

УДК 611.428:611.2:615.27:599.323.4

## МЕХАНИКА КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАЗВИТИИ ПАРЕНХИМЫ ЛИМФОУЗЛОВ

Петренко В.М., Петренко Е.В.

*Санкт-Петербург, e-mail: deptanatomy@hotmail.com*

Пренатальное воздействие индометацина на систему (мать – плод) тормозит развитие брыжеечных лимфоузлов. Нормализация их структурно-функциональной организации после рождения основана на работе противоточной гемолимфатической системы, регулируемой мастоцитами под нервным контролем.

**Ключевые слова:** лимфатический узел, противоточная система

## MECHANICS OF COMPENSATORY PROCESSES IN EXPERIMENTAL DEVELOPMENT OF PARENCHIMA OF LYMPH NODES

Petrenko V.M., Petrenko E.V.

*St.-Petersburg, e-mail: deptanatomy@hotmail.com*

Prenatal influence of indometacin on the system (mother – fetus) slows down development of mesenteric lymph nodes. Normalization of their structural and functional organization after birth is based on functioning of countrecurrent haemolymphatic system, regulating by mast cells under nervous control.

**Keywords:** lymph node, countrecurrent system

Функциональная морфология лимфоидной системы в условиях возрастной нормы, эксперимента и при патологии вызывает большой интерес у разных специалистов [1, 2, 8, 9]. Но до сих пор отсутствует общепринятая концепция развития и функционирования лимфоидных органов. Была предложена модель противоточной системы, которая особенно наглядно иллюстрировалась на примере лимфатических узлов (ЛУ): по афферентным лимфатическим сосудам и синусам в паренхиме ЛУ поступают антигены, им навстречу движутся клетки крови (лимфоциты и макрофаги) из кровеносных сосудов. Центральное положение в противоточной гемолимфодинамической системе ЛУ занимают интерстициальные каналы стромы, где разворачиваются процессы иммунопоза. Тканевые каналы объединяют кровеносное и лимфатическое русла ЛУ и таким образом формируют их функциональный анастомоз. По тканевым каналам вещества ЛУ происходит трансфузионный лимфоток. Они же являются путями экстравазального перемещения клеток крови. В других лимфоидных органах антигены могут приходить по тканевым каналам и специальным кровеносным микрососудам [4-7, 13]. Эта модель может быть использована для объяснения поведения лимфоидных органов в эксперименте. В качестве примера рассмотрим развитие брыжеечных ЛУ у белой крысы при воздействии индометацина на систему (мать – плод) [3]. Индометацин, получивший широкое применение в клинике, тормозит метаболизм и пролиферацию клеток, синтез катехоламинов, угнетает иммунопоз [10].

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 180 животных, потомстве 90 белых крыс массой 180 г. Крысам с 18-х по 21-е сут беременности вводили перорально индометацин (И) на растворе фосфатного буфера в дозе 2,5 мг / кг (И-2,5), которая вызывает у крыс значимую задержку родов на сутки, и в дозе 1 мг / кг (И-1), наиболее часто применяемую в акушерской практике. Контрольные животные в указанные сроки получали раствор фосфатного буфера. Строение краниальных брыжеечных ЛУ потомства подопытных и контрольных крыс было изучено на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сут после рождения, в каждой возрастной группе по три особи от трех крыс. Животных выводили из опыта под тиопенталовым наркозом. Материал фиксировали в жидкости Буэна. Срединные продольные срезы ЛУ окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, азур-II-эозином, импрегнировали азотнокислым серебром по Футу. Результаты морфометрии и подсчета числа клеток представлены в работе [3]. Кроме того, была изучена адренергическая иннервация ЛУ этих же крыс путем люминисцентной микроскопии (микроскоп ЛЮМАМ-3М с запирающим раствором ЖС-18 при длине волны возбуждающего света 360 нм). Для этого материал был предварительно обработан по методу Фалька-Хилларпа.

### Результаты исследования и их обсуждение

Индометацин после его введения беременным крысам вызывает задержку в развитии ЛУ у потомства этих крыс [3]. После рождения строение ЛУ крысят постепенно нормализуется, причем строма ЛУ восстанавливается раньше паренхимы, а Т-зона – раньше В-зоны. Рост мозгового вещества отстает от контрольных показателей в течение первых 1-2 нед жизни в зависимости от дозы препарата. Задерживается морфогенез лимфоидных узелков и их герминативных

центров: после применения И-2,5 они обнаружены на 1 нед позже контроля (3-я – 4-я и 2-я – 3-я нед соответственно). Плазмоциты в этой группе крыс также появляются на 1 нед позже (на 14-е сут), на протяжении 1-го мес их число и доля значимо снижены, составляя в 4 нед 50-70% от контрольных показателей. После воздействия И-1 лимфоидные узелки и их герминативные центры появляются в те же сроки, что и в контроле, но их количество уменьшено по 21-е сут жизни включительно. Заторможен также и плазмоцитопоз, но в меньшей степени, чем при И-2,5.

В опыте обнаружено также значимое снижение числа и доли мастоцитов и эозинофилов в течение 1-й (И-1) – 2-й (И-2,5) нед жизни (таблица). В последующие сроки количество этих клеток заметно возрастает. В группе И-1 их число на 14-е и 21-е сут превышает контрольные показатели в 1,6-1,9 раза, в группе И-2,5 – в 1,4 раза на 28-е сут. Мастоциты преимущественно размещаются вокруг кровеносных сосудов в капсуле, трабекулах и мозговом веществе ЛУ, где сосудов и плазмоцитов больше, чем в корковом веществе ЛУ.

Количество мастоцитов и эозинофилов на площади  $1,5 \times 10^4$  мкм<sup>2</sup> среза брыжеечного лимфатического узла у крыс в контроле (К) и после пренатального воздействия индометацина в дозе 2,5 мг / кг (О),  $x \pm sx$

Возраст крысы в сут	Вид клеток	Группа животных	зоны лимфоузла	
			корковое плато	мозговые тяжи
7	мастоциты	К	0,32±0,07	0,72±0,11
		О	0,09±0,04	0,18±0,05
	эозинофилы	К	0,30±0,07	0,67±0,10
		О	0,10±0,04	0,16±0,16
14	мастоциты	К	0,26±0,06	0,69±0,09
		О	0,18±0,05	0,44±0,08
	эозинофилы	К	0,28±0,07	0,58±0,09
		О	0,26±0,07	0,38±0,08
28	мастоциты	К	0,17±0,05	0,44±0,08
		О	0,15±0,05	0,62±0,11
	эозинофилы	К	0,22±0,06	0,48±0,07
		О	0,21±0,05	0,59±0,10

Иннервация ЛУ заметно нарушается в опыте И-2,5. В ранние сроки наблюдения интенсивность свечения нервных волокон и в контроле, и в опыте невелика, а общий фон имеет сероватый оттенок. Их негустые паравазальные сплетения выявляются лишь на крупных сосудах, преимущественно в области ворот ЛУ. Варикозных расширений по ходу нервных волокон очень мало, нервные терминалы не выявляются. У контрольных животных нервные волокна светятся равномерно, а их паравазальные сплетения заметно гуще и люминисцируют ярче. У подопытных крыс в первые 2 нед жизни по ходу слабо люминисцирующих волокон встречаются темные участки, лишенные запасов симпатического медиатора. Более светлый, чем в контроле, фон препаратов свидетельствует о недостаточной способности моноаминосодержащих структур к концентрации медиатора. К 3-м нед и у контрольных, и у экспериментальных животных значительно возрастают густота

и интенсивность свечения паравазальных нервных сплетений. Они выявляются на сосудах среднего и малого диаметров. Обнаруживаются нервные терминалы и кустикообразные разветвления нервных волокон, а общий фон становится темнее.

Итак, у подопытных животных в первые 2 нед жизни наблюдаются угнетение функций нервных структур и задержка образования мастоцитов. Факторы роста нервов повышают число мастоцитов [11], которые являются передаточным звеном в процессе модулирующего влияния нервной системы на процессы тканевого гомеостаза [8]. Поэтому снижение числа мастоцитов в данном эксперименте можно объяснить гипофункцией нервных образований, наряду с прямым действием индометацина на мастоциты. Тучноклеточная реакция развивается позднее, в связи с нормализацией иннервации ЛУ, преимущественно в мозговом веществе. Она предшествует появлению герминативных центров в лимфоидных

узлах. При воздействии малых доз антигена мастоциты играют важную роль в поддержании иммунного гомеостаза, запуская механизмы локальной нейтрализации антигена без развития генерализованного ответа, восполняя неполноценность лимфоидной системы [12]. Поэтому тучноклеточную реакцию можно определить как компенсаторную в условиях экспериментальной лимфоцитопении в ЛУ. Гистамин, секретируемый мастоцитами при иммунном ответе, является фактором миграции эозинофилов, поглощающих антигены и комплексы (антиген – антитело). Увеличение числа эозинофилов происходит параллельно с тучноклеточной реакцией и также может рассматриваться как проявление компенсаторных процессов в неполноценных ЛУ подопытных крысят.

### Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что после пренатального воздействия индометацина лимфоцитопения в брыжеечных ЛУ наиболее выражена в первые 2 нед жизни. Со 2-й – 3-й нед жизни (в зависимости от дозы препарата) на фоне неразвитости В-зоны ЛУ обнаружены компенсаторные (тучноклеточная и эозинофильная) реакции в веществе ЛУ. По времени их развитие совпадает с восстановлением функциональной активности нервных структур ЛУ, в первую очередь – в их концевых звеньях и вокруг кровеносных микрососудов. Это позволяет сделать следующее предположение.

Естественные иммунологические нагрузки (переход крысят во внешнюю среду и на новый тип питания) обуславливают миграцию клеток крови, в т.ч. мастоцитов, в строму ЛУ. Выброс мастоцитами гистамина стимулирует работу противоточной гемолимфатической системы ЛУ: повышается проницаемость тканей (поступление антигенов с трансфузионным лимфотоксом в строму ЛУ) и стенок кровеносных микрососудов (миграция клеток крови в вещество ЛУ). Тучноклеточная реакция происходит после оформления ретикулярной стромы ЛУ, которая задерживает и фиксирует антигены. Избыточная в опыте тучноклеточная реакция обусловлена, очевидно, антигенной гиперстимуляцией в условиях лимфоцитопении, а значит – ослабления клеточного и гуморального иммунитета, нейтрализации антигенов. Избыточная тучноклеточная реакция ускоряет кровоток и миграцию клеток крови в строму ЛУ, усиливает фибриллогенез и фагоцитоз, а тем самым – иммунопоз. Нормализация иннервации способствует развитию указанных компенсаторных процессов в лимфоидных струк-

турах ЛУ. Нервы формируют паравазальные сплетения, а мастоциты – скопления. Нервные окончания сосредоточены в Т-зоне ЛУ. Ее посткапиллярные венулы – основной путь притока клеток крови в ЛУ. С другой стороны, улучшение кровоснабжения и восстановление стромы под влиянием мастоцитов должны способствовать развитию нервных структур в ЛУ.

Таким образом, нормализация структурно-функциональной организации краниальных брыжеечных ЛУ после пренатального воздействия индометацина на систему (мать – плод) подопытных крыс основана на работе противоточной гемолимфатической системы ЛУ, регулируемой мастоцитами под нервным контролем. Движение (приток в ЛУ) мастоцитов с последующим развитием компенсаторных процессов в ЛУ подопытных животных также является частью работы противоточной системы.

### Список литературы

1. Бурместер Г.-Р., Пецутто А. Наглядная иммунология / пер. с англ. – М.: изд-во «БИНОМ. Лаборатория знаний», 2007. – 320 с.
2. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. – Новосибирск: изд-во «Манускрипт», 2012. – 1104 с.
3. Морозова Е.В. Строение брыжеечных лимфатических узлов у плодов и потомства белых крыс при воздействии индометацина на систему (мать – плод) // Арх. анат. – 1989. – Т. 96. – № 3. – С. 48-55.
4. Петренко В.М. Зональные особенности гистогенеза в лимфатическом узле // Актуал. вопросы проф-ки и леч-я наиболее распростран. забол-й. – СПб: изд-во СПбГМА, 1997. – С. 140-141.
5. Петренко В.М. Лимфоток и развитие лимфатических узлов у плодов человека // Морфология. – 1997. – Т. 112. – № 5. – С. 55-58.
6. Петренко В.М. Межклеточные и межсосудистые взаимоотношения в основе иммуноморфогенеза и лимфотока // Иммуногенез и лимфоток. Стр.-функц. основы. Выпуск 2. – СПб: изд-во СПбГМА, 2001. – С. 101-107.
7. Петренко В.М. Иммунные образования на путях лимфоотока из органов // Актуал. вопросы соврем. лимфол-и и физиол-и. – СПб: изд-во ДЕАН, 2007. – С. 303-305.
8. Рабсон А., Ройт А., Делз П. Основы медицинской иммунологии / пер. с англ. – М.: изд-во «Мир», 2006. – 320 с.
9. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. – М.: изд-во «Медицина», 1996. – 304 с.
10. Яковлева Л.В., Зупанец Н.А. и Павлий А.И. Взаимосвязь альтернативного и антипролиферативного эффектов индометацина, вольтрена, пироксикама и D-гликозида // Фармакол-я и токсикол-я. – 1988. – Т. 51. – № 3. – С. 70-72.
11. Brennstok J., Tomioka M., Matsuda H. et al. The role of mast cells in inflammatory process: Evidence for nerve / mast cell interaction // Immunology. – 1987. – Vol. 62. – N 3. – P. 238-243.
12. Gally S.L. New approaches for the analysis of mast cell maturation heterogeneity and function // Fed. Proc. – 1987. – Vol. 46. – N 5. – P. 1906-1914.
13. Petrenko V.M. Transmural migration of lymphocytes from special microvessels into marginal zones of splenic pulp in white rat // European Journal of natural history. – 2012. – N 5. – P. 41-42.