

Последние исследования ведущих авторов показали, что через плаценту от матери к ребенку способны проникнуть различные клетки, в т.ч. и иммунные. Это явление названо материнским иммунным импринтингом [5]. Он заключается в «наследовании» ребенком индивидуальных особенностей иммунного статуса матери, имевших место в период беременности. Благодаря ему новорожденный ребенок еще до встречи с повсеместно распространенными инфекционными агентами получает к ним определенную резистентность. Причем чем напряженнее специфический иммунитет матери, тем выше оказывается иммунорезистентность ее ребенка к тем же инфектам.

Выявленные нами морфофункциональные изменения в центральном органе иммуногенеза у потомства спленектомированных крыс свидетельствуют о преждевременном развитии в нем инволютивных процессов, что проявляется в быстром уменьшении ее массы и объема, уменьшение площади мозгового и толщины коркового вещества. Увеличение количества клеток микроокружения, вероятно, говорит о напряженности иммунного ответа и участии клеток тимуса в этих процессах. В частности, тучные клетки, вероятно, принимают участие в замещении паренхимы тимуса соединительной тканью. Клетки АПУД-серии модулируют иммунный ответ посредством секреции биогенных аминов. Дендритные клетки мигрируют в тимус для активации процессов негативной селекции незрелых Т-лимфоцитов. Макрофаги фагоцитируют погибшие лимфоциты.

Таким образом, нами выявлено, что иммунодефицитная беременность самок серьезно сказывается на морфофункциональном состоянии тимуса крысят. Учитывая изменения, выявленные в ходе эксперимента, можно косвенно сказать, что удаление селезенки у крыс-самок приводит к развитию иммунодефицита у потомства. Воздействие канцерогенного фактора приводит к более выраженным негативным изменениям морфологического и функционального состояния клеток тимуса.

#### Список литературы

1. Бирюкова, Т.И. Влияние патологии печени матери различного генеза на морфофункциональное становление клеточного иммунитета потомства: Дис. ... канд. мед. наук / ГОУ ВПО «Челябинский государственный университет». – Челябинск, 2009. – 222 с.
2. Драник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: АстроПринт, 1999.
3. Луус, Л.В. Вторичная иммунная недостаточность и иммунокомпromетированный пациент. В чем проблемы? // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2007. – №2 (11). – С. 43-47.
4. Михайлова, М.Н. Участие дендритных и нейроэндокринных клеток тимуса в развитии его инволюции при формировании экспериментальной опухоли толстой кишки / М.Н. Михайлова [и др.] // Вестник Чувашского государственного университета. – 2011. – №3. – С. 377-383.
5. Полетаев, А.Б. Аутоантитела и иммунопатология беременности / А.Б. Полетаев, Ф. Алиева // Акушерство и гинекология. Эндокринология. – 2010. – № 4. – С. 20-24.

#### РОЛЬ СТРОМЫ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ ПРИ НОРМАЛЬНОМ И МАЛИГНИЗИРОВАННОМ ЛИМФОПОЭЗЕ

Семенова Н.Ю., Хорошавина Г.С.

ФГБУ «РосНИИ Гематологии и трансфузиологии  
ФМБА РФ», Санкт-Петербург,  
e-mail: natyciel87@gmail.com

В функциональном отношении клетки лимфоидной системы могут быть разделены на три типа: стволовые кроветворные клетки, клетки-предшественники первичных лимфоидных органов, клетки вторичных лимфоидных органов. По темпу клеточного обновления лимфоидная ткань занимает одно из первых мест в организме. Развитие лимфоидных клеток не прекращается всю жизнь – это необходимо для «подстройки» иммунитета к постоянно изменяющейся иммунологической ситуации.

Особенность всей лимфоидной системы состоит в том, что в течение всей жизни ее органы объединяют интенсивные клеточные миграции, в ходе которых осуществляется пролиферация и дифференцировка иммунокомпетентных клеток. Эти процессы происходят при условии упорядоченной миграции клеток-предшественников из одних органов кроветворной системы в другие, включая костный мозг, тимус и периферические лимфоидные органы. Стоит отметить, что дифференцировка общих предшественников в разных направлениях (например, в Т- и В-клетки) требует различных несовпадающих местных условий.

Основная функция лимфоузлов состоит в обеспечении взаимодействия антигена, который поступает туда по афферентным лимфатическим сосудам, с иммунокомпетентными клетками. В ходе иммунного ответа в структуре лимфоузла происходит ряд изменений, благодаря которым обеспечивается возможность для наибольшего количества лимфоцитов проконтактировать с антигеном и между собой. Структуры лимфатического узла создают условия для направленного, а не случайного взаимодействия разных субпопуляций лимфоцитов и для развития стимулированных антигеном клонов иммунокомпетентных клеток.

Группой экспертов ВОЗ (Котье и соавт., 1973) предложено выделять в лимфоузле следующие функциональные зоны и структуры:

1. Кортикальный слой с залегающими в нем фолликулами.
2. Паракортикальную зону.
3. Мозговое вещество с мозговыми тяжами.

Фолликулы и мозговые тяжи являются тимус-независимыми областями (В-зона), паракортикальная зона – тимусзависимой областью (Т-зона). В-зависимые зоны – это зоны лимфоидных фолликулов лимфоузлов, селезенки, аппендикса, миндалин, лимфоидных агрегатов кишечника. Т-зависимые зоны – это паракортикальная зона лимфоузлов, периферические зоны селезенки, интерфолликулярные зоны в аппендиксе, миндалинах, пейеровых бляшках.

Структура и клеточный состав лимфоузлов человека исследовались многими авторами. Непаренхиматозный компонент лимфатических узлов представлен стромальными образованиями, выполняющими, в основном, опорную и трофическую функцию – фибробласты, фиброциты, миоциты, эндотелиоциты сосудов, нейральные элементы. Также непаренхиматозные структуры лимфоидной ткани включают в себя группу ретикулярных клеток и экстрацеллюлярный матрикс, которые играют ключевую роль в формировании лимфоидного микроокружения, отвечающего за развитие лимфоидных клеток. Остальные элементы стромы играют вспомогательную роль.

Термин ретикулярные клетки носит собирательный характер и включает 4 основных морфофункциональных типа: гистиоцитарные, дендритные, интердигитирующие и фибробластические ретикулярные клетки. На светооптическом уровне с использованием рутинных окрасок дифференцировать указанные типы достаточно сложно. Определение принадлежности к определенному варианту требует гистохимических и иммуногистохимических методов анализа.

Гистиоцитарные ретикулярные клетки имеют вид фиксированных макрофагов, почти неотличимых от гистиоцитов и макрофагов костномозгового происхождения, особенно находящихся в лимфатических фолликулах.

Дендритные ретикулярные клетки преобладают в корковом веществе, главным образом в центрах первичных и вторичных лимфатических фолликулов, являясь антиген-представляющей субпопуляцией кле-

точных элементов лимфатического узла. Эти клетки способны длительное время удерживать антиген на своей поверхности, регулируя образование В-клеток памяти и предшественников антителоформирующих плазмочитов. Кроме того, дендритные ретикулярные клетки образуют правильную сеть в первичных и вторичных лимфоидных фолликулах. Реализации этих функций способствуют длинные отростки цитоплазмы, которые соединены с такими же отростками соседних дендритных ретикулярных клеток. Они имеют характерные ядра: часто они двоядерные или многоядерные. Рутинными методами окраски дендритные отростки не идентифицируются, но часто они хорошо визуализируются на срезах, окрашенных на IgM, маркирующий иммунные комплексы на поверхности отростков. Их отростки также выявляются окрашиванием на CD21 и CD23. Дендритные клетки помимо длинных отростков, которыми они соединяются между собой, имеют отчетливо различимые замыкательные комплексы – десмосомы, отличающие эти клетки от интердигитирующих ретикулярных клеток.

Интердигитирующие ретикулярные клетки в наибольшем количестве присутствуют в паракортикальной зоне, определяя стимуляцию Т-клеточного ответа. Интердигитирующие ретикулярные клетки имеют бледно окрашивающиеся ядра овальной или удлинённой формы, иногда с инвагинациями довольно сложной конфигурации, и широкую цитоплазму. Эти клетки имеют большое сходство с клетками Лангерганса, но не содержат гранул Бирбека. При иммуноцитохимическом исследовании в них определяется белок S-100 и антиген HLA-DR. Интердигитирующие ретикулярные клетки, в отличие от дендритных, соединяются между собой и другими клеточными элементами при помощи пальцевидных отростков цитоплазмы, входящих между такими же структурами других клеток.

Фибробластические ретикулярные клетки характеризуются наличием в цитоплазме волокнистых структур, идущих на формирование ретикулиновых волокон.

Как и в костном мозге, система кровеносных сосудов является важным компонентом лимфатического узла, поскольку из крови в его ткань и обратно осуществляется интенсивная миграция лимфоцитов. Проникшие в узел через его ворота кровеносные сосуды ветвятся в мозговом и корковом слоях. В корковом слое располагаются мелкие венулы, в которые переходят капилляры. Эндотелий посткапиллярных венул построен из высоких клеток, в их цитоплазме часто обнаруживаются лимфоциты. В ходе миграции лимфоциты проходят как между эндотелиальными клетками, так и через их цитоплазму, затем через базальную мембрану и попадают в ткань глубокого кортекса. Эмиграция лимфоцитов из лимфоузлов осуществляется через эфферентные лимфатические сосуды, по которым лимфоциты возвращаются в кровоток. В этих взаимодействиях участвуют селектины, CD44 и интегринны, экспрессированные на лимфоцитах.

Имеется небольшое количество работ по морфологии некоторых клеточных элементов лимфоидного микроокружения при лимфопролиферативных заболеваниях. Так, при исследовании морфологических особенностей дендритных ретикулярных клеток при неходжкинских лимфомах отмечено изменение ультраструктуры ретикулярных клеток. При этом, происходило уменьшение количества лимфоцитов, контактирующих с дендритными ретикулярными клетками, увеличение межклеточных расстояний, перестройки плазматических мембран, изменения ультрацитохимических свойств клеток, в частности, снижение или полное отсутствие реакции на кислую фосфатазу. Отмечено уменьшение количества дендритных ретикулярных

клеток в зависимости от гистологического варианта лимфом. Так, лимфомы фолликулярного типа сопровождаются увеличением количества ретикулярных клеток, в то время как при диффузных лимфомах отмечено уменьшение их числа и значительные деструктивные изменения. Данные о вовлечении в патологический процесс дендритных ретикулярных клеток при неходжкинских лимфомах были подтверждены при иммуногистохимических и экспериментальных исследованиях.

Известно, что строма реализует свое воздействие на гемопозитические клетки, как путем непосредственных межклеточных контактов, так и опосредованно, с помощью гуморальных механизмов. При лимфоидных неоплазиях происходят значительные нарушения в системе межклеточных взаимодействий. Клетки микроокружения являются главным источником цитокинов – пептидов, обеспечивающих регуляцию пролиферации, дифференцировки и апоптоза гемопозитических клеток. Отмечено, что роль цитокинов в патогенезе лимфопролиферативных заболеваний весьма значительна. К примеру, известно, что пролиферативная активность стромы лимфоузлов у больных неходжкинскими лимфомами не зависит от морфологического варианта заболевания, а связана с продукцией цитокинов, в частности ФНО- $\alpha$  стромальными элементами лимфатических узлов. У пациентов с хроническим лимфолейкозом повышена секреция стромой лимфатических узлов ИЛ-6 и ИЛ-4 *in vitro*, что отражает участие данных веществ в патогенезе заболевания. Применение химиотерапии снижает продукцию ИЛ-4 *in vivo*, что может быть благоприятным фактором, учитывая особенность ИЛ-4 ингибировать апоптоз опухолевых клеток. Также были показаны различия в экспрессии внутриклеточного ИЛ-8 клетками опухолевого клона и нормальными В-лимфоцитами, что имеет клиническое значение.

Стромообразование в опухоли является результатом взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками соединительной ткани гистиогенного и гематогенного происхождения. Существует множество установленных и предполагаемых взаимодействий между клетками стромы и паренхимы гемопозитической и лимфатической систем. Хорошо известно, что клетки стромы костного мозга играют ключевую роль в хоуминге, пролиферации и дифференцировке клеток-предшественниц гемолимфопоэза. Таким же образом, эпителиальные клетки тимуса модулируют пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов. Что касается лимфатических узлов, значительные исследования были посвящены дендритным клеткам, которые презентуют антиген и участвуют в инициации Т-зависимых клеточных ответов.

Работы, посвященные изучению дендритных клеток (ДК) при некоторых формах опухолей, показали, что количество и иммунофенотип ДК, их распределение в опухолевой и непораженной ткани отражаются на прогнозе этих новообразований. ДК считаются наиболее важным фактором, определяющим состав лимфоидной популяции и влияющим на регулирование функциональной активности лимфоидных клеток. Они могут создавать не только противоопухолевые, но и проопухолевые стимулы.

Согласно данным Цыплакова Д.Э. и соавт. (1995), исследовавших влияние кровеносного микроциркуляторного русла на клеточный иммунный ответ в лимфатических узлах, регионарных к злокачественным опухолям, сосудистое русло лимфатических узлов играет двойную роль. С одной стороны, на ранних этапах развития опухоли происходит активация Т-клеточных иммунных реакций с усилением рециркуляции лимфоцитов через посткапиллярные венулы

и превращением их путем бласттрансформации в цитотоксические Т-киллеры, что, вероятно, сдерживает процесс метастазирования. С другой стороны, на более поздних стадиях опухолевого роста изменения сосудистой стенки и циркуляторные расстройства сопровождаются отложением внутри- и внесосудистого фибрина, затрудняя тем самым рециркуляцию лимфоцитов и, следовательно, приводят к уменьшению числа трансформированных Т-киллеров, способных уничтожать попадающие в лимфатический узел опухолевые клетки, что, по мнению авторов, предопределяет процесс метастазирования. При появлении в лимфатических узлах метастазов фибрин уже способствует их закреплению в лимфоидной ткани, а также изолирует от цитотоксического действия оставшихся в небольшом количестве Т-эффекторов.

На сегодняшний день накопилось достаточное количество данных, свидетельствующих о роли стромального микроокружения в становлении лимфопролиферативных заболеваний. При этом отсутствует целостное представление о структурных особенностях лимфоидной стромы при нарушениях пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов. Дальнейшее изучение лимфоидного микроокружения, его морфофункциональных особенностей, адгезивных взаимодействий с исполь-

зованием современных методов структурного анализа может способствовать поискам новых методов лечения гемобластозов и лимфопролиферативных заболеваний.

#### Список литературы

1. Белянин В.Л., Цыплаков Д.Э. Диагностика реактивных гиперплазий лимфатических узлов. – СПб – Казань, 1999. – 328 с.
2. Райт Д., Эддис Б., Леонг Э. Морфологическая диагностика патологии лимфатических узлов. – М.: Мед. лит., 2008. – С. 42-86.
3. Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е. Морфологическая диагностика лимфом. – СПб.: Коста, 2006. – С. 45-48.
4. Шерстнева Е.С., Исаева Н.В., Загоскина Т.П. и др. Клиническое значение внутриклеточного ИЛ-8 у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом // Вестник гематологии. – 2007. – Т. 3, № 2. – С. 49-50.
5. Леенман Е.Е., Мухина М.С. и др. Место дендритных клеток в микроокружении при лимфоме Ходжкина. – СПб, 2010.
6. Киселева М.В. Морфо-функциональное состояние стромы лимфатических узлов при некоторых лимфопролиферативных заболеваниях. Диссертация. Санкт-Петербург, 2001.
7. Semenova N., Bessmeltsev S., Rugal V. Stromal microenvironment lymph nodes in CLL // Haematologica. 17 Congress EHA Amsterdam. Abstract Book. – 2012. – Vol. 97, № S1. – P. 521.
8. Семенова Н.Ю., Ругаль В.И. Морфофункциональные особенности стромы лимфатических узлов при ХЛЛ // Вестник гематологии. – 2011. – Т. VII, № 4. – С. 45-46.
9. Tsuda H., Nishimura H., Sawada T., Takatsuki K. The roles of lymph node stromal cells in proliferation of lymphoid leukemia cells // Br.J.Cancer. – 1990. – Vol. 61. – P. 362-364.
10. Park C-S., Choi Y.S. How do follicular dendritic cells interact intimately with B cells in the germinal centre? // Immunology. – 2005. – Vol. 114. – P. 2-10.
11. Caligaris-Cappio F. Role of the microenvironment in chronic lymphocytic leukaemia // Br J Haematol. – 2003. – Vol. 123. – P. 380-388.

### Секция «Актуальные проблемы экстремальной медицины», научный руководитель – Поройский С.В., д-р мед. наук

#### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОФПАТОЛОГИИ НА ПРЕДПРИЯТИЯХ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ Г. ВОЛГОГРАДА

Алои Р.М., Николенко И.Г., Булычева О.С.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, e-mail: nikolenkoinna@mail.ru

На территории Волгограда расположено большое количество предприятий химической промышленности, имеющие 1 класс опасности. По данным Роспотребнадзора в Волгограде до 125 тысяч работников имеют контакт с вредными и опасными производственными факторами, длительное взаимодействие с которыми может способствовать развитию профессиональных заболеваний.

Цель: провести сравнительный анализ частоты возникновения профпатологии у работников химической промышленности Волгограда

В структуре хронической профессиональной патологии работников химической промышленности более 50% составляет патология центральной нервной системы, 7% – периферической нервной системы, более 30% – заболевания бронхолегочного аппарата, 10% – гепатобилиарной системы.

К числу первоочередных мер по снижению уровня профессиональной заболеваемости относятся предварительные и периодические медицинские осмотры работающих. При оценке данных о проведении медицинских осмотров работников химической промышленности Волгограда, были получены сле-

дующие результаты: показатель профессиональной заболеваемости в 2012 году составил 0,58 на 10 тыс. работающих, в 2011 – 0,74 (при заболеваемости в Российской Федерации – 1,59-1,55).

В 2012 году в Управление Роспотребнадзора по Волгограду для подтверждения связи условий труда с вредными производственными факторами направлено 51 человек (в 2011 г. – 33). Зарегистрировано 20 больных с впервые установленным диагнозом хронического профессионального заболевания (в 2011 г. – 21), из них 3 женщины (в 2011 – 4), что составляет 12,5% от общего количества профзаболеваний (12%).

В структуре профессиональных заболеваний в 2012 году заболевания опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы (вибрационная болезнь, профессиональное ЗОДА, бруцеллез, флюороз) занимали первое место – 24 случая (в 2011 году – 20 случаев). Из них – костная форма флюороза – 12 случаев (в 2011 году – 13), профессиональное заболевание опорно-двигательного аппарата от комплекса неблагоприятных физических факторов – 8 случаев (в 2011 году – 4 случая). Вибрационная болезнь – в 3 случаях (в 2011 году 3 случая). На 2-м месте патология бронхо-легочного аппарата – 16 случаев (в 2011 году – 30 случаев). Среди бронхо-легочной патологии диагностированы 3 случая пневмокониоза от смешанной производственной пыли, 6 случаев пылевого бронхита, 1 случай силикотуберкулеза и 6 случаев – профессионального туберкулеза. На долю кохлеарного неврита, приходится 9 случаев.

Уровень профпатологии на предприятиях Волгограда по данным экспертного совета Волгоградского областного центра профпатологии

Предприятие	Патология с профессией не связана		Впервые выявленных профессиональных заболеваний		Подтверждено профессиональных заболеваний	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
Завод тех. углерода	1	-	1	8	3	4
ОАО «Каустик»	4	5	17	19	8	8
ВАО «Химпром»	10	10	8	16	2	7
Волгоградский кислородный завод	3	1	7	8	8	1
Всего	18	16	33	51	21	20