

611.2.017 (243.3)

Б 45

КНЕВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА А. А. БОГОМОЛЬЦА

На правах рукописи

СЫРЦОВ

ВАДИМ КИРИЛЛОВИЧ

УДК 611.2.017:616—073.75

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ИММУНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

14.00.02. — анатомия человека

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Киев — 1984

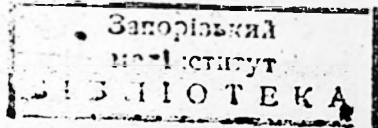
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Основное направление в изучении морфологии и реактивных свойств органов дыхания на современном этапе состоит в непрерывном расширении представлений о структурных единицах бронхолёгочного аппарата и всё более точной оценке его функциональных отправления. Существовавшее долгие годы представление о лёгких, как об органе, обеспечивающем только газообмен, значительно изменилось. Появились данные об участии органов дыхания в метаболизме биологически активных веществ, общих и местных иммунологических процессах и т.д. /Г.Б. Федосеев с соавт., 1980; М.М.Авербах, 1980; М. Тёрнер-Уорвик, 1982/.

Повседневная клиническая практика показывает, что естественная резистентность органов дыхания сама по себе не может обеспечить устойчивость к инфекции. Повышение устойчивости к повторному заражению объясняется присоединением к естественной устойчивости приобретённого иммунитета /А.А. Смородинцев с соавт., 1978/.

Одним из главных механизмов специфической резистентности органов дыхания является местный иммунитет, который рассматривается как одно из приспособлений, поддерживающих гомеостаз организма /Я.С. Шварцман, Л.Б. Хазенсон, 1978/. Вопросы, связанные с формированием местного иммунитета, несмотря на большую актуальность, ещё далеки от своего разрешения. В работах, посвященных исследованию иммунобиологической реактивности органов дыхания, анатомо-физиологические особенности структур бронхолёгочного аппарата, обеспечивающие специфическую и неспецифическую невосприимчивость к инфекции, излагаются обобщенно и базируются на попутных или фрагментарных сведениях /Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтишев, 1977; М.М. Авербах, 1980; А.А. Сохин, 1981; В.Ф. Чернушенко, Л.С. Когосова, 1981; Н. Kaltreider, 1976; J. Kazmierowski, 1977; М.Тёрнер-Уорвик, 1982/.

Материальным субстратом специфического иммунитета в органах дыхания являются лимфатические узлы и лимфоидные образования в стенке бронхов. Структура лимфатических узлов в дыхательной системе и реакция при иммунизации типична для всех регионарных лимфатических узлов /Д.А. Жданов, 1952; Л.Н. Фонталин, 1968; М.М. Авербах, В.И. Литвинов, 1970; Ю.Е. Выренков, Ю.Н. Андрушия, 1970; С.А. Юрина, 1971; М.А. Долгова, 1974; М.Р. Сапин с соавт., 1978; М.Р. Сапин, Э.И. Борвяк, 1982/.



Особый интерес представляют лимфоидные образования по ходу бронхов. Детальное морфологическое описание и функциональное назначение которых не выяснено /М.М. Авербах с соавт., 1970; Л.В. Чернышенко, А.А. Сушко, 1973; А. Поликар, П. Гали, 1972; J. Emery, F. Dinsdale, 1973; J. Wisenstock e.a., 1973; F. Vay e.a., 1976; H. Kaltreider, 1976; A. Eckenauy, 1978. Для более глубокого понимания закономерностей формирования специфического иммунитета необходимо изучить этапы естественного иммунологического созревания лимфоидных образований в органах дыхания, а также особенности структурно-функциональной перестройки при воздействии различных антигенов.

Реализацию многих защитно-приспособительных механизмов в органах дыхания осуществляют эпителиальные элементы слизистой оболочки бронхов. Однако большинство вопросов, касающихся морфофункциональной характеристики секреторных элементов и покровного эпителия нижних дыхательных путей в различные периоды пре- и постнатального онтогенеза, остаются спорными или не выясненными /А.Г. Яхница, 1966/. Практически не исследованы структурно-функциональные особенности эпителиальных элементов слизистой оболочки трахеобронхиальной системы при антигенном раздражении.

Среди наиболее активных в биологическом плане элементов неспецифической защиты органов дыхания особого внимания заслуживают белково-полисахаридные соединения, секретруемые железами воздухоносных путей. Углеводные соединения обнаружены в составе секреторного компонента антител и принимают непосредственное участие в иммунных реакциях организма /Е.В. Сидорова, 1978; F. Melchers, 1973/.

В реальной действительности в формировании специфической резистентности органов дыхания принимает участие единый комплекс защитных приспособлений, который, вследствие уникальности структуры и свойств, составляет мало изученную область медицины. В сообществе, объединенных в слизистой оболочке воздухоносных путей клеточных структур, в качестве основополагающих в формировании местной резистентности выступают эпителиальные элементы и лимфоидные образования и вопрос о взаимоотношении между ними только начинает изучаться. В этом отношении чрезвычайно важным представляется анализ кинетики клеточных популяций слизистой оболочки бронхов на основании изучения скорости прохождения клетками цикла репродукции и его отдельных периодов, величины пролиферативного пула, динамики суточного деления, процессов пролиферации и дифференцировки в сопоставлении

с обменом ДНК, РНК, белка и углеводов соединений.

В настоящее время уже сложились условия для широкой разработки проблемы морфологии и реактивных свойств органов дыхания на основании синтетического подхода, базирующегося на систематическом исследовании с помощью современных методик.

Отсутствие единого представления о морфогенезе и функциональных отправлениях эпителиальных элементов и лимфоидных образований бронхолегочного аппарата на различных этапах онтогенеза и влиянии на процессы формообразования в органах дыхания антигенного раздражения свидетельствует, что этот вопрос является актуальным для теоретической и практической медицины и нуждается в тщательном изучении.

Цель работы. Выяснить механизмы формирования структурно-функциональной основы иммунобиологической реактивности органов дыхания, для чего изучить с применением современных методик генез, морфологию и функциональное состояние иммуноморфологического комплекса нижних дыхательных путей и легких в возрастном аспекте и установить формы, степень и механизмы изменений структур, обменных процессов и функциональных его отправлений при воздействии различных по интенсивности и характеру антигенных стимулов и факторов.

Основные задачи исследования:

1. Изучить структурно-функциональную организацию лимфоидных образований в слизистой оболочке нижних дыхательных путей и легких в онтогенезе человека и некоторых лабораторных животных.

2. Определить формы и степень структурно-функциональной перестройки иммуноморфологического комплекса органов дыхания при формировании первичного и вторичного иммунного ответа в зависимости от дозы, вида и способа введения антигена, влияния нейромедиаторов и цитостатиков.

3. Выяснить роль и закономерности процессов пролиферации и дифференцировки в системе структурной организации лимфоидных образований органов дыхания при различном антигенном стимулировании.

4. Исследовать параметры кинетики клеточного обновления структурных элементов иммуноморфологического комплекса органов дыхания, закономерности и механизмы её перестройки при антигенном стимулировании.

5. Изучить метаболические основы организации функций иммуноморфологического комплекса органов дыхания и механизмы её изменения в зависимости от обмена нуклеиновых кислот, белка и углеводов

соединений при воздействии различных антигенных стимулов и факторов.

6. Изучить закономерности возрастных изменений иммуноморфологического комплекса органов дыхания в зависимости от динамики обмена углеводов соединений и антигенной стимуляции.

7. Провести анализ механизмов формирования структурно-функциональной основы иммунобиологической реактивности органов дыхания, разработать методические приёмы и морфофункциональные критерии её оценки, наметить перспективы дальнейших исследований проблемы морфологии и реактивных свойств органов дыхания.

Результаты исследований и научная новизна. Проведенное впервые систематическое и разноплановое исследование позволило сформировать представление об иммуноморфологическом комплексе органов дыхания, объединяющем эпителиальные элементы и лимфоидные образования слизистой оболочки воздухоносных путей, как материальной основе местной иммунобиологической резистентности. В рамках местного иммунитета исследована анатомо-физиологическая роль различных структур иммуноморфологического комплекса органов дыхания в формировании специфических и неспецифических факторов защиты.

Впервые установлены этапы формирования в морфологическом и функциональном отношении лимфоидных образований и эпителиальных элементов нижних дыхательных путей человека и некоторых лабораторных животных в различные периоды пренатального и постнатального онтогенеза. Получены данные о структурно-функциональной перестройке иммуноморфологического комплекса органов дыхания под влиянием антигенов в период внутриутробного развития и после рождения. Показано, что антенатальное введение антигена ускоряет формирование лимфоидных образований в стенке бронхов после рождения.

Получены впервые данные о структурно-функциональных закономерностях эпителиальных элементов и лимфоидных образований, которые сопоставлены с изучением других объектов, при формировании индуктивной и продуктивной фазы местного иммунитета. Установлена зависимость структурно-функциональных изменений иммуноморфологического комплекса органов дыхания от вида, дозы, способа и кратности введения в организм антигена и влияния пилокарпина, атропина и метотрексата.

Получены новые данные о кинетике клеточного обновления эпителиальных структур трахей в норме и антигенной стимуляции. Впервые установлены параметры митотического цикла, время клеточного обновления, величина пролиферативного пула, динамика суточного деления

клеток лимфоидных образований в органах дыхания. На основании гистовторадииографии синтеза ДНК с ^3H -тимидином впервые получены данные о закономерностях пролиферации клеток лимфоидных образований при формировании первичного и вторичного иммунного ответа в органах дыхания и особенностях дифференцировки антителсинтезирующих клеток.

Впервые полученные данные по синтезу РНК и белка с помощью ^3H -уридина и мечеными ^3H , ^{14}C , ^{35}S аминокислотами в клетках лимфоидных образований и эпителиальных структур слизистой оболочки трахеобронхиальной системы в норме и при различной антигенной стимуляции проанализированы с точки зрения единства взаимодействия разнообразных элементов иммуноморфологического комплекса органов дыхания, направленного на формирование местной специфической резистентности. Проведена оценка скорости обновления РНК, белка и углеводных соединений в эпителиальных и лимфоидных клетках слизистой оболочки в норме и дан анализ динамики их синтеза при пролиферации и дифференцировке антителсинтезирующих клеток.

Впервые установлены закономерности синтеза различных углеводных соединений эпителиальными и лимфоидными клетками иммуноморфологического комплекса органов дыхания при введении различными способом в организм антигенов, нейромедиаторов и цитостатиков. Обсуждена роль различных белково-полисахаридных соединений, синтезируемых элементами иммуноморфологического комплекса органов дыхания, в формировании неспецифической и специфической резистентности. Установлена зависимость морфофункциональной характеристики секреторных элементов слизистой оболочки нижних дыхательных путей на различных этапах онтогенеза от обмена углеводных соединений.

Теоретическое и практическое значение работы. Фундаментальность исследований состоит во всесторонней морфофункциональной характеристике иммуноморфологического комплекса органов дыхания на различных этапах пренатального и постнатального онтогенеза и воздействии различных антигенов. В работе сформулированы и обоснованы научные положения, совокупность которых позволяет наметить новое научное направление в проблеме морфологии и реактивных свойств органов дыхания - изучение структурно-функциональных проявлений процесса иммунологической перестройки при развитии организма, как одного из механизмов регуляции формообразования в онтогенезе. Новые методические приемы и критерии морфофункциональной оценки иммунологической реактивности имеют важное значение при разработке патогенеза бронхолегочных заболеваний. Морфофункциональные особенности иммуноморфологиче

кого комплекса органов дыхания на различных этапах постнатального онтогенеза могут быть использованы в качестве теоретической предпосылки при разработке календаря вакцинаций против инфекционных заболеваний. Влияние антенатальной антигенной стимуляции на созревание лимфоидных образований в органах дыхания свидетельствует о необходимости учета внутриутробных инфекций при оценке постнатального развития детей.

Закономерности структурно-функциональной перестройки иммуноморфологического комплекса органов дыхания при различной антигенной стимуляции способствуют выяснению этиологических факторов бронхолегочных заболеваний, прогнозированию лечения и исхода. Закономерности и механизмы пролиферации и дифференцировки, кинетика клеточного обновления, динамика синтеза ДНК, РНК, белка и углеводных соединений структурных элементов слизистой оболочки трахеобронхиальной системы могут использоваться при объективизации клинических исследований в медицинской практике. Регулирующее влияние нейромедиаторов и цитостатиков на формирование иммунного ответа в органах дыхания может служить обоснованием для разработки методов изменения специфической реактивности организма.

Публикации и реализация работы. По материалам диссертации опубликовано 28 работ, изданы информационное письмо и методические рекомендации, получено авторское свидетельство на изобретение. Теоретические положения диссертации излагаются при чтении курса лекций на кафедрах морфологического профиля медицинских институтов Запорожья, Тернополя, Одессы, Красноярска и Днепропетровского института физической культуры. Результаты исследований диссертационной работы приняты к внедрению в Запорожском облЗдраве через областное научное общество патологоанатомов в форме семинара для врачей патологоанатомов Запорожской области, внедрены в практику работы патологоанатомических отделений Запорожской и Черновицкой областных клинических больниц, лабораторий патоморфологии Киевского НИИ геронтологии АМН СССР и НИИ охраны материнства и детства МЗ УССР, Ялтинского НИИ физических методов лечения и климатологии.

Апробация работы. Результаты работы доложены на Всесоюзных съездах и конференциях /Минск, 1981; Томск, 1981; Симферополь, 1983; Москва, 1983/, Республиканских съездах и конференциях /Винница, 1980; Тернополь, 1975; Одесса, 1975, 1980; Кривой Рог, 1979/, меж-областных конференциях /Запорожье, 1973; Полтава, 1974; Донецк, 1976/, институтских конференциях /Запорожье, 1975, 1977, 1978, 1980/.

Объем и структура работы. Работа изложена на 298 страницах машинописного текста, иллюстрирована 67 таблицами и 78 рисунками на 115 страницах и состоит из введения, 10 глав, выводов и указателя литературы, включающего 472 источника, из которых 222 отечественных и 250 иностранных.

СО Д Е Р Ж А Н И Е Р А Б О Т Ы

Материал и методы исследований. Для выполнения работы использованы трахеи и бронхолегочные комплексы эмбрионов и плодов человека /12/, детей, взрослых и пожилых людей разного возраста /45/, умерших от причин не связанных с заболеваниями иммунной системы и органов дыхания. Для экспериментальных целей использовались эмбрионы и плоды кошек /21/, кроликов /22/, крыс /65/ и кошки /161/, кролики /66/, крысы линии "Виссар" весом 150-400 гр./1081/, мыши линии "BALB" весом 30-40 гр./100/.

Противокоревой коммерческий гамма-глобулин вводился кроликам и кошкам в дозе 1-1,5 мл, крысам 0,3-0,5 мл, мышам 0,01 мл. Инактивированная гриппозная вакцина типа А вводилась крысам в дозе 0,04 и 0,004 мл, а живая гриппозная вакцина типа А - кошкам в дозе 0,05 мл нативного раствора. Контрольным животным вводился физиологический раствор. Распределение антигена в органах дыхания контролировалось введением 1% трипановой сини на физрастворе. Перед введением антигена часть животных получали инъекции пилокарпина /0,1%/, атропина /0,4%/ в дозе 0,1 мл на одну крысу и метотрексат в дозе 7,5 мг кошкам. Антиген вводился в дыхательные пути /крысам и кошкам через носовые ходы в вертикальном положении, а кроликам проколом гортани в стерильных условиях/, в полость брюшины и плевры или смешанным путем /интраназально и в полость брюшины/. Повторное введение антигена производилось через 10 суток. Многократное введение антигена, путем внутриконтрактивных, внутримышечных инъекций 3-мя ежедневными циклами через 3-е суток, сопровождалось введением полного адьюванта Фрейдна в подушечки обеих задних лап кошек в начале первого цикла. Антенатальное введение гамма-глобулина проводили по методике Н.А. Волошина, А.Г. Яхница /1983/.

Забор биологического материала от экспериментальных животных проводился на 1, 2, 4, 5, 7, 10, 14, 24, 32 сутки после введения антигена. Макро-микроскопическое выявление лимфоидных образований проводили

по методике / В.К. Сырцов, 1982/. Для гистологических целей кусочки трахеи и бронхов фиксировали в жидкости Карнуа и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Карашчи, Эрлиха, эозином, азур II-эозином, метиловым зеленым и пиронином по Унна-Шаппенгейму, по Фельгену, аллохромным методом по Р.Лилли /1969/, резорцино-фуксином по Харту, реактивом Шидфа по Хочкиссу /1948/, альциановым синим /Н. Steedman, 1950/. Часть срезов предварительно подвергалась обработке ДНК-азой, РНК-азой, трихлоруксусной кислотой, солянокислым цистеином, салицидзой, амилазой или диастазой, труктулярной гиалуронидазой /Р. Лилли, 1969/. Для электронной микроскопии кусочки бронхов фиксировали в 1% осмиевой кислоте по J. Saulfield /1957/ и заключали в эпон. Срезы контрастировали цитратом свинца по В. Reynolds /1963/ и изучали в микроскопе УЭМВ-100Л и JEM-100В.

Для целей гистоавторадиографии применялся меченый по ^3H - уридин, - тимидин, - метионин, - глицин, - глюкоза; по ^{14}C - пролин, - триптофан; по ^{35}S - сульфат натрия и - метионин, которые вводились в дозе 0,5; 1; 5; 10; 15; 25 мкКюри на гр. массы животного. Для изготовления гистоавтографов использовалась фотоэмульсия типа Р и М. В исследовании применялось определение общего индекса меченых ядер /ИМЯ/, среднего числа зерен /СЧЗ/ и интенсивности мечения всей популяции клеток /ОЧЗ/. Суточный ритм митотической активности /ММ/ и числа ДНК-синтезирующих клеток исследовали в разное время суток, через 45 мин. после инъекции ^3H -тимидина. Параметры митотического цикла изучали после однократной инъекции ^3H -тимидина по методу Н. Quastler, F. Sherman /1959/. Время митоза определяли колхициновым методом. Проллиферативный пул выявляли после 9,6, 3 инъекций ^3H -тимидина в течение суток. Меченые клетки и митозы подсчитывали на всей площади среза в соответствии с указаниями Г.С. Катинаса с соавт./1969/, Г.С. Катинаса/1974/.

Антителсинтезирующие клетки выявляли на замороженных срезах непрямим методом Куна и по способу В.К. Сырцова /1982/. Антитела в смывах из дыхательных путей и сыворотке крови определяли реакцией пассивной гемагглютинации и реакцией торможения гемагглютинации. Углеводный компонент антител выявляли радиоизотопным методом /В.К. Сырцов, 1978/.

Результаты исследований обработаны методами математической статистики на ЭЕМ - Минск 32 с оценкой по критерию Стьюдента.

I. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИММУНО- МОРФОЛОГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

I.1. Структурно-функциональные особенности лимфоидной ткани трахео- бронхиального дерева и легких на различных этапах онтогенеза.

Лимфоидные элементы в трахее и бронхах возникают одновременно с закладкой серозно-слизистых желез на четвертом месяце внутриутробной жизни. По мере развития бронхиального дерева и респираторного отдела легких лимфоидные элементы появляются в стенке дистальных воздухоносных путей и строме легкого. Содержание лимфоидных элементов в органах дыхания резко возрастает в конце внутриутробного периода. После рождения в слизистой оболочке трахеи, главных и долевых бронхах возникают скопления лимфоидных клеток. В грудном возрасте в стенке трахеи и местах ветвлений бронхов вплоть до У порядка формируются лимфоидные фолликулы. В раннем детстве на основе лимфоидных фолликулов, за счет усиленного митотического деления, возникают узелки, интимно связанные с покровным эпителием воздухоносных путей. В лимфоидных фолликулах и лимфоэпителиальных узелках после первого года жизни выделяется центральная и периферическая зоны, различающиеся по плотности клеток, их типам и уровню митотической активности. Эпителий в области лимфоидного узелка уплощен, не содержит бокаловидных клеток и инфильтрирован лимфоцитами. Под эпителием узелка находится субэпителиальная зона из средних, малых лимфоцитов и макрофагов. Центральная зона узелков представлена лимфобластами, ретикулярными клетками и является по существу герминативным центром. Лимфоцитопоэтическая функция лимфоидных образований в органах дыхания возникает под влиянием антигенной стимуляции, так как герминативные центры отмечаются только в грудном возрасте и слабо развиты не только в бронхах гнотобиотических животных, но и в лимфатических узлах и селезенке /В.С. Хлыстова, 1976; W. Giddens e.a., 1971; J. Vienenstock e.a., 1973/.

Со стороны фиброзно-хрящевого слоя бронхов центральная зона узелков окружена краевой зоной, схожей по клеточному составу с периферической зоной лимфоидных фолликулов. В тангенциальном направлении от узелка выделяется параузелковая зона, состоящая из лимфоцитов и плазматических клеток, среди которых часть синтезируют антитела. Узелки окружены соединительнотканной капсулой и на периферии

имеют сеть эфферентных лимфатических сосудов и магистральные кровеносные сосуды, от которых в центральную зону направляются капилляры.

В детском, подростковом и юношеском возрасте размеры лимфоидных образований и количество резко увеличиваются. Возрастает пролиферативная активность лимфоидных клеток, расширяются герминативные центры, нарастает функциональная активность макрофагов и антителсинтезирующая способность плазматических клеток. В зрелом возрасте процессы морфогенеза лимфоидных образований в стенке бронхов стабилизируются и процессы лимфоцитопоза достигают максимального уровня. В пожилом возрасте в лимфоэпителиальных узелках появляются инволютивные изменения, выражающиеся в редукции герминативных центров, снижении пролиферативной активности лимфоцитов, жировом перерождении и склерозировании соединительнотканной стромы.

Данные собственных исследований позволяют заключить, что формирование лимфоидных образований в органах дыхания начинается после рождения под влиянием антигенной стимуляции и заканчивается к периоду полового созревания. У взрослых структура и функция лимфоидных образований в стенке бронхов стабилизируются и в пожилом возрасте подвергаются инволютивным изменениям.

1.2. Структурно-функциональные особенности иммуноморфологического комплекса органов дыхания при различной антигенной стимуляции и введении пилокарпина, атропина и метотрексата.

После введения гамма-глобулина в дыхательные пути число лимфоидных образований в органах дыхания крыс увеличивалось с 2,2% до 3% на 7-14 сутки. Преимущественно преобладали лимфоидные образования с размерами 50-200 мкм. При внутрибрюшинном введении антигена увеличение числа лимфоидных образований менее заметно. Наиболее резко увеличивалось содержание лимфоидных образований в органах дыхания при одновременном введении антигена в полость брюшины и интраназально. Содержание малых лимфоцитов на 7-14 сутки в составе лимфоидных образований уменьшалось, а лимфобластов и средних лимфоцитов повышалось. При повторном введении антигена через 10 суток процентное соотношение между лимфоидными клетками изменялось уже на 2-4 сутки в сторону увеличения лимфобластов. Герминативные центры лимфоидных фолликулов расширялись и митотическая активность лимфоидных клеток достигала максимальных значений.

Электронномикроскопически отмечалось после антигенной стимуляции увеличение микроворсинчатости цитоплазматической мембраны лимфоцитов, что вместе с наличием пузырьковидных образований в цитоплазме указывало на способность к микропиноцитозу. В цитоплазме средних лимфоцитов и лимфобластов увеличивалось число рибосом и полирибосом, более выражен комплекс Гольджи, определялись крупные лизосомы, митохондрии и глубокие ядерные карманы, что свидетельствовало о повышении функциональной активности. Наибольшие электронномикроскопические изменения отмечались на 7-14 сутки после антигенной стимуляции. При повторной антигенной стимуляции в составе лимфоэпителиальных узелков выявлялись лимфообласты, в цитоплазме которых определялась развитая зернистая эндоплазматическая сеть, гипертрофированный комплекс Гольджи, секреторные вакуоли и опустошенные везикулы, что вместе с накоплением плазмобластов указывало на процессы трансформации В-лимфоцитов /Н.В. Токин, 1974; И.Вылков, 1980/. Предшественники плазматических клеток в составе лимфоидных образований при повторном введении гамма-глобулина накапливались в более ранние сроки, чем после однократного введения антигена. На 14-24 сутки появлялись типичные плазматические клетки синтезирующие антитела. При первичном иммунном ответе в составе антителсинтезирующих клеток преобладали лимфоцитоподобные элементы и незрелые плазмциты, продуцирующие иммуноглобулины класса М и G. После двукратного введения антигена среди антителсинтезирующих клеток преобладали зрелые плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины класса А, что сопровождалось накоплением антител в смывах из бронхиального дерева. В отличие от интраназального введения гамма-глобулина, при парентеральном применении /внутрибрюшинно, внутривенно или внутримышечно / антителсинтезирующие клетки в составе лимфоидных образований бронхов накапливались в меньшей степени и титр противоглобулиновых антител в смывах из бронхов был ниже. Повышение титров антител в смывах и сыворотке крови при парентеральном введении гамма-глобулина отмечалось только при увеличении дозы или после многократного введения. Аналогичные иммунологические закономерности выявили /G. Truitt, G. Mackay, 1971; J. Johnson, J. Philp, 1977; V. Moore e.a., 1978/.

Первичный иммунологический ответ в органах дыхания отличался от вторичного не только морфофункциональными изменениями лимфоидных образований, но и механизмом расширения иммунологической реакции. Повторное введение антигена или многократное его использова-

ние характеризуется наличием антителсинтезирующих клеток на всех уровнях бронхиального дерева и усилением синтеза углеводного компонента в составе антител, секретируемых в слизистой оболочке бронхов. Увеличение синтеза углеводного компонента секреторных антител сопровождалось выраженными морфофункциональными перестройками в покровном эпителии и серозно-слизистых железах бронхов. На 4-7 сутки после повторной антигенной стимуляции увеличивалось число бокаловидных клеток и усиливалась дифференциация секреторных отделов альвеолярно-трубчатых желез на серозные и слизистые. В составе отделяемого желез бронхов накапливались сиаломуцины, гиалуронаты и хондроитинсерные кислоты. Электронномикроскопически отмечалось повышение функциональной активности белково-транспортной системы и выявлялись ультраструктурные подтверждения основных фаз секреторного цикла в клетках покровного эпителия трахеи и бронхов; большое число рибосом, развитая гранулярная эндоплазматическая сеть и гипертрофированный комплекс Гольджи, накопление секреторных гранул в околоядерной зоне и апикальной области, апикальные цитомембраны и тонофиламенты. При постановке непрямой реакции Кунса в цитоплазме отдельных клеток покровного эпителия обнаруживалось специфическое свечение, что указывало на причастность эпителиальных клеток к продукции иммуноглобулинов.

Функциональная активность макрофагов увеличивалась уже в первые сутки после введения антигена в дыхательные пути. Число макрофагов в субэпителиальной зоне лимфоэпителиальных узелков увеличивалось наиболее резко при повторном введении антигена. В цитоплазматической мембране макрофагов повышалось количество псевдоподий, складок и выпячиваний, выявлялся хорошо развитый комплекс Гольджи и множество фагосом. Всё это обусловлено, как считает А.М. Чернух /1979/ включением макрофагов в ответную реакцию организма на антигенное воздействие. Во взаиморегулирующей роли макрофагов и лимфоцитов в составе лимфоидных образований органов дыхания проявляется функция макрофагов от неспецифической защиты до участия в иммунных реакциях. В формирование иммунной реакции вовлекались и ретикулярные клетки, количество которых в составе лимфоидных образований нарастало на 7-14 сутки после введения антигена в дыхательные пути. Ретикулярные клетки в составе лимфоидных образований подразделялись на три типа: недифференцированные, дифференцированные и фагоцитирующие. Недифференцированные ретикулярные клетки не имели выростов цитоплазматической оболочки и бедны органеллами. Диффе-

ренцированные ретикулярные клетки имели выросты цитоплазматической оболочки, развитый комплекс Гольджи и гранулярную эндоплазматическую сеть, большое число рибосом, крупные лизосомы и митохондрии. В них выявлялись волокнистые структуры, локализованные во льзи наружной мембраны или в инвагинациях цитоплазмы, что является отражением различных этапов фибриллогенеза соединительнотканной стромы узелков. Ретикулярные клетки в составе лимфоидных образований формируют специфическое микроокружение и, участвуя в фагоцитозе гибнущих лимфоцитов, выполняют важную роль при передаче иммунологической памяти, осуществляя её через контакты с лимфоцитами /В.А. Ляшенко, 1976; Д.Н. Маянский, 1981/. Наиболее резко возрастает число фагоцитирующих ретикулярных клеток в составе лимфоидных образований при введении корпускулярных антигенов /убитая или живая гриппозная вакцина/.

При многократной антигенной стимуляции отмечалась перестройка васкуляризации лимфоэпителиальных узелков, схематический рисунок которых напоминает кровоснабжение фолликулов лимфатического узла /А.В. Борисов, 1961; М.А. Долгова, 1974/. При изучении площади, занимаемой различными звеньями сосудистого русла, после антигенной стимуляции отмечалось резкое возрастание микроциркуляторного звена лимфоэпителиальных узелков, в котором можно было различить артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры и вены. Микроциркуляторное русло лимфоидных образований в органах дыхания относится к закрытому типу и имеет некоторые особенности, отличающиеся от других лимфоидных органов /И.И. Бобрик, В.Г. Черкасов, 1983/. Локальные условия, возникающие в лимфоэпителиальном узелке при антигенном раздражении, обуславливают специфическую цитоархитектонику кровеносных капилляров, которые несколько схожи по морфологической характеристике с аналогичными структурами костного мозга /В.А. Шахламов, 1971; П.М. Мажуга, 1978/. Особая ультраструктурная организация эндотелиальных клеток кровеносных капилляров лимфоидных образований определяет высокую проницаемость стенок для различных веществ. Появление инвагинаций, пальцеобразных отростков плазмолеммы эндотелиальных клеток, наличие микротрубочек и мультивезикулярных телец после антигенной стимуляции указывало на усиление чрезклеточного и внутриклеточного транспорта веществ /Д.А. Хданов, В.А. Шахламов, 1964; В.А. Шахламов, 1971/, что безусловно является важной предпосылкой для тесных гематолимфоидных взаимодействий в лимфоэпителиальном узелке и для микроциркуляции.

Клеточные элементы кровеносных капилляров лимфоидных образований представлены также перипитами, которым присуще наличие цитоплазматических вclusions, специфическое расположение рибосом и строение хроматина ядер. Перипиты имеют вытянутую форму и в каждом из них можно выделить зону перикариона и систему стростков, которые имеют разную форму и размеры. Часто в цитоплазме перипитов обнаруживаются микрофиламенты, что не является исключением /В.Б.Курьянов с соавт., 1975/. Схожесть перипитов с ретикулярными клетками свидетельствует, что они могут вовлекаться в построение стромальных структур лимфоидных образований, играя важную роль в формировании микроокружения лимфоидных клеток, регулирующего процесс отбора прекомитированных предшественников иммунокомпетентных клеток и направленной активации дифференцировочных генов /А.Я.Триденштейн, Е.А. Лурия, 1980/.

Результаты опытов по введению гамма-глобулина в период внутриутробного развития крыс свидетельствуют, что уже в процессе пренатального онтогенеза появляется способность к формированию иммунного ответа в органах дыхания, что подтверждает мнение О.Е. Вязова /1972/ и Л.Н. Фонталина, Л.А. Цевницкого /1978/. Внутриутробное введение антигена плодам крыс ускоряло развитие в органах дыхания лимфоидных образований после рождения.

Структурно-функциональные изменения лимфоидных образований в постнатальном онтогенезе после антигенного раздражения зависят от нейрогуморальной регуляции. В составе лимфоидных образований бронхов на электронномикроскопическом уровне были выявлены нервные окончания вблизи лимфоидных клеток, что вместе с данными Ю.И. Бородина /1958, 1968/, А.В. Борисова /1964/ и К.С. Кабака, А.К. Коломийцева /1964/ свидетельствует в пользу причастности нервной регуляции к реактивным изменениям. Однако наряду с влиянием нервной системы на иммунные реакции бронхолегочного аппарата имеет место гуморальная регуляция деятельности органной лимфатической системы, что не противоречит данным Д.С. Гордон с соавт. /1982/. При введении пилокарпина иммунизированным животным структурно-функциональные изменения лимфоидных образований выявлялись в более ранние сроки, чем в контроле, в то время как эффект при введении атропина выражался в торможении иммуноморфологической реакции. Наиболее выражено воздействие пилокарпина в индуктивную фазу иммунного ответа и проявляется на этапе пролиферации иммунокомпетентных клеток, что выражается в резком подъеме митотической активности в составе лимфоидных обра-

зований. Наиболее заметно действие атропина в продуктивную фазу иммунного ответа / 14-24 сутки после введения антигена/ и заключается в торможении дифференцировки антителсинтезирующих клеток. Если учесть возможность влияния на клетки лимфоидных образований пилокарпина и атропина, то следует допустить, что через эти структуры происходит мобилизация вегетативных и гуморальных механизмов в ответ на сигнализацию с разнообразных антигенных рецепторов слизистой оболочки воздухоносных путей, так как включение нейромедиаторной системы направлено на поддержание постоянства внутренней среды. Нейромедиаторная индукция и инактивация размножения и дифференцировки иммунокомпетентных лимфоидных клеток в органах дыхания подтверждает физиологическую концепцию иммуногенеза П.Ф. Здродовского /1969/, согласно которой иммунологические реакции, как все защитные приспособления находятся под контролем гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Применением метотрексата, действие которого проявляется в остановке клеточного деления, установлено, что в лимфоидных образованиях органов дыхания при формировании иммунного ответа всегда имеется пул предшественников антителсинтезирующих клеток, которые возникают местно после деления и дифференцировки собственных лимфоидных элементов.

2. ВЛИЯНИЕ АНТИГЕННОГО СТИМУЛИРОВАНИЯ НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ И СИНТЕЗ ДНК В ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В регуляции морфогенеза лимфоидных образований органов дыхания ведущая роль принадлежит межтканевым взаимодействиям в виде процессов индукции под влиянием антигенного раздражения, точкой приложения которых, в конечном счете, является пролиферация и дифференцировка клеток. Гистоавторадиография с применением ^3H -тимидина и изучение митотической активности позволили детализировать интенсивность пролиферации лимфоидных клеток. После однократного интраназального введения гамма-глобулина в лимфоидных образованиях органов дыхания крыс индекс меченых ^3H -тимидином ядер экспоненциально возрастал с первых суток до 7 суток, а после чего снижался постепенно к 24 суткам. Аналогично изменялась и митотическая активность, но максимум МИ определялся на 14 сутки, что свидетельствовало о синхронизации во времени после антигенного раздражения процессов синтеза ДНК и митотической активности. У контрольных крыс включение ^3H -ти-

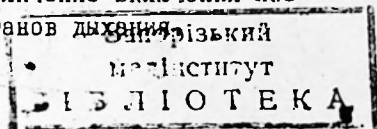
мидина определялось только в ядрах лимфобластов и средних лимфоцитов. На 7 сутки после введения антигена возникали меченые плазматические клетки. В различных зонах лимфоэпителиальных узелков включение изотопа не одинаковое. В субэпителиальной зоне узелков индекс метки достигал максимальных значений на 14-24 сутки опыта, а в центральной зоне и краевой на 7 сутки. После двукратного введения гамма-глобулина ИМЯ во всех зонах узелка достигал максимальных значений в более ранние сроки и был выше, чем после однократного введения антигена.

После двукратного введения гамма-глобулина в дыхательные пути крыс максимум ИИ в лимфоидных образованиях выявлялся на 7 сутки, а - ИМЯ в более поздние сроки, на 14 сутки, что следует рассматривать как результат снижения процессов пролиферации и увеличения дифференцировки клеток. Так как процессы пролиферации могут характеризоваться значением ИМЯ только в тот период, когда происходит экспоненциальный рост кривой ИИ т.е. до 7 суток. После снижения ИИ, продолжающийся рост ИМЯ может обусловлен тем, что часть клеток, синтезирующих ДНК, подвергается цитодифференцировке и не вступает в митоз. При подсчете среднего числа зерен /СЧЗ/ в гистоавтографах над различными лимфоидными клетками установлено, что интенсивность синтеза ДНК в группе средних лимфоцитов и лимфобластов после однократной иммунизации резко увеличивалась к 7 суткам опыта, но в лимфобластах была ниже, чем в средних лимфоцитах. После двукратного введения синтез ДНК в ядрах лимфобластах был выше, чем у средних лимфоцитов с максимальным подъемом на 4 сутки. При изучении динамики синтеза ДНК для всей лимфоидной популяции рассчитанной с учетом ИМЯ, то есть пропорциональности процессов синтеза ДНК и числа клеток, включивших ^3H -тимидан, установлено, что после однократной иммунизации общее число зерен на 1000 клеток для средних лимфоцитов /ОЧЗ/ изменялось аналогично кривой, отражающей среднее число зерен серебра в клетке /СЧЗ/. Это указывало, что интенсивность синтеза ДНК в группе средних лимфоцитов изменялась пропорционально доле ДНК-синтезирующих клеток, т.е. отражало изменение скорости репликации ДНК при делении клеток, которая резко возрастала к 7 суткам и после чего снижалась. В то время как в популяции лимфобластов зависимость между кривой среднего числа зерен серебра на клетку и кривой ОЧЗ обратно пропорциональная, что могло наблюдаться лишь при обновлении молекул ДНК в процессе дифференцировки.

При повторном введении гамма-глобулина уровень синтеза ДНК в лимфобластах и средних лимфоцитах изменялся в обратном соотношении.

Интенсивность пролиферации клеток в различных лимфоидных образованиях органов дыхания не одинакова. Как в контроле, так и после антигенной стимуляции наиболее высокий митотический индекс и синтез ДНК определялся в составе лимфоэпителиальных узелков, менее высокий в лимфоидных фолликулах и низкий в лимфоидных скоплениях. После одновременного введения гамма-глобулина в дыхательные пути и полость брюшины крыс максимальное включение ^3H -тимидина отмечалось в лимфоидных скоплениях легких на 10 сутки, а в лимфоидных фолликулах и лимфоэпителиальных узелках в слизистой оболочке трахеи и бронхов на 24 сутки. После повторного введения гамма-глобулина индекс меченых ^3H -тимидином ядер лимфоидных клеток резко увеличивался в лимфоидных скоплениях на 2 сутки, лимфоидных фолликулах на 5 сутки и лимфоэпителиальных узелках на 10 сутки. Выявленные различия в динамике включения ^3H -тимидина в лимфоидных образованиях обуславливались неоднородным составом клеток и спецификой структурной организации лимфоидных образований, фолликулов и узелков. В таких мало дифференцированных в структурном отношении образованиях, какими являются лимфоидные скопления, при антигенном раздражении на первый план выступают процессы пролиферации. В лимфоидных фолликулах и лимфоэпителиальных узелках уже имеются строго разграниченные зоны пролиферации и дифференцировки, которые возникли в ходе онтогенетического развития под влиянием предыдущих контактов с антигеном. Поэтому в этих структурах первичное антигенное раздражение оказывает мало эффективное воздействие на индукцию пролиферации лимфоидных клеток и для её резкого усиления необходимо увеличение дозы антигена или повторное его введение.

Различия в интенсивности процессов пролиферации и дифференцировки лимфоидных клеток в лимфоидных образованиях органов дыхания находятся в прямой зависимости от способа введения антигена в организм. При введении антигена в просвет дыхательных путей наиболее выражены изменения индекса меченых ^3H -тимидином ядер клеток лимфоэпителиальных узелков трахеи и крупных бронхов. При введении гамма-глобулина парентеральным путем наиболее заметное возрастание ИМЖ определялось в лимфоидных фолликулах и лимфоидных скоплениях, локализующихся в строме легкого и стенке дистальных отделов бронхиального дерева. После смешанной иммунизации путем введения гамма-глобулина в дыхательные пути и парентерально увеличение включения изотопа характерно для всей лимфоидной ткани органов дыхания.



3. КИНЕТИКА КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ АНТИГЕННОМ СТИМУЛИРОВАНИИ

Исследование кинетики клеточных популяций лимфоидных образований органов дыхания позволило установить, что основным механизмом перестройки клеточного размножения при антигенной стимуляции является синхронизация пролиферации, обусловленная ускоренным вступлением клеток в митотический цикл, сокращением его параметров и времени клеточного обновления, увеличением пролиферативного пула клеток с коротким синтетическим периодом.

Деление лимфоидных клеток в органах дыхания характеризуется выраженным двухвершинным подъемом синтеза ДНК и митотической активности в течение суток, максимальные значения которых приходится на утренние и ночные часы. Среднесуточные показатели для всех лимфоидных клеток составляли ИМЯ-84% и МИ-43,4%, у средних лимфоцитов - ИМЯ-64,7% и МИ-34,3%, у лимфоцитов-ИМЯ-21,5% и МИ-4,2%. Период времени в часах между первым и вторым подъемами ИМЯ составлял 17,5 и для МИ - 11. Амплитуда первого подъема ИМЯ равна 33%, а второго - 21%. Амплитуда первого подъема МИ равна 18%, а второго - 10,4%. В популяции лимфоцитов первый подъем ИМЯ не выражен, второй равен 28,5%. Первый и второй подъем МИ равны 3,6%. Сдвиг влево ИМЯ по отношению к МИ для всех лимфоидных клеток в случае первого подъема составлял 12 часов, а второго подъема 6 часов. Временной сдвиг влево в часах между ИМЯ и МИ для средних лимфоцитов как первого подъема, так и второго равен 6, а для лимфоцитов 2 часам. Для лимфоидных клеток органов дыхания двухвершинный суточный ритм ДНК-синтезирующих клеток является типичным и вступление их в синтетическую фазу митотического цикла и митоз служит показателем пролиферации, так как сходство суточных кривых ИМЯ и МИ подтверждает положение о том, что ритм митозов обуславливается ритмом синтеза ДНК.

После интраназального введения гамма-глобулина на 8 сутки перестройка суточного ритма клеточного деления в лимфоидных образованиях органов дыхания крыс осуществлялась путем сокращения периода между первым и вторым подъемами ИМЯ до 13 часов для всех лимфоцитов, а для средних и лимфоцитов до 10 часов. Отмечался фазовый сдвиг по времени максимальных значений ИМЯ вправо на 3 часа для первого подъема и для второго на 7 часов. Амплитуда первого подъема ИМЯ увеличивалась до 119%, а второго - до 90%, со среднесуточным значением 118,6% для всех лимфоцитов. Амплитуда первого подъема

ИМЯ для средних лимфоцитов увеличивалась до 86% и второго-до 65%. Амплитуда первого подъема ИМЯ лимфоцитов составляла 29%, а второго-19%, со среднесуточным значением 29%.

Максимальные значения суточного ритма МИ в лимфоидной ткани органов дыхания после интраназального введения гамма-глобулина на 8 сутки, также как и ИМЯ, сдвигались на более позднее время. Для всей лимфоидной популяции максимум МИ первого подъема смещался на 8 часов, а второго-на 6 часов. Для средних лимфоцитов фазовый сдвиг составлял 5 и 4 часа, а у лимфоцитов 4 часа. При этом МИ первого подъема для всех лимфоцитов составило 22,8%, а второго-16,6%, со среднесуточным значением 59,7%. В группе средних лимфоцитов МИ первого подъема составляло 27,0%, а второго подъема 12,5%, со среднесуточным значением 48,8%. Для лимфоцитов МИ соответственно составило 5,1% и 5,6% со среднесуточным значением 3,7%. Отмечалось уменьшение сдвига ИМУ по отношению к МИ, в случае второго подъема максимальных значений, до 3 часов.

Полученные данные свидетельствуют, что после введения гамма-глобулина перестройка суточных ритмов синтеза ДНК и митотической активности осуществляется посредством сокращения времени между максимумами ИМЯ и МИ и сокращения времени между их подъемами, что свидетельствовало о синхронизации клеточного деления. Увеличение скорости клеточного деления лимфоидных клеток при антигенной стимуляции выражалось в повышении среднесуточных значений ИМЯ и МИ.

Длительность в часах отдельных фаз митотического цикла, установленная методом Н. Quastler, F. Sherman /1969/ по кривой меченых митозов составляла: G_1 - 4,5; S - 9; $G_2 + M$ - 1,5; T - 15 для всей популяции лимфоидных клеток. Для средних лимфоцитов: G_1 - 4,5; S - 8,5; $G_2 + M$ - 2; T - 15. После интраназального введения гамма-глобулина на 8 сутки отмечалось сокращение митотического цикла всей лимфоидной популяции /T - II часов/, за счет G_1 - 0,5 часа. У средних лимфоцитов G_1 сокращался до 3 часов, S - до 6 часов и T - II часам. Статмокинетическим методом с колхицином установлено время митоза средних лимфоцитов равное $0,33 \pm 0,03$ и для лимфоцитов - $0,35 \pm 0,01$ часа. Под влиянием антигенной стимуляции достоверно изменялось время митоза лимфоцитов - $0,58 \pm 0,01$, при $p < 0,01$. Время клеточного обновления всей лимфоидной популяции сокращалось с 68,6 - 39,0 часов до 23,5-28,3, а для средних лимфоцитов-с 24-28,3 часа до 23,5-25,9 часа.

После введения антигена в лимфоидной ткани органов дыхания пролиферативный пул клеток с периодом синтеза ДНК более 9 часов

уменьшался с $30,6 \pm 4,5\%$ до $16,3 \pm 2,6\%$ и синтетическим периодом более 6 часов уменьшался с $28,9 \pm 4,3$ до $10,7 \pm 2,2\%$, а синтетическим периодом более 3 часов увеличивался с $18,1 \pm 3,7\%$ до $39,6 \pm 5,9\%$. Проллиферативный пул средних лимфоцитов выше, чем у лимфообластов. После введения гамма-глобулина на 8 сутки пролиферативный пул средних лимфоцитов с синтетическим периодом более 6 и 9 часов уменьшился вдвое, а синтетическим периодом более 3 часов увеличился вдвое. В популяции лимфообластов снижение пролиферативного пула отмечалось только для клеток с синтетическим периодом более 9 часов.

Для сопоставления данных о кинетике клеточных популяций в лимфоидных образованиях органов дыхания с другими объектами было проведено изучение динамики суточного ритма синтеза ДНК в красной и белой пульпе селезенки. Изучение динамики суточного ритма ДНК-синтезирующих клеток селезенки крыс показало, что для красной и белой пульпы, также как и для лимфоидной ткани органов дыхания, характерны два подъема ИМЯ. Параметры суточного ритма синтеза ДНК клеток красной пульпы во многом схожи с динамикой синтеза ДНК в лимфоидных образованиях бронхов. Характеристика отдельных видов лимфоидных клеток по суточному синтезу ДНК наиболее сравнима в отношении средних лимфоцитов. После введения гамма-глобулина в дыхательные пути крыс изменения параметров суточного ритма ДНК-синтезирующих клеток отмечались лишь в белой пульпе селезенки. Увеличивался период между максимальными значениями ИМЯ, отмечался сдвиг по временной фазе, возрастали амплитуды колебаний первого и второго подъема ИМЯ и среднесуточное значение числа ДНК-синтезирующих клеток.

При изучении многорядного реснитчатого эпителия трахеи контрольных крыс митозы и ДНК-синтезирующие клетки обнаружены преимущественно среди базальных клеток, что подтверждает данные Т.В. Каменецкой /1974, 1977/. Суточный ритм синтеза ДНК и митотической активности базальных клеток реснитчатого эпителия трахеи представлен одновершинными кривыми с максимальным подъемом в вечерне-ночное время. Временной сдвиг ИМЯ по отношению к МИ после интраназального введения гамма-глобулина увеличивался с 4 до 6 часов. Среднесуточные показатели в контроле составляли: ИМЯ - $4,5 \pm 0,4\%$ и МИ - $6,2 \pm 0,2\%$, а после введения антигена: ИМЯ - $9,1 \pm 0,9\%$ и МИ - $8,4 \pm 0,2\%$. Под влиянием антигенного раздражения интенсивность синтеза ДНК в клетках реснитчатого эпителия трахеи увеличивалась в большей степени, чем митотическая активность, что свидетельствовало о десинхронизации этих двух процессов, которая обуславливалась нарушением стабильности клеточного деления. Это подтверждалось увеличением в опыте фазо-

вого сдвига ИМЯ по отношению к МИ на 2 часа. Синтетический период митотического цикла базальных клеток эпителия увеличивался с 7,5 до 10,5 часа, а постсинтетический период и время митоза сокращались с 15 до 13 часов. Следовательно время вступления эпителиальных клеток в митоз при антигенной стимуляции более синхронизировано, чем вступление в синтетический период митотического цикла. Время колхицинового митоза в контроле составляло 45 минут, а в опыте 35 минут. Время клеточного обновления эпителиального пласта слизистой оболочки трахеи крыс сокращалось с 69,4 до 48,1 суток. После введения гамма-глобулина пролиферативный пул базальных клеток покровного эпителия трахеи увеличивался в группе с синтетическим периодом более 9 часов с $7,0 \pm 0,5\%$ до $12,7 \pm 0,5\%$ и синтетическим периодом более 3 часов с $5,6 \pm 0,7\%$ до $7,1 \pm 0,6\%$, а синтетическим периодом более 6 часов уменьшался с $8,6 \pm 0,4$ до $4,7 \pm 0,3\%$.

4. ВЛИЯНИЕ АНТИГЕННОГО СТИМУЛИРОВАНИЯ НА СИНТЕЗ РНК В КЛЕТКАХ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Клеточные элементы иммуноморфологического комплекса органов дыхания по включению ^3H -уридина располагались в следующем убывающем порядке: лимфобласты, реснитчатые клетки мерцательного эпителия и серозно-слизистых желез, средние лимфоциты, плазматические клетки. После интраназального введения гамма-глобулина на 8 сутки средние лимфоциты и плазматические клетки характеризовались наиболее коротким временем перехода меченой РНК из ядра в цитоплазму. В лимфобластах, реснитчатых клетках покровного эпителия и серозно-слизистых желез после антигенной стимуляции скорость перехода РНК из ядра в цитоплазму сокращалась, что необходимо считать проявлением дифференциальной активности генов. В то время как повышение синтеза РНК в средних лимфоцитах и плазматических клетках связано с активацией метаболических систем, продуцирующих идентичные наборы РНК.

При однократном интраназальном введении слабой дозы инактивированной гриппозной вакцины крысам увеличение синтеза РНК отмечалось в клетках реснитчатого эпителия в ранние сроки опыта - до 7 суток. Введение дозы в 100 раз большей /сильная доза антигена/ вызвало увеличение синтеза РНК после 7 суток. Парентеральное введение инактивированной гриппозной вакцины также стимулировало синтез РНК в эпителиальных клетках после 7 суток, но уровень включения ^3H -уридина был ниже, чем после интраназального введения. После двух-

ратного введения инактивированной гриппозной вакцины включение ^3H -уридина в реснитчатые и базальные клетки мерцательного эпителия трахей и бронхов достигало максимального значения в более ранние сроки, чем при однократном введении антигена как интраназально, так и внутрибрюшинно. Динамика синтеза РНК в эпителии серозно-слизистых желез трахей и бронхов крыс при повторном введении вакцины во многом схожа с таковой в клетках мерцательного эпителия. Увеличение дозы вводимой противогриппозной вакцины при повторной антигенной стимуляции вызывало более резкую активацию включения ^3H -уридина в эпителиальные элементы слизистой оболочки нижних дыхательных путей при интраназальном применении её, в сравнении с парентеральным.

Включение ^3H -уридина в лимфоидные клетки слизистой оболочки трахей и бронхов, также как и эпителиальные клетки, в целом обуславливалось способом введения и дозой инактивированной гриппозной вакцины. Наиболее резко активировался синтез РНК в лимфоидных клетках после интраназального введения сильной дозы противогриппозной вакцины на 7-14 сутки. Сильная доза введенная внутрибрюшинно вызывала увеличение синтеза РНК в лимфообластах и плазматических клетках слизистой оболочки трахей и бронхов крыс в более ранние сроки. После повторного введения противогриппозной вакцины индукция синтеза РНК наиболее выражена в средних лимфоцитах после введения сильной дозы как при интраназальном применении, так и парентеральном. В то время в лимфообластах и плазматических клетках синтез РНК в большей степени активировался при введении вакцины интраназальным путем, в сравнении с парентеральным. Динамика синтеза РНК в клетках иммуноморфологического комплекса органов дыхания при введении гамма-глобулина и гриппозной вакцины однотипна, обуславливается степенью их дифференцировки и зависит от пути введения и дозы антигена.

5. ВЛИЯНИЕ АНТИГЕННОГО СТИМУЛИРОВАНИЯ НА СИНТЕЗ БЕЛКА В ЭЛЕМЕНТАХ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

При гистоавторадиографическом изучении синтеза белка и закономерностей включения в иммуногенез различных структурных элементов иммуноморфологического комплекса органов дыхания, ответственных за его продукцию, с помощью ^3H -глицина установлено, что для клеток серозно-слизистых желез и лимфообластов в стенке бронхов крыс характерна скорость обновления глицинсодержащего белка более 6 часов. В реснитчатых клетках покровного эпителия, средних лимфоцитах и эральных плазматических клетках слизистой оболочки бронхов скорость

обновления белка менее 6 часов. После интраназального введения гамма-глобулина на 8 сутки скорость обновления белка в клетках иммуноморфологического комплекса органов дыхания крыс изменилась. В реснитчатых клетках покровного эпителия бронхов включение ^3H -глицина резко возрастало через 30 минут после введения его в организм, а через 3 часа понижалось до уровня в контроле, в то время как в базальных клетках обновление белка после антигенного раздражения не изменялось. В клетках серозно-слизистых желез скорость включения изотопа не изменялась, а скорость выведения увеличивалась, за счет чего скорость обновления белка сокращалась до 3 часов. Аналогичные изменения обмена белка характерны для плазматических клеток. В группе лимфоидных клеток время обновления не изменялось, но интенсивность синтеза в первые три часа резко возрастала.

После двукратного интратрахеального введения гамма-глобулина кошкам интенсивность синтеза глицинсодержащего белка увеличивалась в клетках реснитчатого эпителия трахеи и бронхов с первых суток и достигала максимальных значений на 7 сутки. Радиоактивность, обусловленная включением ^3H -глицина, во все сроки опыта в реснитчатых и бокаловидных клетках выше, чем в базальных и вставочных клетках. В серозно-слизистых железах трахеи синтез белка резко увеличивался после введения антигена в дыхательные пути на 2-4 сутки. В цитоплазме средних лимфоцитов интенсивность синтеза белка повышалась с 2 по 14 сутки, а плазматических клетках с 7 по 24 сутки. Увеличение синтеза белка в лимфоцитах предшествовало повышению его синтеза в плазмобластах.

При введении инактивированной противогриппозной вакцины в полость брюшины синтез белка в клетках иммуноморфологического комплекса органов дыхания активировался в более ранние сроки, чем при введении антигена в просвет дыхательных путей. Увеличение дозы вводимой вакцины наиболее эффективное воздействие оказывало на подъем синтеза глицинсодержащего белка в клетках иммуноморфологического комплекса органов дыхания крыс после двукратного введения как интраназально, так и внутривентриально. В то же время число клеток активно синтезирующих белок целиком зависело во времени от дозы вводимого антигена как при однократном, так и двукратном введении. Независимо от способа введения антигена наибольшее число клеток, включивших ^3H -глицин, выявлялось на 7-14 сутки опыта.

Скорость обмена ^{35}S -метионина в клетках иммуноморфологического комплекса органов дыхания в два раза ниже, чем глицина. После интратрахеального введения гамма-глобулина кошкам время обновления

метионина в реснитчатых клетках покровного эпителия и средних лимфоцитах слизистой оболочки бронхов не изменяется и составляет 24 часа. На 8 сутки после антигенной стимуляции максимальное включение ^{35}S - метионина в этих клетках отмечается через 6 часов после введения его в организм животных. В лимфообластах и плазматических клетках максимальное накопление метионинсодержащего белка выявлялось через 3 часа после введения предшественника в организм, что могло обуславливаться процессами дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Это подтверждалось динамикой включения ^{35}S - метионина в лимфоидные клетки. После однократного интратрахеального введения гамма-глобулина интенсивность включения ^{35}S - метионина резко возрастала в лимфоидных клетках слизистой оболочки бронхов кошек на 2 - 7 сутки опыта. В то время как в плазматических клетках, в том числе и синтезирующих антитела, интенсивность синтеза метионинсодержащего белка повышалась на 14 - 24 сутки опыта. После многократной парентеральной антигенной стимуляции гамма-глобулином включение ^{35}S - метионина в плазматические клетки и лимфообласты резко нарастало в первые сутки опыта. Эти данные свидетельствуют, что процессы дифференцировки плазматических клеток сопровождаются перестройкой биосинтеза белка. В контроле достоверность различий интенсивности синтеза метионина в различных типах лимфоидных и плазматических клеток достаточно высока $p < 0,01$. После многократной антигенной стимуляции с 4 суток опыта различия во включении ^{35}S - метионина в лимфообласты, плазмобласты и незрелые плазматические клетки были не достоверны. Схожесть морфологической структуры и динамики обмена метионина, связанного с синтезом антител /И.Я. Учитель, Э.Л. Хасман, 1964; Д. Мецлер, 1980/, в лимфообластах и плазматических клетках после антигенной стимуляции позволяет заключить, что дифференцировка лимфоидных клеток в слизистой оболочке бронхов происходит в направлении антителсинтезирующих клеток. Это подтверждалось динамикой титров антител в смывах из бронхов и процентным содержанием плазматических клеток с положительной реакцией Кунса.

Закономерности биосинтеза белка в клетках иммуноморфологического комплекса органов дыхания выявленные с ^{35}S - метионином совпадали с данными исследований с применением ^3H -метионина. После однократного одновременного/интраназально и внутрибрюшинно/ введения гамма-глобулина на 2 сутки увеличивалось включение ^3H -метионина в средние лимфоциты, на 5 сутки в лимфообласты, на 10 сутки плазмобласты и незрелые плазмоциты и на 14 сутки в зрелые плазмоциты сли-

зистой оболочки бронхов крыс. После двукратной антигенной стимуляции длительность экспоненциальной фазы подъема включения ^3H -метионина в лимфоидные и плазматические клетки сокращалась до 5-10 суток. В этой связи, можно предполагать, что обмен метионинсодержащего белка после вторичной антигенной стимуляции совершается быстрее.

Для изучения обмена специфического белка в клетках иммуноморфологического комплекса органов дыхания важное значение имело выяснение закономерностей синтеза триптофана, который не содержится в коллагеновых белках /В.И. Мазуров, 1974/ и присутствует в кристаллизующемся /Fc / фрагменте антител /D. Jevnpan e.a., 1977/. При сопоставлении включения в эпителиальные и лимфоидные элементы слизистой оболочки бронхов мышей ^{14}C -триптофана и ^{14}C -пролина установлено, что после однократного введения гамма-глобулина смешанным путем /интраназально и внутрибрюшинно/ синтез триптофана максимумно увеличивался на 5 сутки, а пролина на 24 сутки. Активация синтеза пролина в лимфообластах, плазмобластах и зрелых плазматических клетках органов дыхания опытных мышей слабо выражена, более активный синтез преобладал в ретикулярных клетках и реснитчатых клетках покровного эпителия бронхов. Наиболее активный синтез триптофана преобладал в клетках реснитчатого эпителия, серозно-слизистых желез и лимфоидных клетках. На 5 сутки опыта синтез триптофана возрастал в лимфообластах, на 10 сутки в плазмобластах и незрелых плазматических клетках, а на 24 сутки в зрелых плазматических клетках. Двукратное введение гамма-глобулина внутрибрюшинно и интраназально мышам увеличивало интенсивность включения ^{14}C -пролина в эпителиальные и лимфоидные клетки слизистой оболочки бронхов с максимальным подъемом на 10 сутки.

Данные гистоавтордиографии позволяют заключить, что структурная организация и функциональные потенции клеточных структур слизистой оболочки трахеобронхиальной системы базируются на экстенсивности и интенсивности белкового метаболизма. Индукция пролиферации лимфоидных клеток сопровождается увеличением синтеза глицина и пролина, а усиление дифференцировки иммунокомпетентных клеток проявляется индукцией обмена метионина и триптофана. Активация белкового метаболизма в большей степени зависит от дозы антигена, чем от способа введения его в организм. Введение антигена в дыхательные пути вызывает более выраженные сдвиги белкового обмена, чем введение парентерально.

6. ВЛИЯНИЕ АНТИГЕННОГО СТИМУЛИРОВАНИЯ НА ОБМЕН УГЛЕВОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СТРУКТУРНЫХ ЭЛЕМЕНТАХ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Неспецифическая и специфическая реактивность органов дыхания во многом определяется продукцией углеводных соединений в слизистой оболочке нижних дыхательных путей. Использование ^3H -глюкозы и ^{35}S -сульфата натрия в комплексе с ферментативной обработкой диастазой, сиалидазой и тестикулярной гиалуронидазой позволило установить наличие в элементах иммуноморфологического комплекса органов дыхания гликогена, протеогликанов и гликозаминогликанов. Наиболее выражен синтез углеводных соединений в отдельных реснитчатых и бокаловидных клетках покровного эпителия и серозно-слизистых железах трахеи и бронхов. В составе лимфоидных образований органов дыхания активно синтезируют углеводные соединения лимфообласты, плазмобласты, ретикулярные и тучные клетки.

После однократного интраназального введения гамма-глобулина в клетках покровного эпителия и серозно-слизистых желез слизистой оболочки нижних дыхательных путей крыс экспоненциально с первых суток до 7 суток возрастал синтез гликогена, сиаловых кислот и хондроитинсульфатов типа А и С. После 14 суток опыта синтез этих углеводных соединений уменьшался, а увеличивался синтез нейтральных протеогликанов и кислых гликозаминогликанов типа хондроитинсульфата В и гепаритинсульфата. Выявленные изменения синтеза углеводных соединений в эпителиальных элементах слизистой оболочки нижних дыхательных путей свидетельствовали о том, что введение антигена вызывает перестройку неспецифической реактивности органов дыхания. Особого внимания заслуживали изменения углеводного обмена в реснитчатых клетках покровного эпителия и серозных клетках концевых отделов альвелярно-трубчатых желез бронхов. Увеличение синтеза углеводных соединений в реснитчатых клетках покровного эпителия и серозных клетках желез подслизистой основы бронхов совпадало с временной динамикой подъема синтеза РНК и белка, в частности накоплением метионина и триптофана, выявленных в составе антител. В то же время в цитоплазме отдельных реснитчатых клеток покровного эпителия бронхов отмечалось положительное свечение при постановке реакции Кунса и электронномикроскопически установлено накопление в апикальной части клеток специфических гранул секрета белкового характера. Всё это вместе взятое

позволяет признать продукцию иммуноглобулинов, одной из функций эпителиальных элементов олигостой оболочки нижних дыхательных путей, что подтверждает исследования Я.С. Шварцмана с соавт./1975/ и P. Brandtzaeg /1974, 1976, 1977/. Основные антиинфекционные свойства секреторных антител обуславливаются наличием сиаловой кислоты и сульфатированных гликозаминогликанов /J. Baenziger, S. Kornfeld 1974/. Поэтому увеличение синтеза сиаловых кислот и хондроитинсульфатов А и С указывает на специфическую секрецию иммуноглобулинов в эпителиальных клетках при формировании иммунного ответа в органах дыхания, что находило своё отражение в повышении уровня титра антител класса А в смывах из дыхательных путей и усилении синтеза углеводного компонента, определяемого радиоизотопным методом /В.К. Сырцов, 1981/.

При формировании вторичного иммунного ответа после повторного интраназального введения гамма-глобулина в клетках реснитчатого эпителия и железах дыхательных путей крыс синтез углеводных соединений в большей степени усиливался, чем после однократного введения антигена, и в более ранние сроки достигал максимальных значений, что свидетельствовало об иммунологической специфичности местной реактивности и антигеназависимой обусловленности. Зависимость синтеза углеводных соединений в эпителиальных элементах иммуноморфологического комплекса органов дыхания от кратности антигенного стимулирования подтвердили опыты с многократным введением гамма-глобулина внутримышечно, внутриплеврально и внутриконъюнктивально. В этих опытах на кошках с применением ^{35}S -сульфата натрия была установлена аналогичная динамика синтеза сульфатированных гликозаминогликанов в слизистой оболочке нижних дыхательных путей. Из опытов по многократному введению гамма-глобулина следовало также, что место введения антигена играет важную роль в активации синтеза углеводных соединений в органах дыхания. Хотя активация синтеза углеводных соединений и подъем уровня антител в смывах из дыхательных путей отмечались даже при введении в конъюнктиву глаза гамма-глобулина, наиболее резкие изменения углеводного обмена выявлялись при введении его внутримышечно, а ещё более выраженные при введении в полость плевры или интратрахеально. Наиболее характерно для всех опытов о многократной антигенной стимуляцией было то, что как в эпителиальных, так и лимфоидных элементах на 2-4 сутки резко нарастал синтез хондроитинсульфатов типа А и С, а с 7 суток усиливался также резко синтез хондроитинсульфата В и гепаритинсульфата. Вопрос о динамике синтеза различных углеводных соединений в органах дыхания вплотную смыкает-

ся о проблеме межклеточных контактов /Г.А. Видершайн, 1976; Е.В. Метковский, 1981/. Повышение синтеза сиаловых кислот и хондроитинсульфатов А и С в составе лимфоидных клеток, в связи с их функциональной ответственностью за специфическое узнавание антигенов и межклеточные контакты, изменяет морфогенез лимфоидных образований в органах дыхания, воздействуя на процессы пролиферации и дифференцировки. В то время как усиление синтеза, более инертных в биологическом плане, хондроитинсульфатов типа В и гепаритинсульфата ограничивает эти процессы. На основании применения ^3H -глюкозы в опытах с введением интраназально и внутрибрюшинно гамма-глобулина крысам и инъекцией пилокарпина и атропина было показано, что синтез углеводных соединений в клеточных элементах иммуноморфологического комплекса органов дыхания при развитии холинергической реакции в условиях сенсибилизации антигеном находится в прямой зависимости от выраженности процессов пролиферации и дифференцировки. Лимфоциты и плазмобласты, в цитоплазме которых синтез углеводных соединений при антигенной стимуляции резко возрастал на 2-4 сутки опыта, более чувствительны к воздействию нейромедиаторов, чем зрелые формы лимфоидных клеток. Действие пилокарпина заключалось в усилении синтеза сиаловых кислот и хондроитинсульфатов в ранние сроки опыта, а воздействие атропина проявлялось в увеличении синтеза протеогликанов, хондроитинсульфата В и гепаритинсульфата. Зависимость резистентности слизистой оболочки нижних дыхательных путей от продукции углеводов в клетках подтверждена введением живой гриппозной вакцины в дыхательные пути кошек. Гистоавтордиография с применением ^3H -глюкозы показала: после иммунизации эпителиальные и лимфоидные элементы слизистой оболочки бронхов резко увеличивали продукцию сиаловых кислот и хондроитинсульфатов А и С на 5-10 сутки опыта, но после введения метотрексата выявлялись преимущественно хондроитинсульфат В и гепаритинсульфат. В связи с выраженным цитостатическим воздействием метотрексата, полученные данные свидетельствуют, что антигенное раздражение изменяет генетическую регуляцию синтеза углеводных соединений, активируя процесс пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток.

6. ДИНАМИКА ОБМЕНА УГЛЕВОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ОНТОГЕНЕЗА

На основании применения ^3S сульфата натрия установлено, что в пренатальном онтогенезе зачатки серозно-слизистых желез продуцируют гликоген и хондроитинсульфаты А и С. К моменту рождения нарастает

тает синтез кислых гликозаминогликанов. После рождения дифференцировка концевых отделов желез подслизистой основы трахеи и бронхов на серозные и слизистые увеличивается и сопровождается активацией синтеза хондроитинсульфата А и С. Через месяц после рождения синтез протеогликанов и кислых гликозаминогликанов в слизистой оболочке нижних дыхательных путей кошек и кроликов резко возрастает и у половозрелых животных достигает максимума. В составе углеводных соединений, продуцируемых железами слизистой оболочки трахеи и бронхов старых животных, преобладают сульфатированные гликозаминогликаны типа хондроитинсульфата В и гепаритинсульфата. Скорость обновления сульфатированных гликозаминогликанов в эпителиальных элементах слизистой оболочки бронхов половозрелых кошек примерно одинакова и составляет 24 часа. После однократного введения гамма-глобулина в дыхательные пути скорость обновления хондроитинсульфатов А и С в эпителии серозно-слизистых желез трахеи на 10 сутки сокращалась до 6-12 часов, а хондроитинсульфата В и гепаритинсульфата составляла 18 часов. Схожесть динамики обмена сульфатированных гликозаминогликанов в ходе онтогенеза и антигенной стимуляции свидетельствует, что углеводные соединения, секретируемые в слизистой оболочке нижних дыхательных путей, играют важную роль в процессах морфогенеза и дифференцировке её структур.

В ы в о д ы

1. В трахее и бронхах лимфоидные элементы возникают одновременно с закладкой желез в подслизистой основе на четвертом месяце внутриутробной жизни и к моменту рождения появляются в дистальных отделах бронхиального дерева и строме легкого.

2. В грудном возрасте в стенке трахеи и крупных бронхов формируются лимфоидные фолликулы, на основе которых в раннем детстве развиваются лимфоэпителиальные узелки. Антенатальная антигенная стимуляция ускоряет развитие лимфоидных образований после рождения.

3. В детском, подростковом и юношеском возрасте число лимфоидных образований в органах дыхания нарастает и увеличиваются их размеры. В лимфоидных фолликулах возникают герминативные центры. В лимфоэпителиальных узелках выделяется субэпителиальная, центральная, краевая и параузелковая зоны. В составе лимфоидных образований нарастает функциональная активность макрофагов, увеличивается пролиферация и дифференцировка лимфоидных клеток, возникают антителсинтезирующие клетки.

4. В зрелом возрасте процессы морфогенеза лимфоидных образований в органах дыхания стабилизируются. Формируется микроциркуляторное русло, соединительнотканная капсула, четко разграничиваются зоны пролиферации и дифференцировки.

5. В пожилом возрасте инволютивное развитие лимфоидных образований в органах дыхания характеризуется редукцией герминативных центров, склерозированием соединительнотканной стромы и жировым перерождением.

6. Лимфоидные образования в стенке трахеи и бронхов характеризуются закономерной динамикой морфофункциональной перестройки после антигенного раздражения. Увеличивается число и размеры лимфоидных образований, возникают новые реактивные центры, увеличивается число макрофагов, резко возрастает пролиферация и дифференцировка лимфоидных клеток. Введение в организм большой дозы антигена, повторное введение или многократное антигенное раздражение вызывает наиболее выраженные специфические структурно-функциональные изменения иммуноморфологического комплекса органов дыхания.

7. В основе морфогенеза лимфоидных образований и эпителиальных структур слизистой оболочки воздухоносных путей лежит индукция пролиферации и дифференцировки клеток. При введении антигена в дыхательные пути увеличение пролиферации и дифференцировки изменяет структурную организацию лимфоэпителиальных узелков трахеи и проксимальных отделов бронхиального дерева, а введение его парентерально приводит к перестройке морфогенеза лимфоидных фолликулов и лимфоидных скоплений в дистальных отделах нижних дыхательных путей и строме легкого.

8. Динамика суточного ритма синтеза ДНК и митотической активности лимфоидных клеток в слизистой оболочке бронхов после антигенной стимуляции перестраивается путем сокращения фазового сдвига, увеличения амплитуды колебаний и среднесуточных показателей. Синхронизация клеточного деления в лимфоидных образованиях сопровождается увеличением пролиферативного пула средних лимфоцитов и лимфобластов, уменьшением времени клеточного обновления и сокращением предсинтетического и синтетического периода митотического цикла.

9. Десятихронизация суточных ритмов синтеза ДНК и митотической активности в реснитчатом эпителии трахеи после антигенного раздражения характеризуется увеличением фазового сдвига, амплитуды колебаний и среднесуточных показателей. Повышение пролиферативного пула эпителиальных клеток сочетается с уменьшением времени клеточного обновления и постсинтетической фазы митотического цикла.

10. Структурно-функциональная перестройка лимфоидных образований и эпителиальных элементов слизистой оболочки нижних дыхательных путей при введении антигена обеспечивается изменением скорости обмена рибонуклеиновой кислоты. Индукция пролиферации лимфоидных клеток сопровождается подъемом синтеза РНК, а увеличение дифференцировки проявляется сокращением скорости её обновления, что в целом зависит от дозы, вида и способа введения в организм антигена.

11. Анатомическая обусловленность структурной организации и функциональные потенции лимфоидных образований и эпителиальных элементов слизистой оболочки нижних дыхательных путей базируются на экстенсивности и интенсивности белкового метаболизма. Индукция пролиферации лимфоидных клеток сопровождается увеличением синтеза глицина и пролина, а дифференцировка плазматических клеток проявляется в усилении синтеза триптофана и метионина. Увеличение дозы антигена, вводимого в дыхательные пути, оказывает более выраженный эффект на активацию белкового метаболизма в структурных элементах иммуноморфологического комплекса органов дыхания, чем введение его парентеральным

12. Структурно-функциональные особенности иммуноморфологического комплекса органов дыхания зависят от вида и способа введения антигена, нейромедиаторов и цитостатиков. При первичной антигенной стимуляции наиболее резко активируется синтез гликогена, сиаловых кислот, гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов типа А и С. Повторное введение антигена и применение его многократно способствует накоплению в эпителиальных структурах и лимфоидных клетках слизистой оболочки нижних дыхательных путей протеогликанов, хондроитинсульфата В и гепаритинсульфата. Введение пилокарпина после иммунизации усиливает структурно-функциональную перестройку в органах дыхания, а введение атропина и метотрексата её замедляет.

13. Возрастные изменения реснитчатого эпителия, серовно-слизистых желез и лимфоидных образований слизистой оболочки нижних дыхательных путей характеризует закономерная поэтапность синтеза углеводных соединений, которая заключается в увеличении с момента закладки структурных элементов к рождению и последующем нарастании к периоду зрелости продукции хондроитинсульфатов типа А и С. В пожилом возрасте в слизистой оболочке нижних дыхательных путей накапливаются хондроитинсульфат В и гепаритинсульфат.

ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ ОПУБЛИКОВАНЫ СЛЕДУЮЩИЕ РАБОТЫ:

1. Динамика возрастных изменений мукополисахаридов эпителиальных элементов слизистой оболочки гортани, трахеи и бронхов человека. - В кн.: Морфологические закономерности реакций в филогенезе и онтогенезе организма. Мат. юбил. пленума Украинского об-ва анат., гистол. и эмбриол. Винница, 1970, с. 225-226 / в соавт./.

2. О взаимосвязи между секретией желез и активностью неспецифических фосфатаз. - В кн.: Морфогенез и среда. Тез. докл. межобластной конф. морфологов. Днепропетровск - Полтава, 1974, с. 67-68.

3. Гистоавтордиографическое изучение сульфатированных мукополисахаридов клеток железистого эпителия нижних дыхательных путей - Цитология и генетика, 1975, т. 9, № 8, с. 529-532 / в соавт./.

4. Автордиографический анализ включения радиосульфата в железы дыхательных путей. - В кн.: Общие закономерности морфогенеза и регенерации. Тез. докл. VI Украинской конф. анат., гистол. и эмбриологов. Тернополь, 1975, с. 218-219.

5. Некоторые закономерности секреции мукополисахаридов желез трахеобронхиальной системы у детей. - В кн.: Основные закономерности роста и развития детей и критерии периодизации. Мат. симпозиума. Одесса, 1975, с. 236 - 239 / в соавт./.

6. Динамика обмена радиосульфата в железах трахеи и бронхов. - В кн.: Пневмокониозы. Морфогенез некоторых органов. Тез. республ. конф. Киев, 1976, с. 123-124.

7. Особенности распределения сульфатированных углеводосодержащих биополимеров в железах слизистой оболочки гортани. - Журнал ушных, носовых и горловых болезней, 1976, № 2, с. 81-82 / в соавт./

8. Гистоавтордиографическое изучение влияния иммунизации на синтез мукополисахаридов. - Журнал микробиологии, эпидем. и иммунобиологии, 1976, № II, с. 139-140.

9. Особенности синтеза и распределения полисахаридов в эпителиальных элементах дыхательных путей в пренатальном онтогенезе. - Сборник рефератов НИР и ОКР, серия 22, 1977, № 20, Б572783, с. 4.

10. Определение углеводного компонента антител радиоизотопным методом с помощью установки ДП-100 и счетчика СМТ-17. В кн.: Применение достижений радиоэлектроники в медико-биологических исследованиях. Запорожье, 1978, с. 29-30.

11. К проблеме хронических бронхитов при пневмокониозах. - Вкн. Пневмокониозы, формирование, профилактика и лечение. Тез. докл.

Украинской конф. Днепропетровск, 1979, с. 145-146 / в соавт./.

12. Изменение защитно-компенсаторной функции углеводосодержащих биополимеров гортани у шахтеров Криворожского бассейна. - В кн.: Пневмокониозы, формообразование, профилактика и лечение. Тез. докл. Украинской конф. Днепропетровск, 1979, с. 35-36 / в соавт./.

13. Радиосавтографическое исследование синтеза кислых гликопротеинов железами трахеи и бронхов в онтогенезе. - Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1979, т. 24, вып. 4, с. 20-25.

14. Гистоавтордиографический анализ гликопротеинов эпителия слизистой оболочки дыхательных путей при антигенном стимулировании. - В кн.: Тез. докл. I-го Украинского съезда анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов. Винница, 1980, с. 197-198.

15. Морфофункциональные изменения в лимфоидных фолликулах органов дыхания в онтогенезе и адаптации к некоторым экстремальным факторам. - В кн.: Адаптация человека к экстремальным условиям окружающей среды. Тез. докл. 2-й республ. конф. Одесса, 1980, с. 59-60 / в соавт./.

16. Влияние антигенного стимулирования на развитие лимфоидной ткани в органах дыхания. - Журнал микробиологии, эпидем. и иммунобиологии, 1981, № 4, с. 98-99.

17. Морфофункциональные изменения желез трахеобронхиальной системы после введения гамма-глобулина. - Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1981, т. 81, вып. 7, с. 79-86.

18. Способ получения постоянных препаратов, окрашенных по методу Кунса. - Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1981, т. 80, вып. 5, с. III-II2.

19. Иммуноморфология первичных и вторичных лимфоидных органов при антигенном стимулировании. - В кн.: Тез. IX-го Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Минск, 1981, с. 452 / в соавт./.

20. Морфологические критерии перестройки иммунобиологической реактивности органов дыхания. - В кн.: Иммунодиагностика и иммунотерапия в онкологии и хирургии. Тез. Всесоюзной конф. Томск, 1981, с. 153-154.

21. Динамика биосинтеза углеводных соединений в органах дыхания при антигенном стимулировании. - Библиографический указатель ВИНТИ "Депонированные рукописи", 1982, № 2, с. 76, с. II.

22. Гистоавтордиографическое изучение пролиферативной активности клеток лимфоидных фолликулов слизистой оболочки нижних дыхательных путей в условиях антигенного стимулирования. - В кн.: Морфология. Межведомственный республ. сб. Киев. "Здоров'я", 1982, в. 8, с. 40-43.

23. Способ выявления лимфоидной ткани слизистых оболочек на гистологическом препарате. - Бюллетень "Открытия, изобретения, промышленные образцы и товарные знаки", 1982, № 37, с. 157, а.с. №64522.

24. Влияние интратрахеального введения γ -глобулина на митотическую активность и пролиферативный пул лимфоидных клеток органов дыхания. - Цитология и генетика, 1983, т.17, № 3, с.23-26 /в соавт./.

25. Морфофункциональные изменения лимфоидной ткани органов дыхания при введении гамма-глобулина. - Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1983, т. 84, вып. 3, с. 45-53.

26. Влияние антенатальной антигенной стимуляции на развитие лимфоидной ткани в органах дыхания. - В кн.: Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих. Тр. Крымского мед. института. Симферополь, 1983, т. 101, с. 205 - 206.

27. Структурно-функциональные особенности иммуноморфологического комплекса органов дыхания в онтогенезе. - В кн.: Функциональная морфология лимфатических узлов и других органов иммунной системы и их роль в иммунных процессах. Тез. докл. Всесоюзной конф. Москва, 1983, с. 164- 165.

28. Фагоцитарная активность при формировании иммунного ответа в органах дыхания. - В кн.: Фагоцитоз и иммунный ответ. Тез. докл. Всесоюзного симпозиума. Москва, 1983, с. 215.

Информационные материалы, изданные по теме диссертации:

1. Морфологические критерии иммунобиологической реактивности органов дыхания. Информационное письмо / по проблеме "Морфология человека"/. Киев, из-во РЦНМИ МЗ УССР, 1982, вып. I/II/3 с. /Утверждено РПК "Морфология человека", протокол № I от 16.III.1982/.

2. Морфологические критерии естественной резистентности нижних дыхательных путей и легких. Методические рекомендации. Запорожье, из-во "Днепропетровский металлург", 1983, 24 с. /Одобрены бюро Президиума ученого совета МЗ УССР, протокол № 19 от 19.08. 1983/.