A in a month after infection. $\times 120$.



Рис. 2. Тимус мышей группы А через 1 месяц после заражения. Увеличение $\times 120$.

Fig. 2. Thymus of mice in group A in a month after infection. $\times 120$.

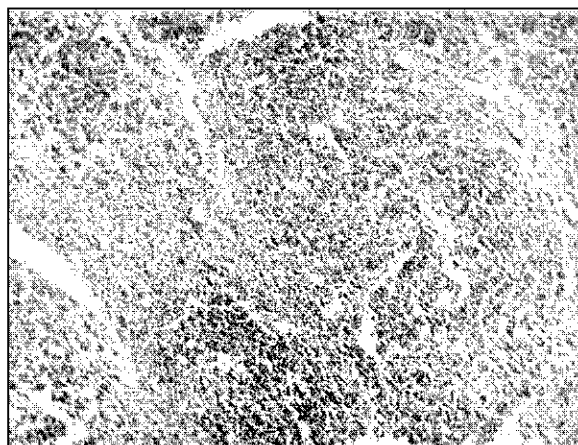


Рис. 3. Селезенка мышей группы А через 1 месяц после заражения. Увеличение $\times 120$.

Fig. 3. Spleen of mice in group A in a month after infection. $\times 120$.

ция мононуклеарами межальвеолярных перегородок, выраженное полнокровие сосудов и капилляров, явления десквамативного бронхита (рис. 1).

В ткани печени наблюдали выраженные дистрофические изменения гепатоцитов, расширение межбалочных пространств за счет отека и инфильтрации мононуклеарами с незначительным количеством эритроцитов.

В лимфоидных органах выявлены выраженные признаки гипоплазии ткани. Так, в тимусе обнаружены значительное опустошение коркового и мозгового вещества с увеличением плотности клеток в мозговом по сравнению с корковым веществом, что носит условное название инверсии слоев тимуса (рис. 2).

В селезенке наблюдали значительное уменьшение лимфоидных элементов, прежде всего в тимусзависимых зонах. Зафиксировано выраженное разряжение плотности клеток в фолликулах (тимусне-

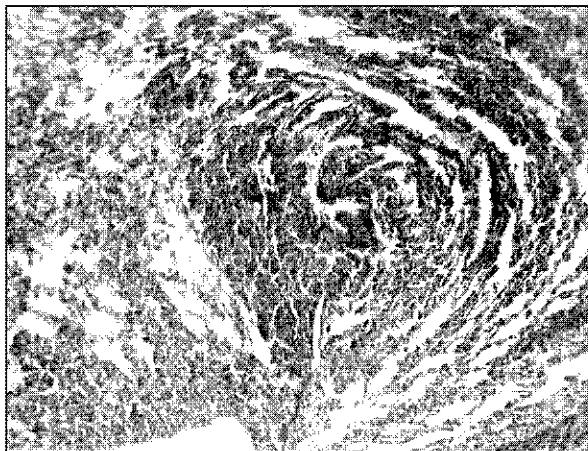


Рис. 4. Легкие мышей группы Я через 1 месяц после заражения. Увеличение $\times 96$.

Fig. 4. Lungs of mice in group Y in a month after infection. $\times 96$.

зависимых зонах) с обнажением ретикулярной стромы (рис. 3). В красной пульпе селезенки выявлено полнокровие и небольшое количество мегакариоцитарных элементов.

В лимфатических узлах выявлено значительное уменьшение лимфоцитов в тимусзависимых (паракортикальных) и тимуснезависимых (фолликулы и мозговое вещество) зонах органа.

У мышей группы Я через один месяц после заражения *M. tuberculosis* H₃₇RV проявления туберкулезного воспаления выражены более значительно. В паренхиме легких выявляются гранулемы различного размера, местами сливающиеся между собой и состоящие из альвеолярных макрофагов, моноцитов и незначительного количества лимфоцитов и нейтрофилов (рис. 4). В отдельных участках имелись паранекротические участки кровоизлияния. Вне зон специфического воспаления отмечались микрокровоизлияния и инфильтрация мононуклеарами межальвеолярных перегородок.

В ткани печени выявлены выраженная дистрофия гепатоцитов, полнокровие и отек ткани. Местами встречались очаговые некрозы паренхимы с окружающей их воспалительной реакцией.

В тимусе отмечена значительная гипоплазия ткани коркового и мозгового вещества, в селезенке — резкое уменьшение лимфоцитов в тимусзависимых и тимуснезависимых зонах, в лимфоузлах — значительное опустошение коркового слоя с обнажением ретикулярных стромальных элементов.

У мышей группы Я + Si через один месяц после заражения *M. tuberculosis* H₃₇RV распространение процесса не было столь выраженным, хотя и сохранялось полнокровие сосудов. Туберкулезные изменения в легких были представлены небольшими гранулемами, состоящими в основном из моноцитов и лимфоцитов. В печени не выявлено некрозов. В селезенке и лимфоузлах менее выражено разряжение лимфоцитов в тимусзависимых и тимуснезависимых зонах.

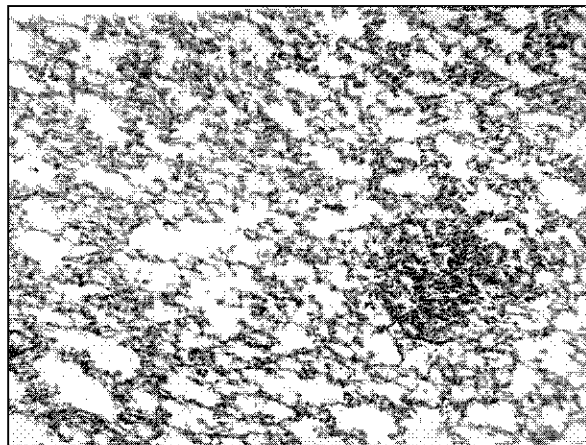


Рис. 5. Легкие мышей группы А через 2 месяца после заражения. Увеличение $\times 96$.

Fig. 5. Lungs of mice in group A in two months after infection. $\times 96$.

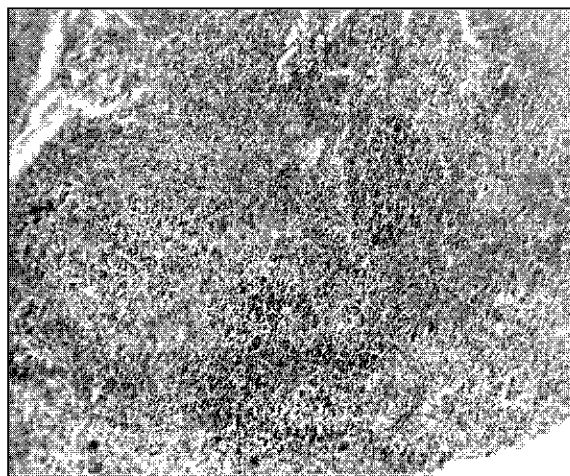


Рис. 6. Тимус мышей группы А через 2 месяца после заражения. Увеличение $\times 120$.

Fig. 6. Thymus of mice in group A in two months after infection. $\times 120$.

Через два месяца после заражения мышей группы А в ткани легких воспалительные изменения, вызванные микобактериями, значительно уменьшались. Гранулемы занимали значительно меньшую площадь и были представлены макрофагами и лимфоцитами (рис 5). Вне зон гранулематозного поражения сохранялись незначительная очаговая инфильтрация межальвеолярных перегородок и умеренное полнокровие сосудов и капилляров. В ткани печени можно было наблюдать очаговые дистрофические изменения гепатоцитов, умеренный отек паренхимы, некоторое расширение синусоид с наличием в их просвете единичных мононуклеаров. Отмечено некоторое восстановление количества лимфоцитов в структурных компонентах лимфоидных органов. В тимусе увеличилась площадь коркового вещества и клеток в нем по сравнению с мозговым веществом (рис. 6).

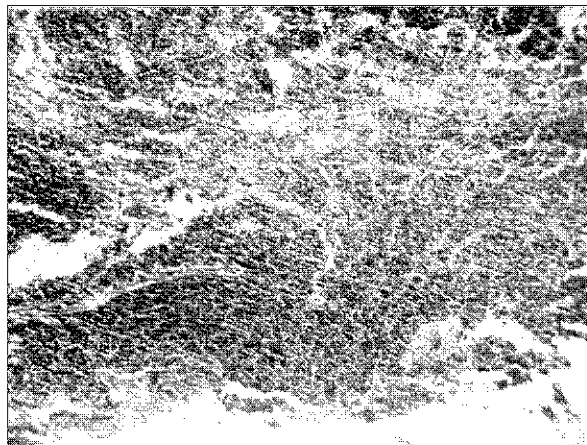


Рис. 7. Селезенка мышей группы А через 2 месяца после заражения. Увеличение $\times 120$.

Fig. 7. Spleen of mice in group A in two month after infection. $\times 120$.

В селезенке возросло количество лимфоцитов в тимуснезависимых зонах, хотя и сохранялась некоторая гипоплазия тимуснезависимых зон (рис. 7).

У мышей группы Я на втором месяце эксперимента туберкулезное воспаление прогрессировало. В легких гранулемы сливались между собой в мелкие пневмонические фокусы. В печени были выражены дистрофические, очаговые некротические и воспалительные изменения, а в лимфоидных органах — явления гипоплазии лимфоидной ткани.

У животных группы Я+Si через два месяца после заражения в ткани легких выявлены мелкие компактные гранулемы, состоящие из моноцитов и лимфоцитов. Вне зон гранулем отмечено незначительное полнокровие сосудов и капилляров, небольшая мононуклеарная инфильтрация межальвеолярных перегородок. В печени сохранялись явления очаговой дистрофии гепатоцитов, отек ткани и незначительная инфильтрация синусоидных пространств мононуклеарами. В тимусе отмечено восстановление объема коркового вещества и плотности клеток в нем по отношению к мозговому веществу. В селезенке по сравнению с предшествующим сроком увеличилось количество лимфоцитов в тимусзависимых зонах, причем фолликулы селезенки становились отчетливо выражены.

Через три месяца после заражения у мышей группы А морфологические изменения в ткани легких, печени, тимуса, селезенки и лимфоузлов мало отличались от двухмесячного срока наблюдения за исключением того, что гранулематозные поражения легких становились более мелкими и компактными.

Мыши группы Я к 48-му дню наблюдения после заражения *M. tuberculosis* все пали.

У мышей группы Я+Si морфологические изменения на этапе трехмесячного наблюдения не отличались от соответствующих двухмесячного срока эксперимента.

При проведении химиотерапии животным, получавших рацион из Присурского субрегиона (груп-

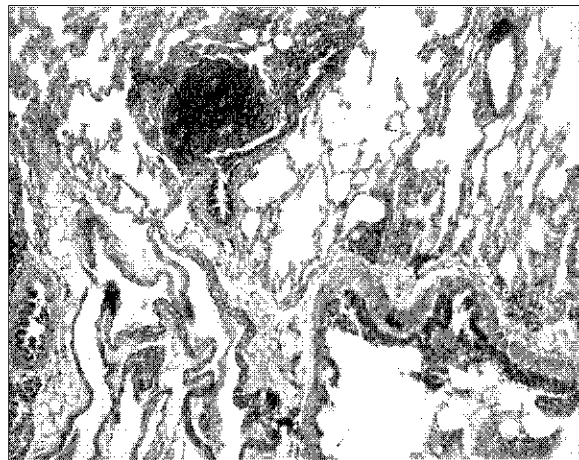


Рис. 8. Легкие мышей группы Я+х/т+Si через 1 месяц после заражения. Увеличение $\times 96$.

Fig. 8. Lungs of mice in group Ya+ch/t+Si in a month after infection. $\times 96$.

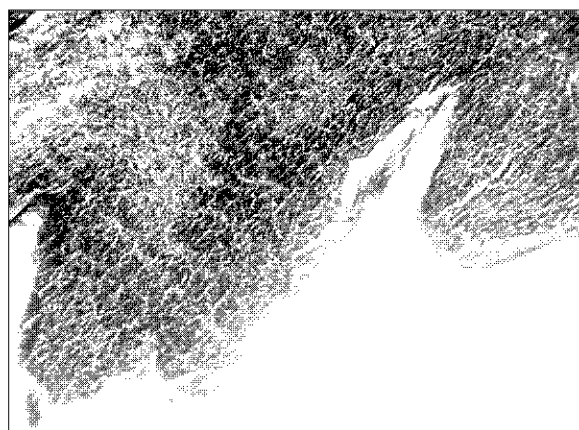


Рис. 9. Тимус мышей группы Я+х/т+Si через 1 месяц после заражения. Увеличение $\times 96$.

Fig. 9. Thymus of mice in group Ya+ch/t+Si in a month after infection. $\times 96$.

па А+х/т), на всех сроках исследования (через один, два и три месяца после заражения) полнокровие сосудов и капилляров органов было меньше. Однако, выраженность гранулематозного поражения, особенно в первый месяц наблюдения, не отличалась от таковой группы А. На этом этапе исследования наблюдалась выраженная гипоплазия лимфоидной ткани, которая в последующие сроки сменялась восстановлением лимфоцитарного содержимого исследованных органов.

У мышей группы Я+х/т на всех сроках эксперимента выявлены незначительные отличия в морфологической картине по сравнению с группой Я, которые касались некоторого уменьшения обширности специфического воспаления.

У животных группы Я+х/т+Si через один месяц после заражения специфические воспалительные изменения в легких были представлены небольшо-



Рис. 10. Селезенка мышей группы Я+х/т+Si через 1 месяц после заражения. Увеличение $\times 96$.

Fig. 10. Spleen of mice in group Ya+ch/t+Si in a month after infection. $\times 96$.

ми гранулемами, состоящими в основном из моноцитов и лимфоцитов. Выявлены скопления лимфоидной ткани (лимфонодулы) вокруг крупных и средних бронхов, чего ранее не наблюдали (рис. 8).

В печени не выявлено некрозов гепатоцитов, отмечена дистрофия, полнокровие и отек ткани. В лимфоидной ткани также имелись некоторые различия в морфологической картине. Так, в тимусе выявлена лишь умеренная гипоплазия коркового вещества (рис. 9).

В селезенке и лимфоузлах менее выраженное разрежение лимфоцитов в тимусзависимых и тимуснезависимых зонах (рис. 10).

Через два месяца после заражения у мышей, получавших химиотерапию и “кремниевую” диету, происходило постепенное уменьшение проявлений гранулематозного воспаления и преобладание среди клеток гранулемы лимфоцитов и моноцитов, исчезновение отека и полнокровия. В лимфоидной ткани наблюдалось восстановление количества лимфоцитов в тимусзависимых и тимуснезависимых зонах.

Через три месяца у мышей исследуемой группы морфологические изменения в легких были настолько минимальными, что почти не отличались от гистологической картины нормальной легочной ткани. В селезенке мышей группы Я+х/т+Si в отличие от других отмечена гиперплазия фолликулов.

Выводы

1. Специфические морфологические изменения в исследуемых внутренних органах инбредных мышей, получавших корма и питьевую воду с избыточным содержанием кремния в течение 6–8 поколений, были менее выражены: гранулемы занимали значительно меньшую площадь и были представлены макрофагами и лимфоцитами. Отмечено восстановление количества лимфоцитов в структурных компо-

нентах лимфоидных органов через два и три месяца после заражения микобактериями туберкулеза.

2. Наиболее значительно выражены морфологические изменения в паренхиме легких мышей, получавших кремнийдефицитный рацион, в виде гранул различного размера, местами сливающиеся между собой и состоящие из альвеолярных макрофагов, моноцитов и незначительного количества лимфоцитов и нейтрофилов. В отдельных участках легких — паранекротические участки кровоизлияний. В тимусе выявлена значительная гипоплазия коркового и мозгового вещества, в селезенке — резкое уменьшение лимфоцитов в тимусзависимых и тимуснезависимых зонах, в лимфоузлах — значительное опустошение коркового слоя с обнажением стромальных элементов, в печени — очаговые некрозы паренхимы с окружающей их воспалительной реакцией.

3. У мышей, получавших рацион с избытком кремния в последнем поколении, распространение туберкулезного процесса не было столь выраженным и представлено в легких небольшими гранулемами, состоящими в основном из лимфоцитов и моноцитов. В селезенке и лимфоузлах выявлено незначительное разрежение в тимусзависимых и тимуснезависимых зонах.

4. При сравнении динамики морфологических изменений через 2,3 месяца после заражения выявлено, что у животных, получавших кремнийдефицитный рацион, воспаление прогрессировало, тогда как у мышей, находившихся на кремнийизбыточной диете гранулематозные поражения легких становились мелкими и компактными.

5. Проводимая химиотерапия оказывала существенное положительное влияние на специфический процесс у животных, получавших “кремниевую” диету, особенно группа Я+х/т+Si, когда через 3 месяца лечения практически отсутствовали патологические изменения в легких, а в селезенке зафиксирована гиперплазия фолликулов.

Литература

- Акутинова З.Д. 1990. Биогеохимические факторы и особенности туберкулеза // Экологические аспекты иммунопатологических состояний: Тез. докл. Всесоюз. конф. М. Т.2. С.138.
- Акутинова З.Д., Никоненко Б.В., Авербах М.М., Акутинова Г.Э., Ляшенко С.М. 1995. Иммуниет и резистентность при экспериментальном туберкулезе у мышей, находящихся в разных условиях содержания // Пробл. туб. № 1. С.40–43.
- Акутинова З.Д., Сусликов В.Л., Смыслов В.В. 1986. Влияние биогеохимических факторов на риск заболевания туберкулезом легких в Чувашской АССР. Деп. во ВНИИМИ 14.07.1986. И–883.
- Сусликов В.Л., Семенов В.Д. 1981. Биогеохимическое районирование Чувашской АССР // Тр. биогеохимической лаборатории АН СССР. Биогеохимическое районирование и геохимическая экология. М.: Наука. Т.19. С. 65–85.