

611.013

B-991

О. Э. Вязов

ИММУНОЛОГИЯ
ЭМБРИОГЕНЕЗА

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

611.013

В-191

О. Е. ВЯЗОВ

ИММУНОЛОГИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА — 1962

20249

Вязов Олег Евгеньевич

ИММУНОЛОГИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Редактор *В. Д. Быков*

Техн. редактор *А. М. Миронова*. Корректор *Т. В. Малышева*

Переплет художника *С. Н. Новского*

Сдано в набор 8/III 1962 г. Подписано к печати 30/VI 1962 г.
Формат бумаги 84×108¹/₃₂. 10,25 печ. л. (условных 16,81 л.)

16,86 уч.-изд. л. Тираж 3 000 экз. Т 05500. МН-71. Заказ 195.

Цена 1 р. 04 к.

Медгиз, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Полиграфический комбинат Ярославского совнархоза,
г. Ярославль, ул. Свободы, 97.

ВВЕДЕНИЕ

В медицине трудно найти такую область, в которой врач не встречался бы с нарушениями роста и развития тканей. При таких заболеваниях, как опухолевая болезнь, нарушения роста и развития тканей являются основным элементом патогенеза. В основе многих случаев уродств, внутриутробной гибели плода и ранней детской смертности также лежат нарушения роста и развития тканей. Наконец, нормальное течение процессов роста и развития клеток и тканей, проявляющихся, в частности, в репаративной и физиологической регенерации, служит одним из важнейших условий возвращения организма к физиологической и морфологической норме как в ходе, так и после перенесенного заболевания. Поэтому разработка проблемы роста и развития тканей как в норме, так и в патологии является одной из важнейших задач экспериментальной медицины.

Одной из наиболее важных частных проблем, входящих в общую проблему роста и развития тканей, является проблема механизмов формообразовательных процессов. До сих пор еще об этих механизмах известно очень немного. В результате исследователи слишком часто, не зная механизмов тканевой дифференцировки, стараются исправить их поломку, идя эмпирическим путем, как это имеет место, например, при многих попытках лечения опухолевой болезни.

Как известно, формообразовательные процессы в наиболее яркой форме представлены в эмбриогенезе. Поэтому наука об эмбриональном развитии — эмбриология — приобретает для решения проблемы механизмов формообразовательных процессов особенно большое значение.

Вопрос о причинных факторах эмбрионального развития интересовал человечество с давних времен.

Однако на научную основу эмбриология стала опираться лишь после того, как К. Ф. Вольф, а затем Х. И. Пандер и особенно К. Э. Бэр дали весьма детальные для своего времени описания процесса развития цыпленка, выдвинули положение о зародышевых листках и обосновали эпигенетические взгляды на процесс развития.

Развернувшееся затем морфологическое изучение процессов эмбрионального развития привело к концу XIX века к такому значительному накоплению фактического материала, что стало возможным поставить вопрос о причинных факторах эмбрионального развития. Именно поэтому в конце XIX века возникает новое — экспериментальное — направление в эмбриологии, специально посвященное изучению механизмов формообразовательных процессов.

В связи с основными задачами настоящей работы мы не останавливаемся на очень многих исследованиях, в которых механизмы формообразовательных процессов изучались в самых разнообразных направлениях и которые детально описаны в соответствующих руководствах. Особо следует отметить труды Г. Шпемана и его сотрудников, которые позволили дать экспериментальное обоснование проблемы зависимой дифференцировки тканей.

В 1924 г. Г. Шпеман и Г. Мангольд [469] показали, что участок верхней губы бластопора зародыша тритона при пересадках в различные части тела такого же зародыша обладает неизменной способностью индуцировать развитие нервной трубки в прилежащей к трансплантату эктодерме. Затем в многочисленных исследованиях этот феномен, получивший название феномена индукции, был многократно подтвержден на примерах развития самых разнообразных структур [148, 468].

На основании этих многочисленных данных сформировалась так называемая теория организаторов, согласно которой в теле зародыша содержится ряд организаторов различного порядка, индуцирующих в прилежащих тканях развитие определенных структур. Индукция эта осуществляется за счет гипотетических химических веществ, диффундирующих из активной — «организующей» — ткани в пассивную — «организуемую».

Эта теория послужила той научной осью, вокруг которой развернулось подавляющее большинство экспериментально-эмбриологических исследований первой половины XX столетия. Однако в ходе исследований было установлено, что теория организаторов, по крайней мере в ее первоначальном виде, страдает рядом существенных недостатков.

Так, еще самим Г. Шпеманом [470] было обнаружено, что свойства структур, развивающихся из «организуемой» ткани, определяются не только качеством «организаторов», но и характером самой этой ткани и что, следовательно, «организуемая» ткань не пассивна.

В дальнейшем было получено большое количество данных, которые не соответствовали представлению об одностороннем влиянии одной — активной — ткани на другую — пассивную — как основе процесса новообразования структур, а, наоборот, указывали на необходимость установления двусторонней связи между формирующимися в зависимости друг от друга закладками.

Поэтому важным шагом вперед в экспериментальной эмбриологии явилось выдвинутое Д. П. Филатовым [188] представление о формообразовательных связях, с которым в наибольшей степени согласуются накопленные к настоящему времени факты.

Значительное число исследований было посвящено попыткам выяснения химической природы гипотетического вещества (или гипотетических веществ), обуславливающего специфическое изменение хода дифференцировки «организуемой» ткани под влиянием ткани-«организатора». Индуцирующая роль при этом приписывалась самым разнообразным веществам, выделяемым из соответствующих тканей [224].

Однако в дальнейшем оказалось, что индукционное действие оказывают не только вещества, присутствующие в ткани зародышей, но и целый ряд других веществ: кремний, каолин, цефалин, дигитонин, метиленовая синька, сульфгидрильные соединения, тиоцианат, коагулированный яичный альбумин, эстрогены, канцерогены (стероиды) и практически любые ткани животных и человека после их кипячения [341]. При этом выяснилось, что феномен индукции значительно более сложен, чем это может быть объяснено с точки зрения одной или двух субстанций. Хотя мертвые ткани и искусственные индукторы

обычно вызывают частичные реакции со стороны тканей зародыша, напоминающие нормальные феномены развития, лишь взаимодействие двух развивающихся тканей приводит к полному феномену.

Вот почему, в частности, в последние годы среди исследователей, работающих над проблемами экспериментальной эмбриологии, прозвучал призыв: «вернуться к изучению взаимодействия живых тканей» [341].

Именно это направление исследований и характерно для современной экспериментальной эмбриологии. В качестве примера можно привести серию исследований одного из ведущих советских эмбриологов П. Г. Светлова [160] по изучению критических периодов развития и значения чувствительности эмбриона к внешним факторам, очень интересное направление исследований В. В. Попова и его сотрудников (Н. А. Мануйлова, Р. А. Борсук и др.), изучающих роль функциональной нагрузки на развивающийся орган [151], недавно опубликованную монографию Г. В. Лопашова [131], в которой весьма убедительно показана ограниченность господствовавших в механике развития представлений о механизмах формообразовательных процессов, основанных на результатах уже упоминавшихся исследований В. Ру и Г. Шпемана. Можно указать также на эксперименты Ч. Гробстейна [306] по изучению механизма взаимодействия эмбриональных тканей при их культивировании *in vitro*, на серию работ В. Л. Канкава [98] по экспериментальному изучению взаимодействия тканей глаза в ходе развития амфибий и на многие другие работы (см. обзоры в книгах «Проблемы современной эмбриологии». Л., 1956; «Analysis of Development». Philadelphia — London, 1955).

Одной из характерных тенденций в современной зарубежной экспериментальной эмбриологии явилось стремление «перейти с клеточного уровня на уровень молекулярный» [520]. Весьма характерной в этом отношении является выдвинутая П. Вейссом «Теория молекулярной экологии» [520]. Согласно этой теории (подробнее см. главу 10), развитие новых структур обусловлено взаимодействием молекул, расположенных на поверхности прилежащих клеток. Это взаимодействие приводит к специфическому перераспределению всей популяции молекул, слагающих реагирующие клетки. В результате, согласно теории Вейсса, в клетках устанавливается состояние

«преморфологической дифференцировки», влекущей за собой их дифференцировку морфологическую.

Кроме того, в литературе стало появляться все больше и больше экспериментально-эмбриологических работ, в которых нашли широкое применение химические и физико-химические методы исследования (см., например, обзоры в книге «The Chemical Basis of Development», Baltimore, 1958). Все эти исследования дали очень богатый материал, значительно углубляющий наши знания о механизмах формообразовательных процессов.

Однако, используя современные точнейшие методы, созданные на основе успехов физики и химии, мы не должны забывать одно из важнейших положений диалектического материализма, согласно которому закономерности высшего порядка (в данном случае — закономерности биологические) возникли как интегральное целое, включающее закономерности более низкого порядка (в данном случае — закономерности физические и химические), и имеют свое качественное своеобразие. Поэтому такую биологическую проблему, как вопрос о механизмах формообразовательных процессов, мы не сможем разрешить только на основе понятий и методов физики и химии, как бы совершенны они ни были.

Одной из биологических специальностей является, как известно, иммунология. Такие понятия иммунологии, как, например, «антигенность», подразумевают учет единого комплекса физических, химических и биологических свойств белковых тел. В то же время иммунология отличается исключительной точностью и чувствительностью своих методов. Наконец, хотя иммунология и выросла на основе поисков методов и средств борьбы с инфекционными болезнями, еще И. И. Мечниковым и его многочисленными учениками и последователями было показано, что понятия и методы иммунологии с успехом применимы для решения вопросов, не связанных с проблемой инфекций. Тем самым была заложена основа развития новой ветви иммунологии — неинфекционной иммунологии.

В последние годы исследователи, работающие над проблемой механизмов формообразовательных процессов, все чаще стали обращаться к понятиям и методам иммунологии. Так, в упомянутой выше теории П. Вейсса предусматривается, что отношения между молекулами взаимодействующих клеток зародыша аналогичны тем

отношениям, в которых находятся молекулы антигена и соответствующего антитела. А. Тайлером [502] была предложена «теория аутоантител», согласно которой выходящие из клеток развивающегося организма аутоантитела специфически изменяют рост и дифференцировку соответствующих органов и тканей.

Н. Н. Жуковым-Вережниковым [80] была предложена теория первичной иммунологической реактивности. Согласно этой теории, особенности процессов биосинтеза белков в ходе развития таковы, что всякий новообразованный белок должен реагировать по типу антитела с белками, относящимися к более ранним этапам развития. Это явление было названо автором первичной иммунологической реактивностью в отличие от вторичной иммунологической реактивности, лежащей в основе реакции организма в ответ на повторное соприкосновение с чужеродным антигеном. Вторичная иммунологическая реактивность возникла, по мнению Н. Н. Жукова-Вережникова, на основе первичной. В результате наличия у развивающихся организмов способности к проявлению первичной иммунологической реактивности между белками, относящимися к различным стадиям развития, возникают иммунологические отношения, которые оказывают на ход эмбриогенеза регулирующее влияние, направляя процессы биосинтеза белка в соответствующем наследственным качествам данного вида направлении (подробнее см. главу 7).

Следует также отметить книгу Б. П. Токина «Иммунитет зародышей» [179], в которой автор в основном касается роли фитонцидоподобных веществ в обеспечении защиты зародыша от инфекции. Вопрос о механизмах формообразовательных процессов в этой книге затрагивается мало, причем речь идет в основном опять-таки о фитонцидоподобных веществах и о роли фагоцитарной деятельности клеток зародыша.

Наряду с этим в литературе опубликовано довольно большое количество работ, где излагаются результаты изучения антигенных свойств эмбриональных тканей и влияния тканевых антигенов и противотканевых антител на ход развития соответствующих тканей зародыша. Ряд работ, вышедших главным образом из лаборатории А. Тайлера, был посвящен изучению роли реакций типа антиген — антитело при соединении гамет.

Как можно видеть, накопленный к настоящему времени фактический и теоретический материал позволяет ставить вопрос о выделении в рамках неинфекционной иммунологии новой специальности — иммунологии эмбриогенеза. Однако такому выделению значительно мешало то обстоятельство, что все упомянутые выше иммунологические исследования проводились, как правило, нерегулярно, отдельными исследователями и поэтому без единого плана. В связи с этим сведения по иммунологии эмбриогенеза пока еще весьма неполны, а порой отрывочны и даже противоречивы. Кроме того, дальнейшему развитию исследований в области иммунологии эмбриогенеза мешало то обстоятельство, что все накопленные факты в достаточной степени не были обобщены и проанализированы. В литературе имеется лишь несколько весьма кратких и неполных статей по этим вопросам.

В связи со сказанным задачей настоящей книги явилась попытка анализа и обобщения накопленных к настоящему времени данных (как наших собственных, так и опубликованных в литературе) по новой проблеме — иммунологии эмбриогенеза. При этом будут освещены следующие основные вопросы: а) антигенные свойства эмбриональных тканей; б) особенности иммунологической реактивности организмов, находящихся на ранних этапах развития; в) влияние тканевых антигенов и противотканевых антител на формообразовательные процессы; г) некоторые вопросы иммунологии эмбриогенеза человека и перспективы использования данных иммунологии эмбриогенеза в клинической практике.

В ходе исследований мы проводили эксперименты не только на организмах, находящихся на ранних этапах индивидуального развития — зародышах, но и на взрослых организмах, находящихся на низших уровнях организации, в частности на беспозвоночных животных. При этом мы исходили прежде всего из стремления использовать исторический метод в биологии, столь блестяще разработанный нашими великими соотечественниками И. И. Мечниковым и А. О. Ковалевским.

Наконец, мы имели в виду также и то обстоятельство, что проведение некоторых наших опытов как на эмбрионах, так и на взрослых позвоночных животных может в дальнейшем помочь перенести данные, полученные при иммунологическом изучении механизмов формообразова-

тельных процессов, протекающих в эмбриогенезе, на аналогичного рода процессы, которые развертываются у взрослого человека, и, следовательно, приблизиться к использованию данных иммунологии эмбриогенеза в клинической практике.

Как уже указывалось, в литературе нет достаточно полного обзора и анализа тех данных, которые были получены при иммунологическом изучении формообразовательных процессов. Поэтому при написании настоящего труда мы обращали особое внимание на возможно более полный подбор и освещение литературы по затрагиваемым вопросам.

Необходимо однако подчеркнуть, что количество работ по иммунологии эмбриогенеза увеличивается с каждым днем. В то же время издание такой книги, как эта, потребовало довольно значительного времени, поэтому в книге не отражено довольно большое количество данных, опубликованных в последние дни. Не удалось включить в книгу также ряд новых результатов исследований нашей лаборатории. Однако все эти новые данные лишь подтверждают основные положения, высказанные в последующих главах, и не вносят в проблему иммунологии эмбриогенеза ничего принципиально нового.

В ходе изложения мы предлагаем несколько рабочих гипотез, справедливость которых еще должна быть доказана, но которые, как мы думаем, могут быть положены в основу планирования соответствующих экспериментов. В процессе исследований многие положения этих гипотез уже претерпели существенные изменения. Вполне вероятно, что и ряд других положений этих гипотез окажется ошибочным. Однако мы думаем, что в такой бурно стремящейся вперед области человеческой деятельности, как наука, лучше сделать шаг в не совсем правильном направлении, чем стоять на месте и ждать самопроизвольного зарождения все объясняющих фактов.

В заключение настоящего введения я считаю своим долгом отметить исключительно дружную и слаженную работу всего коллектива лаборатории иммунологии эмбриогенеза Института экспериментальной биологии АМН СССР, позволившую представить вниманию читателя настоящий труд, и выразить ему свою искреннюю признательность.

Ч А С Т Ь П Е Р В А Я

АНТИГЕННЫЕ СВОЙСТВА
ТКАНЕЙ
РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ
ОРГАНИЗМА



Глава I

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ АНТИГЕНОВ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

Еще в 1910 г. Г. Локкеман и И. Тис [377] показали возможность получения у кроликов иммунных сывороток в результате иммунизации их сывороткой крови кроличьих эмбрионов. Аналогичного рода данные на морских свинках были получены Э. Граффенбергом и И. Тисом [303]. И. Л. Кричевский [126] установил, что по своим антигенным свойствам ткани лягушек отличаются от тканей головастиков. Данные И. Л. Кричевского были в дальнейшем подтверждены и уточнены в нашей лаборатории Р. Ф. Аверкиной.

Л. Наттан-Ларье и Л. Ришар [402] доказали антигенную чужеродность для взрослых морских свинок сыворотки крови их эмбрионов. Ю. Г. Кучеренко [128], пересаживавший кроликам кожу кроличьих эмбрионов, обнаружил в крови реципиентов специфические комплемент-связывающие антитела. В. В. Аврех и Е. С. Геронимус [9] показали, что ткани пчел, находящихся на различных стадиях развития, отличаются по своим антигенным свойствам друг от друга. Позднее нами [42, 44, 48] было установлено, что эмбриональные ткани белых мышей, белых крыс, свиней и обезьян (павиан гамадрил) отличаются по своим антигенным свойствам от соответствующих тканей взрослых животных. Аналогичного рода данные на курах были получены в нашей лаборатории Р. Ф. Аверкиной [3, 5, 6]. Серией работ, посвященных изучению антигенных свойств гемоглобина [251, 301], было доказано, что гемоглобин крови человеческих пло-

дов отличается по антигенным свойствам от гемоглобина крови взрослых людей.

Таким образом, в пользу того, что вещества, которые содержатся в тканях организмов на ранних этапах индивидуального развития, отличаются по своим антигенным свойствам от соответствующих веществ в тканях взрослых организмов, говорит достаточно большой фактический материал.

Однако простой констатации существования такого различия еще недостаточно для понимания процесса становления антигенной структуры дефинитивных тканей. Для этого необходимо детальное изучение динамики процесса изменения антигенных свойств тканей в ходе индивидуального развития.

Известно, что антигенные свойства тканей организма отличаются исключительной сложностью. Поэтому, прежде чем приступить к изучению процесса изменения антигенных свойств тканей в ходе развития, необходимо создать определенные рабочие теоретические предпосылки, облегчающие планирование исследований и трактовку получаемых в этих исследованиях данных.

Сформировавшаяся в ходе длительной эволюции характерная для особей каждого вида определенная специфичность находит выражение в видовой антигенной специфичности полисахаридов, липоидов и главным образом белков. Это послужило основой для самостоятельной, весьма перспективной отрасли иммунологии — иммуносистематики [223].

Хотя в соответствии с биогенетическим законом организм в ходе индивидуального развития рекапитулирует определенные признаки, присущие его предкам, сам ход индивидуального развития с самого начала специфичен для данного вида живых существ, приводя к формированию строго определенных для данного вида морфологических, химических и функциональных особенностей организма. Поэтому можно думать, что ткани организма того или иного вида на любых этапах индивидуального развития должны обладать видовой антигенной специфичностью (содержать видовые антигены).

В процессе индивидуального развития происходит непрерывное формирование новых тканей и органов. В то же время известно, что ткани и органы отличаются, как правило, выраженной органной антигенной специфич-

ностью [121]. Поэтому следует ожидать, что антигены, характерные для дефинитивных тканей и органов, должны возникать на определенных этапах эмбриогенеза.

Таким образом, в тканях организма должны присутствовать как антигены, общие для всех этапов развития (например, видоспецифические), так и антигены, возникающие на определенных этапах развития и присутствующие на всех последующих этапах.

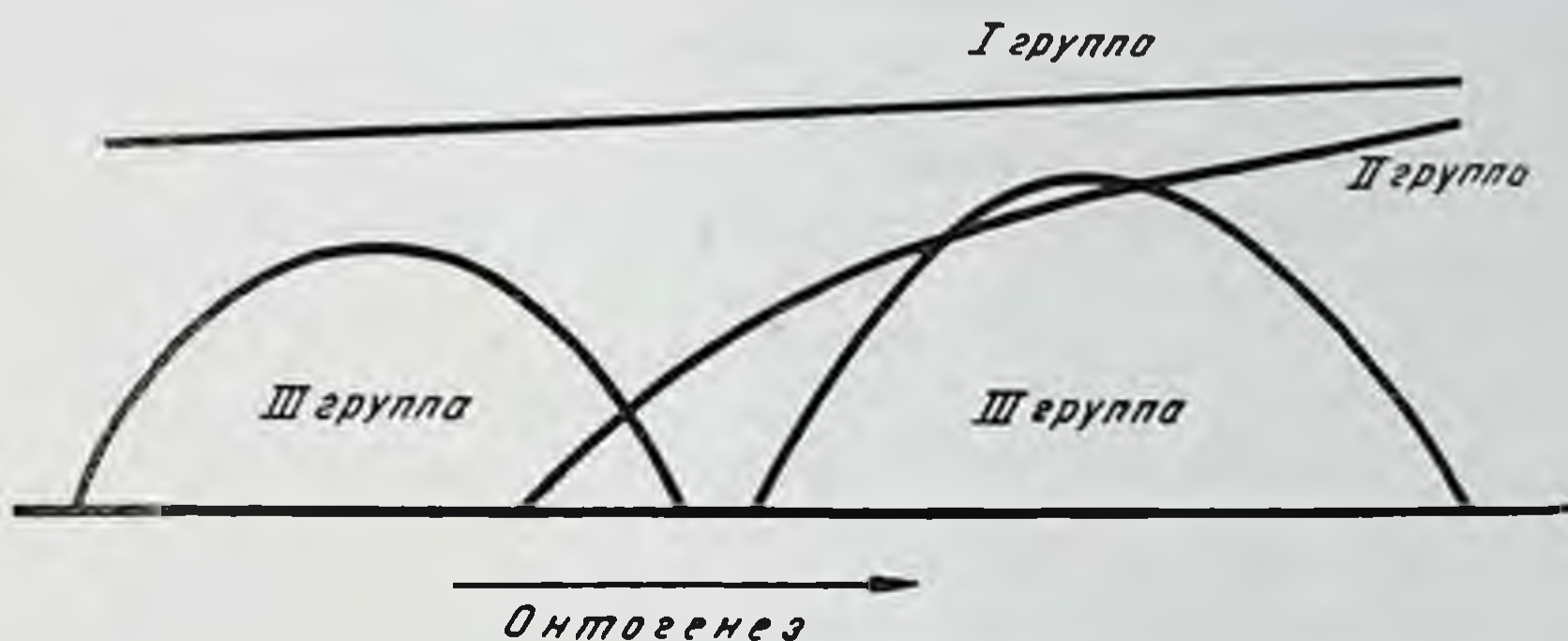


Рис. 1. Схематическое изображение процесса возникновения трех основных групп антигенов тканей развивающегося организма.

Наряду с этим известно, что на каждой стадии развития имеют место определенные, характерные только для этой стадии отношения с внешней средой. Исходя из этого, следует думать, что обменные процессы, в том числе процессы биосинтеза, должны на разных стадиях индивидуального развития иметь и различную стадийную специфику. Эту мысль подтверждают результаты химических исследований, а также анализа антигенных свойств тканей развивающегося организма, доказавшего существование антигенов, характерных только для определенных стадий развития.

Итак, в тканях развивающегося организма должны содержаться антигены, относящиеся к следующим трем основным группам (рис. 1).

1. Антигены, обнаруживающиеся в тканях на всех стадиях развития организма (например, видоспецифические антигены).

2. Антигены, появляющиеся в тканях на определенных стадиях развития и присутствующие в них на всех после-

дующих стадиях (например, органоспецифические антигены).

3. Антигены, присутствующие в тканях только на определенных стадиях и в ходе последующего развития исчезающие (стадиоспецифические антигены).

Такая классификация антигенов развивающихся тканей на три основные группы в зависимости от характера их развития в ходе онтогенеза должна способствовать, во-первых, правильному планированию исследований по изучению антигенных свойств тканей; во-вторых, она значительно облегчает трактовку получаемых данных, помогает представить то биологическое значение, которое может иметь тот или иной антиген.

Так, например, неизменное обнаружение какого-либо антигена, начиная с определенной стадии развития и на всех последующих стадиях, позволяет прежде всего предположить, что этот антиген характеризует собой какую-то ткань или орган. Обнаружение же антигена на всех без исключения стадиях развития может говорить, в частности, в пользу того, что этот антиген характеризует собой видовую специфичность изучаемой ткани. В то же время анализ как литературных, так и наших собственных данных показал, что все без исключения антигены, обнаруженные к настоящему времени в эмбриональных тканях, легко могут быть отнесены к какой-либо одной из трех перечисленных выше групп. Поэтому все последующее изложение основывается на предложенной классификации антигенов.

Глава 2

АНТИГЕНЫ ТКАНЕЙ, ОБНАРУЖИВАЮЩИЕСЯ НА ВСЕХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА

Еще в начале XX века было установлено, что гаметы обладают видовой серологической специфичностью [42, 43].

Исходя из того, что гаметы обладают видовой антигенной специфичностью, следовало бы думать, что образующаяся в результате слияния гамет зигота, а следовательно, и ткани эмбриона, также должны обладать видовой антигенной специфичностью уже на самых ранних этапах эмбриогенеза.

Еще в 1905 г. Р. Рессле [439] отметил, что ткани эмбрионов кур и свиней и ткани соответствующих взрослых животных обладают антигенным сходством. Р. Купер [259—261] и Дж. Спар [467] установили, что на всех стадиях развития (начиная с яйцеклетки и кончая взрослым животным) ткани лягушки содержат наряду с различными также и сходные антигены. А. Шехтман [448] и Дж. Нэйс [398] получили аналогичные данные при изучении антигенных свойств развивающихся тканей курицы.

Наличие общих для всех стадий развития антигенов у насекомых (*Cesgoria platysamia*) доказали У. Тельфер [485], а также У. Тельфер и К. Вильямс [486], а у морских ежей — П. Перльман [410].

Естественно поставить вопрос о природе этих общих для всех стадий развития животных антигенов. А. Шехтман [447, 448] и Дж. Нэйс [398, 399] считают, что эти антигены являются проходящими через все стадии развития компонентами желтка.



Между тем, если оставить в стороне вопрос о химическом составе этих общих для всех стадий развития антигенов, а говорить об их биологической природе, то прежде всего следует предположить, что эти антигены отражают видовую антигенную специфичность тканей развивающегося организма. Это предположение может быть подкреплено отчасти и рядом экспериментальных данных. Так, У. Брайльс, У. Мак Гиббон и М. Ирвин [228] установили, что на самых ранних из изученных ими стадий развития эритроциты куриных эмбрионов обладают антигенной видоспецифичностью. Такие же результаты получил изучавший антигенные свойства эритроцитов голубей У. Миллер [390]. К. Хардинг, Д. Хардинг и П. Перльман [317] исследовали антигенные свойства гибридов морских ежей. Видовые антигены, характерные для какого-либо из родителей, они обнаруживали уже на стадии бластулы, т. е. на самой ранней из изучавшихся авторами стадий.

Изложенные выше данные позволяют заключить, что к числу антигенов, общих для всех стадий развития организма, относятся видоспецифические антигены.

Еще в 1948—1951 гг. при проведении сравнительного анализа антигенных свойств тканей злокачественных опухолей человека и тканей эмбрионов различных животных мы установили, что интенсивность реакции антигенов эмбриональных тканей с сывороткой против опухолевых тканей человека зависит от того, к какому виду принадлежали доноры антигенов [48]. Так, например, с антигенами тканей куриных эмбрионов сыворотка против тканей раковой опухоли грудной железы человека не реагировала. Реакция с антигенами тканей мышинных эмбрионов протекала в титре 1 : 100. Наконец, с антигенами тканей эмбрионов обезьян сыворотка против раковых тканей человека реагировала уже в титре 1 : 500 (рис. 2).

Эти данные указывали на необходимость специального изучения антигенной видоспецифичности тканей эмбрионов.

Исследование было проведено в нашей лаборатории. В качестве объекта исследования была взята ткань хрусталика, так как вопрос о наличии в ней видоспецифических антигенов оставался до настоящего времени неясным [108—111, 114, 116, 118, 120].

В этих работах, выполненных в нашей лаборатории [56, 108—110], была использована реакция анафилаксии

с десенсибилизацией по методу, предложенному Л. А. Зильбером [89], и реакция кольцепреципитации. Особенностью постановки реакции анафилаксии в этих опытах было то, что каждая разрешающая инъекция служила одновременно и в качестве десенсибилизирующей, позволяющей проводить дальнейшие инъекции этому же животному.

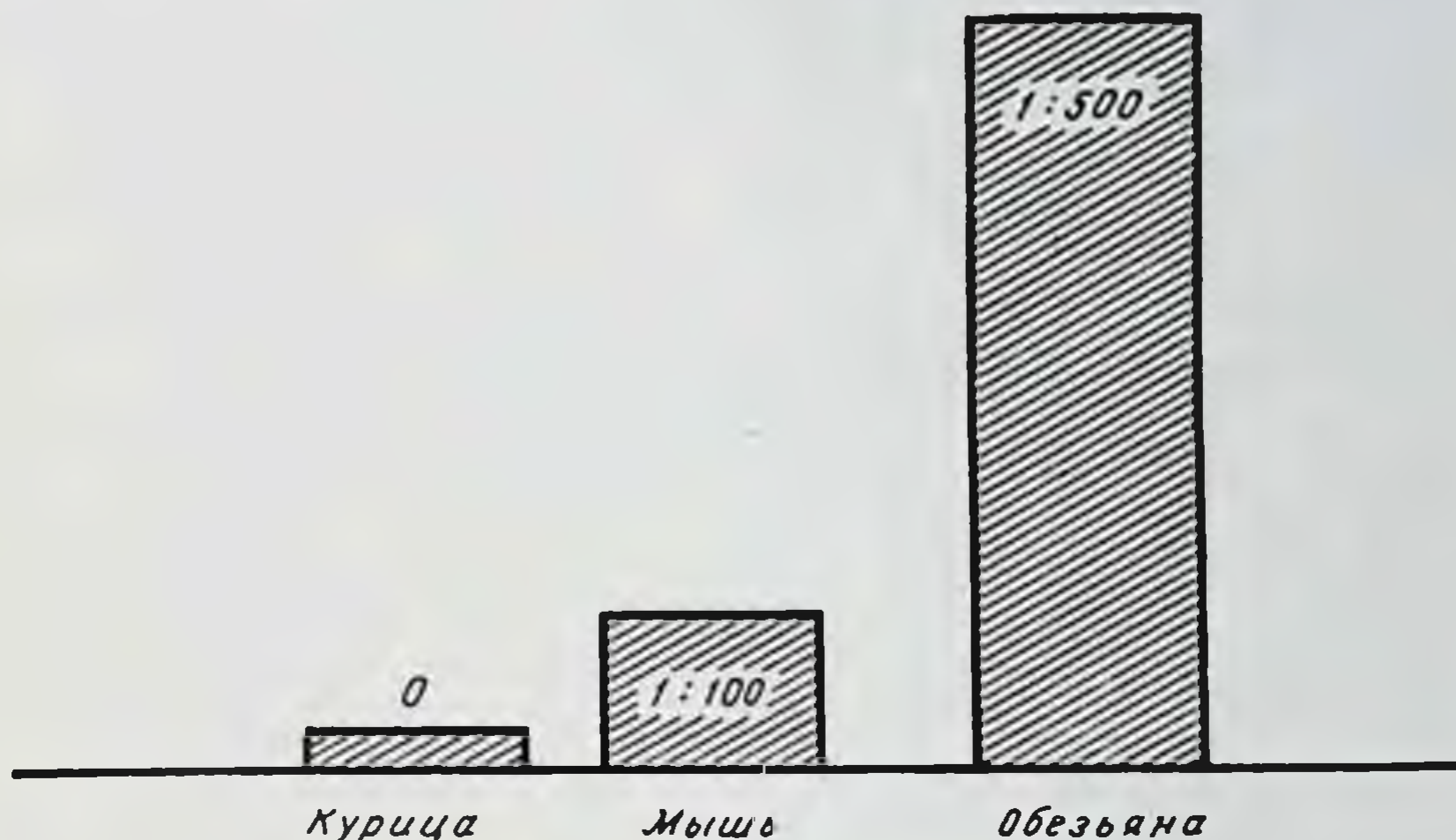


Рис. 2. Изменение титра реакции связывания компонента сыворотки против тканей рака грудной железы человека с антигенами эмбриональных тканей в зависимости от видовой принадлежности последних [64].

Прежде всего было необходимо установить наличие в ткани хрусталиков эмбрионов различной степени развития общих антигенов. С этой целью была произведена подкожная сенсibilизация морских свинок тканями хрусталиков утиных эмбрионов различных сроков инкубации, а также только что вылупившихся утят и взрослых уток. На 21-й день всем этим животным был введен внутривенно водно-солевой экстракт из ткани хрусталика взрослой утки. Результаты этого опыта представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у всех сенсibilизированных морских свинок после внутривенной инъекции водно-солевого экстракта из ткани хрусталика взрослой утки имел место резко выраженный анафилактический шок. В то же время инъекция этого же экстракта несенсибили-

зирванным животным не вызывала никаких болезненных явлений. Таким образом, результаты этого опыта показали, что в ткани хрусталика на всех изученных этапах развития имеются общие антигены.

Таблица 1

Реакция анафилаксии у морских свинок, сенсibilизированных тканью хрусталика утиных эмбрионов, в ответ на инъекцию экстракта из ткани хрусталика взрослой утки [108]

№ животного	Сенсibilизация (подкожно)		Разрешающая инъекция (внутривенно)		
	антиген—суспензия ткани хрусталиков эмбрионов утки	доза в мг	антиген	доза в мг	реакция
757	130 часов инкубации	1,6	Экстракт хрусталика взрослой утки	300	++++
225	То же	1,6	То же	300	++++
826	» »	1,6	» »	300	++++
841	192 часа инкубации	1,6	» »	300	++++
851	То же	1,6	» »	300	++++
611	» »	1,6	» »	300	++++
799	264 часа инкубации	1,6	» »	300	++++
263	То же	1,6	» »	300	+++
189	» »	1,6	» »	300	++++
699	360 часов инкубации	1,6	» »	300	++++
2	То же	1,6	» »	300	++++
445	» »	1,6	» »	300	++++
191	480 часов инкубации	1,6	» »	300	+++
578	То же	1,6	» »	300	++++
700	» »	1,6	» »	300	++++
367	Хрусталик утенка	1,6	» »	300	++++
20	То же	1,6	» »	300	++++
599	» »	1,6	» »	300	++++
64	Хрусталик взрослой утки	1,6	» »	300	++++
928	То же	1,6	» »	300	++++
33	» »	1,6	» »	300	+++
11	Сенсibilизация не проводилась		» »	300	—
15	То же		» »	300	—
13	» »		» »	300	—

Исходя из всего сказанного, можно было предположить, что этими общими антигенами являются видоспецифические антигены. Для проверки этого был поставлен опыт, в котором морские свинки сенсibilизировались суспензиями тканей хрусталиков утиных эмбрионов разных сроков инкубации и взрослых уток, а через 3 не-

дели животным была введена внутривенно сыворотка крови взрослой утки, так как известно, что сыворотки крови животных обладают наиболее четко выраженной антигенной видоспецифичностью¹.

В качестве контроля на специфичность реакции трем животным, сенсibilизированным тканью хрусталика взрослой утки, была введена сыворотка крови кролика. Сыворотка утки была инъецирована также двум несенсibilизированным свинкам. Результаты этого опыта представлены в табл. 2.

Таблица 2

Реакция анафилаксии у морских свинок, сенсibilизированных тканями хрусталиков эмбрионов утки и взрослых уток, в ответ на инъекцию сыворотки крови взрослой утки [108]

№ животного	Сенсibilизация (подкожно)		Разрешающая инъекция (внутривенно)		
	антиген—суспензия тканей хрусталиков эмбрионов утки	доза в мг	антиген	доза в мг	реакция
102	90 часов инкубации	80 хрусталиков	Сыворотка утки	200	++
1241	То же	То же	» »	200	+++
1211	» »	» »	» »	200	+++
273	130 часов инкубации	1,6	» »	200	+++
299	То же	1,6	» »	200	+++
938	» »	1,6	» »	200	+++
865	192 часа инкубации	1,6	» »	200	+
400	То же	1,6	» »	200	+++
968	» »	1,6	» »	200	+++
38	264 часа инкубации	1,6	» »	200	+++
690	То же	1,6	» »	200	+
238	» »	1,6	» »	200	+
219	360 часов инкубации	1,6	» »	200	+++
825	То же	1,6	» »	200	+
258	» »	1,6	» »	200	+
94	Хрусталик взрослой утки	1,6	» »	200	+
529	То же	1,6	» »	200	+
229	» »	1,6	» »	200	+
23	» »	1,6	» кролика	200	-
59	» »	1,6	» »	200	-
82	» »	1,6	» »	200	-
14	Сенсibilизация не проводилась		» утки	300	-
20	То же		» »	300	-

¹ Именно поэтому в иммуносистематике в качестве антигенов используются главным образом сыворотки крови.

Как видно из табл. 2, у всех морских свинок, сенсibilизированных тканями хрусталиков, в ответ на инъекцию сыворотки взрослой утки имела место анафилактическая реакция. Эта реакция была специфичной, так как инъекция сенсibilизированному животному сыворотки кролика к развитию анафилактического шока не приводила. Результаты этого опыта позволяют утверждать, что антигенное сходство тканей хрусталиков различных этапов индивидуального развития обусловлено наличием в них видоспецифических антигенов.

В то же время сопоставление интенсивности реакции у животных, сенсibilизированных антигенами разных этапов развития, показало, что по мере развития хрусталика его антигенная видоспецифичность несколько снижается. В пользу снижения антигенной видоспецифичности хрусталика в ходе онтогенеза говорят также результаты дополнительных опытов, в которых была применена реакция кольцепреципитации. В опытах были использованы две сыворотки: сыворотка кролика, иммунизированного сывороткой взрослой утки, и (в качестве контроля) сыворотка нормального, неиммунизированного кролика. На эти сыворотки наслаивались водно-солевые экстракты из тканей хрусталиков эмбрионов 5, 8, 11, и 15 суток инкубации и взрослой утки. Результаты этих опытов представлены в табл. 3.

Таблица 3

Реакции кольцепреципитации между сывороткой кролика, иммунизированного сывороткой взрослой утки, и антигенами тканей хрусталиков эмбрионов утки различных сроков инкубации и взрослой утки [108]

Сыворотка	Разведение	Антигены хрусталиков эмбрионов				Антигены хрусталиков взрослой утки
		5 суток инкубации	8 суток инкубации	11 суток инкубации	15 суток инкубации	
Против сыворотки крови утки	1 : 50	+++	+++	+++	+++	++
	1 : 100	++	++	++	++	++
	1 : 200	++	+	+	—	—
	1 : 300	—	—	—	—	—
Нормальная	1 : 50	—	—	—	—	—
	1 : 100	—	—	—	—	—
	1 : 200	—	—	—	—	—

Таким образом, изложенные данные показывают, что по мере развития хрусталика происходит некоторое снижение антигенной видоспецифичности его ткани. Однако при этом происходит лишь снижение его антигенной видоспецифичности, а не ее полная утрата, как это утверждали Л. Гектоен [325], А. Вудс и Э. Барки [534] и др.

В пользу того, что хрусталик взрослого животного обладает антигенной видоспецифичностью, говорят также и результаты следующего опыта. Морские свинки сенсибилизировались суспензиями тканей хрусталиков утиных эмбрионов 130, 192 и 360 часов инкубации. Через 3 недели все животные десенсибилизировались путем подкожных инъекций экстракта из ткани хрусталика взрослой утки, а затем, после проверки на полноту десенсибилизации, всем животным была введена внутривенно сыворотка взрослой утки (табл. 4). Как видно из табл. 4, у всех животных реакция была полностью отрицательной. Следовательно, экстракт из ткани хрусталика взрослого животного оказался способным полностью десенсибилизировать морских свинок по отношению к видоспецифическим антигенам.

Как же объяснить расхождение этих данных с результатами, например, Л. Гектоена, А. Вудса и Э. Барки и ряда других авторов? Мы считаем, что перечисленные авторы выбрали не вполне удачную схему постановки опытов: в реакциях иммунная сыворотка против хрусталика соединялась с экстрактами из других органов и с сывороткой крови того же животного.

Как можно видеть из табл. 5, в наших опытах, поставленных по такой же схеме, результаты были также отрицательными.

По-видимому, в подобного рода опытах отсутствие положительной реакции обусловлено феноменом полной задержки (презоной), когда отношение антитела к антигену ниже, чем в так называемой зоне эквивалентности и поэтому преципитат образоваться не может. В тех же случаях, когда мы использовали сыворотку, в которой антитела против видоспецифических антигенов имели высокий титр, а антигеном служил экстракт из ткани хрусталика, отношение антитела к антигену оказывается достаточно высоким для того, чтобы обеспечить условия, необходимые для образования преципитата. При такой постановке опыта (как и в реакции анафилаксии)

Десенсибилизация к видоспецифическим антигенам морских свинок, сенсibilизированных тканями хрусталиков эмбрионов утки, экстрактом из ткани хрусталика взрослой утки [108]

№ животного	Сенсибилизация (подкожно)		Десенсибилизация ¹		Проверка на полноту десенсибилизации (интравенно)		Разрешающая инъекция (интравенно)	
	антиген—суспензия тканей хрусталиков эмбрионов утки	доза в мг	антиген	доза в мг	антиген	доза в мг	антиген	доза в мг
160	130 часов инкубации	1,6	Экстракт из ткани хрусталика взрослой утки	500	Экстракт из ткани хрусталика взрослой утки	300	Сыворотка утки	250
832	То же	1,6	То же	500	То же	300	То же	250
674	»	1,6	»	500	»	300	»	250
36	192 часа инкубации	1,6	»	500	»	300	»	250
26	То же	1,6	»	500	»	300	»	250
649	»	1,6	»	500	»	300	»	250
461	360 часов инкубации	1,6	»	500	»	300	»	250
31	То же	1,6	»	500	»	300	»	250
86	»	1,6	»	500	»	300	»	250

¹ Во избежание гибели животных десенсибилизация производилась подкожно накануне разрешающей инъекции дважды (утром и вечером) по 250 мг.

антигенная видоспецифичность хрусталика выявляется достаточно четко.

Итак, результаты изложенных опытов показали, что ткань хрусталика на всех изученных этапах индивидуального развития обладает отчетливой антигенной видоспецифичностью. В ходе развития антигенная видоспецифичность хрусталика, по-видимому, несколько снижается.

Таблица 5

Результаты реакции коагглютинации между сыворотками против хрусталика утки и антигенами хрусталика, сыворотки и печени утки [108]

Антиген	Разведение антигена	Иммунные сыворотки кроликов	
		№ 935	№ 637
Хрусталик взрослой утки	1:100	++++	++++
	1:500	++++	++++
	1:1000	+++	+++
	1:2500	+++	+++
	1:5000	++	++
	1:10000	++	+
	1:20000	++	—
Сыворотка утки	1:50	—	—
	1:100	—	—
	1:300	—	—
	1:500	—	—
	1:50	—	—
Печень утки	1:100	—	—
	1:300	—	—
	1:500	—	—

Результаты этих опытов указывают на то, что к числу антигенов, присущих тканям на любых этапах индивидуального развития (первая группа), относятся видоспецифические ангины. Однако для окончательного решения этого вопроса следовало провести аналогичное изучение антигенных свойств не только ткани хрусталика, но и других тканей животного, относящегося к другому виду.

В связи с этим в нашей лаборатории было проведено аналогичного рода изучение антигенных свойств тканей развивающегося сердца курицы [56, 108, 112, 113, 115].

Таблица 6

Реакция анафилаксии у морских свинок, sensibilizированных суспензиями тканей сердца куриных эмбрионов, в ответ на введение сыворотки взрослой курицы [108]

№ животного	Сенсибилизация (подкожно)		Разрешающая инъекция (внутривенно или внутрибрюшинно)		
	антиген—суспензия тканей сердца эмбриона	доза в мг	антиген	доза в мг	реакция
131	3 суток инкубации	16	Сыворотка курицы	250	++
242	То же	16	То же	250	+++
261	» »	16	» »	250	+++
231	4 суток инкубации	16	» »	250	++
363	То же	16	» »	250	++
731	» »	16	» »	250	++
817	» »	16	» »	250	+++
911	» »	16	» »	250	++
879	» »	16	» »	250	+++
150	6 суток инкубации	16	» »	250	++++
585	То же	16	» »	500	+++
408	» »	16	» »	500	++
304	» »	16	« »	500	+++
1734	8 суток инкубации	16	» »	500	++
1981	То же	16	» »	500	++
1256	» »	16	» »	250	++++
1434	» »	16	» »	500	++
1112	10 суток инкубации	16	» »	500	++
1113	То же	16	» »	500	++
1504	» »	16	» »	250	++++
1414	12 суток инкубации	16	» »	500	+++
1742	То же	16	» »	500	++
1736	» »	16	» »	500	++
1732	» »	16	» »	500	+++
1394	» »	16	» »	500	++
1037	» »	16	» »	500	++
1859	» »	16	» »	500	+++
1600	16 суток инкубации	16	» »	500	++
1718	То же	16	» »	500	+++
1509	» »	16	» »	500	++
435	19 суток инкубации	16	» »	500	++
212	То же	16	» »	500	+++
1121	» »	16	» »	500	++
1591	Суспензия тканей сердца 3-дневного цыпленка	16	» »	500	++
1437	То же	16	» »	500	+++
1126	» »	16	» »	500	+++
245	Суспензия тканей сердца взрослой курицы	16	» »	500	++
340	То же	16	» »	500	++
751	» »	16	» »	500	+++

Примечание. Сыворотка в дозе 500 мг вводилась внутрибрюшинно.

В опытах были также использованы реакция анафилактики на морских свинок и реакция кольцепреципитации.

В первом из этих опытов морские свинки сенсибилизировались путем подкожных инъекций суспензий тканей сердца куриных эмбрионов различных сроков инкубации, трехдневных цыплят и взрослой курицы. На 21-й день после сенсибилизирующих инъекций всем животным была введена сыворотка крови взрослой курицы.

Результаты этого опыта представлены в табл. 6.

Как видно из табл. 6, у всех морских свинок, сенсибилизированных тканями сердца эмбрионов различных уровней развития, в ответ на инъекцию сыворотки взрослой курицы имела место резко выраженная реакция. Это показывает, что в тканях сердца на всех изученных этапах развития присутствуют видоспецифические антигены.

В пользу того, что антигенная видоспецифичность присуща тканям сердца на всех этапах развития, говорят также результаты опыта, в котором была использована реакция кольцепреципитации. В этом опыте были использованы сыворотка кролика, иммунизированного сывороткой крови курицы, и сыворотка крови этого же кролика,

Таблица 7

Результаты реакции кольцепреципитации между сыворотками против сыворотки курицы и антигенами тканей сердца куриных эмбрионов [108]

Сыворотка	Разведение антигена	Антигены тканей сердца эмбрионов					Антигены тканей сердца взрослой курицы
		4 суток инкубации	6 суток инкубации	8 суток инкубации	12 суток инкубации	16 суток инкубации	
Против сыворотки курицы	1 : 50	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	1 : 100	++	++	++	++	++	++
	1 : 200	+	+	+	+	+	+
	1 : 300	±	+	+	+	+	+
	1 : 500	—	—	—	—	—	—
Нормальная (до иммунизации)	1 : 50	—	—	—	—	—	—
	1 : 100	—	—	—	—	—	—
	1 : 200	—	—	—	—	—	—

взятой до его иммунизации. В качестве антигенов были использованы водно-солевые экстракты из тканей сердца куриных эмбрионов 4, 6, 8, 12 и 16 суток инкубации и взрослой курицы. Результаты этого опыта представлены в табл. 7.

Как видно из табл. 7, ткани сердца куриных эмбрионов на всех изученных этапах развития реагируют с сывороткой кролика, иммунизированного сывороткой крови взрослой курицы. С сывороткой нормального кролика реакция была отрицательной. Таким образом, опыты по изучению антигенных свойств тканей развивающегося сердца курицы показали, что на всех изученных этапах развития в этих тканях содержатся видоспецифические антигены.

Итак, приведенные в настоящей главе данные позволяют заключить, что в развивающихся тканях эмбрионов различных стадий развития содержатся общие для всех этих стадий антигены (первая группа); такими общими для всех стадий развития антигенами являются, в частности, видоспецифические антигены.

Глава 3

АНТИГЕНЫ ТКАНЕЙ, ПОЯВЛЯЮЩИЕСЯ НА ОПРЕДЕЛЕННЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗМА И ОБНАРУЖИВАЮЩИЕСЯ НА ВСЕХ ПОСЛЕДУЮЩИХ ЭТАПАХ

Тот факт, что в ходе индивидуального развития организмов в их тканях появляются новые антигены, доказан на целом ряде представителей животного мира. Так, П. Перльман, Т. Густафсон [414] установили, что в ходе развития морских ежей в их тканях появляются новые антигены. Р. Клейтон [252] доказала факт появления новых антигенов у зародышей тритона между стадиями бластулы и гастролы и между стадиями нейрулы и хвостовой почки. Р. Фликингер и Дж. Нэйс [291] обнаружили, что в процессе развития лягушки между стадиями незрелого ооцита и хвостовой почки в тканях зародышей лягушки появляются два новых антигена. Дж. Спар [467] также показал появление новых антигенов на стадиях гастролы и нейрулы у лягушки.

Появление новых антигенов в сыворотке развивающихся куриных зародышей было обнаружено А. Шехтманом и Х. Хоффманом [449], а в эритроцитах куриных эмбрионов и цыплят — У. Брайльсом, У. Мак Гиббоном и М. Ирвином [228]. Дж. Нэйс [398] установил появление новых антигенов, связанных с сывороточным альбумином, у куриных эмбрионов на 5-й день инкубации, на 6-й день (связанных с α - и β -глобулинами) и на 9—12-й день (связанных с γ -глобулином).

Все приведенные выше работы показывают, что появление в тканях развивающегося организма новых антигенов является закономерным явлением, присущим самым разнообразным животным.

Довольно большая литература имеется по вопросу о появлении групповых (А, В) и типовых (М, N) антигенов в ходе внутриутробного развития человека. Так, Т. Кемп [353] на основании своих исследований пришел к заключению, что групповые (А, В) антигены появляются в эритроцитах 37-дневных зародышей человека. В. Б. Файнберг [186, 187] утверждает, что групповые антигены появляются в конце второго месяца внутриутробного развития. По данным Н. И. Блинова [23], а также С. Борнштейна и М. Израэля [221], групповые антигены впервые обнаруживаются у 1½-месячных (6—7-недельных) плодов. Таким образом, все перечисленные авторы пришли к выводу, что групповые антигены появляются в ходе эмбриогенеза примерно на втором месяце внутриутробного развития.

В другой группе исследований [125] были установлены более поздние сроки появления групповых антигенов: от 3½ до 6½ месяцев внутриутробной жизни.

Авторы третьей группы работ [129] считают, что окончательная групповая антигенная дифференцировка тканей человека достигается уже в постнатальном периоде его жизни.

Во всех перечисленных работах делается вывод, что групповые антигены возникают на определенных этапах индивидуального развития. Разногласия имеются лишь в вопросе о сроках появления этих антигенов. Однако следует отметить, что подавляющее большинство авторов относит появление групповых антигенов к эмбриональному периоду развития (2-й, 3-й, 4-й месяцы). С чем связаны разногласия в вопросе о сроках появления групповых антигенов, сказать с уверенностью сейчас, конечно, трудно. В первую очередь напрашивается мысль о том, что эти разногласия связаны с несовершенством использовавшихся некоторыми авторами методов. Кроме того, можно допустить, что в различных случаях истинные сроки появления групповых антигенов могут быть неодинаковыми в зависимости от различных, пока еще не выясненных условий. В этом отношении интересны данные В. Б. Файнберга [186], показавшего, что при одно-

группной беременности групповые антигены образуются быстрее, чем при разногруппной¹.

В связи с тем, что вопрос о сроках появления антигенов А и В остается до сих пор еще далеко не решенным, он был вновь подвергнут изучению Л. С. Волковой [34]². В работе изучалась групповая антигенная принадлежность зародышей человека 1—2, 2—3, 5—6, 7—8, 17—18 и 19 недель развития.

Групповые свойства крови зародышей определялись на стекле по эритроцитам со стандартными сыворотками α , β и $\alpha\beta$. Кровь для исследования бралась из сердца. Таким образом, была исследована кровь у 7-, 17—18- и 19-недельных плодов.

Групповые антигены в тканях органов зародышей определялись методом избирательной абсорбции агглютининов стандартных сывороток водно-солевыми экстрактами из изучаемых тканей. Таким образом, были изучены печень, головной мозг, мозговая жидкость, амнион, амниотическая жидкость, хорион и ткани пупочного канатика у зародышей 8, 17—18 и 19 недель развития.

В некоторых случаях групповая антигенная специфичность тканей эмбрионов определялась по наличию агглютиногенов в водно-солевом экстракте из всех органов эмбриона *en masse*.

Во всех случаях параллельно с изучением антигенных свойств тканей и жидкостей плода определялась групповая принадлежность крови матери.

Результаты этих опытов сведены в табл. 8.

Как видно из табл. 8, групповые антигены в тканях и органах плода удалось обнаружить уже на первых неделях развития. Так, групповые антигены были выявлены в экстрактах из размельченных тканей и органов 5—6-недельных плодов. В крови плода групповые антигены были обнаружены на 7-й неделе развития. Еще раньше, на 2—3-й неделе развития, были обнаружены групповые антигены в амниотической жидкости. При этом следует отметить, что ткани эмбрионов более ранних сроков развития в настоящей работе изучить не уда-

¹ Под одногруппной беременностью подразумеваются случаи, когда ткани матери и плода содержат одинаковые групповые антигены, а под разногруппной беременностью — случаи, когда ткани матери и плода содержат различные групповые антигены.

² Работа проводилась под руководством проф. П. Н. Косякова.

Результаты определения групповых антигенов у зародышей человека [34]

Объект исследования	Возраст эмбрионов (в неделях) и выявление групповых антигенов										
	1-2	2-3	3	5-6	5-6	6	7	7-8	8-10	17-18	19
Кровь матери	О	О	—	В	А	А	А	О	О	А	В
Кровь плода . . .	—	—	—	—	—	—	АВ	—	О	А	В
Амниотическая жидкость . . .	В	О	АВ	—	—	—	АВ	—	—	А	В
Экстракт амниона	—	—	—	—	—	—	—	—	—	А	В
Экстракт хориона	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	В
Печень плода . .	—	—	—	—	—	—	—	—	О	—	—
Головной мозг плода	—	—	—	—	—	—	—	—	О	А	—
Мозговая жидкость	—	—	—	—	—	—	—	—	—	А	—
Экстракт размельченных тканей и органов плода	—	—	—	АВ	А	О	—	В	—	—	—

лось. Поэтому не исключена возможность того, что в отдельных тканях и жидкостях эмбрионов групповые антигены образуются в ходе эмбриогенеза еще раньше.

Интересно отметить также, что, как оказалось, на ранних этапах развития одновременное присутствие антигенов А и В отмечалось значительно чаще (в 3 случаях из 11), чем это имеет место у взрослых людей (7,3%).

Этот факт соответствует результатам исследований Ф. Зандера [445, 446], который отметил, что в эритроцитах эмбрионов человека до 3 месяцев внутриутробного развития во всех случаях он обнаружил присутствие антигенов А и В.

По мере развития эмбрионов частота обнаружения АВ-комбинации постепенно уменьшалась. У новорожденных соотношение групп приближалось к соотношению групп у взрослых, что соответствует данным ряда других авторов [34, 38, 41]. По мнению Ф. Зандера, в ходе развития происходит в соответствии с законами наследственности либо исчезновение того или иного или обоих (А, В) антигенов, либо их сохранение. Весьма возможно, что в связи с исчезновением определенного изоантигена находится появление соответствующего изоантитела.

Эти данные (как Л. С. Волковой, так и Ф. Зандера) нуждались, естественно, в дальнейшей проверке. Поэтому мы совместно с Л. С. Волковой предприняли специальное исследование. Групповая антигенная дифференцировка была изучена у 146 плодов человека различных сроков развития (рис. 3). Хотя это исследование и продолжается, однако полученный материал позволяет, как мы думаем, сделать некоторые предварительные заключения.

Оказалось, что среди эмбрионов от 5 до 15 недель развития в 35,1% отмечалось наличие антигенов А и В. К группе О относилось 28%, к группе А — 15% и к группе В — 21,9% этих эмбрионов. У новорожденных комбинация антигенов А и В отмечалась в 11,8%. К группе О относилось 24%, к группе А — 42,1% и к группе В — 21,6% новорожденных. Сопоставляя эти данные с тем фактом, что к группе АВ относятся 7,3% людей, населяющих центральные районы европейской части СССР [153], можно сделать заключение о том, что количество особей, относящихся к группе АВ, в ходе онтогенеза значительно уменьшается. Конечно, этих данных еще недостаточно для того, чтобы подтвердить точку зрения Ф. Зандера. Для этого необходимо, в частности, изучить групповую антигенную принадлежность плодов, находящихся на более ранних этапах развития. Однако эти данные все же делают предположение Ф. Зандера более вероятным. Ясно, конечно, что в случае подтверждения взглядов Ф. Зандера групповые антигены придется исключить из числа антигенов, относящихся ко второй группе.

Типовые — М и N — антигены возникают в ходе эмбриогенеза человека довольно рано — в сроки от 1½ до 2½ месяцев развития [124].

Вопрос о времени появления гH-антигена почти не изучен. Здесь имеются, очевидно, лишь данные П. Левина [368] и В. А. Струкова [170], которые пришли к выводу, что гH-антиген образуется в крови плода к 9—10-й неделе внутриутробного развития.

Нерешенным является также вопрос о времени возникновения гетерогенных антигенов, в частности антигена Форсмана. Так, И. Л. Кричевский [127] опубликовал данные, согласно которым антиген Форсмана появляется у куриного зародыша не ранее 4-го дня инкубации. Од-

нако ряд других авторов [309, 530] обнаружил антиген Форсмана в тканях куриных зародышей самых ранних этапов развития и в желтке.

Для понимания процессов морфогенеза изучение динамики приобретения развивающимися тканями антигенной органной специфичности имеет, очевидно, особенно большое значение. Между тем вопрос этот начал подвергаться специальному изучению лишь в последние годы.

В 1944 г. В. Барки, Н. Салливен, Х. Питерсен и Р. Уид [234] опубликовали результаты своих довольно обширных



Рис. 3. Распределение факторов О, А, В крови у человека (в процентах) на разных этапах индивидуального развития (публикуется впервые).

исследований, посвященных изучению процесса развития органоспецифических антигенов у куриных эмбрионов. Согласно полученным ими данным, антиген, специфичный для эритроцитов, появляется после 100 часов инкубации, органоспецифический антиген хрусталика — после 160 часов, антигены почек — после 220 часов, а мозга, яичников, семенников — после 260 часов инкубации. Появившиеся органоспецифические антигены должны претерпеть процесс дальнейшего развития, прежде чем они достигнут дефинитивного состояния. Так, 90-часовой хрусталик реагировал с сывороткой против 160-часового, но не взаимодействовал с сывороткой против 300-часового хрусталика; 120-часовой хрусталик реагировал с сывороткой против 300-часового хрусталика, но не взаимодействовал с сывороткой против хрусталика взрослой курицы. Исходя из этих данных, авторы сделали заключение, что дефинитивные органоспецифические антигены появляются лишь тогда, когда органы приобретут в ходе развития дефинитивное строение.

Дж. Иберт [277] при помощи реакции преципитации в агаровом геле установил, что на 18-й день инкубации куриного эмбриона в его селезенке и мозгу появляется «общий сердечно-мозговой» антиген. В селезенке куриного эмбриона между 12-ми и 18-ми сутками инкубации появляется три новых, специфичных только для селезенки антигена. Сходные данные были получены в последнее время в нашей лаборатории И. И. Титовой. А. Шехтман (448) доказал, что в ходе развития куриных эмбрионов на определенных этапах в их сыворотке появляются специфичные для нее антигены.

Одним из органов, отличающихся наиболее четко выраженной антигенной специфичностью, является, как известно, хрусталик [108—111]. Кроме того, хрусталик анатомически расположен так, что его можно легко выделить в чистом виде, без примеси прилежащих тканей. Поэтому вопрос о времени появления органоспецифических антигенов решался во многих работах с использованием в качестве объекта изучения ткани хрусталика.

Выше уже приводились данные В. Барки, Н. Салливан, Х. Питерсена и Р. Уид, согласно которым органоспецифический антиген хрусталика появляется у куриных эмбрионов после 160 часов инкубации, а также их вывод о том, что органоспецифические антигены появляются лишь тогда, когда соответствующие органы приобретают дефинитивное строение. Результаты, полученные Г. тен Кате и В. ван Доренмаленом [249], не согласуются с этими данными. Согласно данным тен Кате и ван Доренмалена, использовавших реакцию микропреципитации, органоспецифический антиген хрусталика возникает у эмбрионов кур и лягушек в период преобразования хрусталиковой плакоды в хрусталиковый пузырь, т. е. задолго до того, как хрусталик приобретает дефинитивное строение. Данные этих авторов были подтверждены Р. Фликингером, Э. Леви и А. Смитом [292]. Присутствие хрусталикового антигена на ранних этапах развития хрусталикового пузырька было показано также с помощью реакции преципитации на гистологических срезах с флуоресцирующими антителами [254, 257].

Наконец, в 1958 г. была опубликована работа ван Доренмалена [273], в которой автор, использовав методику флуоресцирующих антител, показал, что хрусталиковый антиген появляется у куриных эмбрионов вначале

в хрусталиковом эпителии маргинальной зоны. Антиген располагался в цитоплазме клеток, особенно в той ее зоне, которая непосредственно примыкала к клеточным ядрам. Особенно четко локализация хрусталикового антигена отмечалась у куриных эмбрионов, начиная с 5-х суток инкубации. У более ранних эмбрионов флуоресцирующие антитела распределялись более диффузно.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в ряде работ процесс развития органоспецифических ан-

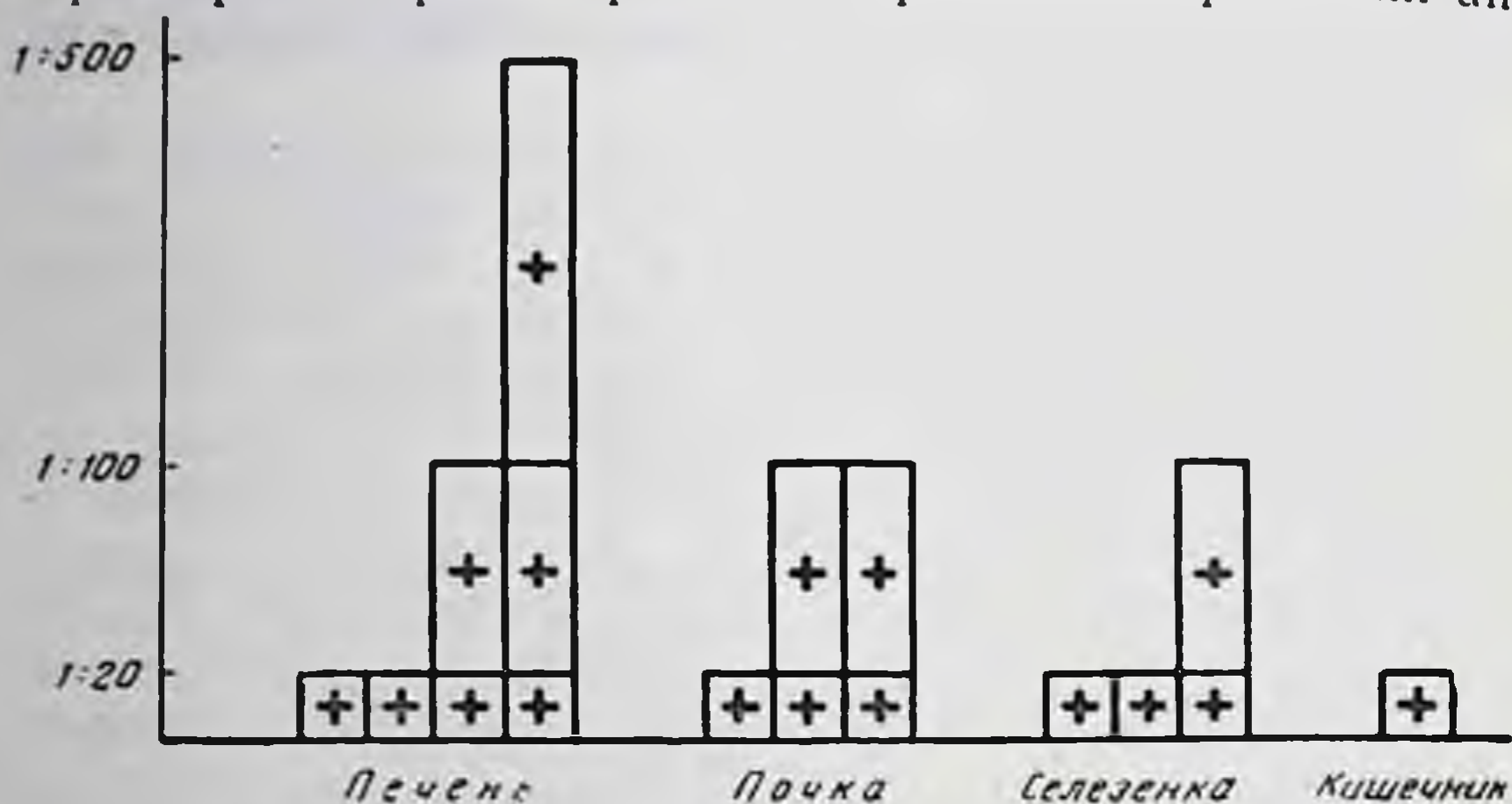


Рис. 4. Титры и интенсивность реакции связывания компонента сыворотки против тканей рака грудной железы человека с антигенами эмбриональных тканей обезьян в зависимости от органной принадлежности тканей [64].

тигенов был подвергнут специальному изучению. Однако этих работ пока еще очень мало и вопрос о развитии органоспецифических антигенов остается малоизученным.

Как уже указывалось, в 1948 г. мы начали изучение антигенных свойств эмбриональных тканей. В ходе опытов было обнаружено, что антигены тканей различных органов эмбрионов реагируют с сывороткой против тканей опухоли грудной железы человека в различных титрах и с различной интенсивностью (рис. 4).

Динамика изменения антигенных свойств тканей различных органов эмбрионов обезьян также оказалась весьма характерной для каждого органа. Так (рис. 5), антигенное сходство тканей печени эмбрионов обезьян с тканями человеческой опухоли по мере развития уменьшалось. У тканей селезенки это сходство, наоборот, уве-

личивалось. В отношении тканей почки подобного рода изменений в антигенном сходстве со злокачественными тканями отметить не удалось. В то же время ткани кишечника обладали вначале относительно небольшим антигенным сходством с раковыми тканями человека, затем это сходство резко увеличивалось и, наконец, к концу эмбрионального развития это сходство полностью исчезало.

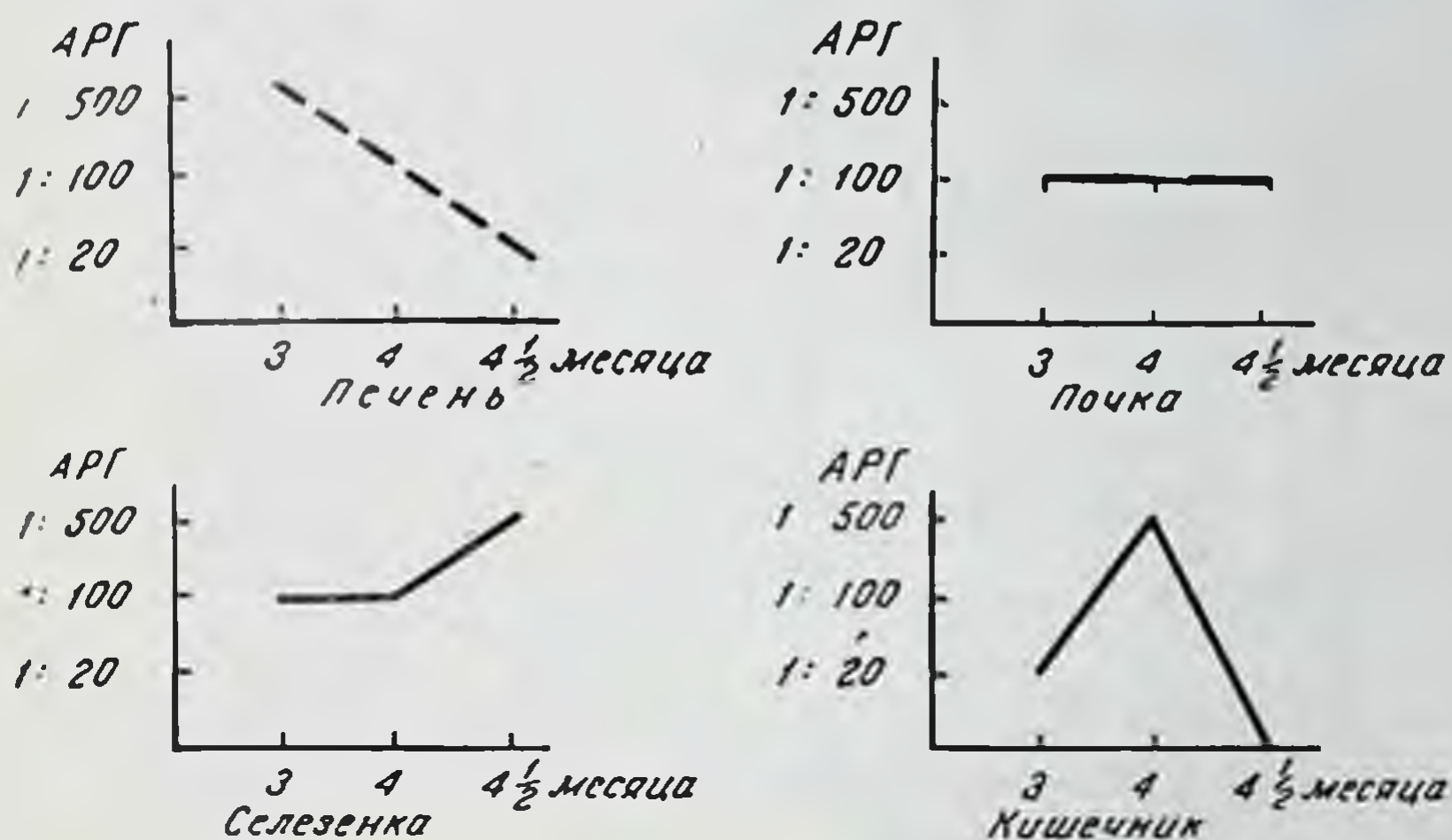


Рис. 5. Изменение антигенного сходства тканей органов эмбрионов обезьяны с тканями рака грудной железы человека в зависимости от уровня развития эмбрионов [64].

Учитывая важность выяснения процесса развития органоспецифических антигенов для расшифровки механизмов формообразовательных процессов, соответствующая работа была в нашей лаборатории продолжена [56, 108, 110, 111, 112, 119].

На первых этапах работы в качестве объекта исследования был избран по приведенным ранее соображениям хрусталик утки. В работе была использована реакция анафилаксии с десенсибилизацией и реакция кольцепреципитации.

Реакция анафилаксии проводилась на морских свинках, которые сенсibilizировались суспензиями тканей хрусталиков эмбрионов утки различных сроков инкубации и взрослой утки. На 21-й день после сенсibilizующей инъекции все животные десенсибилизировались

Реакция анафилаксии у морских свинок, sensibilizированных тканью хрусталиков эмбрионов утки, в ответ на инъекцию экстракта из ткани хрусталика взрослой утки [108]

№ животного	Сенсибилизация (подкожно)		Десенсибилизация (внутривенно)			Проверка на полноту десенсибилизации (внутривенно)			Разрешающая инъекция (внутривенно)		
	антиген—суспензия ткани хрусталиков эмбрионов утки	доза	антиген	доза в мг	реакция	антиген	доза в мг	реакция	антиген	доза в мг	реакция
102	90 часов инкубации	80 хрусталиков	Сыворотка утки	200	++	Сыворотка утки	300	—	Экстракт из хрусталика взрослой утки	1 000	+++
1241	То же	То же	То же	200	++	То же	300	—	То же	1 000	++
1211	» »	» »	» »	200	++	» »	300	—	» »	1 000	++
273	130 часов инкубации	1,6 мг	» »	200	+	» »	300	—	» »	300	++
299	То же	1,6 »	» »	200	++	» »	300	—	» »	300	++
938	» »	1,6 »	» »	200	++	» »	300	—	» »	300	++
865	192 часа инкубации	1,6 »	» »	200	+	» »	300	—	» »	300	++
400	То же	1,6 »	» »	200	++	» »	300	—	» »	300	++
968	» »	1,6 »	» »	200	++	» »	300	—	» »	300	+++
38	264 часа инкубации	1,6 »	» »	200	++	» »	300	—	» »	300	++
690	То же	1,6 »	» »	200	+	» »	300	—	» »	300	+++
238	» »	1,6 »	» »	200	+	» »	300	—	» »	300	+++
219	360 часов инкубации	1,6 »	» »	200	++	» »	300	—	» »	300	+++
825	То же	1,6 »	» »	200	+	» »	300	—	» »	300	+++
258	» »	1,6 »	» »	200	+	» »	300	—	» »	300	+++
94	Хрусталик взрослой утки	1,6 »	» »	200	+	» »	300	—	» »	300	+++
529	То же	1,6 »	» »	200	+	» »	300	—	» »	300	+++
229	» »	1,6 »	» »	200	+	» »	300	—	» »	300	+++
641	» »	1 000	—
942	» »	1 000	—
233	» »	1 000	—

Примечание. . — инъекция не производилась.

к видоспецифическим антигенам путем внутривенной инъекции сыворотки взрослой утки. После проверки на полноту десенсибилизации всем животным был введен внутривенно водно-солевой экстракт из хрусталика взрослой утки. Результаты этого опыта представлены в табл. 9.

Как видно из этой таблицы, у всех животных, sensibilizированных тканью хрусталиков утиных эмбрионов и взрослых уток, после десенсибилизации к видоспецифическим антигенам в ответ на инъекцию экстракта из ткани хрусталика взрослой утки развилась выраженная анафилактическая реакция. Эти данные ясно указывают на то, что на всех изученных этапах развития ткань хрусталика обладает антигенной органоспецифичностью.

Наряду с этим из табл. 9 видно, что для возникновения анафилактического шока у свинок, sensibilizированных эмульсией ткани хрусталиковых пузырьков эмбрионов 90 часов инкубации, этим животным пришлось ввести не по 300 мг экстракта из ткани хрусталиков взрослых уток, как всем остальным свинкам, а по 1000 мг. Введение же таким свинкам (в таблице не показано) по 300 мг экстракта анафилактического шока не вызывало. Это связано, очевидно, с тем, что в ткани хрусталиков 90-часовых эмбрионов утки количество органоспецифических антигенов еще весьма невелико. У свинок, sensibilizированных тканями хрусталиков эмбрионов 130 и 192 часов инкубации, инъекция экстракта из хрусталиков взрослой утки приводила к развитию анафилактического шока, интенсивность которого оценивалась в основном ++. У свинок же, sensibilizированных тканями хрусталиков эмбрионов 264 и 360 часов инкубации и взрослых уток, инъекция такого же количества экстракта из ткани хрусталиков взрослых уток приводила к развитию шока с интенсивностью, оцененной в основном ++++. Эти данные показывают, по-видимому, что количество органоспецифических антигенов в ткани хрусталика в ходе эмбрионального развития увеличивается.

Аналогичного рода данные были получены и с помощью реакции кольцепреципитации. В опыте была использована сыворотка кролика, иммунизированного хрусталиком взрослой утки, и сыворотка этого же кролика, взятая до начала иммунизации (контроль). В качестве антигенов были взяты водно-солевые экстракты из тканей

хрусталиков эмбрионов утки 5, 8, 11 и 15 суток инкубации и хрусталика взрослой утки. Результаты этого опыта представлены в табл. 10.

Таблица 10

Результаты реакции колыце-преципитации между сывороткой против хрусталика утки и антигенами хрусталиков эмбрионов различных сроков инкубации [108]

Сыворотка	Разведение антигена	Антигены хрусталиков эмбрионов				Антиген хрусталика взрослой утки
		5 суток инкубации	8 суток инкубации	11 суток инкубации	15 суток инкубации	
Против хрусталика взрослой утки	1 : 50	++++	++++	++++	++++	++++
	1 : 100	++++	++++	++++	++++	++++
	1 : 300	+++	+++	+++	+++	+++
	1 : 500	+++	+++	+++	+++	+++
	1 : 1 000	++	+++	+++	+++	+++
	1 : 2 500	—	++	++	+++	+++
	1 : 5 000	—	—	++	++	++
	1 : 10 000	—	—	+	++	++
	1 : 20 000	—	—	—	+	+
	1 : 40 000	—	—	—	—	—
Нормальная	1 : 50	—	—	—	—	—
	1 : 100	—	—	—	—	—
	1 : 300	—	—	—	—	—

Как можно видеть, все взятые в опыт антигены давали отчетливую реакцию преципитации с сывороткой, которая отличалась высокой степенью органной специфичности содержащихся в ней антител (см. табл. 4). Это показывает, что ткани хрусталиков на всех изученных этапах развития обладают ясно выраженной органной антигенной специфичностью. Из табл. 10 также видно, что в ходе развития количество органоспецифических антигенов увеличивается, достигая дефинитивного уровня к 15-м суткам инкубации.

Таким образом, результаты обоих опытов, поставленных с помощью реакции анафилаксии и реакции преципитации, показали, что ткань хрусталика утки на всех изученных этапах развития (начиная с 90 часов инкубации) обладает органной антигенной специфичностью, которая в ходе развития постепенно повышается.

В последующем данные о повышении органной антигенной специфичности хрусталика были подтверждены у нас с помощью реакции преципитации в агаровом геле [120].

Как уже указывалось, в ткани хрусталиковых пузырьков 90-часовых эмбрионов содержится лишь незначительное количество органоспецифических антигенов. К 130 часам инкубации их количество резко (более чем в 3 раза) увеличивается. Эти данные позволяли предполагать, что органоспецифический антиген хрусталика должен появляться на одном из предыдущих этапов развития. Для проверки справедливости этого предположения был поставлен следующий опыт.

Морские свинки сенсibilизировались суспензией тканей головок эмбрионов утки 72 часов инкубации (23—25 сомитов). На этой стадии еще нет хрусталиковых пузырьков, а имеется только хрусталиковая плакода. С целью контроля на специфичность реакции другая группа свинок сенсibilизировалась суспензией тканей хвостовых частей этих же эмбрионов. Для сенсibilизации первой группы животных бралось примерно такое же количество хрусталиковой ткани, как и в опыте с 90-часовыми эмбрионами. С этой целью объем ткани хрусталиковой плагоды у 72-часовых эмбрионов и хрусталикового пузырька у 90-часовых эмбрионов определялся на гистологических препаратах, после чего производился соответствующий пересчет.

Все животные, так же как и в предыдущем опыте, десенсibilизировались по отношению к видоспецифическим антигенам. После проверки на полноту десенсibilизации всем свинкам инъецировался экстракт из ткани хрусталиков взрослой утки. У всех свинок, сенсibilизированных суспензией тканей головок эмбрионов, разрешающая инъекция вызывала, как это показано в табл. 11, развитие выраженного анафилактического шока (+ +, + + +, + +). Ни у одного из животных, сенсibilизированных суспензией тканей хвостовых частей тех же самых эмбрионов, в ответ на разрешающую инъекцию экстракта из хрусталиковой ткани взрослой утки анафилактический шок не проявлялся. Таким образом, результаты этого опыта показали, что в тканях головок 72 часов инкубации (23—25 сомитров) уже содержится некоторое количество органоспецифических антигенов

Таблица 11

Реакция анафилактики у морских свинок, сенсibilизированных тканями эмбрионов уток 72 часов инкубации.
в ответ на инъекцию экстракта из ткани хрусталиков взрослых уток [108]

Сенсibilизация (подкожно)		Десенсибилизация (внутрибрюшинно)			Проверка на полную десенсибилизацию (внутривенно)			Разрешающая инъекция (внутривенно)		
антиген	доза	антиген	доза в мг	реакция	антиген	доза в мг	реакция	антиген	доза в мг	реакция
Головки	160 эмбрионов	Сыворотка утки	500	+++	Сыворотка утки	400	—	Экстракт из хрусталика взрослой утки	1 000	++
То же	То же	То же	500	++	То же	400	—	То же	1 000	+++
»	»	»	500	+++	»	400	—	»	1 000	+++
Хвостовые части	»	»	500	+++	»	400	—	»	1 000	—
То же	»	»	500	+++	»	400	—	»	1 000	—
»	»	»	500	+++	»	400	—	»	1 000	—

хрусталика. Эти антигены расположены, по-видимому, в ткани хрусталиковых плакод [254], которые в этот период развития проявляют первые признаки инвагинации (подробнее см. главу 6).

Это позволяет сделать заключение о том, что органо-специфические антигены хрусталика появляются задолго до того, как этот орган приобретает свое definitivo строение, и, следовательно, вынуждает не согласиться с изложенным выше мнением В. Барки, Н. Салливеи, Х. Питерсена и Р. Уид [234].

Вполне естественно, что данные, полученные при изучении одного органа одного вида животного, нельзя экстраполировать на другие органы или ткани других видов животных. В связи с этим опыты, аналогичные описанным, были поставлены на другом органе животного, относящегося к другому виду, — на сердце курицы.

Процесс изменения антигенных свойств тканей сердца в ходе эмбриогенеза был подвергнут изучению в ряде исследований. Дж. Иберт [276] подвергал сыворотки кроликов, иммунизированных тканями сердца, мозга и селезенки взрослых кур, адсорбции куриной кровью и желтком. Такие адсорбированные сыворотки положительно реагировали в реакции преципитации с экстрактом из куриной бластодермы. Сыворотки же, адсорбированные экстрактами из гомологичных органов, такой реакции не давали. Отсюда автор сделал вывод, что органо-специфические антигены, в том числе антиген, специфичный для тканей сердца, присутствуют уже на стадии бластодермы. Дальнейшие опыты с перекрестной адсорбцией иммунных сывороток привели автора к заключению, что содержащиеся в бластодерме антигены сердца и мозга имеют общую природу. В работе был использован также метод культуры тканей. В среду, где культивировалась куриная бластодерма, добавляли противосердечную сыворотку. Пульсирующее сердце в культуре при этом не развивалось. В тех же случаях, когда в среду добавляли какие-либо другие сыворотки, имело место нормальное развитие пульсирующих сердец.

В дальнейшем Дж. Иберт (278) использовал сыворотки против миозина, выделенного из миокарда курицы, которые были адсорбированы миозином, выделенным из скелетной мышцы. Эти сыворотки были использованы в реакции преципитации с экстрактами из тканей сердец

куриных эмбрионов разных сроков развития. Исходя из результатов своих опытов, Дж. Иберт пришел к заключению, что сердечный миозин присутствует уже на стадии 3 сомитов (12—13 часов инкубации), т. е. в период, когда процесс закладки сердца еще только начинается. Как-либо качественных изменений миозина в ходе развития, по мнению Дж. Иберта, не происходит.

В последнее время Дж. Иберт, Р. Толмен, А. Муи и Дж. Олбрайт [281] опубликовали данные, согласно которым миозин сердца взрослой курицы можно обнаружить уже на стадии первичной полоски. Распределен он, по мнению авторов, вначале диффузно по всей эктодерме. На стадии головного отростка миозин начинает концентрироваться в так называемых сердцеобразующих областях.

Следует, однако, отметить, что данные, полученные в описанной серии работ Дж. Иберта, не согласуются с результатами исследований ряда других авторов. Так, было показано [94, 95], что сократительные белки испытывают в ходе индивидуального развития качественные изменения. Дж. Джонсон и К. Лион [350], использовавшие те же методы, что и Дж. Иберт, Р. Толмен и Дж. Олбрайт [281], не смогли подтвердить данные последних. Актомиозин дефинитивного сердца им удалось обнаружить лишь у куриных эмбрионов 40 часов инкубации.

Не согласуются с данными Дж. Иберта и данные, полученные в нашей лаборатории [56, 108]. В первой серии наших опытов морские свинки сенсibilizировались суспензиями тканей сердца куриных эмбрионов 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16 и 19 суток инкубации, 3-суточных цыплят и взрослой курицы. Через 21 день все животные десенсibilizировались к видоспецифическим антигенам путем внутривенного или внутрибрюшинного введения сыворотки взрослой курицы. После проверки на полноту десенсibilизации всем животным был введен экстракт из тканей сердца взрослой курицы. Результаты этой серии опытов приведены в табл. 12.

Как видно из этой таблицы, положительная реакция анафилаксии наблюдалась у свинок, сенсibilизированных тканями сердец эмбрионов различных сроков инкубации (начиная с 6-х суток), 3-суточных цыплят и взрослой курицы. Это показывает, что на всех этих этапах развития в тканях сердца содержатся органоспецифи-

Реакция анафилаксии у морских свинок, sensibilizированных суспензиями тканей сердца куриных эмбрионов разных сроков инкубации, в ответ на введение экстрактов из тканей сердца взрослой курицы [108]

№ животного	Сенсибилизация (подкожно)		Десенсибилизация (внутривенно или внутривентриально) ¹			Проверка на полноту десенсибилизации (внутривенно)			Разрешающая инъекция (внутривенно)		
	антиген—суспензия тканей сердца эмбрионов	доза в мг	антиген	доза в мг	реакция	антиген	доза в мг	реакция	антиген	доза в мг	реакция
131	3 суток инкубации	16	Сыворотка курицы	250	++	Сыворотка курицы	300	—	Экстракт из тканей сердца взрослой курицы	1 000	—
242	То же	16	То же	250	+++	То же	300	—	То же	1 000	—
261	» »	16	» »	250	+++	» »	300	—	» »	1 000	—
231	4 суток инкубации	16	» »	250	++	» »	300	—	» »	600	—
363	То же	16	» »	250	++	» »	300	—	» »	600	—
731	» »	16	» »	250	++	» »	300	—	» »	600	—
817	» »	16	» »	250	+++	» »	300	—	» »	400	—
911	» »	16	» »	250	+++	» »	300	—	» »	400	—
879	» »	16	» »	250	+++	» »	300	—	» »	400	—
585	6 суток инкубации	16	» »	500	+++	» »	300	—	» »	400	—
408	То же	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	+
304	» »	16	» »	500	+++	» »	300	—	» »	400	+
1 734	8 суток инкубации	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	++
1 981	То же	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	+++
1 256	» »	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	++
1 112	10 суток инкубации	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	++
1 013	То же	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	++
1 504	» »	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	++
1 742	12 суток инкубации	16	» »	500	+++	» »	300	—	» »	400	+
1 736	То же	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	++
1 732	» »	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	+
1 394	» »	16	» »	500	+++	» »	300	—	» »	400	++
1 037	» »	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	+
1 859	» »	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	++
1 600	16 суток инкубации	16	» »	500	+++	» »	300	—	» »	400	++
1 718	То же	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	++
1 509	» »	16	» »	500	+++	» »	300	—	» »	400	++
435	19 суток инкубации	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	++
212	То же	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	++
1 121	» »	16	» »	500	+++	» »	300	—	» »	400	+++
1 591	Суспензия тканей сердца 3-дневного цыпленка	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	++
1 437	То же	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	+++
1 126	» »	16	» »	500	+++	» »	300	—	» »	400	++
245	Суспензия тканей сердца взрослой курицы	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	+++
340	То же	16	» »	500	++	» »	300	—	» »	400	+++
751	» »	16	» »	500	+++	» »	300	—	» »	400	+++
43	300	—	» »	400	—
26	300	—	» »	400	—
40	300	—	» »	400	—

¹ В тех случаях, когда указана доза 500 мг, инъекция делалась внутривентриально.

ческие антигены. В то же время отсутствие реакции у свинск, сенсibilизированных тканями 3- и 4-суточных эмбрионов, свидетельствует об отсутствии на этих этапах развития антигенов, специфичных для сердца взрослой курицы. Таким образом, результаты этой серии опытов показали, что органоспецифические антигены дефинитивного сердца впервые, по-видимому, появляются к 6-м суткам инкубации.

К такому же выводу приводят и результаты опытов, в которых была применена реакция кольцепреципитации. Для постановки этих опытов сыворотки кроликов, иммунизированных тканями сердца, адсорбировались формализированной тканью печени по методу, разработанному П. Н. Косяковым, В. С. Коростелевой и Н. И. Кузнецовой [123].

На полученную таким образом специфическую противосердечную сыворотку наслаивались экстракты из тканей сердец куриных эмбрионов 4, 6, 8, 12 и 16 суток инкубации и из тканей сердца взрослой курицы. В качестве контроля в опыт брались сыворотки крови тех же кроликов, взятые до начала иммунизации. Результаты этой серии опытов приведены в табл. 13.

Таблица 13

Реакция кольцепреципитации между сывороткой против тканей сердца взрослой курицы и антигенами тканей сердец куриных эмбрионов различных сроков инкубации [108]

Сыворотка	Разведение антигена	Антигены тканей сердца эмбрионов					Антигены тканей сердца взрослой курицы
		4 суток инкубации	6 суток инкубации	8 суток инкубации	12 суток инкубации	16 суток инкубации	
Противосердечная	1 : 50	—	++	++	+++	+++	++++
	1 : 100	—	+	+	++	+++	+++
	1 : 200	—	—	+	+	++	+++
	1 : 300	—	—	—	+	+	+++
	1 : 500	—	—	—	—	+	++
	1 : 1 000	—	—	—	—	—	+
	1 : 2 500	—	—	—	—	—	—
	Нормальная	1 : 50	—	—	—	—	—
1 : 100		—	—	—	—	—	—
1 : 200		—	—	—	—	—	—

Как видно из табл. 13, все взятые в опыт антигены положительно реагировали со специфической противосердечной сывороткой, кроме антигенов тканей сердца 4-суточных эмбрионов. Следовательно, результаты этой серии опытов также показали, что органоспецифические антигены дефинитивного сердца курицы появляются примерно к 6-м суткам инкубации.

Из этой же таблицы видно, что количество органоспецифических антигенов, характерных для сердца взрослой курицы, в ходе эмбрионального развития увеличивается. Аналогичного рода данные будут приведены в главе 5. В описанных в этой главе опытах сотрудницы нашей лаборатории Р. Ф. Аверкиной титр реакции связывания комплемента сывороткой против сердца курицы был также тем выше, чем старше был донор антигена.

Таким образом, представленные в настоящем разделе данные свидетельствуют о том, что антигены, характерные для тканей взрослого организма (групповые, органоспецифические), возникают на определенных этапах индивидуального развития. Эти антигены составляют вторую группу антигенов, которые, появляясь на определенных стадиях развития организма, сохраняются на всех последующих стадиях.

Интересно отметить, что процесс развития антигенов второй группы удастся проследить не только в ходе индивидуального развития, но также и в ходе регенерации у взрослых организмов. Соответствующие данные были получены нами [63] при изучении развития антигенов хрусталика тритона в процессе вольфовской регенерации¹.

Опыты ставились следующим образом. У тритонов (*Triturus taeniatus*)² из правого глаза удаляли хрусталики. Затем оперированных животных выдерживали в течение 5, 7, 11, 15 и 30 дней. После этого у животных выделяли ткани радужных оболочек. Водно-солевые экстракты из выделенных радужных оболочек использовались в качестве антигена в микрореакции преципитации в агаровом геле [60]. В реакции были использованы полу-

¹ В ходе вольфовской регенерации хрусталик, как известно, образуется из верхнего края радужной оболочки.

² Всего в опытах было использовано 400 животных.

ченые на кроликах иммунные сыворотки против тканей хрусталика лягушки (*Rana temporaria*)¹.

Результаты этих опытов представлены в табл. 14.

Таблица 14

Реакция преципитации в агаровом геле между сыворотками против тканей лягушки и тканями вольфовских регенератов тритона [63]

Антиген—ткани радужных оболочек	Количество полос преципитации
На 5-й день регенерации хрусталика	0
» 7-й » » »	Слабое диффузное помутнение агара
» 11-й » » »	1
» 15-й » » »	2
» 30-й » » »	4
Нормальный хрусталик тритона	4
Радужные оболочки неоперированных глаз тритона	0

Как видно из табл. 14, в тканях радужной оболочки тритона на 5-й день после экстирпации хрусталика органоспецифические антигены хрусталика не определялись. Крайне незначительное количество антигена определялось уже на 7-й день после операции. На 11-й день регенерации четко выявлялся один хрусталиковый антиген, на 15-й день — два и, наконец, на 30-й день после операции в ткани регенерирующего хрусталика обнаруживались все четыре органоспецифических антигена, характерных для дефинитивного хрусталика тритона.

Эти данные показывают, таким образом, что процесс развития антигенов, отнесенных нами ко второй группе, протекает в ходе регенерации в принципе так же, как и в ходе эмбриогенеза.

¹ Сыворотки против тканей лягушки, а не тритона были использованы с той целью, чтобы избежать положительных реакций за счет видоспецифических антигенов тритона.

Глава 4

АНТИГЕНЫ, ОБНАРУЖИВАЮЩИЕСЯ В ТКАНЯХ ТОЛЬКО НА ОПРЕДЕЛЕННЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ (СТАДИОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИГЕНЫ)

Выше уже отмечалось (см. главу 1), что для каждой стадии развития организма характерны определенные отношения его с внешней средой. Это должно обусловить определенную стадийную специфичность в процессах метаболизма и, в частности, в процессах биосинтеза.

В ряде исследований это положение получило экспериментальное подтверждение. Так, К. Педерсен [408] выделил из сывороток эмбрионов крупного рогатого скота и овец особый, характерный только для определенных стадий развития, белок, названный им фетуином. В работе М. Маршалла и Г. Дойтча [384] было показано с помощью электрофореза, что в сыворотке куриных эмбрионов содержатся белковые компоненты, которые в ходе развития исчезают. Ж. Г. Шмерлинг и В. Д. Успенская [194] опубликовали данные, свидетельствующие о присутствии в сыворотках эмбрионов кроликов и крыс белков, отсутствующих у взрослых животных.

Присутствие в тканях и жидкостях организмов, находящихся на ранних этапах индивидуального развития, специфичных для этих этапов белков должно обусловить и стадийную антигенную специфичность соответствующих тканей. Отдельные факты подтверждают и это положение. Так, У. Мейерсом и Г. Дойтчем [389], проводившими иммунохимическое изучение фетуина, было показано, что этот белок состоит из трех различных фрак-

ций, каждая из которых обладает специфическими антигенными свойствами.

Не может быть сомнений в том, что для познания тех чрезвычайно специфичных формообразовательных процессов, которые развертываются в ходе эмбриогенеза, изучение стадиоспецифических антигенов должно представить особый интерес. Тем не менее исследования, специально посвященные выявлению и изучению стадиоспецифических антигенов, в литературе, по-видимому, отсутствуют¹.

В то же время имеется большое количество данных, косвенно свидетельствующих о присутствии в тканях эмбрионов стадиоспецифических антигенов.

В первую очередь к таким данным следует отнести результаты исследований, посвященных сравнительному изучению антигенных свойств эмбриональных тканей и тканей злокачественных опухолей. Показанное в ходе этих исследований сходство опухолевых и эмбриональных тканей можно рассматривать в качестве определенного довода в пользу наличия в последних антигенов, которые отсутствуют в тканях соответствующих взрослых животных и человека.

Значительная часть исследований по этому вопросу была проведена Л. Гиршфельдом и его сотрудниками. Так, в 1930 г. З. Колодзейская и В. Хальбер [357] обнаружили, что спиртовые экстракты из тканей раковых опухолей связывают комплемент с сыворотками как раковых больных, так и беременных.

Эти исследования были затем продолжены Л. Гиршфельдом, В. Хальбером, М. Флокштрумфом и Я. Колодзейским [330], которые показали, что сенсibilизированные холестеринном раковые экстракты дают положительную реакцию связывания комплемента с сыворотками как больных раком, так и беременных.

В дальнейшем Л. Гиршфельду и В. Хальберу [329] удалось установить, что сыворотки кроликов, иммунизированных водными вытяжками из тканей эмбрионов крысы, положительно реагировали в реакции связывания комплемента с липоидными экстрактами из тканей крысиной плаценты, из саркомы Иенсена и еще сильнее —

¹ Даже сам термин «стадиоспецифический антиген» или какие-нибудь его аналоги, по-видимому, никем до опубликования наших работ не предлагались.

с липоидными экстрактами из тканей человеческого рака. С экстрактами из тканей нормальных органов человека эти сыворотки не реагировали.

Сыворотки против органов взрослой крысы реагировали как с нормальными, так и с раковыми тканями человека примерно одинаково. Сыворотки же против тканей крысиных эмбрионов связывали комплемент преимущественно с раковыми тканями и совсем слабо — с тканями нормальными.

Вслед за изложенными исследованиями Л. Гиршфельд, В. Хальбер и Я. Розенблат [331] произвели сравнение антигенных свойств тканей эмбрионов и раковых опухолей человека.

Было установлено, что сыворотка, полученная в результате иммунизации кроликов липоидным экстрактом из тканей раковой опухоли человека, не связывала комплемент с липоидными экстрактами из тканей нормальных органов, но давала стойкое связывание комплемента с липоидным экстрактом из эмбриональных тканей. Адсорбция противораковых сывороток опухолевыми липоидами снижала титр реакции связывания комплемента с эмбриональными экстрактами. Наоборот, адсорбция противораковых сывороток эмбриональными липоидами снижала титр реакции с раковыми экстрактами.

Большая работа, посвященная проверке данных Л. Гиршфельда, была проведена А. Цахо [536], подтвердившим, что связывание комплемента с алкогольным экстрактом из раковой ткани наиболее часто дают сыворотки беременных. Кроме этого, были изучены алкогольные экстракты из тканей 4—6-месячных плодов человека (или из их отдельных органов). Экстракт из тканей одного из плодов связывал комплемент с сыворотками больных раком и беременных даже сильнее, чем наиболее серологически активный экстракт из тканей раковой опухоли прямой кишки.

В 1935 г. были опубликованы работы Л. Наттан-Ларье и Л. Гримара [401], в которых сообщалось, что у многих кроликов, резистентных к прививке опухоли Броуна — Пирс, сыворотки давали отчетливое связывание комплемента с солевым экстрактом из тканей куриного эмбриона. При иммунизации кроликов опухолью Броуна—Пирс у них также появлялись антитела, реагирующие с экстрактом из куриного эмбриона.

Вопрос об антигенном сходстве между эмбриональными и опухолевыми тканями мыши изучался Э. Мекалла [381], также применявшей в качестве антигенов солевые экстракты из тканей. Как оказалось, антисыворотки против различных мышинных опухолей связывали комплекс с различными органами эмбриона мыши. Одни из этих сывороток реагировали только с антигенами из тканей эмбриональной селезенки, другие — с антигенами из тканей эмбриональной печени, третьи — с антигенами из тканей эмбрионального кишечника и т. д. Такие же результаты были получены и с нуклеопротендами, выделенными из различных органов эмбрионов, хотя специфичность реакции в этом случае была, по-видимому, несколько ниже. С антигенами из органов взрослых мышей и морских свинок противоопухолевые сыворотки, как правило, или совсем не реагировали, или реагировали в меньшем титре.

Несмотря на большое количество полученных фактических данных, автор, однако, уверенно не говорит о наличии в опухолевых и эмбриональных тканях каких-либо сходных антигенов, так как в отдельных случаях были получены отрицательные результаты. При этом автор отмечает, что для решения этого вопроса необходим учет возраста эмбрионов.

В качестве примера, иллюстрирующего необходимость учета при исследованиях возраста эмбрионов, можно привести работу В. А. Парнес [147]. В этой работе автор, избрав для исследования ткани эмбрионов такой степени развития, что они уже не отличались по своим антигенным свойствам от тканей взрослого организма, не смогла, естественно, установить наличия сходных антигенов в опухолевых и эмбриональных тканях.

Таким образом, изложенные литературные материалы позволяют думать, что в эмбриональных и опухолевых тканях содержатся сходные антигены, которые отсутствуют в нормальных дефинитивных тканях. Однако окончательный вывод на основании приведенных исследований сделать, конечно, нельзя.

Главной причиной этого является, как мы думаем, использование авторами в опытах совершенно случайного материала без учета степени развития и характера тканей эмбрионов. Такая случайность в выборе объектов исследования неминуемо должна была привести и при-

водила к различным результатам. Поэтому для изучения антигенных свойств эмбриональных тканей и, в частности, для установления наличия в них антигенов, сходных с антигенами злокачественных опухолей, необходимо, по-видимому, использовать различные эмбриональные ткани, находящиеся на разных ступенях онто- и филогенетического развития.

Учитывая сказанное, мы решили провести соответствующие эксперименты, в которых эти недостатки предыдущих исследований были бы по возможности сведены до минимума [42, 44, 48].

Для изучения были взяты ткани эмбрионов курицы, белой мыши, белой крысы, свиньи и обезьяны (павиан-гамадрил). Ткани эмбрионов каждого из упомянутых животных изучались на различных этапах эмбрионального развития.

Полученные из всех этих тканей водно-солевые экстракты использовались как антигены в реакции связывания комплемента с сывороткой против тканей раковой опухоли грудной железы человека (АРГ) и с сывороткой против тканей грудной железы здорового человека (АНГ). В каждой реакции для контроля использовались сыворотки нормальных неиммунизированных кроликов (норма). Применение этой сыворотки должно было исключить возможность положительной реакции за счет существования в сыворотках кроликов нормальных антител. Кроме экстрактов из эмбриональных тканей в каждой реакции применялись экстракты из тканей соответствующих взрослых животных. Реакция связывания комплемента ставилась двумя общепринятыми методами: при температуре 37° и на холоду, при температуре $4-6^{\circ}$.

Прежде всего были поставлены опыты с эмбриональными тканями курицы, так как известно, что у птиц можно легко получить для исследования ткани эмбрионов, находящихся на различных этапах эмбриогенеза, учитывая их возраст с максимальной точностью.

Результаты этих опытов приведены в табл. 15 и 16.

Как видно из этих таблиц, реакции между антигенами тканей куриных эмбрионов и сыворотками АРГ и АНГ или не отмечалось совсем (при 37°), или она была слабо положительной в одинаковых титрах обеих взятых в опыт сывороток (при $4-6^{\circ}$). Таким образом, результаты

Таблица 15

Реакции связывания комплемента (при температуре 37°) сыворотками против злокачественных и нормальных тканей человека с антигенами из тканей куриных эмбрионов и взрослой курицы [42]¹

Сыворотки				Антигены						
1:20	1:100	1:200	взрослая курица		эмбрион 6 часов	эм- брион 3 суток	эм- брион 5 суток	эмбрион 17 суток		
			печень	кишеч- ник				in toto	печень	кишеч- ник
АРГ	АРГ	АРГ	г	г	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г
АНГ	АНГ	АНГ	г	г	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г
Норма	Норма	Норма	г	г	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г

Примечание. Буквой «г» обозначен гемолиз.

¹ В табл. 15—24 приведены только те опыты, в которых все контроли (за исключением контроля гемолитической системы) дали полный гемолиз.

Таблица 16

Реакции связывания комплемента (при температуре 4—6°) сыворотками против злокачественных и нормальных тканей человека с антигенами из тканей куриных эмбрионов и взрослой курицы [42]

Сыворотки				Антигены						
1:20	1:100	1:200	взрослая курица		эмбрион 6 часов	эм- брион 1 сутек	эм- брион 3 суток	эм- брион 5 суток	эмбрион 17 суток	
			печень	кишеч- ник					in toto	печень
АРГ	АРГ	АРГ	+	+++	г	+	+	+	+	+
			±	+	г	г	г	г	г	±
АНГ	АНГ	АНГ	+	+++	г	+	+	+	+	+
			±	+	г	г	г	г	±	г
Норма	Норма	Норма	г	+	г	г	г	г	г	г
			±	г	г	г	г	г	г	г

этих опытов показывают, что какого-либо антигенного сходства между эмбриональными тканями курицы и тканями раковой опухоли грудной железы человека отметить не удастся.

Вслед за исследованием эмбриональных тканей курицы были предприняты опыты с тканями эмбрионов белых мышей и белых крыс.

Результаты этих опытов приведены в табл. 17—20. Как видно из этих таблиц, положительные реакции некоторых антигенов эмбриональных тканей имели место или только с сывороткой АРГ (при 37°), или же они отмечались с этой сывороткой в более высоких титрах и с большей интенсивностью, чем с сывороткой АНГ (при 4—6°). В наиболее высоком титре реакция отмечалась с тканями эмбрионов мышей и крыс 14 дней развития. Опыты с антигенами тканей взрослых мышей и крыс дали, как это показано, отрицательные результаты. Таким образом, данные, полученные в опытах с тканями мышинных и крысиных эмбрионов, позволяют заключить, что в некоторых эмбриональных тканях этих животных содержатся антигены, сходные по своим серологическим свойствам с антигенами тканей раковой опухоли грудной железы человека. Эти антигены отсутствуют в тканях взрослых белых мышей и крыс.

Таблица 17

Реакция связывания комплемента (при температуре 37°) сыворотками против злокачественных и нормальных тканей мышинных эмбрионов и взрослой мыши [42]

Сыворотки			Антигены								
1:20	1:100	1:200	взрослая мышь			эм-брион 7 суток	эм-брион 14 суток	эмбрион 20 суток			
			печень	почка	селе-зетка	In toto		печень	почка	селе-зетка	ки-шеч-ник
АРГ	АРГ	АРГ	г	г	+	++	+++	+	+	±	±
АНГ	АНГ	АНГ	г	г	г	г	+	±	±	±	±
Норма	Норма	Норма	г	г	г	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	±	±	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г

Таблица 18

Реакции связывания комплемента (при температуре 4—6°) сыворотками против злокачественных и нормальных тканей человека с антигенами из тканей мышечных эмбрионов и взрослой мышцы [42]

Сыворотки			Антигены										
1:20	1:100	1:200	взрослая мышь				эмбрион 7 суток	эмбрион 14 суток	эмбрион 20 суток				
			печень	почка	селезенка	кишечник			печень	почка	кишечник		
АРГ	АРГ	АРГ	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+
			г	г	г	г	+	+	+	+	+	+	+
АНГ	АНГ	АНГ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
			г	г	г	г	+	+	+	+	+	+	+
Норма	Норма	Норма	г	г	г	г	+	г	+	г	г	г	г
			г	г	г	г	+	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	+	г	г	г	г	г	г

Таблица 19

Реакции связывания комплемента (при температуре 37°) сыворотками против злокачественных и нормальных тканей человека с антигенами из тканей крысиных эмбрионов и взрослой крысы [42]

Сыворотки			Антигены									
1:20	1:100	1:200	взрослая крыса			эмбрион 7 суток	эмбрион 14 суток	эмбрион 20 суток				
			печень	почка	селезенка			печень	почка	селезенка	кишечник	
АРГ	АРГ	АРГ	+	+	+	+	+	г	+	+	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г	г
АНГ	АНГ	АНГ	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г	г
Норма	Норма	Норма	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г	г

Как известно, ткани взрослых свиней обладают некоторым антигенным сходством с человеческими тканями. В связи с этим для настоящей работы представляло интерес изучить эмбриональные ткани свиней в отноше-

нии их антигенного сходства с тканями человеческой опухоли. Реакция связывания комплемента ставилась между сыворотками против раковой опухоли грудной железы человека, против тканей нормальной грудной железы человека и сывороткой нормального, неиммунизированного кролика, с одной стороны, и водно-солевыми экстрактами из тканей отдельных органов эмбрионов свиней различной степени развития — с другой. Результаты этих опытов приведены в табл. 21 и 22. Опыты показали, что положительные реакции имели место как между противораковой сывороткой и антигенами эмбриональных тканей, так и между этой же сывороткой и антигенами органов взрослой свиньи. Положительные реакции объясняются, по-видимому, наличием в указанных тканях общих антигенов.

Таблица 20

Реакции связывания комплемента (при температуре 4—6°) сыворотками против злокачественных и нормальных тканей человека с антигенами из тканей крысиных эмбрионов и взрослой крысы [42]

Сыворотки			Антигены								
1:20	1:100	1:200	взрослая крыса				эмбрион 7 суток	эмбрион 14 суток	эмбрион 20 суток		
			печень	почка	селезенка	кишечник			печень	почка	кишечник
АРГ	АРГ	АРГ	+	+	++	±	++	++	+	++	+
			г	г	г	г	±	+	г	г	г
АНГ	АНГ	АНГ	+	±	+	±	+	+	+	±	±
			г	г	г	г	г	г	г	г	г
Норма	Норма	Норма	г	г	г	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г

Однако в эмбриональных тканях, по-видимому, содержатся, кроме этих общих антигенов, также и другие антигены, которых нет в тканях взрослой свиньи, так как положительная реакция противораковой сыворотки с антигенами эмбриональных тканей отмечалась в более высоком титре, чем реакция между этой же сывороткой и антигенами тканей взрослой свиньи.

Реакции связывания комплемента (при температуре 37°) сыворотками против злокачественных и нормальных тканей человека с антигенами из тканей свиных эмбрионов и взрослой свиньи [42]

Сыворотки			Антигены																				
1:20	1:100	1:200	взрослая свинья				эмбрион 1 месяца			эмбрион 2 месяцев					эмбрион 3 месяцев			эмбрион 3 1/2 месяцев					
			печень	почка	селезенка	сердце	печень	кишечник	сердце	печень	почка	селезенка	кишечник	сердце	печень	почка	селезенка	печень	почка	селезенка	кишечник	сердце	
АРГ	АРГ	АРГ	г	±	+	±	+++	+	+	+++	+++	+++	+	+++	+	+++	+	±	г	±	г	±	±
			г	г	г	г	±	г	±	±	±	г	г	г	±	г	±	±	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г
АНГ	АНГ	АНГ	г	±	±	±	±	±	±	г	±	г	г	г	±	г	г	г	г	±	г	±	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г
Норма	Норма	Норма	г	г	г	г	г	г	г	г	г	±	г	г	г	г	г	г	г	±	г	±	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г

Таблица 22

Реакции связывания комплемента (при температуре 4—6°) сыворотками против злокачественных и нормальных тканей человека с антигенами из тканей свиных эмбрионов и взрослой свиньи (42)

Сыворотки			Антигены																				
1:20	1:100	1:200	взрослая свинья				эмбрион 1 месяца			эмбрион 2 месяцев					эмбрион 3 месяцев			эмбрион 3 1/2 месяцев					
			печень	почка	селезенка	сердце	печень	кишечник	сердце	печень	почка	селезенка	кишечник	сердце	печень	почка	селезенка	печень	почка	селезенка	кишечник	сердце	
АРГ	АРГ	АРГ	±	+++	+++	+	++++	++	++++	++	++	+++	+++	++	++	+++	++	++	++	++	+++	+++	+++
			г	+	+	±	+++	г	+++	+	+	+++	+++	+	+	+++	±	+	+	+++	+++	+++	+++
			г	±	±	г	±	г	±	г	±	+	+	±	г	+	г	±	г	г	+	+	+
АНГ	АНГ	АНГ	±	+++	+++	+	+	±	+	±	+	±	±	+++	г	+	+	±	+	+	+++	+	
			г	+	+	±	±	г	г	г	г	г	+	г	±	г	г	г	г	г	г	+	г
			г	±	±	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г
Норма	Норма	Норма	г	±	±	г	г	г	г	г	±	г	г	г	г	г	г	г	±	г	±	±	±
			г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г
			г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г	г

Вместе с тем интенсивность связывания сыворотки АРГ с антигенами эмбриональных тканей свиньи хотя и больше, чем с антигенами эмбриональных тканей мышей и крыс, но все-таки невелика. Это указывает, очевидно, на то, что степень антигенного сходства эмбриональных тканей свиньи и тканей раковой опухоли грудной железы человека хотя выражена и больше, чем у тканей эмбрионов белых мышей и крыс, но все же также мала.

В связи с этими данными возник вопрос, не имеет ли здесь значение степень филогенетической близости того или иного вида животного по отношению к человеку?

Для решения этого вопроса были предприняты опыты по исследованию эмбрионов обезьян — животных, ближе всего стоящих филогенетически к человеку. Опыты проводились с использованием той же методики, что описана выше. Результаты опытов сведены в табл. 23 и 24.

Как показали опыты, с антигенами из эмбриональных тканей в более высоких титрах положительные реакции давала сыворотка против тканей раковых опухолей грудной железы человека. Сыворотка против тканей нормальной грудной железы и сыворотка неиммунизированного кролика или совсем не реагировали, или давали слабо положительные реакции при самых малых разведениях. Исходя из этих данных можно предположить, что связывание сыворотки против тканей раковой опухоли грудной железы человека с антигенами из органов эмбрионов обезьян (павиан-гамадрил) происходит за счет наличия в тканях взятой в опыт раковой опухоли и в тканях эмбрионов обезьян сходных антигенов.

Тот факт, что антигены органов эмбриона, находящегося уже в предродовом периоде, и органов взрослой обезьяны положительно реагировали с сывороткой против нормальных человеческих тканей, говорит, по-видимому, о существовании антигенного сходства между тканями обезьяны (павиан-гамадрил) и нормальными тканями человека. Антигены, которые обуславливают это сходство, появляются в тканях обезьян, начиная с последних дней их внутриутробного развития.

Все изложенные выше данные были получены с помощью одного метода реакции связывания комплемента. Для подтверждения полученных данных были поставлены опыты с применением другой методики — реакции анафилаксии.

Реакции связывания компонента (при температуре 37°) сыворотками против злокачественных и нормальных тканей человека с антигенами тканей эмбрионов и взрослых обезьян (павиан-гамбрил) [42]

Сыворотки		Антигены															
		взрослая обезьяна				эмбрион 3 месяцев				эмбрион 4 месяцев				эмбрион 4 1/2 месяцев			
		печень	почка	селезенка	кишечник	печень	почка	селезенка	кишечник	печень	почка	селезенка	кишечник	печень	почка	селезенка	кишечник
1:20	1:100	++	++	++	++	++	++	++	++	+	++	++	++	+	++	++	++
	1:500	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	±	+	+	+
АРГ	АРГ	++	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	АРГ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
АНГ	АНГ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	АНГ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Норма	Норма	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	Норма	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

Как можно судить на основании данных, приведенных в табл. 25, анафилактический шок в ответ на инъекцию экстрактов из эмбриональных тканей развивался только у тех животных, которые были сенсибилизированы суспензией опухолевых тканей. У животных, сенсибилизированных суспензией нормальных тканей, как и у несенсибилизированных (технический контроль), никаких признаков анафилактического шока после инъекции экстрактов из эмбриональных тканей не наблюдалось.

Такие же данные были получены и во второй серии опытов, в которых свинки сенсибилизировались суспензиями эмбриональных тканей, а в качестве разрешающей инъекции животным вводились экстракты из злокачественных и нормальных тканей человека.

Результаты этого опыта приведены в табл. 26.

Из табл. 26 видно, что анафилактический шок у свинок, сенсибилизированных тканями эмбрионов обезьян, крыс и мышей, развивался только в ответ на введение экстракта из раковой ткани. Введение экстракта из нормальных тканей грудной железы к развитию шока у свинок не приводило.

Таким образом, результаты этих двух серий опытов также говорят о наличии антигенного сходства между эмбриональными и злокачественными тканями.

Приведенные данные показывают, следовательно, что в некоторых из изученных тканей эмбрионов белых мышей, белых крыс, свиней и обезьян содержатся антигены, сходные с находящимися в тканях злокачественной опухоли грудной железы человека. Эти антигены отсутствуют в тканях соответствующих взрослых животных и поэтому могут быть отнесены к стадиоспецифическим («эмбриоспецифическим») антигенам. Количество их различно у эмбрионов разных видов животных и, возможно, зависит от степени филогенетической близости данного вида животных к человеку. Неодинаково количество этих антигенов и в разных органах одного и того же эмбриона, причем оно изменяется в ходе эмбриогенеза характерным для каждого органа образом.

После того как вопрос о существовании стадиоспецифических антигенов был в принципе решен описанным выше косвенным путем, необходимо было доказать их существование в прямых опытах. Нужно было также установить сроки появления стадиоспецифических анти-

Реакция анафилаксии у морских свинок, sensibilizированных тканями эмбрионов обезьян, белых крыс и белых мышей, в ответ на инъекцию экстрактов из злокачественных и нормальных тканей человека [42]

№ животного	Сенсибилизация (подкожно)		Разрешающая инъекция (внутри-сердечно)		
	антиген	доза в мг	антиген	доза в мг	реакция
533	Печень эмбриона обезьяны 3 месяцев	75	Рак грудной железы	400	+++
742	То же	75	То же	400	+++
905	.	.	» »	400	-
588	Эмбрион крысы 2 недель	75	» »	400	++
853	То же	75	» »	400	Погибла от повреждения сердца
508	Эмбрион мыши 2 недель	75	» »	400	+
510	То же	75	» »	400	+
715	.	.	» »	400	=
902	Печень эмбриона обезьяны 3 месяцев	75	Нормальная грудная железа	400	-
761	.	.	То же	400	-
744	Эмбрион крысы 2 недель	75	» »	400	Погибла от повреждения сердца
917	Эмбрион мыши 2 недель	75	» »	400	-
840	.	.	» »	400	-

генов в тех или иных органах, попытаться установить их природу и хотя бы в первом приближении оценить ту биологическую роль, которую они могут играть в ходе индивидуального развития. С этой целью в нашей лаборатории был проведен ряд специальных исследований.

Прежде всего необходимо было установить, присутствуют ли стадиоспецифические антигены в зиготе немедленно после оплодотворения.

Еще в конце прошлого и в самом начале XX века [43] было доказано, что сперматозоиды обладают

исключительно высокой антигенной специфичностью и в связи с этим способны приводить к образованию даже аутоантител. В дальнейшем было установлено [326], что в сперматозоидах содержатся антигены, специфичные для головки и хвоста. Кроме того, и в головке, и в хвосте сперматозоидов содержится общий термостабильный антиген, характеризующий их видовую специфичность, а также антиген, расположенный в глубине головки и обнаруживающийся только при ее разрушении. Результаты исследований В. Н. Шредер [195] позволяют также думать, что в сперматозоидах, возможно, имеются также антигены, характеризующие их пол.

В процессе оплодотворения происходит, как известно, слияние гамет, при котором каждая из них вносит в зиготу свои белки и белоксодержащие вещества и, следовательно, свои антигены. Представляло поэтому интерес, выяснить, проходят ли белки гамет, в частности сперматозоидов, через все стадии развития организма до образования у развивающейся особи новых гамет, или же эти белки на каких-то стадиях исчезают, вновь возникая лишь с образованием новых гонад¹.

В литературе нам не удалось встретить исследований, посвященных решению этого вопроса. Лишь в работе Р. Фликингера и У. Нейса [291], преследовавшей совершенно иные цели, было обнаружено, что взятая в качестве контроля иммунная сыворотка против семенников лягушки реагировала только с экстрактами из зародышей на стадии бластулы. С экстрактами же из зародышей на стадии нейрулы и хвостовой почки эта сыворотка почти не реагировала.

Поэтому для решения вопроса о судьбе белков гамет в ходе эмбрионального развития были проведены специальные эксперименты [51]. Для проведения опыта была выбрана одна из наиболее чувствительных иммунологических реакций — реакция анафилаксии. Опыт ставился следующим образом. Морские свинки сенсibilizировались эмульсией белка неоплодотворенных яйцеклеток лягушки (*Rana ridibunda*), оплодотворенных яйцеклеток (через 15 минут после оплодотворения), зародышей на стадиях бластулы, гастролы, нейрулы и хвостовой поч-

¹ Решение этого вопроса представляет определенный интерес и для теоретической генетики в связи с теорией непрерывности зародышевой плазмы [подробнее см. 51].

ки. Через 21 день все морские свинки десенсибилизируются по отношению к видоспецифическим антигенам путем инъекции сыворотки взрослой лягушки. На следующий день производилась проверка на полноту десенсибилизации, а через 2 часа после нее — разрешающая инъекция водно-солевого экстракта из спермы лягушки того же вида.

Как оказалось, антигены, вносимые в зиготу сперматозоидом, обнаруживаются в ней лишь до стадии бластулы включительно. В клетках зародышей более поздних стадий развития, начиная со стадии гастролы, антиген сперматозоида обнаружить не удается. Это обстоятельство не может быть связано с тем, что в связи с ростом зародыша относительное количество белков сперматозоида на этих стадиях значительно уменьшается, так как известно, что до стадии нейрулы увеличения массы тканей зародыша не происходит.

Итак, результаты описанных опытов позволяют сделать заключение, что стадиоспецифические антигены удается обнаружить уже на самых ранних стадиях развития организма. К числу стадиоспецифических антигенов, характеризующих наиболее ранние этапы развития организма, относятся антигены, вносимые в зиготу сперматозоидом.

Наличие у эмбриона различного рода временных структур, исчезающих на последующих стадиях развития, позволяет думать, что антигены, специфические для таких непрерывно перестраивающихся тканей эмбриона, должны присутствовать лишь на определенных стадиях развития и, следовательно, играть роль стадиоспецифических антигенов. Литературные данные по этому вопросу, как указывалось выше, крайне скудны. Здесь можно привести лишь данные, полученные в уже упоминавшейся работе В. В. Аврех и Е. С. Геронимус [9], согласно которым определенные стадии развития пчел отличаются характерными антигенными свойствами соответствующих тканей. По данным У. Тельфера [485], а также У. Тельфера и К. Вильямса [486], у гусениц цекропии (*Platysamia secgoria*) в конце V возраста появляется антиген, исчезающий при превращении куколок в бабочек. О. Шийд [456] обнаружил в сыворотке куриного эмбриона антиген, отсутствующий в сыворотке крови взрослой курицы. Р. Клейтон [253], изучавшая ан-

тигенные свойства тканей ранних эмбрионов тритонов, установила, что в эктодерме и мезодерме гастролы, а также в нервной пластинке и эктодерме нейрулы содержатся специфичные для этих тканей антигены. По данным Дж. Спара [467], на стадиях гастролы и нейрулы лягушки исчезают некоторые антигены, присутствовавшие на более ранних стадиях. Наконец, У. Милльер [390] установил, что два из числа антигенов, присутствующих в эритроцитах эмбрионов голубей, исчезают в течение первых месяцев постэмбриональной жизни.

Этими сравнительно немногочисленными наблюдениями, по-видимому, и исчерпываются все данные, непосредственно указывающие на присутствие стадиоспецифических антигенов в тканях развивающихся эмбрионов животных.

Поэтому в нашей лаборатории были поставлены эксперименты, направленные на выявление стадиоспецифических антигенов в тканях хрусталиков эмбрионов утки и сердец куриных эмбрионов [56, 108, 112].

В работе была использована реакция анафилаксии с десенсибилизацией.

Опыты первой серии ставились следующим образом. Морские свинки сенсibilizировались суспензией из тканей хрусталиков эмбрионов уток различных стадий развития и суспензией хрусталиков взрослых уток. С целью десенсибилизации животных по отношению к видо- и органоспецифическим антигенам на 21-й день после сенсibilizирующей инъекции им был введен внутрибрюшинно водно-солевой экстракт из ткани хрусталика взрослой утки. После проверки на полноту десенсибилизации свинкам вводились экстракты из тканей хрусталиков тех же эмбрионов, которые были использованы для сенсibilизации данных животных.

Результаты этой серии опытов представлены в табл. 27.

Как видно из табл. 27, после десенсибилизации по отношению к видо- и органоспецифическим антигенам дефинитивного хрусталика анафилактический шок в ответ на инъекцию экстракта из тканей хрусталиков эмбрионов имел место только у тех свинок, которые были сенсibilizированы суспензией тканей хрусталиков эмбрионов 90 и 130 часов инкубации. Во всех остальных случаях реакция была полностью отрицательной.

Реакция анафилактики у морских свинок, sensibilizированных суспензиями тканей хрусталиков эмбрионов уток, в ответ на введение экстрактов из тканей хрусталиков таких же эмбрионов [108]

№ животного	Сенсибилизация (подкожно)		Десенсибилизация (внутрибрюшинно)		Проверка на полноту десенсибилизации (внутривенно)		Разрешающая инъекция (внутривенно)		реакция	
	антиген—суспензия тканей хрусталиков эмбрионов утки	доза	антиген	доза в мг	антиген	доза в мг	антиген—экстракт из тканей хрусталиков эмбрионов утки	доза		
751	90 часов инкубации	80 хрусталиков	Экстракт из тканей эмбрионов утки	500	±	Экстракт из тканей хрусталиков эмбрионов утки	400	90 часов инкубации	300 хрусталиков	++
834	То же	То же	То же	500	+	То же	400	То же	То же	+
115	»	»	»	500	±	»	400	»	»	++
944	130 часов инкубации	1,6 мг	»	500	++	»	400	130 часов инкубации	200 мг	++
522	То же	1,6 »	»	500	++	»	400	То же	200 »	+
48	»	1,6 »	»	500	++	»	400	»	200 »	+
479	192 часа инкубации	1,6 »	»	500	++	»	400	192 часа инкубации	200 »	-
563	То же	1,6 »	»	500	++	»	400	То же	200 »	-
265	»	1,6 »	»	500	++	»	Погибли	То же	200 »	-
68	264 часа инкубации	1,6 »	»	500	++	»	Погибли	То же	200 »	-

Продолжение

№ животного	Сенсибилизация (подкожно)		Десенсибилизация (внутрибрюшинно) ¹		Проверка на полноту десенсибилизации (внутривенно)		Разрешающая инъекция (внутривенно)			
	антиген—суспензия тканей хрусталиков эмбрионов утки	доза	антиген	доза в мг	антиген	доза в мг	антиген—экстракт из тканей хрусталиков эмбрионов утки	доза	реакция	
469	264 часа инкубации	1,6 мг	Экстракт из тканей взрослой утки	500	+++	Экстракт из тканей хрусталиков взрослой утки	400	264 часа инкубации	200 мг	—
438	То же	1,6 »	То же	500	++	То же	400	То же	200 »	—
661	360 часов инкубации	1,6 »	»	500	++	»	400	360 часов инкубации	200 »	—
90	То же	1,6 »	»	500	+++	»	400	То же	200 »	—
75	»	1,6 »	»	500	++	»	400	»	200 »	—
655	Хрусталик взрослой утки	1,6 »	»	500	+++	»	400	Хрусталик взрослой утки	200 »	—
19	То же	1,6 »	»	500	+++	»	400	То же	200 »	—
416	»	1,6 »	»	500	+++	»	400	»	200 »	—

¹ Десенсибилизация проводилась дробными дозами: две инъекции по 250 мг через 6 часов (некоторые животные погибли от анафилактического шока при первой инъекции).

Эти данные, казалось бы, достаточно убедительно показывают, что в тканях хрусталиков 90- и 130-часовых эмбрионов содержатся стадияспецифические антигены. Однако выше мы уже показали, что ткань хрусталика на ранних этапах развития обладает большей антигенной видоспецифичностью, чем на этапах более поздних. Поэтому можно было думать, что результаты только что описанных опытов обусловлены неполной десенсибилизацией по отношению к видоспецифическим антигенам именно тех свинок, которые были сенсibilизированы тканями хрусталиков 90- и 130-часовых эмбрионов. В связи с этим были поставлены опыты, в которых для проверки на полноту десенсибилизации использовалась не только ткань хрусталика, но и сыворотка взрослой утки, обладающая, как известно, высокой антигенной видоспецифичностью. Результаты этих опытов сведены в табл. 28.

Как можно видеть, проверка на полноту десенсибилизации с помощью сыворотки взрослой утки показала, что инъекция экстракта из ткани хрусталика взрослой утки полностью снимала у свинок состояние повышенной чувствительности к видоспецифическим антигенам. Тем не менее и в этих опытах у морских свинок, сенсibilизированных суспензией тканей хрусталиков эмбрионов 130 часов инкубации, в ответ на инъекцию экстракта из таких же тканей развивался анафилактический шок. Таким образом, изложенные выше опыты показали, что в тканях хрусталиков эмбрионов утки 90 и 130 часов инкубации содержатся стадияспецифические антигены.

Аналогичные опыты были поставлены и с тканями сердец куриных эмбрионов. В этой серии опытов морские свинки сенсibilизировались суспензиями тканей сердец куриных эмбрионов 4, 6, 8, 10, 12, 16 и 19 суток инкубации и 3-суточных цыплят. На 21-й день после сенсibilизации все животные десенсибилизировались по отношению к видо- и органоспецифическим антигенам путем инъекции соответственно сыворотки и экстракта из тканей сердца взрослой курицы. Для разрешающей инъекции были использованы экстракты из тех же тканей, которые послужили для сенсibilизации свинок. Результаты этих опытов сведены в табл. 29.

Как видно из этой таблицы, анафилактический шок после инъекции экстрактов из тканей сердец эмбрионов

Реакция анафилактики у морских свинок, сенсibilизированных суспензиями тканей хрусталиков эмбрионов утки, в ответ на инъекцию экстрактов из тканей хрусталиков эмбрионов [108]

№ животного	Сенсibilизация (подкожно)		Десенсibilизация (подкожно) ¹		Проверка на полноту десенсibilизации (внутривенно) по отношению к антигенам				Разрешающая инъекция (внутривенно)		Реакция			
	антиген суспензии тканей хрусталиков эмбрионов уток	Доза в мг	антиген	Доза в мг	органоспецифическому		видовому		антиген	Доза в мг		Реакция		
					антиген	Доза в мг	антиген	Доза в мг						
160	130 часов инкубации	1,6	Экстракт из тканей хрусталиков взрослой утки	500	+	Экстракт из тканей хрусталиков взрослой утки	300	—	Сыворотка утки	250	—	130 часов инкубации	200	+
832	То же	1,6	То же	500	++	То же	300	—	То же	250	—	То же	200	+
674	»	1,6	»	500	++	»	300	—	»	250	—	»	200	+
85	192 часа инкубации	1,6	»	500	++	»	300	—	»	250	—	192 часа инкубации	200	—
26	То же	1,6	»	500	++	»	300	—	»	250	—	То же	200	—
649	»	1,6	»	500	++	»	300	—	»	250	—	»	200	—
461	360 часов инкубации	1,6	»	500	++	»	300	—	»	250	—	360 часов инкубации	200	—
31	То же	1,6	»	500	++	»	300	—	»	250	—	То же	200	—
86	»	1,6	»	500	++	»	300	—	»	250	—	»	200	—
70	130 часов инкубации	200	—
13	То же	200	—

¹ Десенсibilизация проводилась накануне (утром и вечером по 250 мг) введения разрешающей дозы антигена.

различных сроков инкубации имел место у свинок, получивших при сенсibilизации и разрешающей инъекции антигены тканей сердец 4-, 12-, 16- и 19-суточных эмбрионов. Незначительная реакция (оцениваемая в основном \pm) имела также место у свинок, получивших антигены 10-суточных эмбрионов и 3-суточных цыплят. Приведенные данные показывают, что у 4-, 12-, 16- и 19-суточных эмбрионов в тканях сердец содержатся стадияспецифические антигены. Эти антигены появляются на ранних стадиях развития (до 4 суток инкубации), затем исчезают (6—8 суток инкубации), вновь появляются (после 10 суток инкубации) и, наконец, вскоре после вылупления вновь исчезают. Таким образом, стадияспецифические антигены появляются в тканях сердца в ходе эмбриогенеза дважды.

Представляло интерес выяснить, появляются ли дважды одни и те же антигены, или же мы имели дело с двумя разными антигенами или группами антигенов.

С этой целью был поставлен следующий опыт. Морские свинки сенсibilизировались суспензией тканей сердца 4-суточных куриных эмбрионов. После десенсibilизации животных по отношению к видо- и органоспецифическим антигенам (инъекции сыворотки крови и экстракта из тканей сердца взрослой курицы) им всем был введен экстракт из тканей сердца 14-суточных эмбрионов. Результаты этого опыта представлены в табл. 30.

Как видно из этой таблицы, ни у одной из свинок, сенсibilизированных тканями сердца 4-суточных эмбрионов, в ответ на инъекцию экстракта из тканей сердца 14-суточных эмбрионов анафилактического шока не было. Следовательно, результаты этого опыта показали, что стадияспецифические антигены, обнаруженные нами в тканях сердца 4-суточных эмбрионов, с одной стороны, и в тканях сердец 12—19-суточных эмбрионов — с другой, представляют собой или два различных антигена, или две разные группы антигенов.

Выше приводились данные О. Шийда [456], согласно которым в сыворотке крови 10-суточных куриных эмбрионов содержатся антигены, отсутствующие в сыворотке крови взрослой курицы. Эти данные были подтверждены в следующем опыте. Морские свинки № 1485, 1234 и 1155 (см. табл. 31). сенсibilизировались сывороткой

Реакция анафилаксии у морских свинок сенсibilизированных на инъекцию экстрактов из тканей

№ животного	Сенсibilизация (подкожно)		Десенсibilизация (внутривенно или внутрибрюшинно) ¹			Проверка на полноту десенсibilизации (внутривенно)		
	антиген—сuspензия тканей сердец эмбрионов	доза в мг	антиген	доза в мг	реакция	антиген	доза в мг	реакция
817	4 суток инкубации	16	Сыворотка курицы	250	+++	Сыворотка курицы	300	—
911	То же	16	То же	250	++	То же	300	—
879	» »	16	» »	250	+++	» »	300	—
585	6 суток инкубации	16	» »	500	+++	» »	300	—
408	То же	16	» »	500	++	» »	300	—
304	» »	16	» »	500	+++	» »	300	—
1734	8 суток инкубации	16	» »	500	++	» »	300	—
1981	То же	16	» »	500	++	» »	300	—
1256	» »	16	» »	500	++	» »	300	—
1112	10 суток инкубации	16	» »	500	++	» »	300	—
1013	То же	16	» »	500	++	» »	300	—
1504	» »	16	» »	500	++	» »	300	—
1742	12 суток инкубации	16	» »	500	+++	» »	300	—
1736	То же	16	» »	500	++	» »	300	—
1732	» »	16	» »	500	++	» »	300	—
1394	» »	16	» »	500	+++	» »	300	—
1037	» »	16	» »	500	++	» »	300	—
1859	» »	16	» »	500	++	» »	300	—
1600	16 суток инкубации	16	» »	500	+++	» »	300	—
1718	То же	16	» »	500	++	» »	300	—
1509	» »	16	» »	500	+++	» »	300	—
435	19 суток инкубации	16	» »	500	++	» »	300	—
212	То же	16	» »	500	++	» »	300	—
1121	» »	16	» »	500	+++	» »	300	—
1591	3-суточные цыплята	16	» »	500	++	» »	300	—
1437	То же	16	» »	500	++	» »	300	—
1126	» »	16	» »	500	+++	» »	300	—
65
60
675
211
69

¹ В тех случаях, когда указана доза 250 мг, инъекции произ-

Реакция анафилактики у морских свинок, sensibilizированных в ответ на инъекцию экстракта из тканей сердца

№ животного	Сенсибилизация (подкожно)		Десенсибилизация (внутрибрюшинно)			Проверка десенсибилизации (внутри)
	антиген	доза в мг	антиген	доза в мг	реакция	антиген
428	Суспензия тканей сердца 4-суточных эмбрионов	16	Сыворотка взрослой курицы	500	++	Сыворотка взрослой курицы
193	То же	16	То же	500	++	То же
846	» »	16	» »	500	+++	» »
422	» »	16	» »	500	++	» »

крови куриных эмбрионов 14 суток инкубации. На 21-й день после сенсибилизации они были десенсибилизированы по отношению к видоспецифическим антигенам путем введения сыворотки крови взрослой курицы. Через 2 часа после проверки на полноту десенсибилизации всем животным была вновь введена сыворотка 14-суточных эмбрионов.

Как видно из табл. 31, у 2 животных из трех, взятых в опыт, последняя инъекция привела к развитию анафилактического шока. У третьего животного имела место неопределенная реакция, оцененная на \pm .

В своих опытах мы весьма тщательно отмывали ткани сердца от крови, причем промывные воды всегда исследовали на наличие сывороточных антигенов. Однако возможность того, что какое-то количество сывороточных антигенов остается после отмывания адсорбированным на клетках тканей сердца была не исключена. В связи с этим параллельно с предыдущим был поставлен опыт, в котором морские свинки sensibilizировались суспензией тканей сердца куриных эмбрионов 14 суток инкубации. Для разрешающей инъекции был использован водно-солевой экстракт из этих же тканей. Результаты этого опыта также приведены в табл. 31 (свинки № 1481, 1473 и 1125). У всех животных, как это видно из таблицы, после инъекции экстракта из тканей сердца 14-суточных эмбрионов имел место анафилакти-

суспензией тканей сердца куриных эмбрионов 4 суток инкубации.
куриных эмбрионов 14 суток инкубации [108]

на полную лизацни венно)		Десенсибилизация (внутривенно)			Разрешающая инъекция (внутривенно)		
доза в мг	реак- ция	антиген	доза в мг	реак- ция	антиген	доза в мг	реак- ция
300	—	Экстракт из тка- ней сердца взрослой ку- рицы	500	—	Экстракт из тканей серд- ца 14-суточ- ных эмбрио- нов	500	—
300	—	То же	500	—	То же	500	—
300	—	» »	500	—	» »	500	—
300	—	» »	500	—	» »	500	—

ческий шок. Таким образом, результаты обоих опытов показали, что стадиоспецифические антигены удается обнаружить и в сыворотке, и в экстракте из тканей сердца 14-суточного эмбриона.

Казалось бы, эти данные позволяют предположить, что стадиоспецифические антигены, обнаруживаемые в экстрактах из тканей сердца, есть не что иное, как антигены сывороточных белков, адсорбировавшихся на клетках сердечных тканей. Однако сопоставление интенсивности анафилактического шока у свинок, вошедших в оба опыта, заставляет отбросить это предположение. В то время как у свинок, получивших при сенсibilизации и разрешающей инъекции сыворотку, анафилактический шок был слабым (+, ±, +), у свинок, получивших при инъекциях экстракт из тканей сердца, шок был выражен более сильно (+, ++, ++).

Если в экстрактах из тканей сердца и присутствовали сывороточные белки, они не могли, конечно, вызвать у свинок более сильную реакцию, чем сыворотка, взятая в чистом виде. Поэтому, исходя из результатов проведенных опытов, можно считать, что стадиоспецифические антигены присущи непосредственно самим тканям сердца 14-суточного эмбриона.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в тканях животных, находящихся на ранних этапах индивидуального развития, содержатся антигены, характер-

Реакция анафилаксии у морских свинок, sensibilizированных инкубации, в ответ на инъекцию сыворотки и экстракта из

№ животного	Сенсибилизация (подкожно)		Десенсибилизация (внутрибрюшинно)			Проверка на полноту десенсибилизации (внутривенно)		
	антиген	доза в мг	антиген	доза в мг	реакция	антиген	доза в мг	реакция
1485	Сыворотка 14-суточного эмбриона	100	Сыворотка взрослой курицы	500	++	Сыворотка взрослой курицы	400	—
1234	То же	100	То же	500	+++	То же	400	—
1155	» »	100	» »	500	++	» »	400	—
1481	Суспензия тканей сердца 14-суточного эмбриона	16	» »	500	++	» »	400	—
1473	То же	16	» »	500	++	» »	400	—
1125	» »	16	» »	500	++	» »	400	—
1150	» »	400	—
1340	» »	400	—
1234	» »	400	—

ные только для этих этапов, т. е. стадиоспецифические антигены.

Содержатся ли стадиоспецифические антигены также и в тканях зародышей человека? Ответ на этот вопрос дают результаты экспериментов Р. Ф. Аверкиной [5].

В опытах была использована реакция анафилаксии с десенсибилизацией. Морских свинок sensibilizировали суспензией тканей сердца зародышей человека 6, 7, 8 и 12 недель развития. После полной десенсибилизации всех животных по отношению к тканям сердца взрослого человека им был введен экстракт из тканей сердца обезьяны *Macacus rhesus*. В качестве контроля экстракт

Таблица 31

сывороткой и тканями сердца куриных эмбрионов 14 суток
тканей сердца куриных эмбрионов 14 суток инкубации [108]

Десенсибилизация (внутривенно)			Проверка на полноту десенсибилизации (внутривенно)			Разрешающая инъекция (внутривенно)		
антиген	доза в мг	реак- ция	антиген	доза в мг	реак- ция	антиген	доза в мг	реак- ция
Сыворотка 14-су- точного эмбри- она	400	+
То же	400	++
» »	400	+++
Экстракт из тка- ней сердца взрослой кури- цы	400	++	Экстракт из тка- ней сердца взрос- лой ку- рицы	500	—	Экстракт из тка- ней 14- суточ- ного эмбри- она	500	+
То же	400	+++	То же	500	—	То же	500	++
» »	400	++	» »	500	—	» »	500	++
Сыворотка 14-су- точного эмбри- она	400	—	» »	500	—	» »	500	—
То же	400	—	» »	500	—	» »	500	—
» »	400	—	» »	500	—	» »	500	—

из тканей сердца обезьяны был введен так же несенсибилизированным морским свинкам. Результаты этих опытов представлены в табл. 32.

Как видно из табл. 32, у морских свинок, сенсибилизированных тканями сердца 6- и 7-недельных зародышей человека и десенсибилизированных по отношению к антигенам тканей сердца взрослого человека, в ответ на инъекцию экстракта из тканей сердца обезьяны имела место анафилактическая реакция. У морских свинок, сенсибилизированных тканями сердца зародышей 8 и 12 недель развития, инъекция экстракта из тканей сердца обезьяны к развитию анафилактической реакции не

Результаты реакции анафилаксии у морских свинок, сенсibilизированных тканями сердца эмбрионов человека, в ответ на инъекцию экстракта из тканей сердца обезьяны [5]

Сенсibilизация— суспензия тканей сердца		Десенсibilли- зация — экс- тракт из тканей сердца взрос- лого человека		Проверка на пол- ноту десенсibilли- зации—экстракт из тканей сердца взрослого человека		Разрешающая инъекция— экстракт из тканей сердца обезьяны	
возраст эмбрионов человека (в неде- лях)	доза в мг ткани	доза в мг белка	реакция	доза в мг белка	реакция	доза в мг белка	реакция
6	20	6	++	3	—	3	+
6	20	6	+++	3	—	3	+
6	20	6	++	3	±	3	+
7	20	6	++	3	—	3	+
7	20	6	+	3	—	3	+
7	20	6	+	3	—	3	—
8	20	6	++	3	—	3	—
8	20	6	+++	3	—	3	—
8	20	6	+	3	±	3	±
8	20	6	++	3	±	3	±
8	20	6	+++	3	Погибла	3	±
12	20	6	++	3	—	3	—
12	20	6	+++	3	—	3	—
12	20	6	++	3	—	3	+
12	20	6	++	3	—	3	—
12	20	6	+++	3	—	3	—
12	20	6	++	3	—	3	—
.	3	—
.	3	—
.	3	—

привела. Таким образом, результаты этого опыта показали, что в тканях сердца зародышей человека 6 и 7 недель развития содержатся стадияспецифические антигены, сходные с антигенами, присутствующими в тканях сердца обезьяны.

Все изложенные в настоящем разделе данные касались лишь эмбриональных стадий развития. Присутствуют ли стадияспецифические антигены также и на постэмбриональных стадиях? Ответ на этот вопрос в литературе нам найти не удалось. Между тем его решение представляло бы не только теоретический, но и

Реакция анафилактики у морских свинок, сенсibilизированных экстрактами из тканей печени и селезенки старых и молодых коров, в ответ на инъекцию таких же экстрактов после десенсибилизации экстрактами из тканей молодых и старых коров [100]

№ животного	Сенсibilизация (подкожно)		Десенсибилизация (внутривенно)		Проверка на полноту десенсибилизации (внутривенно)		Разрешающая инъекция (внутривенно)		реакция
	возраст животного—«до» ра» антигена (в годах)	доза (в мг белка)	возраст животного—«до» «нора» антигена (в годах)	доза (в мг белка)	возраст животного—«до» «нора» антигена (в годах)	доза (в мг белка)	возраст животного—«до» «нора» антигена (в годах)	доза (в мг белка)	
5	17	6,12	5	8,03	5	6,25	17	7,51	++
6	17	6,12	5	7,90	5	6,25	17	7,51	++
13	17	6,55	5	6,66	5	6,10	17	6,10	++
14	17	6,55	5	4,64	5	6,10	17	6,60	++
10	16	24,00	3	15,00	3	24,00	16	30,00	++
11	15	7,40	4	6,36	4	6,70	15	9,25	+
12	15	17,20	3	16,70	3	19,70	15	18,90	++
1	14	24,00	3	15,00	3	24,00	14	24,00	++
2	14	12,00	3	9,00	3	12,00	14	18,00	+
3	12	4,68	4	4,00	4	5,50	12	5,85	++
4	12	4,68	4	4,00	4	5,50	12	5,85	++
9	5	6,25	17	8,47	17	6,88	5	7,50	-
7	4	5,00	12	3,00	12	5,46	4	6,00	±
8	4	5,00	12	3,00	12	6,24	4	6,00	-
15	4	6,70	15	5,74	15	7,40	4	8,30	-
16	3	15,20	15	8,60	15	12,90	3	16,70	-

Таблица 34

Реакция анафилактики у морских свинок, сенсibilизированных сывороткой крови старых и молодых коров, в ответ на инъекцию сыворотки крови старых и молодых коров после десенсибилизации сывороткой крови молодых и старых коров [100]

Животного №	Сенсибилизация (подкожно)		Десенсибилизация (внутривенно)		Проверка на полноту десенсибилизации (внутривенно)		Разрешающая инъекция (внутривенно)		реакция
	возраст животного-го-«доно-ра» антигена (в годах)	доза (в мг белка)	возраст животного-го-«доно-ра» антигена (в годах)	доза (в мг белка)	возраст животного-го-«доно-ра» антигена (в годах)	доза (в мг белка)	возраст животного-го-«доно-ра» антигена (в годах)	доза (в мг белка)	
21	17	0,83	4	0,81	4	0,90	17	0,99	+
22	17	0,83	4	0,81	4	0,90	17	0,99	+
23	17	2,07	4	3,56	4	2,52	17	2,66	+
24	17	2,17	4	3,56	4	2,88	17	3,07	+
19	14	7,98	4	6,48	4	9,60	14	9,57	+
20	14	7,98	4	6,48	4	9,60	14	9,57	+
34	13	3,75	12	4,00	12	3,80	13	3,90	+
33	12	3,80	13	4,07	13	3,75	12	3,96	+
17	5	5,40	17	6,24	17	6,10	5	10,00	-
28	5	5,40	17	7,88	17	6,70	5	10,00	-
25	4	8,10	14	6,40	14	9,57	4	9,60	-
26	4	0,69	17	0,99	17	0,91	4	0,94	-
27	4	2,17	17	3,61	17	2,49	4	2,66	±
28	4	2,17	17	3,61	17	2,49	4	2,66	-
29	4	6,87	4	8,26	4	7,25	4	8,24	-
30	4	6,87	4	8,26	4	7,25	4	8,24	-
31	4	7,25	4	9,14	4	8,24	4	8,70	-
32	4	7,25	4	9,14	4	8,24	4	8,70	-

практический интерес (например, при решении проблемы трансплантации тканей).

В 1953 г. по нашему предложению В. А. Карев начал сравнительное изучение антигенных свойств тканей молодых и старых животных. В проведенной им работе [100] была также использована реакция анафилаксии с десенсибилизацией. Изучались антигенные свойства водно-солевых экстрактов из тканей печени и селезенки и сыворотки крови коров разного возраста.

В первой серии опытов одни морские свинки сенсibilizировались водно-солевыми экстрактами из тканей печени и селезенки старых коров (12—17 лет), десенсибилизировались такими же экстрактами из тканей печени и селезенки молодых коров (3—5 лет) и при разрешающей инъекции вновь получали водно-солевые экстракты из тканей печени и селезенки старых коров.

На других морских свинках опыт ставился в обратном порядке: сенсibilизация антигенами тканей молодых животных, десенсибилизация антигенами тканей старых животных и разрешающая инъекция антигенов тканей молодых животных. Результаты этих опытов приведены в табл. 33.

Установлено, что морские свинки, сенсibilизированные тканями печени и селезенки старых животных, после десенсибилизации такими же тканями, взятыми от молодых животных, при повторном введении тканей печени и селезенки старых животных отвечают выраженным анафилактическим шоком. Следовательно, в тканях печени и селезенки старых коров присутствуют антигены, отсутствующие у молодых коров и, следовательно, относящиеся к группе стадиоспецифических антигенов.

При обратной постановке опыта, когда сенсibilизация производилась тканями молодых животных, десенсибилизация — тканями старых животных, а разрешающая инъекция — тканями молодых животных, были получены отрицательные результаты. Анафилактического шока в этом случае не было ни у одной морской свинки. Эти данные указывают на то, что в тканях печени и селезенки молодых коров, по-видимому, нет ни одного антигена, который бы отсутствовал в тканях печени и селезенки старых животных.

Опыты второй серии, в которых проводилось сравнительное изучение антигенных свойств сывороток крови

молодых и старых коров, привели, как это видно из табл. 34, к аналогичным результатам. В сыворотке старых коров четко выявлялись стадиоспецифические антигены. В сыворотках молодых коров такие антигены выявить не удалось.

Таким образом, приведенные данные показывают, что стадиоспецифические антигены возникают в тканях животных и на постэмбриональных стадиях развития.

Наличие в тканях стадиоспецифических антигенов подтверждается также данными о рекапитуляции антигенных свойств в ходе индивидуального развития (Р. Ф. Аверкина).

Так как часть опытов Р. Ф. Аверкиной проводилась на головастиках лягушек, ее данные являются косвенным доказательством существования стадиоспецифических антигенов в тканях животных, находящихся на постэмбриональных стадиях развития.

Для того чтобы получить более прямые доказательства присутствия у головастиков лягушек стадиоспецифических антигенов, Р. Ф. Аверкиной была поставлена серия соответствующих опытов [2, 5].

В этих опытах была также использована реакция анафилаксии с десенсибилизацией. Морские свинки сенсibilizировались суспензией мышечной ткани головастиков (*Rana ridibunda*). На 30-й день после сенсibilизации все животные десенсибилизировались водно-солевым экстрактом из мышечной ткани взрослых лягушек и после проверки на полноту десенсибилизации свинкам был введен экстракт из мышечной ткани головастиков.

Эти опыты, как можно видеть из табл. 35, четко выявили присутствие в мышечной ткани головастиков стадиоспецифических антигенов, отсутствующих в мышечной ткани взрослых лягушек.

Таким образом, все изложенное в настоящей главе показывает, что в тканях животных различных стадий развития содержатся присущие только этим стадиям антигены — стадиоспецифические антигены. При этом стадиоспецифические антигены обнаруживаются не только на эмбриональных, но и на постэмбриональных стадиях развития.

Глава 5

АНТИГЕНЫ, ОТРАЖАЮЩИЕ ИСТОРИЧЕСКОЕ ПРОШЛОЕ ВИДА (АНТИГЕННЫЕ РЕКАПИТУЛЯЦИИ)

В 1864 г. Ф. Мюллер и в 1866 г. Э. Геккель сформулировали так называемый основной биогенетический закон, согласно которому в ходе индивидуального развития происходит краткое и сжатое повторение исторического развития предков данного организма. С тех пор проводилось огромное количество исследований, посвященных проверке и уточнению биогенетического закона. Не останавливаясь на соответствующей литературе, отметим, что основная мысль этого закона о взаимозависимости индивидуального и исторического развития осталась до настоящего времени непоколебленной¹.

В связи с этим результаты изучения иммунологической реактивности у животных, находящихся на разных уровнях эволюционного развития, могут быть с успехом использованы и для оценки тех данных, которые получают в ходе изучения иммунологической реактивности у животных, находящихся на разных уровнях индивидуального развития.

Подавляющее большинство исследователей, работавших над изучением соотношений онтогенеза и филогенеза, использовало лишь морфологические методы исследования. В связи с этим доводы, например, в пользу по-

¹ Специально интересующимся этим вопросом рекомендуем ознакомиться с работами А. Н. Северцова, Б. С. Матвеева, Н. Г. Хлопина, А. Г. Кнорре, С. Г. Крыжановского, А. В. Румянцева, в которых обобщена соответствующая мировая литература.

явления у организмов на определенных этапах онтогенеза качеств, присущих его историческим предкам (так называемых рекапитуляций), были связаны, как правило, с демонстрацией у зародышей структур, сходных с соответствующими структурами более примитивно организованных животных. Как бы ни были демонстративны все эти доводы, нельзя не отметить, что еще более убедительным доказательством существования рекапитуляций была бы демонстрация у зародышей также и таких особенностей в обмене веществ, а следовательно, в антигенных свойствах тканей, которые были бы характерны и для метаболизма у взрослых представителей менее организованных животных [403].

Впервые с этим вопросом мы столкнулись в 1949 г. [42]. При сопоставлении результатов реакции связывания компонента сывороткой против тканей раковой опухоли грудной железы человека с антигенами тканей эмбрионов свиньи, с одной стороны, и тканей эмбрионов обезьяны — с другой, было обнаружено, что ткани эмбрионов обезьяны обладали значительно большим антигенным сходством с человеческими раковыми тканями, чем ткани эмбрионов свиньи (табл. 36).

Таблица 36

Реакция связывания компонента сывороткой против раковой опухоли грудной железы человека с антигенами тканей эмбрионов свиньи и обезьяны [42]

Вид и возраст эмбриона	Орган	Сыворотка			
		1 : 20	1 : 100	1 : 200	1 : 500
Свинья 2 месяцев	Печень	++	±	г	—
	Почка	++	±	г	—
	Селезенка	++	г	г	—
Обезьяна 3 месяцев	Печень	++++	++	—	+
	Почка	++++	++	—	±
	Селезенка	++++	+	—	г

Данные, представленные в табл. 36, привели к предположению о том, что разница в интенсивности реакции в данном случае зависела от степени филогенетической близости животных и человека, антигенные свойства тканей которых сравнивались.

Для подкрепления этого предположения был поставлен другой опыт, в котором сопоставлялись результаты реакции между антигенами тканей эмбрионов свиньи, с одной стороны, и сывороток против раковых тканей человека (АРГ) и мыши (АКЭ) — с другой. Результаты этого опыта представлены в табл. 37.

Таблица 37

Реакция связывания компонента антигенами тканей 2-месячных эмбрионов свиньи с сыворотками против тканей раковой опухоли грудной железы человека (АРГ) и против тканей мышечной аденокарциномы Эрлиха (АКЭ) [42]

Сыворотки		Экстракты из органов эмбриона свиньи		
наименование	разведение	печень	почка	селезенка
АРГ	1:20	+++	++	++
	1:100	±	±	г
	1:200	г	г	г
АКЭ	1:20	+++	++++	+++
	1:100	+	++	++
	1:200	г	+	±

Как видно из табл. 37, реакция антигенов тканей свинных эмбрионов с сывороткой АРГ отмечалась в сущности лишь в разведении последней 1:20 (++), в то время как с сывороткой АКЭ реакция этих же антигенов протекала со значительно большей интенсивностью и в больших разведениях сыворотки.

Результаты этого опыта, так же как и результаты предыдущего, позволили думать, что антигенные свойства эмбриональных тканей в какой-то степени отражают филогенетические отношения между представителями видов, находящихся на разных уровнях организации.

И. Л. Кричевский (126), используя реакцию связывания компонента, проводил сравнительное изучение антигенных свойств тканей лягушки, головастика и тритона. Как оказалось, антигенные различия между тканями головастика и тритона были меньшими, чем антигенные различия между тканями взрослой лягушки и тритона. Исходя из этих данных, И. Л. Кричевский сделал вывод о том, что антигенные свойства тканей предков повторяются (рекапитулируют) в ходе развития потомков.

Несмотря на большой интерес, который представляют эти данные, работа И. Л. Кричевского не лишена ряда весьма существенных недостатков. Прежде всего следует указать, что для получения экстрактов И. Л. Кричевский пользовался животными *in toto*. Между тем, как это было показано выше, динамика изменения антигенных свойств различных тканей и органов в ходе развития (как и процессы их морфогенеза) специфичны для каждой (или каждого) из них [42]. В связи с этим данные И. Л. Кричевского об антигенных свойствах всех тканей животных *en masse* трудно сопоставить с характером морфологического строения этих тканей на тех или иных сравниваемых этапах развития. Для весьма интересного вывода, который был сделан в этой работе, данных, полученных путем сравнительного сопоставления только двух видов животных, конечно, недостаточно. Здесь можно возразить, что представленные И. Л. Кричевским данные отражают лишь специфические отношения двух изученных им представителей класса амфибий, вовсе нехарактерные для каких-либо других видов животных.

В связи с этим в нашей лаборатории Р. Ф. Аверкиной было проведено дальнейшее исследование, в процессе которого мы стремились избежать отмеченных выше недостатков работы И. Л. Кричевского.

На первых этапах работы (2, 56, 119) в качестве объектов исследования была использована, как и у И. Л. Кричевского, лягушка, головастик (*Rana ridibunda*) и тритон (*Triturus cristatus*)¹. В отличие от И. Л. Кричевского проводилось сравнительное изучение мышечной ткани указанных животных, а не всех их тканей *en masse*.

Для сравнительного изучения антигенных свойств мышечной ткани были получены на кроликах иммунные сыворотки против водно-солевых экстрактов из мышц бедра лягушки и из мышц хвоста тритона². С получен-

¹ При этом мы допускали, что Анига произошли, очевидно, от животных, близких по строению к современным *Urodela*.

² То обстоятельство, что для получения сывороток были использованы мышцы различной локализации, не могло повлиять на результаты опытов. Предварительно было установлено, что мышцы бедра и хвоста одного и того же животного не отличаются (по крайней мере сколько-нибудь заметным образом) друг от друга по своим антигенным свойствам.

ными сыворотками и использовавшимися в качестве антигенов водно-солевыми экстрактами из мышечной ткани бедра лягушки, хвоста головастика и хвоста тритона были поставлены реакции связывания комплемента.

В результате были получены данные, которые представлены в табл. 38 и 39, основанных на средних данных из 25 реакций. Сыворотка против экстракта из мышечной ткани лягушки обозначена АМЛ, а сыворотка против экстракта из мышечной ткани тритона — АМТ.

Таблица 38

Реакции связывания комплемента сывороткой против мышцы лягушки с антигенами из мышц лягушки, головастика и тритона [2]

Сыворотка в разведении						Антиген — экстракт мышечной ткани		
1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640	лягушки	головастика	тритона
АМЛ	АМЛ	АМЛ	АМЛ	АМЛ	АМЛ	++++ ++++ +++ ++ +	+++ ++ + ± .	++ ++ г г .

Таблица 39

Реакция связывания комплемента сывороткой против мышцы тритона с антигенами из мышц тритона, головастика и лягушки [2]

Сыворотка в разведении						Антиген—экстракт из мышечной ткани		
1 : 20	1 : 40	1 : 80	1 : 160	1 : 320	1 : 640	тритона	головастика	лягушки
АМТ	АМТ	АМТ	АМТ	АМТ	АМТ	++++ ++++ ++++ +++ +++ ++	+++ ++ + ± г г	++ + г г г г

Из сопоставления титров и интенсивности реакций обеих указанных сывороток со всеми взятыми в опыт тремя антигенами легко можно видеть, что мышечные

ткани взрослого тритона и головастика по своим антигенным свойствам значительно более сходны, чем мышечные ткани взрослого тритона и взрослой лягушки.

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что на такой стадии развития бесхвостных амфибий, когда они морфологически более сходны с хвостатыми амфибиями (на «хвостатой» стадии), обнаруживается и большее антигенное сходство этих тканей.

Аналогичные данные были получены и на других животных — птицах, рептилиях и амфибиях [3, 56].

Для постановки экспериментов были получены иммунные сыворотки кроликов против водно-солевых экстрактов из тканей сердца курицы (породы русская белая), ужа (*Natrix natrix*) и лягушки (*Rana ridibunda*). В качестве антигенов в реакции связывания комплемента использовались водно-солевые экстракты из тканей сердец куриных эмбрионов различных сроков инкубации и сердца взрослой курицы. До постановки реакции связывания комплемента во всех антигенах определялось количество белка методом Кьельдаля. После этого количество белка во всех антигенах уравнивалось с помощью разведения более богатых белком антигенов физиологическим раствором. Результаты представлены в табл. 40—42, в каждой из которых сведены данные, полученные в 60 реакциях.

Как видно из табл. 40, по мере увеличения продолжительности инкубации эмбрионов сыворотка против тканей сердца взрослой курицы реагировала с антигенами из тканей их сердец во все более высоком титре. Параллельно этому увеличивалась и интенсивность реакции. Следовательно, по мере развития куриных эмбрионов ткани их сердец становятся по своим антигенным свойствам все более сходными с соответствующими тканями взрослой курицы.

В табл. 41 сведены результаты опытов, в которых определялось связывание комплемента антигенами из тканей сердца куриных эмбрионов разных сроков инкубации с сывороткой против тканей сердца ужа. Как можно видеть, титры реакций перечисленных выше антигенов с сывороткой против тканей сердца ужа по мере развития куриных эмбрионов значительно уменьшались. Точно так же по мере развития куриных эмбрионов уменьшалась и интенсивность реакций их антигенов.

Таблица 40

Реакции связывания компонента сывороткой против тканей сердца курицы с антигенами из тканей сердец куриных эмбрионов разных сроков инкубации [3]

Сыворотка в разведении	Антигены						взрос- лая курица
	продолжительность инкубации куриных эмбрионов (в сутках)						
	4	6	8	12	14	18	
1:20	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:40	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
1:80	+	++	++	++	++	++	++
1:160	г	г	+	++	++	++	++
1:320	г	г	г	г	+	+	++
1:640	г	г	г	г	г	г	+

Таблица 41

Реакции связывания компонента сывороткой против тканей сердца ужа с антигенами из тканей сердец куриных эмбрионов разных сроков инкубации [3]

Сыворотка в разведении	Антигены						взрослая курица
	продолжительность инкубации куриных эмбрионов (в сутках)						
	5	6	8	12	14	18	
1:20	+++	+++	+++	+++	++	++	++
1:40	+++	+++	+++	++	++	+	+
1:80	+	++	++	+	+	г	г
1:160		++	++	г	г	г	г
1:320		+	г	г	г	г	г
1:640	г	г	г	г	г	г	г

Аналогичного рода данные были получены и в опытах с сывороткой против тканей сердца лягушки (см. табл. 42). Здесь также имело место уменьшение титров и интенсивности реакции по мере увеличения возраста куриных эмбрионов.

Таким образом, результаты опытов показали, что антигенное сходство тканей сердец куриных эмбрионов, с

Реакции связывания компонента сыворотки против тканей сердца лягушки с антигенами из тканей сердец куриных эмбрионов разных сроков инкубации [3]

Сыворотка в разведении	Антигены					взрослая курица
	продолжительность инкубации куриных эмбрионов (в сутках)					
	4	6	8	12	14	
1:20	+++	++	++	++	++	++
1:40	++	++	++	+	+	+
1:80	++	+	+	г	г	г
1:160	+	г	г	г	г	г
1:320	г	г	г	г	г	г

одной стороны, и тканей сердца взрослой курицы — с другой, по мере развития эмбрионов увеличивалось. По отношению же к тканям сердец ужа и лягушки имели место обратные отношения. Наибольшим антигенным сходством с этими тканями обладали ткани сердец куриных эмбрионов ранних этапов развития. В ходе же развития эмбрионов это сходство уменьшалось.

Эти данные, возможно, указывают на то, что в ходе индивидуального развития птиц имеет место рекапитуляция антигенных свойств их предков, сходных в какой-то степени с современными рептилиями и амфибиями.

Данные иммунологических исследований полностью совпали с результатами проведенного Р. Ф. Аверкиной [5] исследования рекапитуляции особенностей структуры миокарда в ходе его развития у птиц.

Это дает основание считать, что как антигенные свойства, так и морфологические особенности тканей миокарда курицы в ходе индивидуального развития в определенной степени отражают ход исторического развития этих тканей.

Данные о рекапитуляции антигенных свойств были получены и в опытах с тканями сердца зародышей человека и взрослой обезьяны (*Macacus rhesus*) [5].

В опытах были использованы полученные на кроликах сыворотки против тканей сердца обезьяны. В каче-

стве антигенов применялись водно-солевые экстракты из тканей сердца зародышей человека (6—20 недель развития) ¹ и взрослого человека. Исследование проводилось с помощью реакции связывания комплемента, ставившейся общепринятым способом.

Результаты этих опытов представлены в табл. 43 ².

Таблица 43

Реакция связывания комплемента сыворотками против тканей сердца обезьяны с экстрактами из тканей сердца зародышей человека и взрослого человека [5]

Сыворотки	Разведение сыворотки	Экстракты из тканей сердца					взрослого человека
		зародышей человека (возраст в неделях)					
		6—7	8	9	10	12	
Против тканей сердца обезьяны	1 : 20	++++	++++	++++	++++	++++	+++
	1 : 40	++++	++++	++++	++++	++++	++
	1 : 80	+++	+++	++	++	++	+
	1 : 160	++	++	+	+	=	г
	1 : 320	+	г	г	г	г	г
	1 : 640	г	г	г	г	г	г
Нормальные (не-иммунные)	1 : 20	г	г	г	г	г	г
	1 : 40	г	г	г	г	г	г
	1 : 80	г	г	г	г	г	г
	1 : 160	г	г	г	г	г	г
	1 : 320	г	г	г	г	г	г
	1 : 640	г	г	г	г	г	г

Как видно из этой таблицы, с экстрактами из тканей сердца зародышей человека ранних стадий развития сыворотки против тканей сердца обезьяны реагировали в большем титре и с большей интенсивностью, чем с экстрактами из тканей сердца зародышей более поздних этапов развития и из тканей сердца взрослого человека. Эти данные показывают, что наиболее выраженным антигенным сходством с тканями сердца обезьяны обладают ткани сердца более ранних зародышей человека. По мере развития зародышей человека это сходство уменьшается.

Обратные отношения наблюдаются при сравнительном изучении антигенных свойств тканей зародышей че-

¹ Всего было изучено 404 зародыша человека.

² Таблица построена на средних данных из 108 опытов.

Реакции связывания компонента сыворотками против тканей сердца взрослого человека с экстрактами из тканей сердца зародышей человека [5]

Сыворотки	Разве- дения сыво- ротки	Экстракты из тканей сердца										взрослого человека																			
		зародышей человека (возраст в неделях)																													
		6-7	8	9	10	11	12	14	16	18	19		20																		
Против тканей сердца человека	1 : 20	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++							
	1 : 40	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++						
	1 : 80	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+					
	1 : 160	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г				
	1 : 320	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г			
Нормальные (не- иммунные)	1 : 20	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г			
	1 : 40	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г		
	1 : 80	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	
	1 : 160	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г
	1 : 320	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г	Г

ловека, с одной стороны, и тканей сердца взрослого человека — с другой. Как показали опыты, в которых изучалось связывание комплемента сыворотками против тканей сердца взрослого человека с экстрактами из тканей сердца зародышей человека разных уровней развития (табл. 44), титры и интенсивность реакций по мере увеличения степени развития зародышей человека увеличивались.

Как можно видеть, результаты опытов по сравнительному изучению антигенных свойств тканей сердца обезьяны и зародышей человека полностью соответствуют результатам описанных выше опытов по сравнительному изучению антигенных свойств тканей сердца амфибий, рептилий и птиц. Как и последние, они также указывают на существование феномена рекапитуляции антигенных свойств тканей нижестоящих форм в ходе индивидуального развития вышестоящих форм.

Итак, данные, приведенные в настоящей главе, свидетельствуют о том, что в процессе индивидуального развития происходит рекапитуляция не только морфологических признаков предков, но и определенных особенностей в протекавших у них процессах биосинтеза, в процессах обмена веществ.

Глава 6

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ АНТИГЕННЫХ СВОЙСТВ И МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИВАЮЩИХСЯ ТКАНЕЙ

Приведенные в предыдущих главах данные свидетельствуют о непрерывном изменении антигенных свойств развивающихся тканей. Однако, какими бы полными ни были наши сведения об антигенных свойствах развивающихся тканей, сами по себе они мало что смогут дать для расшифровки механизмов формообразовательных процессов. Для этого необходимо, по-видимому, в первую очередь производить постоянное сопоставление антигенных свойств и морфологических особенностей любой изучаемой ткани, любого изучаемого органа. Такое морфоиммунологическое направление исследований придаст для эбриолога ценность сведениям, полученным в ходе иммунологического анализа тех процессов, которые развертываются в ходе индивидуального развития.

Поэтому морфоиммунологический подход был положен в основу всех описываемых в настоящем труде исследований нашей лаборатории.

В главе 2 было показано, что в ходе эмбрионального развития антигенная видоспецифичность ткани хрусталика снижается. По данным Ф. Крузиуса [359], антигенная видоспецифичность хрусталика обусловлена его корой. Хрусталиковые же волокна видоспецифичностью не обладают. Как считал Ф. Крузиус, видоспецифичность хрусталика уменьшается по мере превращения эпителиальных клеток коры в хрусталиковые волокна и оттеснения их к ядру хрусталика. Аналогичного рода представ-

ления были высказаны А. Шили [483], считавшим, что потеря хрусталиком антигенной видоспецифичности происходит после образования первичных хрусталиковых волокон.

Этими двумя работами, по-видимому, исчерпывается все то, что известно о зависимости процесса снижения антигенной видоспецифичности хрусталика от особенностей его морфогенеза.

Согласно изложенным выше данным (см. главу 2), антигенная видоспецифичность хрусталика утки особенно заметно снижается после 11 суток инкубации. Было важно установить, какие морфологические изменения в хрусталике происходят в этот период эмбрионального развития. Для этого в нашей лаборатории было проведено изучение морфологических особенностей тканей хрусталиков соответствующих эмбрионов¹. В результате было установлено, что основными процессами, характерными для хода формирования хрусталика в период между 9-ми и 13-ми сутками инкубации, является процесс дегенерации клеточных ядер в центральной части хрусталика, интенсивный процесс дифференцировки хрусталиковых волокон и процесс преобразования части эпителиальных клеток в радиарные волокна [108].

Можно думать, что снижение антигенной видоспецифичности хрусталика связано с этими процессами и, следовательно, согласиться с основными положениями, выдвинутыми Ф. Крузиусом [359] и А. Шили [483]. Определенный интерес здесь может представить также работа А. Шехтмана и Т. Нишихара [450], утверждавших, что ядра клеток отличаются резко выраженной антигенной видоспецифичностью, а цитоплазма ею не обладает.

Как было показано, некоторое количество органоспецифических антигенов хрусталика удается обнаружить уже у эмбрионов 72 часов инкубации (24 сомита). Одновременно производившееся морфологическое изучение хрусталика на этих стадиях развития показало,

¹ Ход морфогенеза хрусталика у птиц, в частности у утки, был освещен в ряде исследований. Однако результаты их не дают все же ясного представления о деталях морфогенеза хрусталика у утки. Кроме того, приходилось учитывать и то обстоятельство, что наиболее детальная работа по этому вопросу [426] была проведена еще в прошлом веке. Желающих ознакомиться с ходом развития хрусталика у других видов животных отсылаем к работам Рабля [425, 426] и Манн [383].

что здесь имеет место процесс преобразования участка головного эктодермального эпителия в хрусталиковую плакodu (рис. 6—13). Именно на этих стадиях в тканях головок эмбрионов и было обнаружено небольшое количество органоспецифических антигенов.

Напрашивается мысль о том, что возникновение органоспецифического антигена хрусталика связано с процессом формирования хрусталиковой плакоды. Тот факт, например, что после установления контакта эктодермальных клеток с глазным пузырем эти клетки начинают характерным образом изменять свою форму, резко увеличиваясь в высоту («палисадирование»), говорит, очевидно, о происходящих в их протоплазме каких-то специфических химических перестройках, проявившихся в специфическом изменении антигенных свойств.

Мысль о том, что появление органоспецифического антигена хрусталика связано со специфической перестройкой протоплазмы клеток эктодермального эпителия, подтверждается и результатами морфоиммунологического изучения ткани хрусталика у эмбрионов 4, 5, 6 и 8 суток инкубации, т. е. ткани, в которой количество органоспецифических антигенов резко возрастает.

Как было выяснено, у изученных эмбрионов в период между 4-ми и 8-ми сутками инкубации начинается процесс преобразования вытянутых в длину клеток эктодермального эпителия в хрусталиковые волокна (рис. 14 и 15). Параллельно этому идет и процесс изменения химических свойств протоплазмы эктодермальных клеток хрусталикового пузырька, о чем свидетельствует изменение сродства этих клеток с красителями. Если до 5-х суток инкубации они окрашивались по Маллори, как и все остальные клетки эктодермального эпителия, в розовый цвет, то после 5-х суток они окрашиваются уже в голубой цвет.

Эти данные еще раз подтверждают, что появление органоспецифического антигена хрусталика связано со специфической химической перестройкой клеток эктодермального эпителия, происходящей при их превращении в специфические для хрусталика структуры — в хрусталиковые волокна.

Данные, приведенные в главе 3, показали, что органоспецифический антиген сердца курицы появляется у куриных эмбрионов после 4 суток инкубации.



Рис. 6. Глазной пузырь и головной эктодермальный эпителий эмбриона утки 10 сомитов. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличено в 800 раз [166].

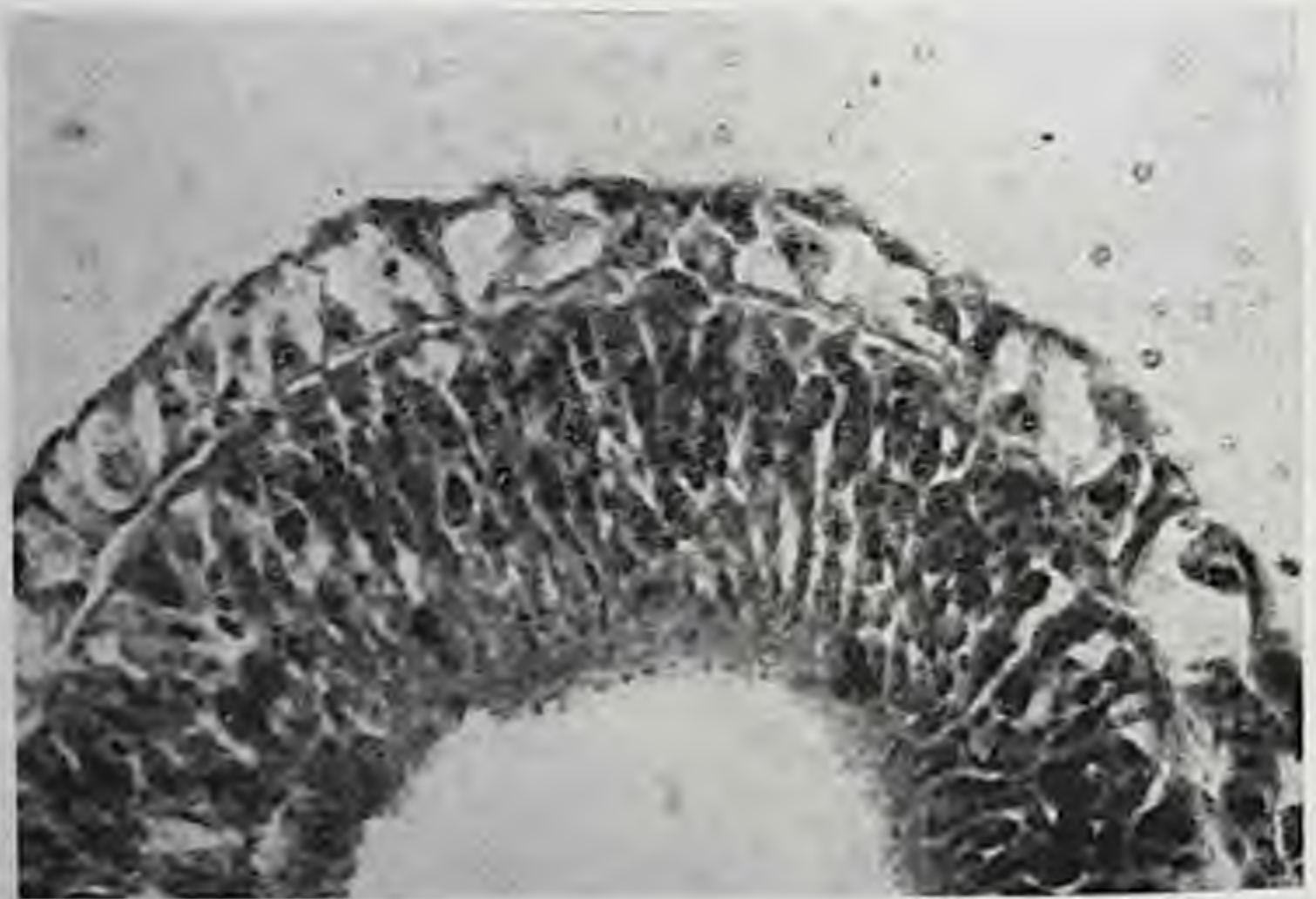


Рис. 7. Глазной пузырь и головной эктодермальный эпителий эмбриона утки 11 сомитов. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 800 раз [166].

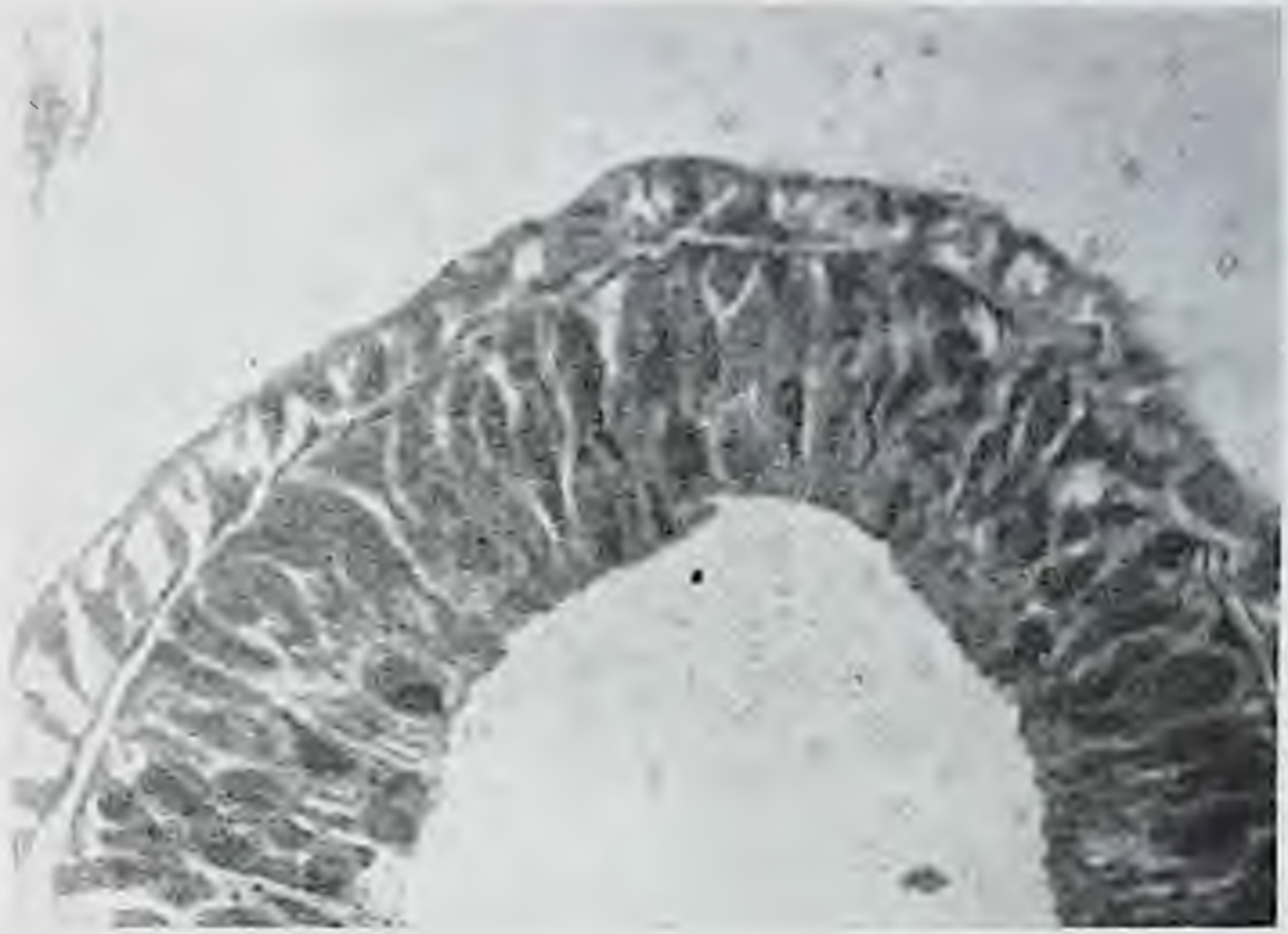


Рис. 8. Глазной пузырь и головной эктодермальный эпителий эмбриона утки 12 сомитов. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 800 раз [166].

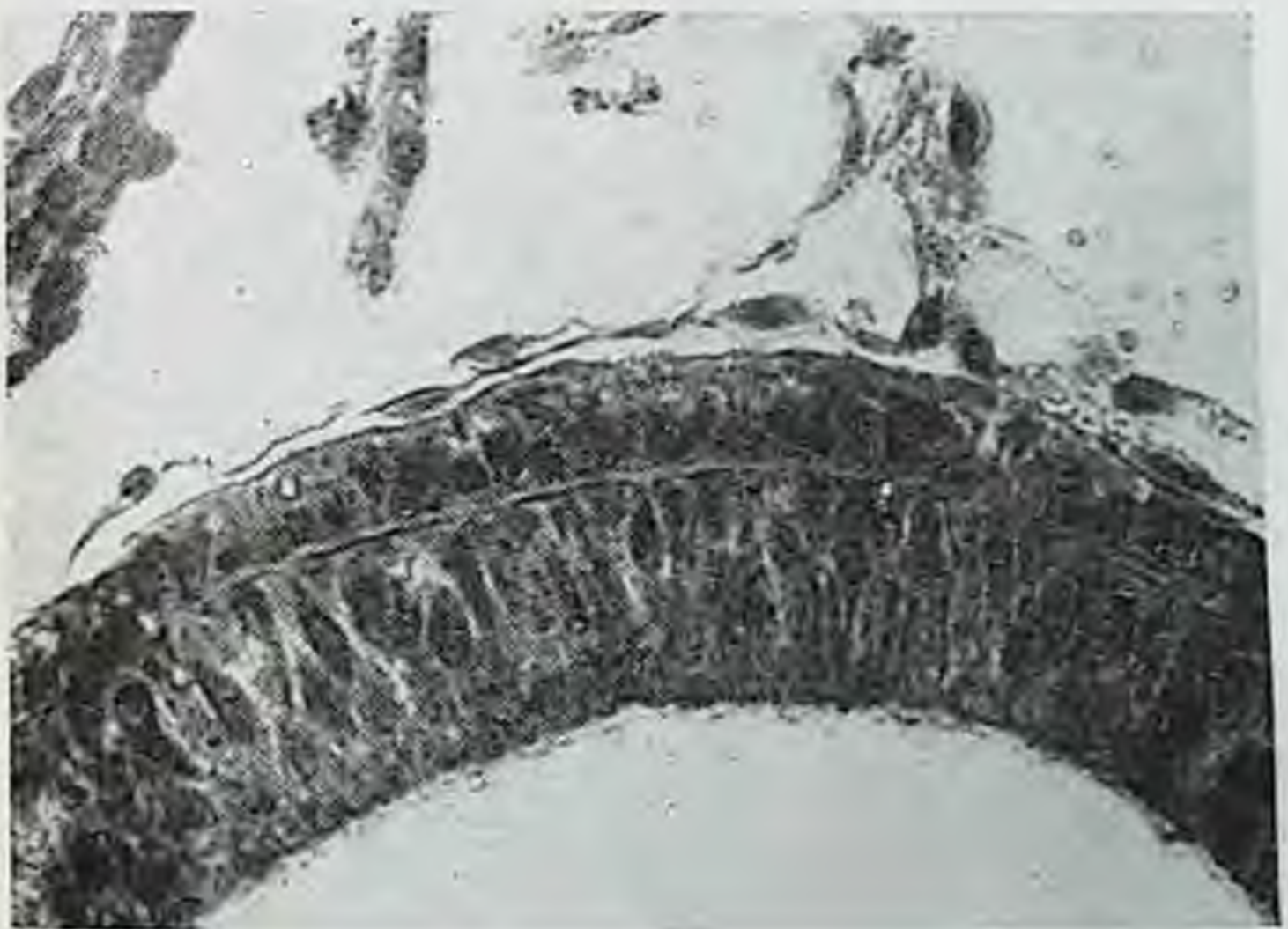


Рис. 9. Глазной пузырь и головной эктодермальный эпителий эмбриона утки 16 сомитов. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 800 раз [166].



Рис. 10. Хрусталиковая плакода эмбриона утки 20 сомитов. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 800 раз [166].



Рис. 11. Хрусталиковая плакода эмбриона утки 26 сомитов. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 800 раз [166].



Рис. 12. Хрусталиковый пузырек эмбриона утки 33 сомитов (90 часов инкубации). Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 384 раза [166].



Рис. 13. Хрусталиковый пузырек эмбриона утки 4 суток инкубации. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 270 раз [166].

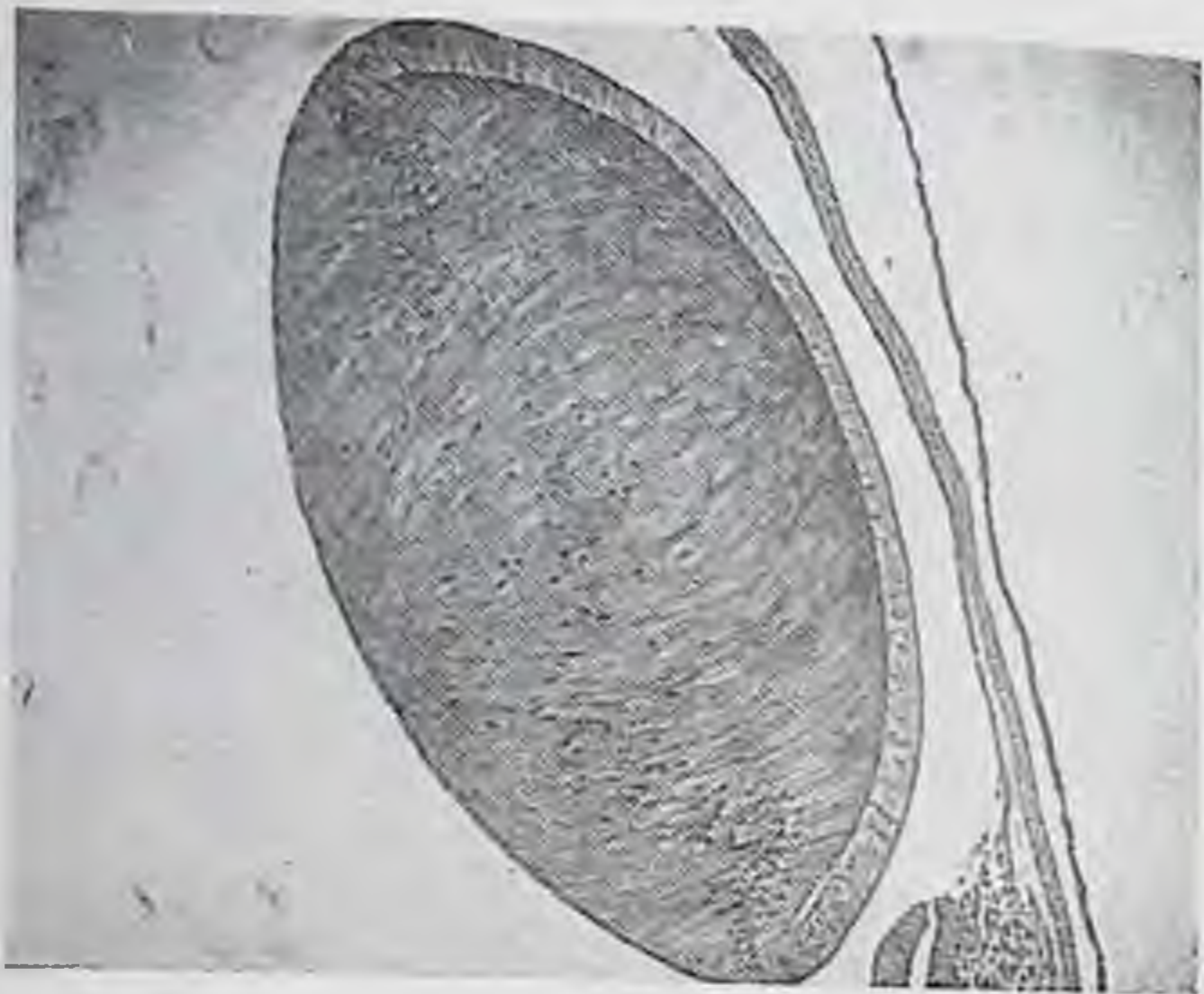


Рис. 14. Хрусталик эмбриона утки 6 суток 10 часов инкубации. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 300 раз [166].



Рис. 15. Хрусталик эмбриона утки 8 суток инкубации. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 105 раз [166].

Как показали морфологические исследования [108, 116], сердце в этот период испытывает процесс самой радикальной анатомической и гистологической перестройки (рис. 16—19). Из простой трубки, представляющей собой в сущности расширение кровеносного сосуда, сердце превращается в сложный четырехкамерный орган. Миокард, имеющий вначале вид рыхлого слоя синцитиально-симпластического строения, приобретает почти дефинитивный мышечный характер. Параллельно этому меняются и химические свойства протоплазмы клеток миокарда, проявляющиеся в изменении их сродства к красителям. До 7-х суток инкубации клетки миокарда окрашивались по Маллори в розовый цвет, а начиная с 7-х суток инкубации, как и клетки миокарда дефинитивного сердца, — в голубой.

Таким образом, представленные данные показывают, что органоспецифический антиген дефинитивного сердца возникает в период, непосредственно предшествующий превращению трубчатого, примитивно устроенного сердца в сложный четырехкамерный орган с хорошо развитым миокардом.

Итак, изменения и антигенной видоспецифичности, и антигенной органоспецифичности сопровождают существенные морфологические преобразования соответствующих тканей зародыша. Можно думать, что изменения антигенных свойств тканей непосредственно предшествуют началу их морфологической перестройки.

К такому же выводу приводят и результаты морфоиммунологического изучения процесса вольфовской регенерации хрусталика у тритона [63]. В главе 3 были приведены данные, показывающие, что появление первого органоспецифического антигена хрусталика в тканях радужной оболочки впервые четко регистрировалось на 11-й день после удаления у тритона хрусталика. Именно в этот период для регенерирующего хрусталика характерно развитие первичных хрусталиковых волокон (рис. 21). На 15-й день после операции, когда в ткани регенерата обнаруживались два антигена хрусталика, наряду с первичными хрусталиковыми волокнами появляются и вторичные (рис. 22). Наконец, на 30-й день регенерации, когда выявлялись все четыре антигена дефинитивного хрусталика, регенерирующий хрусталик в основных чертах имел уже дефинитивное строение



Рис. 16. Сердце куриного эмбриона 4 суток инкубации. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 78 раз [166].

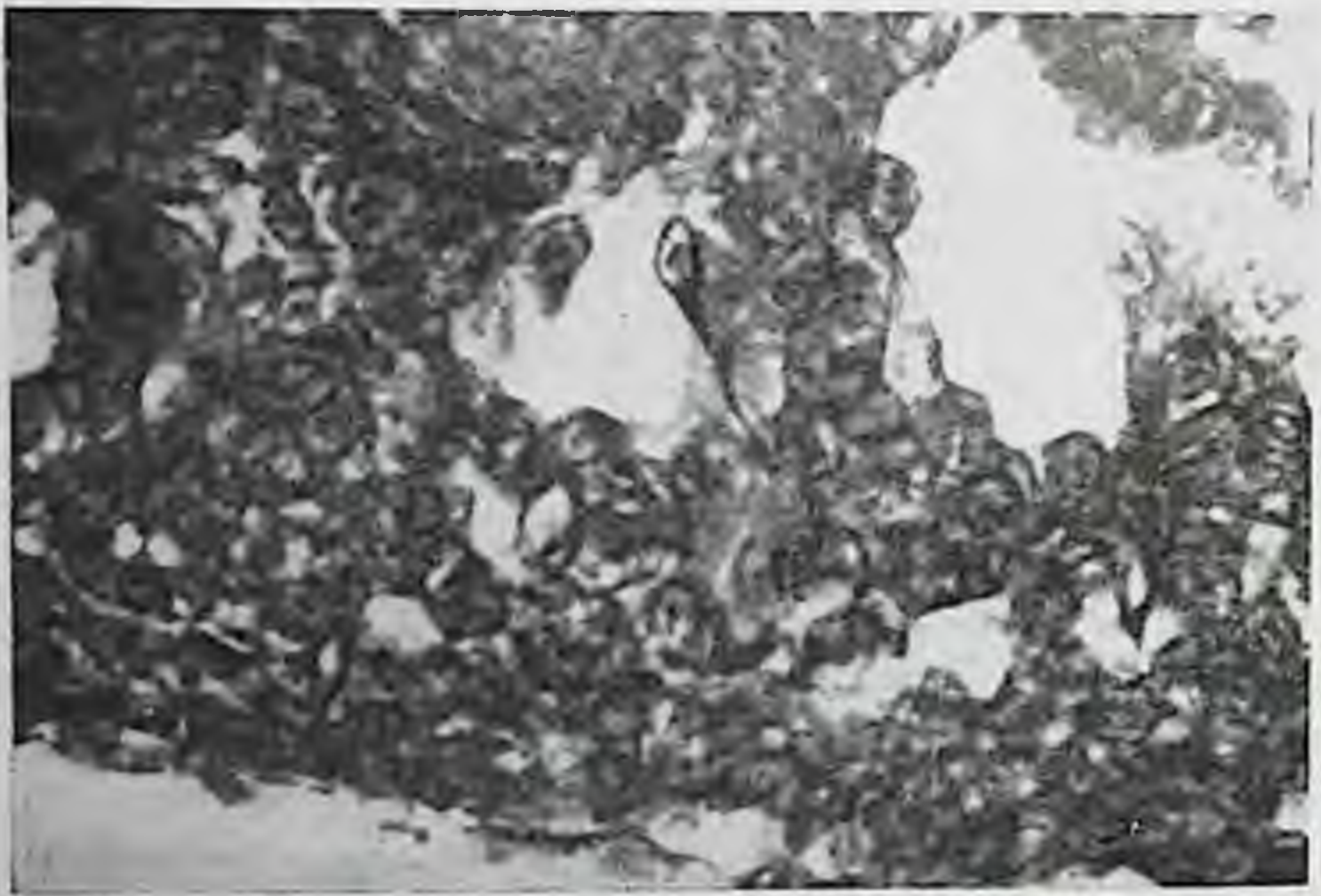


Рис. 17. Участок миокарда желудочка сердца куриного эмбриона 4 суток инкубации. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 800 раз [166].



Рис. 18. Участок миокарда желудочка сердца куриного эмбриона 7 суток инкубации. Фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 800 раз [166].



Рис. 19. Участок миокарда желудочка сердца куриного эмбриона 14 суток инкубации, фиксация в жидкости Гелли. Окраска гематоксилином Гейденгайна и эозином. Увеличение в 800 раз [166].

(рис. 23). Таким образом, процесс развития антигенных свойств тканей в ходе регенерации протекал параллельно процессам морфогенеза этих тканей.

Предположение о том, что изменение антигенных свойств тканей непосредственно предшествует началу их морфологической перестройки, возможно, подтверждается тем обстоятельством, что незначительное количество хрусталикового антигена нам удалось обнаружить уже на 7-й день после операции, когда в ткани радужной оболочки оперированных глаз еще не появлялось никаких структур, специфичных для хрусталика (рис. 20).

Изложенные в главе 4 данные о стадноспецифических антигенах также необходимо сопоставить с особенностями в морфологическом строении содержащих эти антигены тканей. Как было показано выше (см. главу 4), в тканях эмбрионов некоторых животных и в тканях злокачественной опухоли человека содержатся антигены, которые отсутствуют у взрослых особей этих животных и в нормальных тканях взрослых людей. Таким образом, эти антигены присутствуют лишь в недифференцированных («незрелых») тканях. Исходя из этого, можно думать, что присутствие указанных антигенов в эмбриональных и опухолевых тканях связано с какими-то общими для этих тканей особенностями. Каковы же эти особенности?

Частично на этот вопрос, возможно, помогают ответить данные, приведенные на рис. 5. Как видно из этого рисунка, антигенное сходство тканей раковой опухоли грудной железы человека и тканей печени эмбриона обезьяны было выражено тем сильнее, чем менее развит был эмбрион. По мере развития эмбриона в тканях печени количество сходных антигенов непрерывно уменьшается.

В процессе обработки тканей эмбрионов для приготовления антигенов мы обратили внимание на тот факт, что по мере развития эмбрионов относительный размер печени уменьшается. В литературе по этому вопросу также имеются некоторые данные. Так, А. Фишель [290] и Дж. Доддс [271] указывают, что, начиная с 3-недельного возраста, у человеческого плода относительный объем печени уменьшается с 10% от объема всего тела до 5% у новорожденного. По данным Л. Арея [206], отношение размеров печени к размерам всего тела у 9-не-

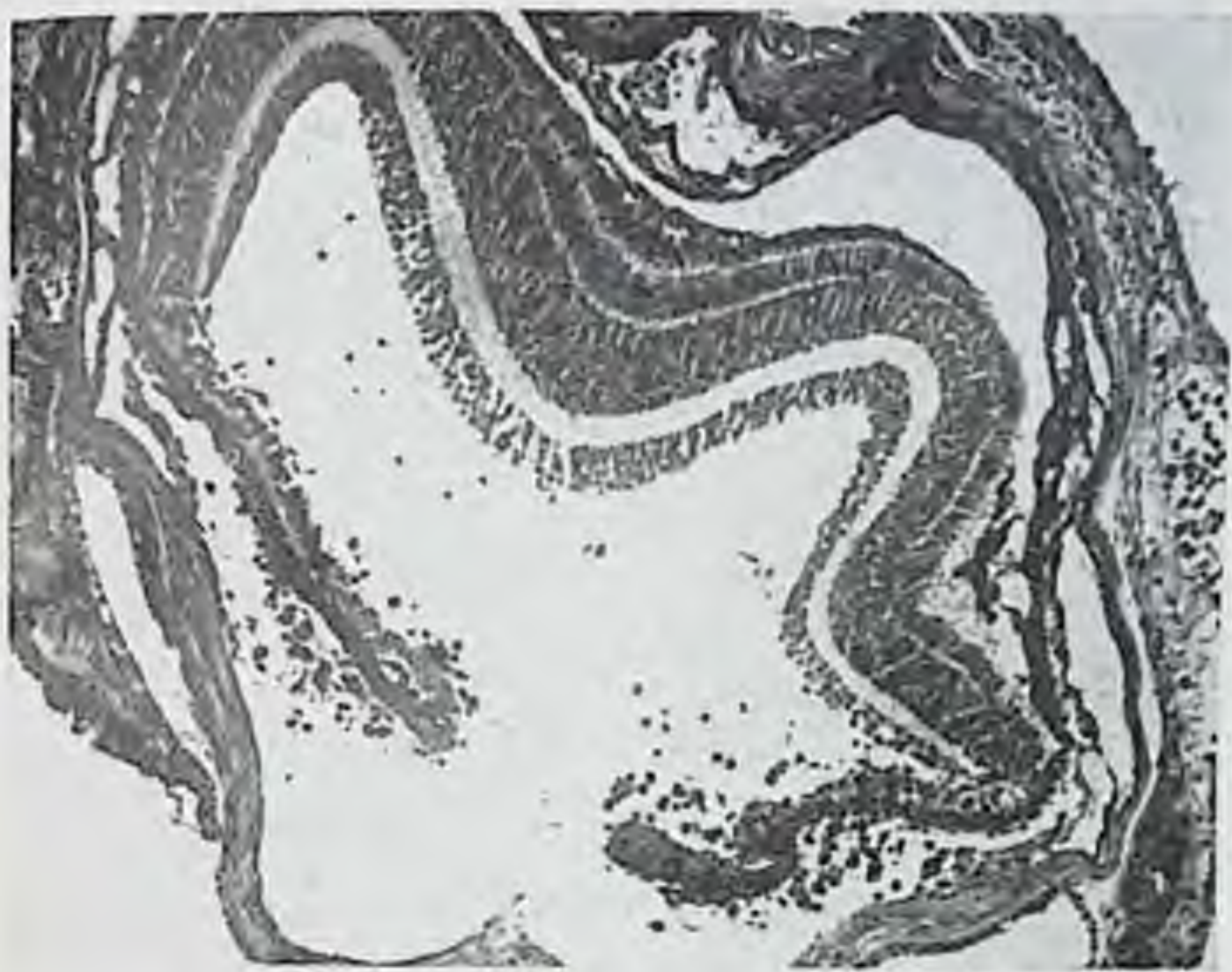


Рис. 20. Ткани радужной оболочки тритона на 7-й день после удаления хрусталика. Фиксация смесью «Суза» по Гейденгайну. Окраска по Маллори с докрасиванием кармином. Увеличение в 200 раз [86].



Рис. 21. Хрусталик, образующийся из верхнего края радужной оболочки тритона на 11-й день регенерации. Фиксация смесью «Суза» по Гейденгайну. Окраска по Маллори с докрасиванием кармином. Увеличение в 200 раз [86].



Рис. 22. Хрусталик, образующийся из верхнего края радужной оболочки тритона на 15-й день регенерации. Фиксация смесью «Суза» по Гейденгайну. Окраска по Маллори с докрасиванием кармином. Увеличение в 200 раз [86].



Рис. 23. Хрусталик, образующийся из верхнего края радужной оболочки тритона на 30-й день после операции. Фиксация смесью «Суза» по Гейденгайну. Окраска по Маллори с докрасиванием кармином. Увеличение в 200 раз [86].

дельных плодов человека в 3 раза превосходит отношение печени взрослого человека к размерам тела. Все это подтверждает, что в ходе эмбрионального развития происходит уменьшение темпа роста печени.

Сопоставление в ходе развития уменьшения темпа роста печени с уменьшением антигенного сходства тканей этого органа со злокачественными тканями позволяет, как мы думаем, высказать предположение, что антигенное сходство эмбриональных и опухолевых тканей связано с тем, что и те и другие отличаются высоким темпом роста. В пользу этого предположения говорят и результаты изучения антигенных свойств тканей селезенки эмбрионов обезьян. Как видно из рис. 5, антигенное сходство с тканями злокачественной опухоли возрастает у ткани селезенки по мере увеличения возраста эмбриона. А как известно, в последние периоды внутриутробного развития, когда организм «готовится» перейти к легочному типу дыхания, в его селезенке усиливаются темпы клеточного размножения, связанного с процессом кроветворения.

Следует отметить, что аналогичного рода данные были получены в свое время Э. Мэкалла [380], которая доказала, что антигенным сходством с тканями мышинных опухолей обладают ткани печени мышинных эмбрионов и селезенки взрослых мышей. Ткани селезенки мышинных эмбрионов и печени взрослых мышей, наоборот, таким сходством не обладают. Автор высказал мысль, что это изменение антигенного сходства тканей печени и селезенки с тканями злокачественных опухолей, возможно, объясняется постепенным переходом в процессе эмбрионального развития функции кроветворения от печени к селезенке.

В связи с разбираемым здесь вопросом большой интерес представляет работа Ж. Жаке и Л. Стег [346], показавших наличие антигенного сходства между всеми тканями, характеризующимися интенсивным клеточным размножением (эмбриональные, регенерирующие и опухолевые ткани). Исходя из своих данных, авторы высказали предположение о существовании «митотического антигена». Если это предположение окажется справедливым, то весьма возможно, что обнаруженные в наших экспериментах антигены будут именно этими «митотическими антигенами».

В пользу того, что присутствие стадноспецифических антигенов может быть обусловлено усилением темпа роста ткани, говорят и результаты морфоиммунологического изучения тканей хрусталиков эмбрионов утки. Как было показано выше, стадноспецифические антигены присутствуют в тканях хрусталиков эмбрионов до 8-х суток

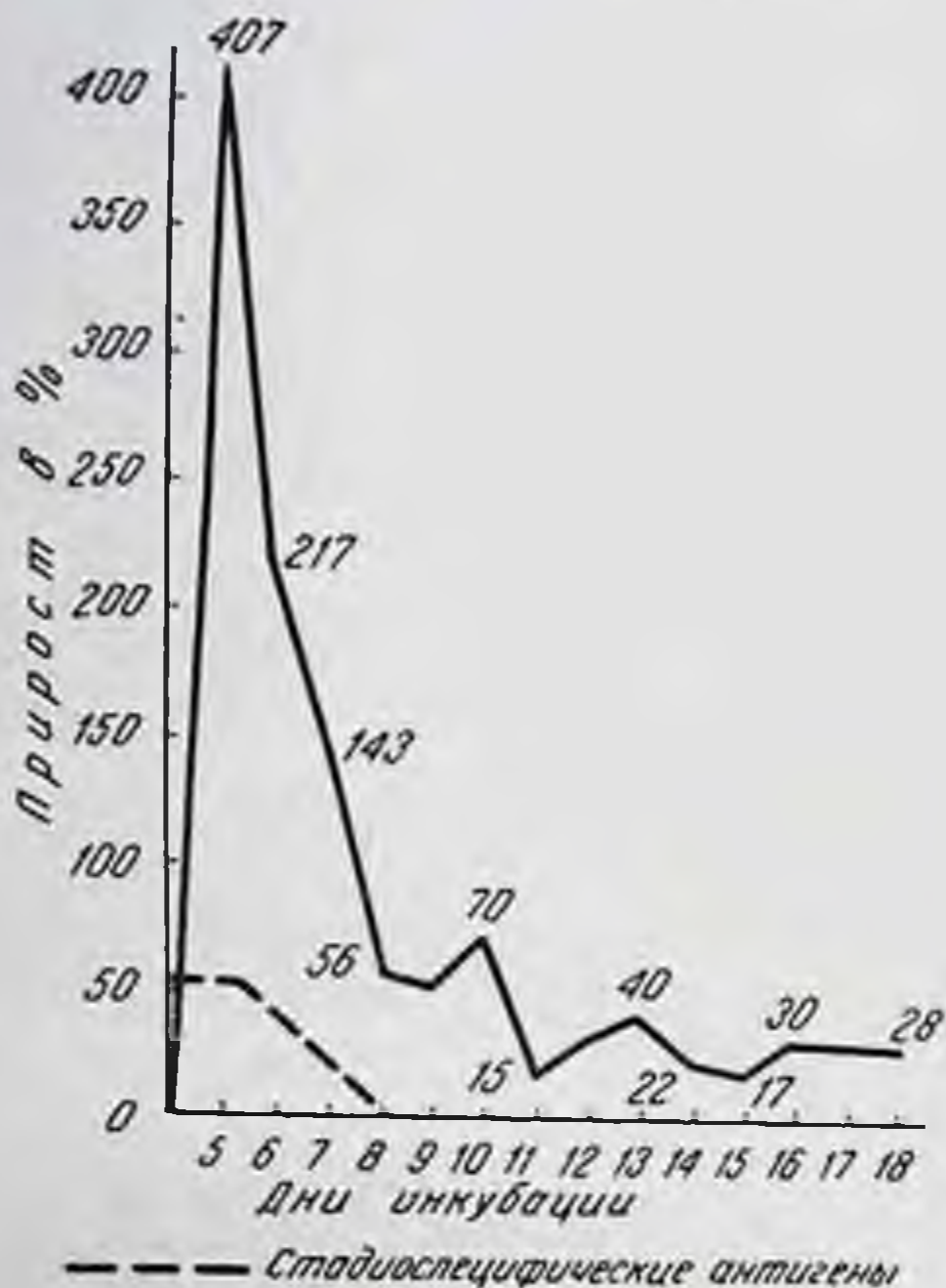


Рис. 24. Темп роста хрусталика у эмбрионов утки по дням инкубации [166].

инкубации. В то же время изучение темпа роста хрусталика у эмбрионов утки различных сроков инкубации показало, что до 6-х суток инкубации темп роста этого органа исключительно высок. После 6-х суток инкубации темп роста хрусталика снижается, становясь к 8-м суткам инкубации относительно низким (рис. 24).

В связи с приводившимися данными Ж. Жаке и Л. Стег особенно интересно отметить то, что ткань хрусталика в период до 6-х суток развития характеризуется, как было показано в нашей лаборатории [108], повышенной концентрацией рибонуклеиновой кислоты. Аналогичного рода данные на амфибиях были получены также Г. Риккенбахером [433] и К. Таката [484].

Таким образом, возникновение стадиоспецифических антигенов, возможно, обусловлено увеличением темпов роста тканей и, следовательно, повышением интенсивности процессов клеточного размножения. Однако скорее всего не только это может приводить к появлению стадиоспецифических антигенов. В главе 4 было показано, что в тканях сердца куриных эмбрионов первая группа стадиоспецифических антигенов появляется в период до 6-х суток инкубации, т. е. действительно в тот период, когда темп роста этого органа весьма высок. Наряду с этим обращает на себя внимание и то обстоятельство, что эта первая группа стадиоспецифических антигенов обнаруживается в тканях сердца только на тех этапах развития, когда оно еще не превратилось в четырехкамерный орган. Как только сердце окончательно превращается из трубчатого в четырехкамерный орган (5—6-е сутки инкубации), стадиоспецифические антигены исчезают и возникает органоспецифический антиген дефинитивного сердца. Это позволяет думать, что в данном случае стадиоспецифические антигены — это органоспецифические антигены трубчатого сердца.

Тот факт, что присутствие стадиоспецифических антигенов может быть обусловлено не только повышением темпа роста соответствующей ткани, подтверждается и другими нашими исследованиями [51]. Мы имеем в виду стадиоспецифический антиген, присущий тканям на наиболее ранних стадиях развития (морула, бластула), который является антигеном, внесенным в зиготу сперматозоидом. Кроме того, как можно судить по результатам экспериментов Р. Ф. Аверкиной, стадиоспецифические антигены, присутствующие в мышечной ткани определенных стадий развития амфибий, а также в тканях сердца куриных эмбрионов и зародышей человека, могут быть обусловлены отражением в индивидуальном развитии исторического прошлого соответствующих видов животных.

Таким образом, приведенные выше данные показывают, что возникновение и присутствие тех или иных стадиоспецифических антигенов может быть обусловлено в различных случаях разными факторами. В одних случаях стадиоспецифические антигены могут явиться отражением определенного состояния ткани (интенсивный рост), в других — они являются органоспецифическими

антигенами исчезающих в ходе эмбриогенеза структур, в третьих случаях стадноспецифические антигены отражают собой определенный тип биосинтеза, унаследованный от исторических предков данного вида и пр.

Важность применения морфоиммунологического анализа процесса развития тканей может быть хорошо продемонстрирована на примере проведенных в нашей лаборатории исследований по изучению закономерностей становления органной антигенной специфичности тканей в фило- и онтогенезе.

Как известно, наиболее общепринятой является точка зрения, согласно которой наличие органоспецифического антигена связано с тем, что данный орган выполняет строго определенную функцию [510]. Однако в нашей лаборатории было доказано [108], что органоспецифический антиген хрусталика удастся обнаружить в зачатке глаза на стадии плакоды, т. е. в период, когда об осуществлении хрусталиком функции пропускания и преломления света не может, конечно, быть и речи. Эти данные побудили нас прежде всего к постановке исследований, направленных на изучение вопроса о том, не зависит ли органная антигенная специфичность хрусталика от того, что этот орган развивается как производное головного покровного эпителия.

В работе, выполненной в нашей лаборатории И. И. Титовой [118], для этой цели было использовано явление вольфовской регенерации хрусталика [173]. Как уже указывалось, после удаления хрусталика из глаза тритона у него начинает образовываться новый хрусталик, но не из эктодермального эпителия, как обычно, а из верхнего края радужной оболочки, т. е. из ткани, являющейся производным нервной трубки. В результате образовавшийся в ходе вольфовской регенерации хрусталик, выполняя точно такую же функцию, как и обычный хрусталик, имеет иное происхождение.

Исходя из поставленной выше задачи, важно было установить, будет ли ткань образовавшегося в результате вольфовской регенерации хрусталика обладать такими же антигенными свойствами, как и ткань обычного хрусталика, или же эти свойства будут иными.

Опыты ставились следующим образом. Из правого глаза тритона (*Triturus taenialis*) удаляли хрусталик. После этого животных выдерживали в течение

5 и 15 дней. Затем у них выделяли ткани радужных оболочек. Суспензией этих тканей сенсibilизировались морские свинки. В качестве контроля другие морские свинки сенсibilизировались взятой в той же дозе суспензией тканей радужных оболочек неоперированных глаз тех же животных. На 30-й день после сенсibilизации всем животным вводился внутривенно водно-солевой экстракт из ткани хрусталика лягушки (*Rana ridibunda*). При этом хрусталик лягушки, а не тритона был выбран с той целью, чтобы избежать реакции за счет видоспецифических антигенов тритона, которые, как показал ряд исследований, присутствуют в ткани хрусталика.

Результаты этого опыта представлены в табл. 45. Как видно из этой таблицы, у всех свинок, сенсibilизированных суспензией тканей радужной оболочки, взятой у тритонов на 15-е сутки после операции, в ответ на инъекции экстракта из ткани хрусталика лягушки имел место анафилактический шок. В то же время свинки, сенсibilизированные суспензиями тканей радужной оболочки тритонов, взятых на 5-е сутки после операции, как и свинки, сенсibilизированные радужной оболочкой неоперированных глаз тритонов, на инъекцию экстракта из ткани хрусталика лягушки не реагировали.

Этот опыт показывает, что на 15-е сутки после удаления хрусталика в радужной оболочке оперированных глаз тритонов содержится такой же органоспецифический антиген, как и в нормальном хрусталике. На 5-е сутки после операции этот антиген в радужной оболочке еще не обнаруживается.

Данные, полученные при изучении антигенных свойств тканей в ходе вольфовской регенерации хрусталика, полностью соответствуют морфологическим результатам. Было показано, что на 5-е сутки после удаления хрусталика имеет место лишь разрушение и небольшая депигментация края радужной оболочки. На 15-е сутки после операции на верхнем крае радужной оболочки имеется уже хорошо сформированный, хотя и не полностью еще обособившийся хрусталик. По своему гистологическому строению хрусталик, образовавшийся из радужной оболочки, совершенно аналогичен обычному хрусталику.

Таким образом, антиген, специфичный для хрусталика, удается обнаружить в хрусталике, образовавшемся из радужной оболочки. Это позволяет предположить,

Реакция анафилаксии у морских свинок, сенсibilизированных тканями радужных оболочек тритона, в ответ на разрешающую инъекцию экстракта из ткани хрусталиков лягушек [173]

№ животного	Сенсibilизация		Разрешающая инъекция		
	антиген	доза (радужные оболочки)	антиген	доза в мг	реакция
1067	Радужная оболочка на 5-е сутки после удаления хрусталика	20	Хрусталик лягушки	60	—
1034	То же	20	То же	60	—
1363	» »	20	» »	60	—
1926	Радужная оболочка на 15-е сутки после удаления хрусталика	20	» »	60	+
1934	То же	20	» »	60	+++
1906	» »	20	» »	60	+
1312	Радужная оболочка неоперированных глаз	20	» »	60	—
1313	То же	20	» »	60	—
1792	» »	20	» »	60	—

что органы, выполняющие одинаковую функцию и, следовательно, находящиеся в сходных отношениях с внешней средой, могут, несмотря на свое различное происхождение, обладать и сходными антигенными свойствами, и сходным строением.

Для проверки этого предположения мы поставили дальнейшие опыты в этом направлении [117]. При этом мы исходили из следующих положений. Известно, что ткани хрусталика у головоногих моллюсков (*Cephalopoda*) и позвоночных животных, выполняя одинаковую функцию и обладая сходным строением, имеют разное происхождение и различный характер развития. Если высказанное выше предположение верно, то следовало ожидать, что ткани хрусталиков позвоночных животных и головоногих моллюсков окажутся сходными и по своим антигенным свойствам.

В опытах были использованы ткани хрусталиков птиц (курица), рыб (треска — *Gadus callarius*) и головоногих моллюсков (кальмар — *Ommatostrephes sagittatus*).

Оценка антигенных свойств тканей хрусталиков производилась с помощью реакции анафилаксии на морских свинках. Свинки сенсibilизировались подкожно суспензиями формализированных (в 8% растворе) тканей хрусталиков курицы, трески и кальмара, тщательно отмытых от формалина в проточной воде. На 21-й день после сенсibilизирующей инъекции всем свинкам вводились внутривенно водно-солевые экстракты из формализированных хрусталиков курицы или трески. С целью контроля эти же экстракты были внутривенно введены четырем несенсibilизированным свинкам. Кроме того, также с целью контроля, свинкам, сенсibilизированным суспензиями тканей хрусталиков курицы, трески и кальмара, были введены экстракты из тканей печени трески и курицы.

Результаты этих опытов приведены в табл. 46.

Как видно из табл. 46, у всех свинок, сенсibilизированных антигенами хрусталиков курицы, трески и кальмара, в ответ на введение экстракта из ткани хрусталика трески развился анафилактический шок. Наряду с этим введение экстракта из ткани хрусталика курицы привело к развитию четкой картины анафилактического шока лишь у свинок, сенсibilизированных антигенами хрусталиков курицы и трески. Из трех свинок, сенсibilизированных антигенами хрусталика кальмара, инъекция экстракта из ткани куриного хрусталика у 2 свинок не привела к развитию шока, а у третьей она вызвала слабый анафилактический шок (+).

Эти результаты показывают, что, несмотря на существенные различия в происхождении и характере развития, хрусталики позвоночных (треска) и беспозвоночных (кальмар) животных обладают антигенным сходством. Инъекция экстрактов из тканей печени трески и курицы ни в одном случае не привела к развитию у свинок анафилактического шока. Это указывает на то, что антигенное сходство тканей хрусталиков позвоночных и беспозвоночных животных зависит именно от органоспецифических антигенов.

Таким образом, результаты опытов по изучению антигенных свойств ткани хрусталика, образовавшегося в результате вольфовской регенерации, а также по сравнительному изучению антигенных свойств ткани хрусталиков позвоночных и беспозвоночных животных

Таблица 46

Реакция анафилаксии у морских свинок, сенсibilизированных тканями хрусталиков курицы, трески и кальмара, в ответ на введение экстракта из тканей хрусталиков трески и курицы [117]

Сенсibilизация	Доза в мг	Разрешающая инъекция	Доза в мг	Реак- ция
Суспензия ткани хрусталика курицы	5	Экстракт из ткани хрусталика трески	500	+
То же	5	То же	500	++
» »	5	» »	500	+
Суспензия ткани хрусталика трески	5	» »	500	+++
То же	5	» »	500	++
» »	5	» »	500	+++
Суспензия ткани хрусталика кальмара	5	» »	500	++
То же	5	» »	500	+
» »	5	» »	500	++
Суспензия ткани хрусталика курицы	5	Экстракт из тканей печени трески	500	—
То же	5	То же	500	—
Суспензия ткани хрусталика трески	5	» »	500	—
То же	5	» »	500	—
Суспензия ткани хрусталика кальмара	5	» »	500	—
То же	5	» »	500	—
Суспензия ткани хрусталика курицы	5	Экстракт из ткани хрусталика курицы	500	++++
То же	5	То же	500	+++
» »	5	» »	500	+++
Суспензия ткани хрусталика трески	5	» »	500	+
То же	5	» »	500	+
» »	5	» »	500	+
Суспензия ткани хрусталика кальмара	5	» »	500	—
То же	5	» »	500	+
» »	5	» »	500	—
Суспензия ткани хрусталика курицы	5	Экстракт из тканей печени курицы	500	—
То же	5	То же	500	—

Сенсибилизация	Доза в мг	Разрешающая инъекция	Доза в мг	Реак- ция
Суспензия ткани хру- сталика трески	5	Экстракт из тканей пе- чени курицы	500	—
То же	5	То же	500	—
Суспензия ткани хру- сталика кальмара	5	» »	500	—
То же	5	» »	500	—
—	—	Экстракт из ткани хру- сталика трески	500	—
—	—	То же	500	—
—	—	Экстракт из ткани хру- сталика курицы	500	—
—	—	То же	500	—

показали, что ткани, выполняющие одинаковые функции и, следовательно, находящиеся в одинаковых отношениях с внешней средой, могут обладать, несмотря на различия в происхождении и характере развития, сходными антигенными свойствами.

Интересно отметить, что эти результаты соответствуют сформулированной на основе морфологических исследований теории параллелизмов А. А. Заварзина [81], который писал, что тканевая дифференцировка обусловлена общим взаимодействием со средой, обеспечивающим основные элементарные функции многоклеточного организма. В результате неизбежным следствием развития тканей организма в направлении выполнения определенных элементарных функций с увеличением их рабочей производительности будет сходная их эволюция в определенных направлениях. Это и приводит к параллелизму филогенетического развития тканей: одинаковые ткани у всех животных, даже самых различных по своему происхождению, проделывают сходную эволюцию.

Однако, говоря о «параллелизме» в развитии органо-специфических антигенов, не следует забывать о том, что степень их сходства зависит также и от видовой принад-

лежности этих антигенов. Так, например, З. И. Ровиной [155] было доказано, что органоспецифические антигены разных видов млекопитающих животных и человека по своим свойствам различны.

В приведенных выше экспериментах по сравнительному изучению антигенных свойств хрусталиков позвоночных и беспозвоночных животных это положение также находит подтверждение. Как оказалось, сходство органоспецифических антигенов хрусталиков кальмара и трески было выражено в значительно большей степени, чем сходство антигенов хрусталиков кальмара и курицы. Эти данные позволяют предположить, что наряду с параллельным характером процесса развития органоспецифических антигенов происходила также их дивергенция. Для экспериментального подтверждения этого предположения в нашей лаборатории были проведены соответствующие исследования [5, 58, 117].

В первой из этих работ изучались антигенные свойства хрусталиков млекопитающих (морская свинка), птиц (курица, гусь), рептилий (уж — *Natrix natrix*), амфибий (лягушка — *Rana ridibunda*), рыб (треска — *Gadus callarias*). Вначале антигенные свойства хрусталиков указанных животных изучались с помощью реакции кольцепреципитации с использованием иммунных сывороток против антигенов хрусталика курицы, полученных на кроликах по методу П. Н. Косякова [121]. Эти сыворотки реагировали с гомологичными антигенами в разведении 1 : 40 000 и оказались высокоспецифичными, так как не реагировали с экстрактами из других органов и с сывороткой крови курицы. В качестве антигенов в реакциях использовались водно-солевые экстракты из тканей хрусталиков соответствующих видов животных. Результаты одного из таких опытов приведены в табл. 47.

Как можно видеть из этой таблицы, хрусталики всех взятых в опыт животных обладают сходными органоспецифическими свойствами. В то же время титр реакции изменялся в зависимости от того, какому виду животных принадлежал донор антигена. При этом оказалось, что чем дальше отстояли друг от друга сравниваемые животные, тем титр реакции был меньшим.

Эти данные можно рассматривать в качестве одного из доводов в пользу высказанного выше предположения

Реакции колыцпреципитации между сывороткой против хрусталика курицы и антигенами хрусталиков различных видов животных [58]

Антиген хрусталика	Разведение антигенов							
	1:500	1:1 000	1:2 500	1:5 000	1:10 000	1:20 000	1:40 000	1:80 000
Курицы	++++	+++	++	+	+	+	+	—
Гуся	++++	+++	++	+	+	+	—	—
Морской свинки	+++	++	+	+	+	+	—	—
Ужа	+++	++	+	+	+	+	—	—
Лягушки	+++	++	+	+	+	—	—	—
Трески	+++	++	+	+	—	—	—	—

о дивергентном характере развития органоспецифических антигенов. Однако для более убедительного его обоснования необходимо было увеличить экспериментальный материал и расширить круг изучаемых объектов. В связи с этим были предприняты другие исследования. Производилось сравнительное изучение антигенных свойств тканей сердца у представителей амфибий (*Triton taeniatus*, *Rana temporaria*), рептилий (*Natrix natrix*), птиц (курица) и млекопитающих (насекомоядные — еж, копытные — бык, приматы — *Macacus rhesus* и человек). В работе была использована реакция связывания комплемента с полученными на кроликах сыворотками против тканей сердца перечисленных животных. Результаты первой серии этих опытов приведены в табл. 48.

Как видно из этой таблицы, по своим антигенным свойствам ткани сердца у позвоночных животных, стоящих на различных уровнях организации, обладают несомненным сходством, что вполне согласуется с представлением о параллельном характере развития органоспецифических антигенов.

Наряду с этим степень антигенного сходства между тканями сердца разных животных весьма различна и на этом основании мы можем говорить также и о видовой специфичности органоспецифических антигенов. Органоспецифические антигены сердца тем больше отличаются друг от друга, чем дальше отстоят друг от друга

Реакции связывания компонента сыворотками против тканей сердца тритона, лягушки, ужа, курицы, ежа, быка, обезьяны и человека с экстрактами из тканей сердца этих же видов животных и человека [5]

Сыворотки против тканей сердца	Разведение сыворотки	Экстракты из тканей сердца							
		тритона	лягушки	ужа	курицы	ежа	быка	обезьяны	человека
Лягушки	1:20	+++	++++	+++	+++	++	++	++	+
	1:40	++	++++	++	++	+	+	+	г(+)
	1:80	+	+++	г(+)	г(+)	г	г	г	г
	1:160	г	++	г	г	г	г	г	г
	1:320	г	+	г	г	г	г	г	г
Ужа	1:20	++++	++++	++++	+++	+++	+++	+++	+++
	1:40	++++	++++	++++	+++	+++	+++	+++	+++
	1:80	++(+)	+++	++++	++	+	+	+	г
	1:160	+	++	+++	+	г	г	г	г
	1:320	г	г	++	г	г	г	г	г
	1:640	г	г	+	г	г	г	г	г
Курицы	1:20	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
	1:40	++++	+++	+++	++++	++++	++++(+)	++++	++++
	1:80	++(+)	++	++	++++	+++	++	+++	++
	1:160	+	+	+	+++	+	+	+	г
	1:320	г	г	г	++	г	г	г	г
	1:640	г	г	г	+	г	г	г	г
Ежа	1:20	+	+	++	++	++++	+++	++	+++
	1:40	г	г	+	+	++++	++	+	++
	1:80	г	г	г	г	+++	+	г	г
	1:160	г	г	г	г	+(+)	г	г	г
Быка	1:20	г	г	г	г	г	++++	г(+)	г(+)
	1:40	г	г	г	г	г	++++	г	г
	1:80	г	г	г	г	г	+++	г	г
	1:160	г	г	г	г	г	+(+)	г	г
Обезьяны	1:20	г	г	г(+)	г(+)	г(+)	++	++++	+++
	1:40	г	г	г	г	г	+	+++	++
	1:80	г	г	г	г	г	г	++	+
Человека	1:160	г	г	г	г	г	г	+	г
	1:20	г	г	г	г	г(+)	++	++	++++
	1:40	г	г	г	г	г	+	+	++++
	1:80	г	г	г	г	г	г	г	+++
	1:160	г	г	г	г	г	г	г	+(+)

сравниваемые виды животных в филогенетических рядах: амфибии — рептилии — птицы, амфибии — рептилии — млекопитающие и насекомоядные — копытные — приматы. Эти данные хорошо согласуются с высказанным выше предположением о том, что наряду с параллельным характером развития антигенной органной специфичности имела место также и дивергенция органоспецифических антигенов, соответствующая дивергентному характеру развития видов живых существ.

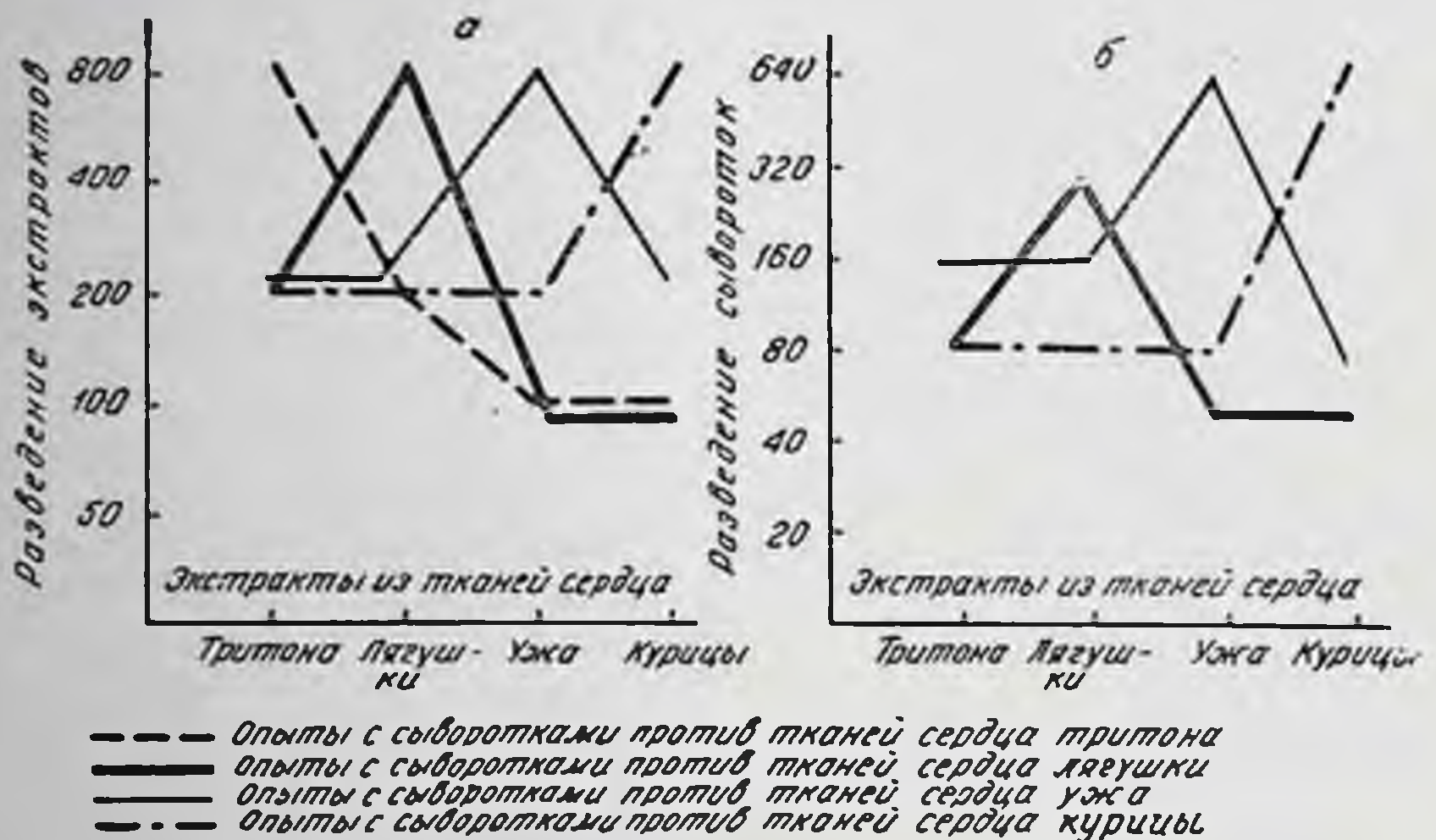


Рис. 25. Результаты реакции кольцепреципитации между сыворотками против тканей сердца тритона, лягушки, ужа и курицы и экстрактами из тканей сердца тех же видов животных (а) и результаты реакции связывания компонента между сыворотками против тканей сердца лягушки, ужа и курицы и экстрактами из тканей сердца тритона, лягушки, ужа, курицы (б) [6].

Приведенные данные были получены с помощью реакции связывания компонента, в которой использовались антигены в рабочих дозах, определенных по степени их антикомплементарности. Однако при установленных таким образом одинаковых рабочих дозах различных антигенов содержание белка в них может быть различным, что может повлиять на результаты опытов. В то же время уравненные по количеству белка антигены могут иметь различные антикомплементарные свойства, что также может повлиять на результаты опытов.

Поэтому для проверки достоверности полученных с помощью реакции связывания компонента данных были поставлены повторные опыты с использованием другого метода — реакции кольцепреципитации, в которой применялись стандартизованные по концентрации белка антигены. Концентрация белка в антигенах определялась по Кьельдалю.

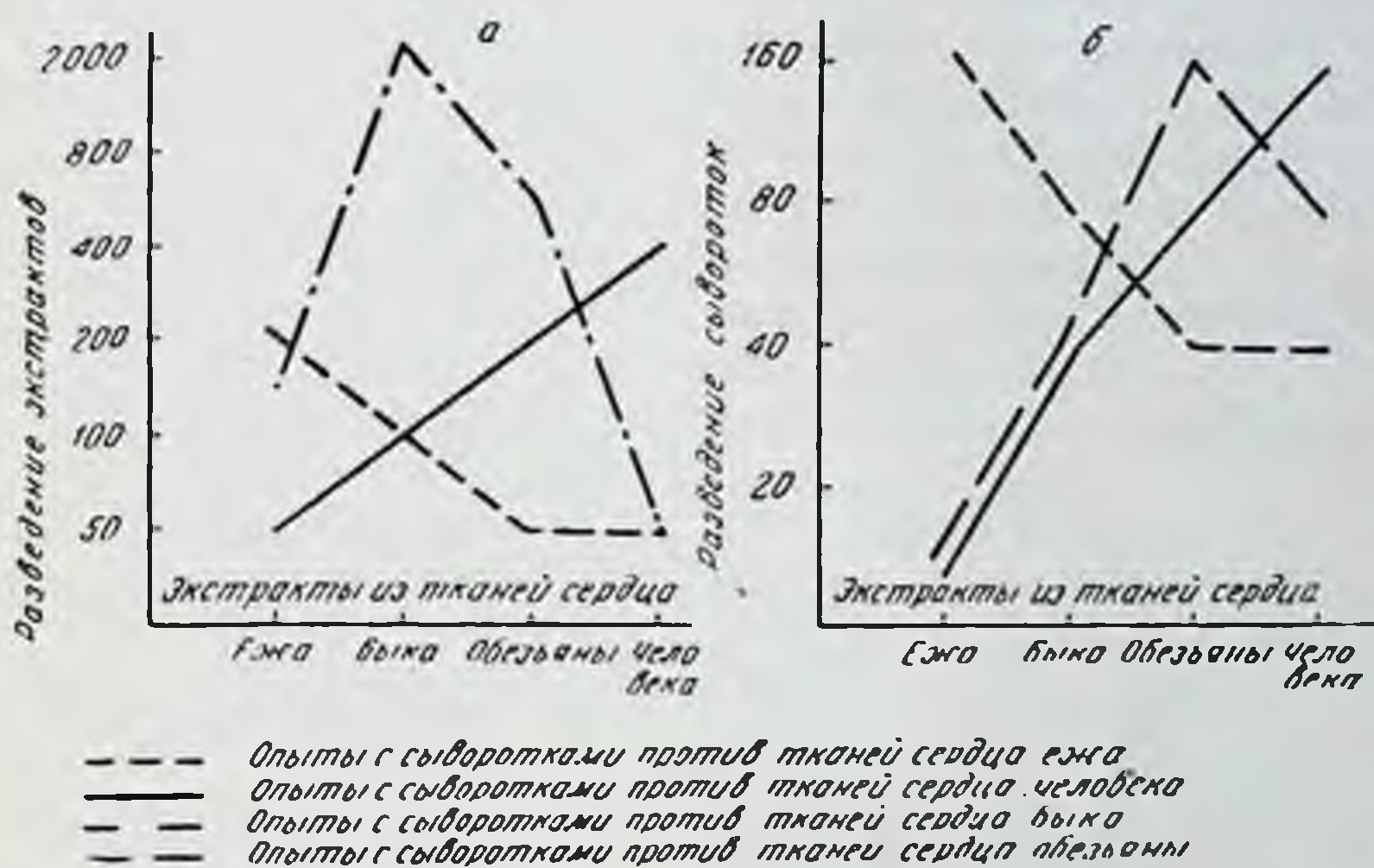


Рис. 26. Результаты реакции кольцепреципитации между сыворотками против тканей сердца ежа, быка и человека и экстрактами из тканей сердца ежа, быка, обезьяны и человека (а) и результаты реакции связывания компонента между сыворотками против тканей сердца ежа, обезьяны и человека и экстрактами из тканей сердца ежа, быка, обезьяны и человека (б) [6].

Результаты перекрестных реакций кольцепреципитации между сыворотками против тканей сердца тритона, лягушки, ужа и курицы и антигенами тканей сердца тех же животных представлены на рис. 25¹.

Эти данные позволяют заключить, что ткани сердца лягушки и тритона меньше отличаются по антигенным свойствам друг от друга, чем от тканей сердца ужа и ку-

¹ Для большей наглядности при сопоставлении результатов этих опытов с данными аналогичных опытов, в которых была использована реакция связывания компонента, на рисунке приводятся одновременно графики, составленные на основании данных, полученных с помощью реакции связывания компонента.

рицы. Наряду с этим ткани сердца амфибий, рептилий и птиц содержат в той или иной степени сходные антигены. Таким образом, результаты, полученные с помощью реакции кольцепреципитации, полностью совпадают с результатами аналогичных опытов, в которых была использована реакция связывания комплемента.

На рис. 26 приводятся данные о перекрестных реакциях кольцепреципитации между антигенами тканей сердца ежа, быка, обезьяны и человека с сыворотками против тканей сердца ежа, быка и человека.

Как видно из этого рисунка, результаты опытов, в которых была использована реакция кольцепреципитации, также полностью соответствуют данным, полученным с помощью реакции связывания комплемента. В этих опытах было установлено, с одной стороны, сходство органо-специфических антигенов у представителей самых раз-

Таблица 49

Реакции преципитации в агаре между сыворотками против хрусталика курицы и антигенами хрусталиков разных видов животных [58]

Антигены		Сыворотка против хрусталика курицы			Нормальная сыворотка
		плотных колец	слабых колец	всего колец	всего колец
Хрусталики	морской свинки	2	2	4	0
	курицы	4	3	7	0
	гуся	4	1	5	0
	ужа	3	0	3	0
	лягушки	1	1	2	0
	трески	0	1 (слабое помутнение)	1	0
Печень Сердце Головной мозг	курицы	0	0	0	—
		0	0	0	—
		0	0	0	—

личных видов позвоночных, а с другой — их различие, степень которого соответствовала филогенетической отдаленности сравниваемых видов.

В связи с этим возник вопрос, обусловлено ли одновременное сходство и различие тканей по их органоспецифическим антигенным свойствам одними и теми же антигенами или же имеется два рода органоспецифических антигенов: антигены, присутствующие в соответствующих тканях у различных видов животных, и антигены, характерные для данной ткани представителей данного вида животных.

Для разрешения этого вопроса были поставлены соответствующие опыты [117]. В работе была применена реакция преципитации в агаровом геле по разработанному нами методу [60]. В опытах использовались полученные на кроликах сыворотки против хрусталика курицы, а также сыворотки нормальных, неиммунизированных кроликов. Антигенами в реакции служили водно-солевые экстракты из тканей хрусталиков морской свинки, курицы, гуся, ужа, лягушки и трески (табл. 49).

Как видно из табл. 49, хрусталики разных животных содержат различное число антигенов, обладающих сходством с антигенами хрусталика гуся. При этом хорошо видно, что количество сходных антигенов находится в зависимости от степени удаленности данного животного от курицы: чем дальше животное от курицы, тем меньше его хрусталик содержит сходных с хрусталиком курицы антигенов.

Опыты с использованием в качестве антигенов экстрактов из печени, селезенки и головного мозга курицы дали отрицательные результаты. Этот факт говорит о том, что все наблюдавшиеся в данных опытах положительные реакции происходили за счет органоспецифических антигенов.

Полученные данные позволяют предположить, что имеется два разных типа органоспецифических антигенов: антигены, общие для одних и тех же органов различных видов (такой антиген в хрусталике у трески, например, по отношению к другим изучавшимся животным только один), и антигены, присущие определенному органу только представителей данного вида животных. Возможно, что органоспецифические антигены первого типа отражают параллельный характер развития антигенной органоспецифичности, а органоспецифические антигены второго типа свидетельствуют о видовой дивергенции антигенной органоспецифичности.

Таким образом, в процессе индивидуального развития происходят существенные изменения антигенных свойств тканей. При этом весьма характерным является то, что эти изменения всегда протекают параллельно морфологической перестройке соответствующих тканей, как правило, несколько предваряя ее¹. На основании этих данных вполне естественно предположить, что развивающийся организм определенным образом реагирует на изменения антигенных свойств своих тканей и что соответствующие реакции оказывают регулирующее влияние на ход эмбриогенеза. Иначе говоря, приведенные факты дают некоторые основания для предположения о том, что иммунологические отношения, складывающиеся в развивающемся организме, оказывают регулирующее влияние на ход протекающих в этом организме формообразовательных процессов.

Однако для того чтобы это предположение было в достаточной степени обоснованным, необходимо решить вопрос о том, обладают ли организмы, которые находятся на ранних этапах развития, иммунологической реактивностью. Вполне естественно допустить также, что если таким организмом иммунологическая реактивность присуща, то она проявляется у них в иной, чем у взрослых организмов, форме. Поэтому необходимо установить, в каких формах может вообще проявляться иммунологическая реактивность. Анализу современного состояния этих вопросов посвящен следующий раздел книги.

¹ После того как книга была сдана в печать, а в нашей и других лабораториях были получены данные о том, что органоспецифические антигены появляются на еще более ранних этапах развития, чем это указывалось в предыдущих главах.

Ч А С Т Ь В Т О Р А Я

РАЗВИТИЕ
ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ
РЕАКТИВНОСТИ
В ФИЛОГЕНЕЗЕ И ОНТОГЕНЕЗЕ



Глава 7

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ

Хорошо известно, что животное по-разному реагирует на введение чужеродного антигена в зависимости от того, встречается оно с ним в первый раз или оно уже подвергалось его действию раньше. Так, еще в начале 30-х годов XX века было доказано, что первая внутривенная инъекция не ведет к появлению в крови антител. Антитела появляются после второй внутривенной инъекции в крови. При подкожном введении антигена уже первая инъекция ведет к медленному нарастанию титра антител. Однако последнее объясняется тем, что подкожное введение приводит к созданию в подкожной клетчатке временного депо антигена, откуда он небольшими порциями поступает в кровь и достигает реагирующих клеточных элементов организма.

Различие в реакциях организма в зависимости от того, встретился он с антигеном впервые или повторно, можно иллюстрировать также результатами ряда исследований, посвященных изучению скорости разрушения антигена у иммунизированных и неиммунизированных животных. Так, по данным Дж. Лоуса и Дж. Райта [365], радиоактивно меченный антиген разрушается у иммунизированных этим антигеном кроликов значительно быстрее, чем у неиммунизированных.

Известно, что такая основная форма иммунологической реактивности, как реакция образования антител, со-

стоит из двух этапов: а) усвоение антигена организмом и реактивное изменение процессов синтеза белка; б) выделение в кровь продуктов специфически измененного процесса синтеза белка, способных в силу своего специфического сродства к данному антигену нести защитные функции.

При определенных условиях можно отделить эти этапы друг от друга и наблюдать только первый из них — усвоение антигена и специфическое изменение процессов синтеза белка.

Как было доказано рядом исследований [122, 219 и др.] к появлению в крови амфибий специфических антител иммунизация приводит только в том случае, если иммунизируемые животные содержатся при относительно высокой температуре (20—27°). При этом оказалось [219], что повышение температуры содержания животных необходимо лишь для выхода антител в кровь. У лягушек, иммунизовавшихся при 8°, антитела в крови не появлялись. При перенесении таких иммунизовавшихся «на холоду» животных в среду с температурой 20° у них в крови немедленно появлялись антитела. Наоборот, у лягушек, иммунизованных при 20° и содержащих в крови специфические антитела, перенесение в среду с температурой 8° приводило к резкому снижению титра этих антител.

Широко известны также аналогичного рода факты в области аллергии и анафилаксии: при различных аллергических состояниях (туберкулез, бронхиальная астма, сенная лихорадка, лекарственная аллергия и т. д.) и при экспериментальной анафилаксии основную роль играют антитела, оставшиеся в (или на) клетках, на месте своего образования («сессильные» антитела, по Ландштейнеру).

Таким образом, на основании изложенного можно заключить, что иммунологическая реактивность организма может проявляться различным образом. При первой «встрече» с антигеном или при определенных условиях иммунизации животных, стоящих на сравнительно невысоких уровнях организации, соответствующие клеточные элементы организма реагируют специфической перестройкой процессов биосинтеза белка. Повторное действие того же антигена (или создание определенных условий содержания низших животных) приводит к по-

явлению в крови продуктов специфически измененного процесса синтеза белка — антител. Иначе говоря, первое действие антигена приводит к формированию антителообразующего механизма, а второе действие — к пролиферации этого механизма и к выделению через некоторое время (не ранее чем через 3—4 дня) антител в кровь [237, 282].

На основании изложенных фактов Н. Н. Жуков-Вережников [80] выдвинул теорию первичной иммунологической реактивности. Согласно этой теории, на ранних этапах филогенетического развития имела и имеет место первичная иммунологическая реактивность, не связанная с предшествовавшей иммунизацией. Эта первичная иммунологическая реактивность связана, по мнению Н. Н. Жукова-Вережникова, с тем, что при новообразовании белковых тел в самом механизме этого процесса существует какой-то момент специфического отталкивания от исходной формы существования белка и что способность к этому отталкиванию закрепляется надолго в последующем филогенезе. Как считает Н. Н. Жуков-Вережников, самый характер химических реакций, в силу которых появляются новые белковые структуры, содержит в себе особенности, позволяющие новому белку вступить в антагонистическую реакцию со старым по типу антиген — антитело.

Таким образом, на основе теории первичной иммунологической реактивности можно думать, что иммунологические реакции в процессе эмбриогенеза могут проявляться не в форме «классически» протекающей выработки циркулирующих в крови антител (т. е. в форме вторичной иммунологической реактивности), а в форме новообразования белков, реагирующих по типу антител с веществами, на основе которых эти белки сформировались [45]¹.

¹ В настоящей главе мы касаемся теории первичной иммунологической реактивности лишь в той части, которая имеет отношение к развитию реакции образования антител. Между тем эта теория имеет самое широкое общепологическое значение, так как является по существу первой попыткой дать объяснение механизму процесса обособления возникающих в ходе эволюции новых видов живых существ, а также может служить интересной основой для разработки представлений о процессе развития биологической несовместимости [80].

Представления о первичной и вторичной иммунологической реактивности развивали также Ф. М. Барнет и Ф. Феннер [237]. Однако эти авторы рассматривали вопрос о первичной иммунологической реактивности только с точки зрения механизма образования антител и не делали выводов о возможном ее общебиологическом значении¹.

Первичная иммунологическая реактивность проявляется в форме строго специфической перестройки процессов биосинтеза белка, обусловленной контактом синтезирующей системы с любым индивидуальным по своим антигенным свойствам белком, т. е. в том виде, в каком протекает первый этап реакции образования циркулирующих в крови антител у высших животных и человека.

В ходе как исторического развития живой природы, так и индивидуального развития организмов осуществляется образование все новых и новых белков со все новыми и новыми антигенными свойствами. Естественно думать, что этот процесс должен проходить под контролем каких-то регулирующих влияний. Теория первичной иммунологической реактивности, возможно, дает ключ к раскрытию природы некоторых из этих влияний. В случае окончательного подтверждения она сможет также привести нас и к решению одного из сложнейших вопросов современной иммунологии — вопроса о происхождении и историческом развитии реакции образования антител.

Блестящими исследованиями И. И. Мечникова было, как известно, доказано, что той общебиологической основой, на которой выросла защитная фагоцитарная реакция, является способность клеток к внутриклеточному пищеварению. Какова же та общебиологическая основа, на которой выросла защитная реакция образования антител? Не являются ли этой основой те особенности в процессах синтеза белка, обеспечивающие исключительную специфичность этого синтеза, о которых говорится в теории первичной иммунологической реактивности?

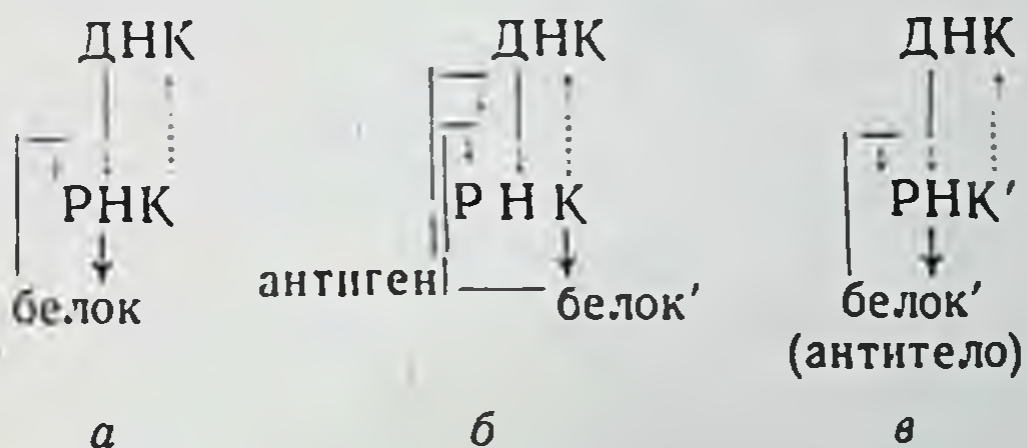
Сейчас уже можно утверждать с уверенностью, что агентами, контролирующими специфичность белка,

¹ В последующем Ф. М. Барнет (236) выдвинул «клонную теорию образования антител». Мы на ней не останавливаемся, так как считаем, что ее появление означает в сущности возврат к старым, многократно опровергнутым взглядам П. Эрлиха о предсуществующих боковых рецепторах клетки.

синтезируемого в клетке, являются дезоксирибонуклеиновая и рибонуклеиновая кислоты (ДНК и РНК) [181, 225, 322]¹. При этом подразумевается, что белок и нуклеиновая кислота — это вещества, которые несут эквивалентные, но комплементарные матрицы [207, 225]. Наряду с этим представление о взаимно-матричных отношениях между РНК и белком требует допущения того, что, по крайней мере, некоторые сегменты полипептидной цепи могут при соответствующих условиях определить характер формирования новообразующей РНК-матрицы [181].

Внедрение в клетку, синтезирующую белки сыворотки крови, чужеродного антигена может привести к тому, что детерминантные группы этого антигена окажут специфическое влияние на синтез РНК-матрицы. Затем измененная РНК приводит к образованию комплементарного белка, который в свою очередь определяет характер дальнейшего синтеза РНК (см. схему) как в данной клетке, так и в ее «потомках». Повторное попадание антигена в клетку ведет к накоплению комплементарных белков и выделению их в кровь.

Гипотетическая схема процессов, обеспечивающих специфичность синтезируемого белка в обычной клетке (а), в клетке, куда внедрился антиген (б), и в «потомке» этой клетки (в)



На основании изложенных представлений Ф. Барнет [235] предложил интересную концепцию «self marker»², носящую пока, как это признает и сам автор, чисто спекулятивный характер. Существо этой концепции заключается в следующем. Известно, указывает Ф. Барнет, что

¹ В последнее время было доказано наличие в цитоплазме низкомолекулярной растворимой РНК, которая играет важную роль в процессе синтеза белка в клетке, осуществляя перенос аминокислот к матрице [333] и «информационной» РНК, несущей информацию от ДНК к РНК рибосом.

² «self» — англ. — сам, свое, «marker» — отметка, признак.

одна и та же система клеток «убирает» собственные отжившие клетки без образования антител, а чужеродный органический материал — с образованием антител. Такое различие в реакции одних и тех же клеток обусловлено присутствием в них «распознавательных единиц» (recognition units), способных отличать «свое» (self) от «не своего» (not self). Чужеродный антиген — это «marker», состоящий из молекул чуждой для организма молекулярной конфигурации. Что касается «распознавательных единиц», то их природу Ф. Барнет представляет следующим образом. В любой клетке, предназначенной для очищения организма от чужеродных веществ или продуктов распада собственных изношенных клеток, имеется популяция белковых молекул, обладающих комплементарными конфигурациями по отношению к детерминантным группам «self marker». Допускается, что эти белки являются глобулинами, напоминающими γ -глобулины сыворотки, присутствующими, как известно [300], в клетках различных типов. Отношение этих белков, представляющих собой «распознавательные единицы», к «self marker» аналогично отношению антитела к антигену. Функция комплекса «распознавательная единица» — «self marker», возможно, заключается в том, чтобы держать потенциально антигенные детерминанты «self marker» под контролем, «маскировать» их до тех пор, пока в результате энзиматического разрушения их белковых носителей они не потеряют свои антигенные потенции¹.

По представлениям Ф. Барнета, эта система распознавания «своего» формируется в эмбриональном периоде, в доказательство чего Ф. Барнет приводит результаты экспериментов по созданию искусственной толерантности².

Известно, что в ходе эмбриогенеза происходит постоянная гибель и разрушение клеточных элементов. Возможно, как допускает Ф. Барнет, что определенные фрагменты протоплазмы этих элементов (т. е. «self marker»)

¹ В этом отношении представляют интерес данные А. К. Саакова [159], показавшего антигенную специфичность глобулинов раковой ткани, а также Л. А. Зильбера и В. А. Артамоновой [91], обнаруживших, что глобулины клеток папилломы Шоупа «маскируют» нуклеопротеидный антиген папилломы (вирус, по мнению автора).

² Исследования по получению искусственной толерантности описываются в главе II.

ker») специфически изменяют синтез РНК-матрицы клеток, обеспечивающих удаление продуктов клеточного распада, и приводят тем самым к образованию белков, комплементарных к «self marker». Эти белки влияют на синтез новой РНК (опять по принципу комплементарности), в результате чего новые белки синтезируются на основе комплексной матрицы РНК — «self marker», представляя собой, следовательно, «распознавательные единицы». Таким образом, по представлениям Ф. Барнета, образование «распознавательных единиц» (т. е. белков, входящих в состав протоплазмы клетки) и образование антител в сущности не отличаются друг от друга. «Разница лишь в природе вторичного процесса — выделения антител в кровь» (Ф. Барнет).

Нетрудно видеть, что по своей сути эти представления Ф. Барнета весьма близки к изложенным в начале главы положениям теории первичной иммунологической реактивности. Эти представления можно рассматривать как один из возможных путей детализации общих взглядов о природе первичной иммунологической реактивности, выдвигавшихся прежними авторами, на основе накопленных к настоящему времени фактических данных.

В то же время концепция «self marker» наталкивается на серьезные затруднения. Как это признает и сам автор, в организме имеется колоссальное количество потенциальных антигенов. Исходя из этого, трудно представить себе, что столь большое количество антигенов имеет своих «представителей» в каждой клетке, способной к выработке антител¹. Правда, автор допускает, что один или несколько таких антигенов могут затормозить процесс выработки антител ко всем остальным аутоантигенам. Однако как тогда представить себе это торможение с физико-химической и иммунологической точек зрения? На эти вопросы концепция Ф. Барнета ответа не дает.

Поэтому можно быть уверенным, что в ряде деталей его теория будет существенно изменена. Так, например, можно, как мы думаем, дать следующее гипотетическое объяснение тому факту, что организм, прекрасно вырабатывая циркулирующие в крови антитела против чуже-

¹ В этой связи уместно вновь вспомнить судьбу теории боковых рецепторов П. Эрлиха, не выдержавшей, как известно, этого же аргумента.

родных антигенов, не вырабатывает их против аутоантигенов. Под влиянием чужеродного антигена реагирующая клетка взрослого организма вырабатывает глобулин, молекулы которого по своей конфигурации столь резко отличаются от всех остальных молекул клетки, что не могут в ней оставаться, не повреждая ее, и поэтому выходят из клетки в кровь (возможно, в результате разрушения этой клетки) [154, 283].

Это представление имеет некоторые экспериментальные основания. Так, оказалось, что остановка развития и гибель зародышей летальных гибридов амфибий происходит от нарушения взаимоотношений между ядром и цитоплазмой, когда РНК, синтезированная в ненормальном «гибридном» ядре, не может быть использована цитоплазмой [225].

Если же ввести чужеродный антиген в организм, находящийся в эмбриональном периоде развития, когда определенные взаимоотношения молекул в клетке еще не установились, а только складываются (см., например, данные о развитии антигенных свойств тканей в ходе эмбриогенеза — главы 1—6), то измененные под влиянием антигена молекулы глобулина приводят к тому, что межмолекулярные отношения в клетке (и в ее потомках) оказываются вполне слаженными, но просто лишь несколько иными.

Эта гипотеза не только в состоянии объяснить механизм развития толерантности, но также дает ключ к пониманию некоторых других феноменов, необъяснимых на основе концепции Барнета. Так, она позволяет понять причины того факта, что искусственную толерантность удается, как правило, получить лишь в том случае, когда антигенные различия между донором антигена и реципиентом сравнительно невелики [321]. Ясно, что пределы взаимной приспособляемости молекул в клетке даже и в эмбриональном периоде развития ограничены.

Предлагаемая нами рабочая гипотеза хорошо объясняет также и причины отсутствия у эмбрионов способности вырабатывать циркулирующие в крови антитела. Можно представить себе, что чужеродный антиген при введении в организм эмбриона либо будет включен в соответствующие клетки и там приведет к образованию «антител», молекулярная конфигурация которых позволит им остаться в клетке и участвовать в формировании

свойств ее самой и ее потомков (при сравнительно небольшой чужеродности антигена), либо антиген окажется столь чужеродным, что, будучи включен в клетку, немедленно ею выбрасывается, так как он не в состоянии включиться в формообразовательные процессы, развертывающиеся у иммунизируемого эмбриона.

В пользу этого предположения могут, в частности, говорить и результаты опытов, проведенных в нашей лаборатории [62]. В один из крупных сосудов хорионаллантоиса куриного эмбриона 12 суток инкубации с помощью шприца вводили водно-солевой экстракт, взятый в разведении 1 : 5, из ткани хрусталика взрослой курицы в количестве 0,4 мл. Спустя различные сроки после инъекции (20 минут и 1, 2, 4, 6, 9 дней) эмбрионы извлекали из скорлупы и у них брали кровь из хорионаллантоидного сосуда с помощью пастеровской пипетки. Кроме того, кровь брали у вылупившихся цыплят (на 10-й, 11-й, 14-й, 16-й, 18-й, 20-й и 22-й дни после инъекции экстракта эмбрионам). Для контрольных опытов была использована кровь эмбрионов и цыплят соответствующего возраста, экстракт которым не вводился.

Обнаружение антигена в крови производилось с помощью реакции преципитации в капиллярах с агаром и реакции кольцепреципитации, в которых применялись сыворотки кроликов против ткани хрусталика взрослой курицы, имеющие титр 1 : 20 000. Результаты опытов представлены на рис. 27. Как видно из этого рисунка, через 20 минут после инъекции в крови эмбрионов отмечалась высокая концентрация хрусталикового антигена (1 : 3000 в реакции в агаре, 1 : 5000 в реакции кольцепреципитации). Через сутки после инъекции концентрация введенного антигена в крови эмбрионов резко упала (до 0 в реакции в агаре и до 1 : 50 в реакции кольцепреципитации). На следующие сутки количество антигена в крови эмбрионов, очевидно, вновь несколько повысилось (1 : 300 в реакции кольцепреципитации). К 6-му дню после инъекции антиген хрусталика в крови не определялся. Однако к 9-му дню после инъекции в крови эмбрионов хрусталиковый антиген вновь появился в довольно большом количестве (1 : 300) с тем, чтобы к 14-му дню опять полностью исчезнуть. Это исчезновение введенного антигена из крови оказалось тем не менее не окончательным, так как на 16-й и 18-й день после инъек-

ции некоторое количество антигена (1 : 10) снова обнаруживалось в крови. Во всех без исключения контрольных опытах кровь нормальных эмбрионов и цыплят положительных реакций с противохрусталиковой сывороткой не давала.

Таким образом, представленные данные показывают, что введенный в кровь эмбрионам антиген не исчезает, лишь постепенно разрушается или выводится из организ-

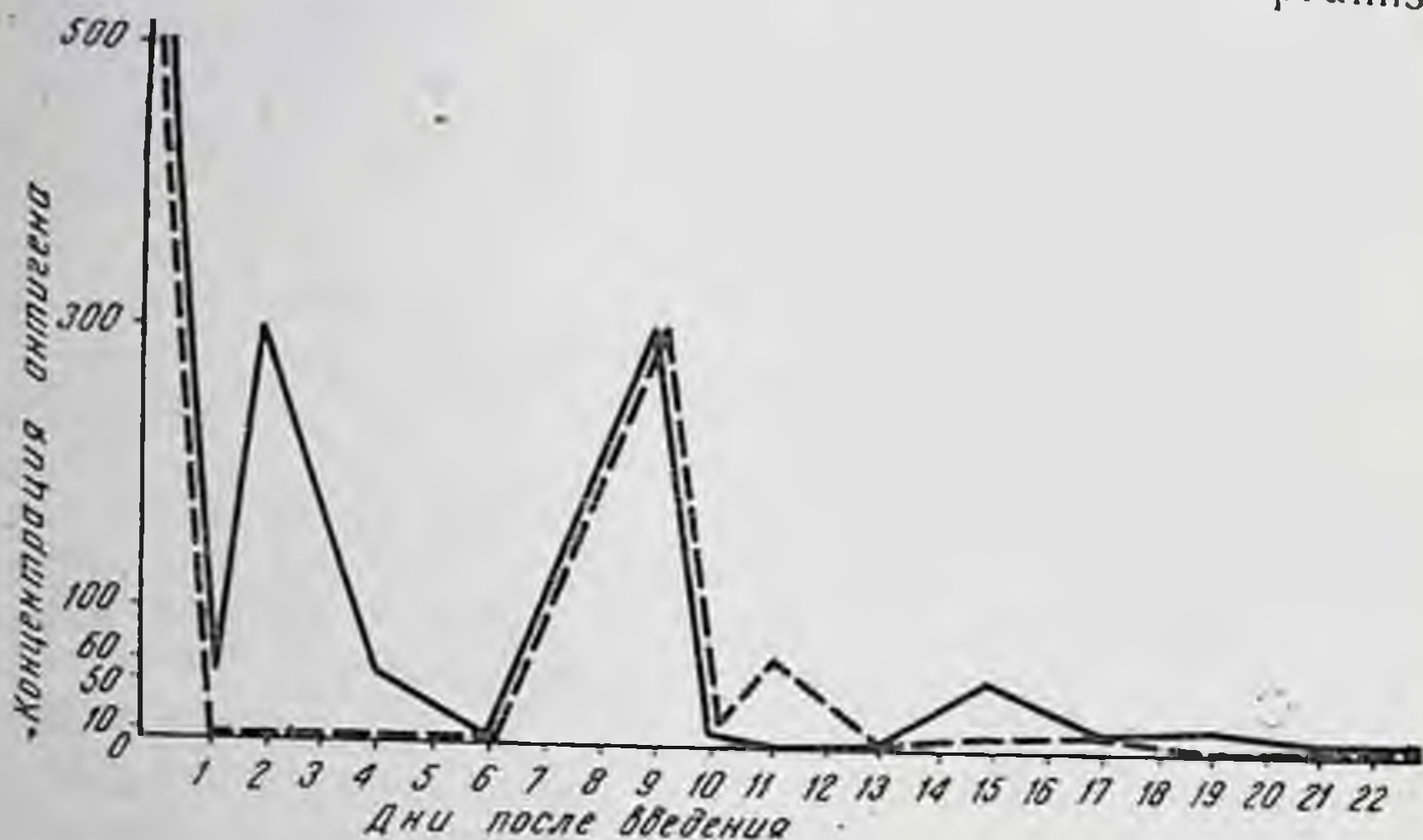


Рис. 27. Динамика содержания антигена хрусталика взрослой курицы, введенного в кровь куриных эмбрионов различных сроков развития [85].

ма при полном отсутствии активной реакции со стороны организма эмбриона, как этого следовало бы ожидать, исходя из представления об его иммунологической реактивности.

Введенный антиген несомненно поглощался клетками эмбриона. Однако в силу относительной чужеродности этого антигена он не мог быть полностью ассимилирован и какая-то часть его вновь выбрасывалась в кровь. После регенерации соответствующих клеточных элементов эмбриона антиген вновь поглощался. Затем часть поглощенного антигена вновь выбрасывалась в кровь и т. д. до тех пор, пока весь антиген не оказывался окончательно ассимилированным организмом.

Нетрудно видеть, что результаты этих опытов соответствуют высказанной выше гипотезе.

Как уже отмечалось, основным принципом всех представлений о механизме синтеза специфического белка в клетке является признание взаимной комплементарности новообразуемого белка и тех веществ (нуклеиновые кислоты, белки), которые определяют свойства этого белка. Однако сейчас уже вряд ли следует сомневаться в том, что специфичность реакции антиген — антитело определяется комплементарностью их молекулярных конфигураций (541). Поэтому, говоря о взаимодействии между молекулами, обладающими взаимнокомплементарными конфигурациями, мы в сущности говорим о реакции типа антиген — антитело.

При рассмотрении теории первичной иммунологической реактивности именно под этим углом зрения становится ясным, что эта теория приложима к самым разнообразным областям биологии, в которых приходится иметь дело со специфическим (в биологическом смысле слова) взаимодействием молекул. Если присоединиться к той точке зрения, что специфичность синтезируемого в клетке белка обеспечивается присутствием в этой клетке специфической матрицы той или иной природы, причем между матрицей и синтезируемым белком существуют комплементарные (т. е. типа антиген — антитело) отношения, то следует ожидать, что в клетке должны содержаться вещества, способные реагировать друг с другом по типу реакции антиген — антитело. И действительно, в последние годы удалось получить такие данные.

Как известно из ряда работ, на поверхности яйцеклеток и сперматозоидов находятся вещества (соответственно фертилизин и антифертилизин), которые реагируют друг с другом по типу реакции антиген — антитело. При анализе этого явления обнаружилось, что во внутренних слоях яйцеклетки находится вещество, аналогичное по своим иммунологическим свойствам антифертилизину сперматозоида и реагирующее с фертилизином поверхностного слоя яйцеклетки как антиген с антителом [499, 501]. Наряду с этим было показано, что во внутренних слоях сперматозоида содержится вещество, реагирующее с антифертилизином точно так же, как фертилизин поверхностного слоя яйцеклетки [395]. Таким образом, в клетке действительно содержатся вещества, способные реагировать друг с другом по типу антиген — антитело. В организме происходит, как известно, непрерывный

процесс изнашивания и гибели клеточных элементов. При этом вещества, составляющие клетку, прежде чем быть выведенными из организма, должны на какое-то время появляться в крови. При этом в силу своих иммунологических свойств эти вещества должны, очевидно, обладать способностью реагировать, подобно антителам, с антигенами соответствующих органов, т. е. проявлять себя как аутоантитела¹.

В настоящее время накопилась достаточно большая литература по аутоантителам [316]. Однако авторы этих работ имели дело почти исключительно с аутоантителами, появляющимися при различного рода заболеваниях [69, 125, 130, 250]. В связи с этим наибольшее распространение получила точка зрения, согласно которой аутоантитела — это результат иммунизации организма собственными белками с изменившимися антигенными свойствами [125, 250].

Однако это представление было поколеблено обнаружением того факта, что любое воздействие, приводящее к дегенерации и распаду клеток, как правило, вызывает появление в крови аутоантител. Так, удалось получить противпочечные аутоантитела путем ишемизации почки или путем перевязки мочеточника [цит. по 69]. Действие на почку органическими ядами (хромовокислый калий, нитрат урана), ведущими к разрушению почечной ткани, также обуславливало появление в крови антител, реагирующих с почечными антигенами [130, 286]. Разрушение почечной ткани или ткани головного мозга в результате их замораживания также влекло за собой появление в крови соответствующих аутоантител [69, 169]. Таким образом, различные факторы, которые не ведут, очевидно, к химическим изменениям тканевых белков, а только способствуют их выходу в кровь, приводят к появлению в крови соответствующих аутоантител.

Наряду с этим оказалось, что аутоантитела обнаруживаются и в тех случаях, когда в организме возникают очаги усиленной пролиферации клеток, например при регенерации [347]. Интересные в этом отношении данные были получены в работах Дж. Кидда и У. Фридеуолда

¹ В этой связи интересно отметить, что, как показывают некоторые работы [271, 526 и др.], иммунные антитела могут появляться в крови в результате разрушения лимфоцитов или плазматических клеток.

[354, 355], обнаруживших у здоровых кроликов антитела, реагирующие с экстрактами их собственных органов (печени, почек, селезенки, мозга, семенников). Опыты авторов по изучению физико-химических свойств, а также опыты по специфической адсорбции показали, что они имели дело с «настоящими нормальными тканевыми антителами».

Эти данные трудно связать с представлением, что образование аутоантител обусловлено только появлением в организме каких-то особых, необычных для него и, следовательно, в какой-то степени чужеродных в антигенном отношении белков. Вместе с тем эти данные хорошо согласуются с представлением о том, что по крайней мере некоторые аутоантитела — это вышедшие в кровь определенные нормальные компоненты соответствующих клеток, способные в силу особенностей процесса синтеза этих компонентов реагировать с другими компонентами этих клеток как антитела.

В пользу этого представления говорят также имеющиеся данные о том, что аутоантитела появляются исключительно быстро после воздействия на соответствующий орган. Так, В. Линдеман [130] обнаруживал антитела против почки кролика уже через 28 часов после подкожного введения хромовокислого калия. А. Д. Сперанский [169] обнаруживал аутоантитела в крови собак через 2—5 часов после местного замораживания их головного мозга. Литтен и Шиллинг [цит. по 69] обнаруживали в крови кроликов антитела через 48 часов после перевязки печеночной артерии или вены.

Известно, что процесс образования и выделения в кровь иммунных антител весьма сложен и должен требовать определенного времени. И действительно, каждый, кто работал над получением иммунных сывороток, хорошо знает, что иммунные антитела в крови иммунизированных животных появляются по меньшей мере через несколько суток после инъекции антигена.

Очень трудно (если не невозможно) представить себе, что за несколько часов, например, после перевязки почечной артерии из клеток почек выделяется специфически измененный антиген. Этот антиген попадает в определенные клеточные элементы организма и приводит к соответствующей перестройке процессов биосинтеза белка в них, затем эти клеточные элементы размно-

жаются и, наконец, тем или иным путем выделяют в кровь продукты измененного процесса биосинтеза белка — антитела [61].

Существующие экспериментальные данные также не позволяют думать о возможности появления в крови антител уже через несколько часов после иммунизации. Так, по данным А. Кунса, Е. Ледюка и Дж. Коннолли [258], антитела обнаруживаются в плазматических клетках спустя 2—4 дня после инъекции антигена и лишь после этого они появляются в крови. Согласно результатам тщательно проведенных экспериментов Т. Харриса и В. Эриха [318], антитела не обнаруживаются в крови ранее 3—4-го дня после иммунизации.

Из сказанного видно, что для решения вопроса о механизме образования и природе аутоантител специальные исследования по определению времени появления аутоантител после воздействия на соответствующую ткань, приводящего к усилению процессов клеточного распада, должны явиться первым необходимым шагом.

Нами совместно с А. И. Мурашовой [61] проведены в этом направлении специальные эксперименты. В их основу было положено высказанное выше предположение о том, что в ряде случаев аутоантитела могут оказаться определенными нормальными компонентами клеток, которые попадают в кровь при распаде этих клеток. В опытах была использована методика выключения питания одной из почек кролика путем перевязки питающей ее почечной артерии и мочеточника (с сохранением циркуляции в венах и лимфатических сосудах).

Всех кроликов до операции проверяли на наличие естественных противопсечных аутоантител. В опытах были использованы только те животные, сыворотки которых не содержали естественных противопсечных аутоантител, или, в крайнем случае, титр этих антител не превышал 1:20. В различные сроки после операции у животных брали кровь для получения сывороток и последующего определения титра аутоантител с помощью реакции связывания комплемента (ставилась микрометодом). В качестве антигена в реакции связывания комплемента применялись водно-солевые экстракты из тканей почек и печени неоперированных кроликов. Результаты этих опытов отражены на рис. 28—31. На рис. 28 представлены результаты опытов по изучению динамики

накопления противопочечных аутоантител у одного из кроликов в первые 10 дней после операции. Как видно из этого рисунка, сыворотка оперированного кролика, начи-

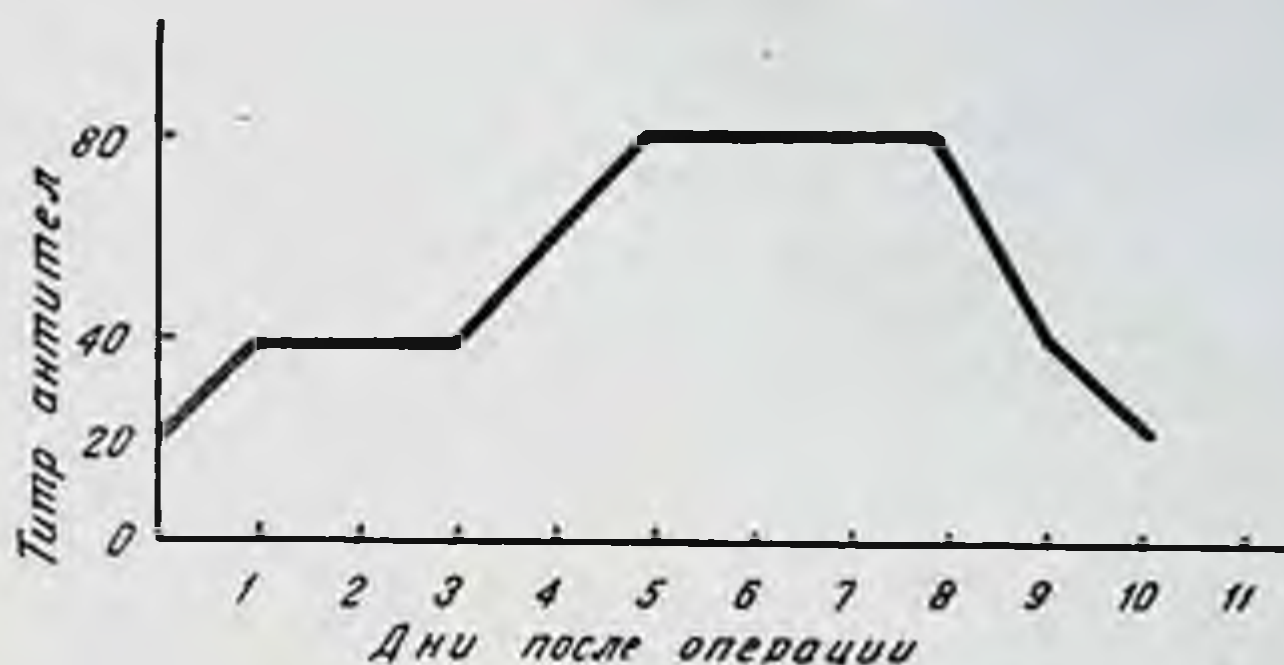


Рис. 28. Содержание противопочечных антител в сыворотке кролика после левосторонней перевязки почечной артерии и мочеточника [84].

ная с первых суток после операции, специфически реагировала с почечным антигеном. Уже спустя 24 часа после операции противопочечные аутоантитела достигали титра 1:40. До 3-х суток этот титр оставался неизменным.

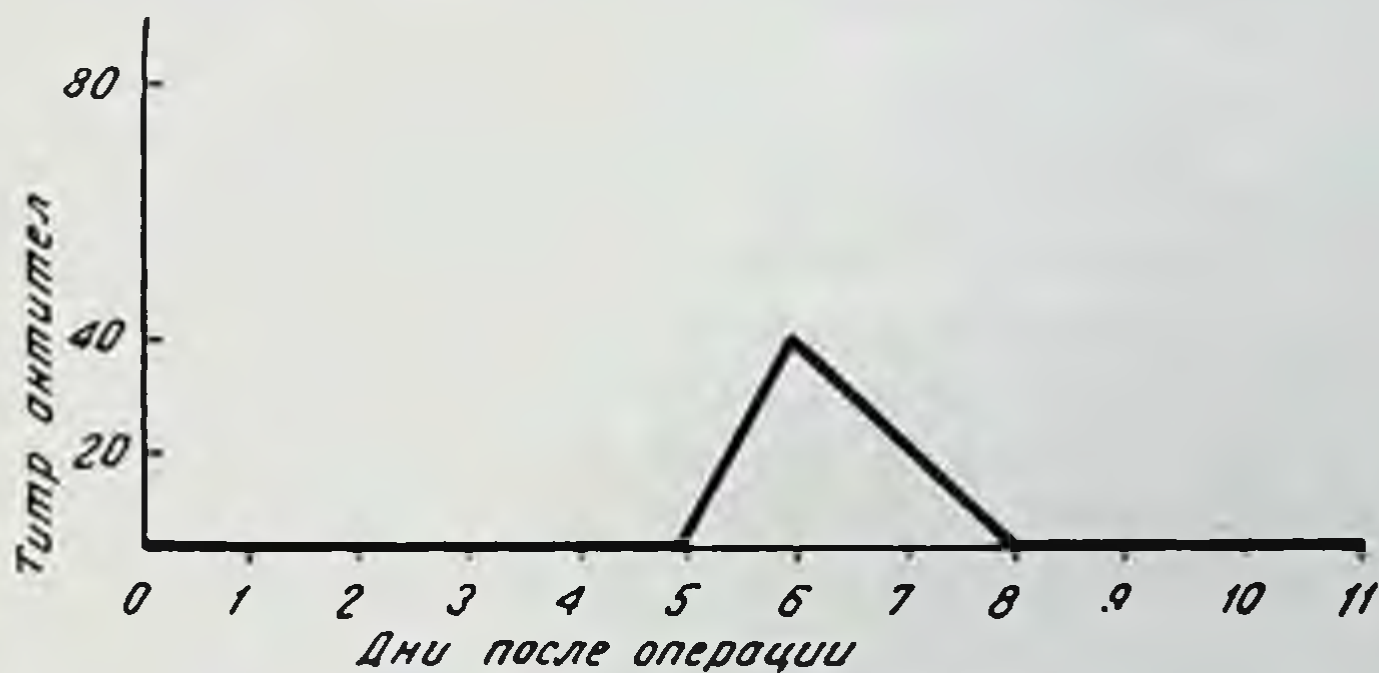


Рис. 29. Содержание противопеченочных антител в сыворотке кролика после левосторонней перевязки почечной артерии и мочеточника [84].

а к 5-му дню он повышался до 1:80 и держался на этом уровне до 8-х суток. После этого титр антител начал падать и к 10-м суткам достиг 1:20. Эта же сыворотка, проверенная на содержание противопеченочных аутоантител (рис. 29), дала совершенно другую картину. Как

видно из рис. 29, противопеченочные аутоантитела в первые 5 суток после операции определить не удавалось. На 6-е сутки сыворотка оперированного кролика неожиданно дала реакцию с антигеном из ткани печени в титре 1 : 40 и на 7-е сутки — в титре 1 : 20. Начиная с 8-х суток противопеченочные аутоантитела снова не обнаруживались. Таким образом, результаты опытов показали, что уже через 24 часа после перевязки кроликам почечной артерии и мочеточника в сыворотках их крови появляются противопочечные аутоантитела.

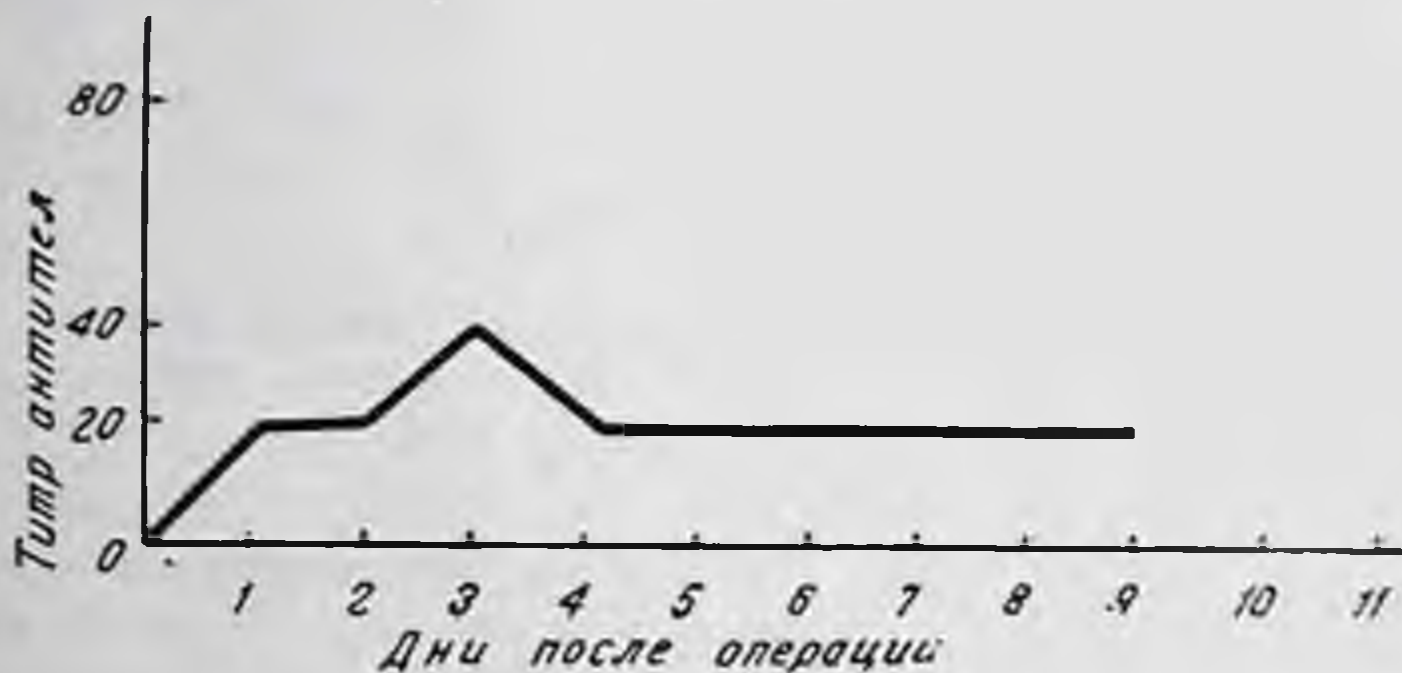


Рис. 30. Содержание противопочечных антител в сыворотке кролика, подвергнутого контрольной операции [84].

Можно было, однако, предположить, что эти аутоантитела образуются не за счет ишемии почки и связанного с ней разрушения клеток почечной ткани, а как результат операционной травмы. Для выяснения этого вопроса были поставлены контрольные опыты, в которых почечная артерия и мочеточник были лишь выделены из серозных оболочек и не перевязаны («ложная» операция). Результаты этого опыта представлены на рис. 30. Как видно из этого рисунка, сыворотка животного, подвергнутого «ложной» операции, реагировала с антигеном из ткани почки на первые сутки после операции в титре 1 : 20. В дальнейшем же титр реакции практически не менялся, если не считать его кратковременного небольшого подъема (до 1 : 40) на 3-й день после операции.

Подобную же картину, с той лишь разницей, что здесь имели место еще более низкие титры аутоантител, давали сыворотки этих же животных в реакции с антигеном из ткани печени.

Как видно из рис. 31, противопеченочные аутоантитела определялись в сыворотке кролика только на 2-е и 7-е сутки, причем в очень низких титрах (1:20). Следовательно, результаты контрольных опытов показали, что сама по себе операционная травма не вызывает образования специфических противопеченочных аутоантител.

Итак, результаты проведенных опытов показали, что уже через 24 часа после ишемизации почки и, следова-



Рис. 31. Содержание противопеченочных антител в сыворотке кролика, подвергнутого контрольной операции [84].

тельно, после начала развития дегенеративных процессов в почечной ткани в сыворотке кроликов появляются специфические антитела, реагирующие с антигенами почечной ткани.

Вряд ли можно представить себе, что за эти 24 часа антигены почечной ткани смогли измениться таким образом, чтобы приобрести иммуногенность. Так же трудно представить себе, что за эти же 24 часа в клетках, образующих иммунные антитела, смогли произойти те сложные изменения в процессах биосинтеза белка, которые привели к появлению в крови относительно большого количества специфических антител.

Наряду с этим результаты описанных опытов могут быть легко объяснены, если встать на ту точку зрения, что полученные нами противопеченочные аутоантитела — это вышедшие в кровь определенные компоненты разрушившихся почечных клеток, способные в силу комбинентарности своих свойств реагировать по типу антител с другими компонентами аналогичных клеток.

Однако естественно было также предположить, что дегенеративные процессы, развивающиеся в почке оперированного животного, с течением времени могут привести к изменению антигенной специфичности почечной ткани. Появление в организме новых «патологических» антигенов должно обусловить аутоиммунизацию кролика. Это, естественно, в свою очередь приведет к новому подъему титра противопочечных аутоантител в сыворотке крови оперированного кролика.

Для решения этого вопроса были поставлены опыты, в которых оперированные кролики находились под наблюдением в течение длительного времени после операции (до 32-го дня).

Как показали результаты этих опытов, начиная с 6-го дня после операции, титр противопочечных аутоантител вновь нарастал и достигал максимума к 14-му дню после операции, после чего постепенно снижался. Иначе говоря, сроки появления и подъема титра противопочечных антител в описанном опыте совпали с обычными сроками появления и изменений титра иммунных антител. Как правило, последние обнаруживаются в сыворотке крови на 6—8-й день после иммунизации животного, титр их увеличивается к 14—21-му дню, а затем постепенно падает, оставаясь в течение какого-то срока на более или менее низком уровне.

Следовательно, есть основания рассматривать противопочечные аутоантитела, появляющиеся в сыворотке с 6-го дня после операции, как антитела иммунные, возникшие в результате аутоиммунизации кролика собственным, измененным в процессе дегенерации ткани почки белком.

Итак, результаты описанных опытов показали, что аутоантитела могут образовываться в результате аутоиммунизации организма белками патологически измененных тканей. Эти антитела появляются в крови животного лишь спустя несколько дней после воздействия патологического агента. Вместе с тем в ходе этих опытов было установлено, что аутоантитела могут также появляться очень быстро (спустя несколько часов) после начала патологического процесса в соответствующих тканях. Столь быстрое появление аутоантител не может быть объяснено на основе представлений об аутоиммунизации как единственной причины образования аутоан-

гител. В то же время эти данные полностью согласуются с предположением о том, что в ряде случаев аутоантигена — это не что иное, как вышедшие в кровь определенные компоненты клеток, разрушающихся в результате дегенерации соответствующей ткани.

Нетрудно видеть, что эти данные могут послужить одним из доводов в пользу развивавшихся выше представлений о первичной иммунологической реактивности.

На основании этих данных можно сделать также предположительное заключение о том, что образование белков, способных реагировать как антитело с веществом, на основе которого эти белки образовались, не является «привилегией» только лимфоидных или плазматических клеток. Можно думать, что отличием последних является лишь их способность ко вторичной иммунологической реактивности, т. е. к реакции на повторное воздействие чужеродного антигена и к выделению соответствующих антител в кровь. Надо отметить, что такой же точки зрения придерживается и Ф. Хауровитц [322, 323], который считает, что антитела могут в сущности образовываться во всех тех клетках, где осуществляется синтез белка.

В недавно вышедшем руководстве по иммунологии Дж. Кашинга и Д. Кемпбелла [264] после разбора современных данных о месте образования антител указывается, что «...другие клетки могут также играть некоторую роль в образовании классических антител и, возможно, главную роль в образовании определенных необычных их типов... Несомненно, что этот вопрос должен иметь и общее значение — образование специфической структуры всех белковых молекул».

Наконец, определенные данные в пользу того, что антитела могут образовываться не только лимфоидными или плазматическими клетками, получены при изучении механизма противовирусного иммунитета. Так, было показано [237], что антивиральные антитела могут вырабатываться на месте инъекций вируса. Характерно, что эти антитела остаются в клетке, где нейтрализуют и маскируют вирус.

Таким образом, приведенные данные об экспериментальном получении аутоантител также подтверждают развиваемые в настоящей главе представления о первичной иммунологической реактивности и позволяют думать.

что первичная иммунологическая реактивность присуща по крайней мере многим клеточным элементам организма.

Если считать, что характерные для первичной иммунологической реактивности комплементарные отношения присущи различным веществам, участвующим в процессе синтеза белка в клетке (нуклеиновые кислоты, белки и т. д.), то можно ожидать обнаружения веществ, способных реагировать по типу антител не только в виде γ - (или α -, β -) глобулинов. Определенные данные, говорящие в пользу этого предположения, были получены при изучении нормальных антител у животных, стоящих на низших уровнях организации. Как оказалось (см. главу 8), нормальные антитела, обнаруженные у беспозвоночных животных, по своей природе резко отличаются от γ -глобулинов.

Наряду с этим удалось доказать, что в определенных случаях антитела даже у млекопитающих животных отличаются значительной гетерогенностью своей природы (в сыворотках, полученных на ранних стадиях после иммунизации, аллергические реакции, сессильные антитела против туберкулина и т. д.) [264].

Особый интерес в связи с представлением о первичной иммунологической реактивности как явлении, отражающем особенности процесса синтеза белка в клетке, должны были бы иметь данные, показывающие, что роль внутриклеточных антител могут играть или нуклеиновые кислоты, или соединения, в которые они входят. Первые данные в этом отношении уже удалось получить. В исследованиях чехословацких авторов [474, 478] было установлено, что прекурсоры антител, выявляемые в ранние сроки после окончания иммунизации в ткани селезенки, имеют нуклеопротеидную природу¹.

В последнее время данные, говорящие о том, что в качестве прекурсоров антител могут служить комплексы антиген, — рибонуклеопротеид, представлены также в работе М. Фельдмана, Д. Элсопа и А. Глоберсона [289].

Таким образом, в пользу рассматриваемой в настоящей главе теории первичной иммунологической реактивности говорят также некоторые экспериментальные дан-

¹ Под этим углом зрения было бы интересно рассмотреть вопрос о природе антител против ДНК при системной красной волчанке.

ные о том, что при разрушении клеток различных органов выходящее в кровь содержимое этих клеток может проявлять себя как аутоантитела. В пользу этой же теории говорит также и то обстоятельство, что такие аутоантитела образуются, очевидно, в любых клетках организма и что они могут иметь различную природу. В таком случае, исходя из всего изложенного в настоящей главе, можно думать, что первичная иммунологическая реактивность является общим свойством всех животных независимо от того, на каком уровне эволюционного или индивидуального развития они находятся.

Что касается вторичной иммунологической реактивности, то она, очевидно, возникла на определенных этапах развития мира животных как специфическая защитная реакция, обособившаяся из общебиологического явления — первичной иммунологической реактивности. Здесь ясно видна параллель с развитием другой важнейшей защитной иммунологической реакции — реакции фагоцитоза. Как это доказано еще И. И. Мечниковым, реакция фагоцитоза как защитная иммунологическая реакция возникла на определенных этапах развития живой природы на основе общебиологического феномена — внутриклеточного пищеварения.

В конце первой части книги был поставлен вопрос, могут ли у зародышей в связи с непрерывным изменением антигенных свойств их тканей возникать иммунологические реакции, которые способны оказывать регулирующее ход морфогенеза влияние. Господствующим до настоящего времени является представление о «полной иммунологической ареактивности» зародышей животных. Тот факт, что общим для всех животных, находящихся на всех уровнях развития, признаком является наличие первичной иммунологической реактивности, позволяет, по-видимому, ответить на этот вопрос положительно. Из самого существа теории первичной иммунологической реактивности вытекает, что первичная иммунологическая реактивность является фактором, регулирующим биологическую специфичность процессов биосинтеза белка.

Исходя из всех изложенных данных о механизме синтеза антител в клетке, можно представить себе, что вновь возникший в клетках зародыша антиген попадает в другие его клетки, еще не содержащие этого антигена. Последний, взаимодействуя с РНП-матрицей, обуслов-

ливают синтез белка, комплементарного по отношению к модифицированной под влиянием антигена матрице. Специфически измененный таким образом белок воздействует на синтез новой РНП-матрицы и т. д. Иначе говоря, ситуация здесь совершенно такая же, как это было изображено выше на схеме (стр. 137), приведенной в ходе анализа представления о первичной иммунологической реактивности.

Так как воздействие на биологическую специфичность процессов биосинтеза белка у зародыша является одновременно и воздействием на развертывающиеся у этого зародыша процессы морфогенеза, то на основании изложенного можно допустить, что первичная иммунологическая реактивность является важным фактором регуляции формообразовательных процессов.

Сказанное вполне оправдывает, как мы считаем, проведение специальных исследований, направленных на изучение роли иммунологических отношений в процессах эмбрионального развития. Первые результаты таких исследований будут изложены ниже.

Однако прежде чем описывать результаты проведенных исследований, необходимо рассмотреть накопленные к настоящему времени данные о проявлении первичной и вторичной иммунологической реактивности у животных, стоящих на различных уровнях как фило-, так и онтогенеза.

Глава 8

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У ЖИВОТНЫХ, СТОЯЩИХ НА РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ ОРГАНИЗАЦИИ

Уже давно отмечалось, что процесс постепенного приспособления к различного рода необычным для организма факторам можно наблюдать у самых разнообразных животных. По этому поводу как нельзя более уместно процитировать не потерявшие своего значения и до сих пор слова И. И. Мечникова [144]: «Явления иммунитета в изобилии встречаются уже у низших существ и в сущности представляют интимные внутриклеточные процессы. Этот добытый сравнительным методом вывод может быть положен в основу объяснения гораздо более сложных явлений иммунитета у высших животных и человека».

Состояние приобретенного иммунитета у моллюсков (*Helix pomatia*) путем иммунизации их бактериями пытался воспроизвести Д. П. Кладиенко [102]. К повышению защитных свойств у улитки такая иммунизация не приводила. Эти результаты противоречат, однако, ранее полученным данным А. А. Богомольца [26], которому удалось успешно иммунизировать мидию (*Mytilus galloprovincialis*) введением культур *V. coli*, *V. typhi*.

В ряде работ подтверждается возможность создания состояния иммунитета у представителей типа членистоногих. Еще в 1911 г. Ф. д'Эрелю [327] удалось успешно иммунизировать саранчу ослабленной культурой микробов. Об удачных опытах по иммунизации гусениц насекомых сообщили также Н. Ишимори [343], В. Зернова

[86], Ж. Ермолаева и С. Метальников [78], а также С. Метальников и Ж. Ермолаева [137].

Иммунитет к инфекции у членистоногих удавалось создавать не только путем введения соответствующих культур, но также и в результате инъекций неспецифических микроорганизмов [344] и даже физиологического раствора или дистиллированной воды [85]. Однако во всех без исключения случаях специфический иммунитет длился значительно дольше неспецифического [86]. Особенностью приобретенного иммунитета у членистоногих является то, что он очень быстро (в течение 1—2 суток) возникает после инъекции антигена [84, 85].

О воспроизведении состояния приобретенного иммунитета у рыб сообщил в свое время еще И. И. Мечников [144], иммунизовавший золотых рыбок и карасей эритроцитами гуся.

Возможность искусственного получения состояния иммунитета у амфибий была доказана, в частности, в работе Георгиевского [144], который успешно иммунизировал лягушек против синегнойной палочки. Р. И. Белкину [17], а также Р. И. Белкину и К. А. Фриде [19] удалось воспроизвести иммунитет у аксолотлей и амблестом против *V. septicemiae galapum*.

Что касается получения иммунитета у рептилий, то здесь можно сослаться на известные опыты И. И. Мечникова [144] по иммунизации крокодилов.

Приведенные литературные данные показывают, таким образом, что состояние иммунитета удается искусственно воспроизвести у самых разнообразных низших животных, от простейших до рептилий. Этот иммунитет отличается определенной специфичностью. Особенностью иммунитета у беспозвоночных являются чрезвычайно короткие сроки его возникновения.

Каковы же механизмы этого иммунитета?

Ряд данных [68, 182] указывает на то, что одним из факторов (и, по-видимому, главным), который обеспечивает развитие состояния иммунитета у беспозвоночных и низших позвоночных животных, является усиление фагоцитарной активности клеточных элементов организма. Однако из большого числа данных, полученных в исследованиях на теплокровных животных, известно, что реакция фагоцитоза приобретает специфичность главным образом за счет специфических гуморальных факторов.

Между тем приобретенный иммунитет у беспозвоночных и низших позвоночных животных отличается определенной специфичностью. Поэтому следует думать, что в развитии состояния приобретенного иммунитета у беспозвоночных и низших позвоночных животных должны играть определенную роль, по крайней мере, какие-то аналоги иммунных антител позвоночных животных. В пользу участия специфических гуморальных факторов в создании иммунитета у беспозвоночных животных говорят также результаты исследований В. Зерновой [82], показавшей возможность создания длящегося несколько дней иммунитета у гусениц *Galleria melonella* путем инъекции им крови, взятой у предварительно вакцинированных гусениц.

Попытка получить образование иммунных антител (антибактериальных агглютининов и преципитинов) у простейших (*Paramecia caudatum*) и губок (*Spongilla lacustris*) была сделана, по-видимому, только в работе Ф. Л. Бух [28]. Эта попытка окончилась неудачей. Иммунизация кишечнополостных (актинии) также не привела к выработке у них иммунных антител [29].

Приведенные данные, однако, вряд ли можно считать достаточными для окончательного вывода об отсутствии у простейших, губок и кишечнополостных животных способности к выработке, по крайней мере, каких-либо аналогов иммунных антител. Этот вопрос нуждается, как мы думаем, в проведении дополнительных исследований.

В то же время участие гуморальных факторов в развитии специфического иммунитета у червей было показано в ряде исследований. Так, Ж. Кантакузен [243] обнаружил у *Sipunculus nudus* особые образования — «урны». При изучении роли этих образований в развитии состояния приобретенного иммунитета оказалось, что после иммунизации животного у него появляется огромное количество «урн». У иммунизированных животных секреторная способность этих «урн» резко увеличена. В результате «урны» выделяют слизистое вещество, обволакивающее соответствующих микробов или эритроциты. Внутри этого вещества происходит как фагоцитоз чужеродных клеток (более интенсивный, чем у контрольных неиммунизированных животных) проникшими туда амебоцитами, так и энергичное преобразование их в гра-

нулы (у неиммунизированных животных этого почти не наблюдалось). При изучении действия крови животных на микробов *in vitro* было обнаружено, что в крови контрольных животных они размножались, а в крови вакцинированных животных размножения микробов не было. Опыты показали также, что как жидкая часть крови, так и экстракт из «урн» иммунизированных животных агглютинировали микробов и затем вызывали их распад на гранулы. У контрольных животных агглютинация микробов была значительно слабее, а их разрушения не было совсем. Дальнейшие исследования Ж. Кантакузена [244, 245] позволили установить, что агглютинины и другие «антитела» появляются в крови *Sipunculus nudus* в результате распада «урн». Аналогичного рода опыты были проделаны Ж. Кантакузеном [246] на *Phascolosoma vulgare*.

Таким образом, результаты приведенных исследований показали, что в тканевых жидкостях червей находятся какие-то вещества, которые действуют на чужеродные антигены точно так же, как антитела позвоночных. Однако Ф. Л. Бух [28] и Б. Г. Аветикян [7] не смогли доказать наличия у червей ни антител, ни каких-либо их аналогов.

Ряд исследований был посвящен изучению возможности образования антител у представителей типа моллюсков. Удалось получить агглютинины и преципитины у *Helix pomatia* Ж. Кантакузену [240]. Автор, однако, отметил, что для получения «антител» у моллюсков требуется значительно более длительная иммунизация, чем у теплокровных животных.

Появление у гемолимфы *Mytilus galloprovincialis* бактерицидных свойств по отношению к культурам *B. coli* и *B. typhi* было констатировано А. А. Богомсльцем [26]. Эти бактерицидные свойства гемолимфа приобретала после интенсивного фаголиза.

Механизм иммунитета у *Helix pomatia* изучался также Д. П. Кладиенко [101]. Гемолимфа улитки обладала слабыми агглютинирующими и лизирующими свойствами. Хорошо выражена была способность гемолимфы парализовать движение микроорганизмов и задерживать их размножение. Однако в исследованиях Дунгерна [274], Ф. Л. Бух [28] и Б. Г. Аветикяна [7] добиться образования антител у моллюсков не удалось.

Вопрос об образовании антител беспозвоночными животными, в частности моллюсками, изучался также в нашей лаборатории [55]¹. В первой серии экспериментов для иммунизации были взяты представители трех типов беспозвоночных животных: хордовые (асцидии: *Styela rustica*, *Molgula retortiformis*, *Hyalocenthia pyriformis*, *Boltenia echinata*), иглокожие (*Asterias rubens*) и моллюски (*Mya arenaria*). Антигены для иммунизации представляли собой приготовленные на морской воде экстракты из тканей представителей всех перечисленных видов животных. Антиген вводился в дозе 0,3—0,5 мл на одно животное.

Экспериментальные животные содержались в естественных или близких к естественным условиях: моллюски — в почве литорали, асцидии — в садке, помещенном в море, морские звезды — в аквариуме с часто сменяемой морской водой.

Для определения антител в тканевых жидкостях иммунизированных животных была использована реакция кольцепреципитации. Важно отметить, что получавшиеся тканевые жидкости всегда содержали клетки. Жидкости эти разводились 0,85 и 0,6% растворами NaCl и центрифугировались.

Как показали все без исключения опыты, в тканевых жидкостях асцидий и морских звезд, иммунизированных белками моллюсков, т. е. животных, находящихся на более низком по сравнению с реципиентами антигена уровне организации, соответствующие антитела не появляются. Наряду с этим у 48 из 63 моллюсков, иммунизированных белками более высоко организованных по сравнению с моллюсками асцидий, в тканевых жидкостях были обнаружены соответствующие антитела. Таким образом, результаты этих предварительных опытов показали, что антитела у беспозвоночных животных, по видимому, образуются только в том случае, если они иммунизируются антигенами тканей животных, стоящих на более высоком уровне организации².

¹ Исследования производились на Беломорской биологической станции МГУ (дир. Н. А. Перцов).

² Эти данные интересно сопоставить с тем фактом, что нормальные антитела у беспозвоночных животных реагируют, наоборот, только с антигенами тканей животных, находящихся на более низких уровнях организации (см. ниже).

В связи с этим при постановке дальнейших опытов мы производили иммунизацию только экстрактами из тканей асцидий. Для приготовления антигена были использованы ткани трех видов асцидий: *Styela rustica*, *Molgula retortiformis*, *Boltenia echinata* (по 10—20 животных каждого вида). Иммунизировались моллюски вида *Mya arenaria*. Каждому животному инъецировали по 3 мл экстракта из тканей асцидий. Подопытные животные были разделены на 4 группы — по 40 животных в каждой.

Животные первой группы иммунизировались однократно. Животным второй группы были сделаны три ежедневные инъекции и животным третьей группы — пять ежедневных инъекций. Половину животных каждой из указанных трех групп забивали и исследовали через сутки после последней инъекции экстракта, а вторую половину — через 7 суток.

Животные четвертой группы иммунизировались *per os*: содержались в аквариуме с морской водой, в которую ежедневно добавлялась каша из размельченных тканей асцидий (100 мг тканей на 5 л морской воды). Кислородное обогащение среды достигалось периодическим продуванием воздуха через воду в аквариуме. Двадцать таких животных исследовались сразу же после непрерывной четырехдневной иммунизации *per os*, а остальные 20 — через сутки после дополнительной иммунизации их путем инъекции антигена.

Исследование тканевых жидкостей моллюсков на предмет обнаружения в них антител производилось с помощью реакции кольцепреципитации. Антигеном в реакции служили экстракты из тканей асцидий. Сводные данные по результатам определения наличия антител в тканевых жидкостях моллюсков представлены в табл. 50.

Из этих данных следует, что реакция была положительной далеко не во всех случаях. Так, не удалось определить преципитины ни в одном случае из тех, когда исследование тканевых жидкостей производилось через сутки после окончания иммунизации. Иммунизация *per os* также ни в одном случае не привела к образованию антител. Наряду с этим исследование тканевых жидкостей животных через 7 суток после последней инъекции неизменно приводило к обнаружению антител. Интересно отметить, что антитела вырабатывались как у животных, получивших одну инъекцию антигена, так и у животных,

Реакции колюцепреципитации между тканевыми жидкостями *Mya arenaria*, иммунизированных экстрактами из тканей асцидий *Styela rustica*, *Molgula retortiformis* и *Boltenia echinata*, и тканевыми антигенами тех же асцидий [55]

№ серии опытов	Способ иммунизации моллюсков	Реакция с тканевыми экстрактами асцидий через	
		1 сутки после последней инъекции	7 суток после последней инъекции
I	Однократная инъекция антигена	—	+
II	3 ежедневные инъекции антигена	—	+
III	5 ежедневных инъекций антигена	—	+
IV	Per os в течение 4 суток	—	—
V	Per os + одна инъекция антигена	—	+

Примечание. — реакция отрицательная; + реакция положительная.

получивших 3 и 5 инъекций. Возможно, что ключ к его объяснению дают результаты экспериментов О. Е. Вязова и Ж. Л. Петросян (см. главу 7). Как было показано, введенный куриному эмбриону антиген не постепенно исчезает из его крови, а повторно поглощается его тканями и вновь выводится в кровь. Результаты наших предварительных экспериментов по изучению динамики концентрации чужеродного антигена в тканевых жидкостях моллюсков показали, что у этих животных имеет место такая же картина. Поэтому можно думать, что, образно выражаясь, как куриный эмбрион, так и моллюск сами себе повторно инъецируют антиген в ткани из тканевых жидкостей или крови. В таком случае ясно, что, хотя мы и делали моллюскам только одну инъекцию антигена, животные «исправляли нашу ошибку» и «разбивали» эту одну инъекцию на несколько.

Во всяком случае, каково бы ни было объяснение этому явлению, результаты описанных опытов показывают, что моллюскам присуща вторичная иммунологическая реактивность, проявляющаяся в выработке иммунных антител. Однако вторичная иммунологическая реактивность проявляется у них в своеобразном виде. Так, тот факт, что наилучшие результаты были получе-

ны нами в том случае, когда содержащее множество клеток тканевые жидкости разводились 0,85% раствором NaCl, т. е. гипертоническим для изучавшихся животных раствором, говорит, очевидно, о внутриклеточном расположении антител. Следует подчеркнуть, что особенностью вторичной иммунологической реактивности у моллюсков является также то, что антитела образуются у них лишь при иммунизации антигенами тканей животных, стоящих на более высоком уровне организации.

Изучая механизм иммунитета у представителей типа членистоногих (морские ракообразные — *Euragurus prideauxii*, *Euragurus bernardus*, *Hammarus vulgaris*, *Maia squinado*), Ж. Кантакузен [242] иммунизировал этих животных эритроцитами и сыворотками человека и барана. В результате в гемолимфе иммунизированных животных появлялись специфические агглютинины и преципитины.

Процесс создания активного иммунитета у *Galleria melonella* был подвергнут изучению в работе С. Метальникова и Х. Гашена [136], а также С. Метальниксва [134]. Как оказалось, иммунизация культурами холерных вибрионов и бацилл дизентерии приводила к быстрому (через 3—24 часа) развитию у животных состояния иммунитета. При этом наблюдался интенсивный распад фагоцитов, приводивший к освобождению веществ, действующих подобно антителам. В. Зернова [83] показала появление иммунных бактериолизинов у *Dixirrus togosus*. Они появлялись уже через 4—5 дней после иммунизации. Ж. Кантакузен [247], заражая краба *Sacculina* патогенными для него микробами, наблюдал образование у него специфических агглютининов, которые появлялись через 15 дней после заражения животных. Все перечисленные авторы отмечали наличие у иммунизированных членистоногих веществ, действующих на соответствующий антиген подобно антителам теплокровных животных.

Однако в работе Ф. Л. Бух [28], изучавшей возможность образования агглютининов и преципитинов по отношению к *Pr. vulgarisu* В. *Septicemiae* гапагум у крабов (*Pachigrapsus marmorata*), скорпионов (*Butus occipitans*), тараканов (*Periplaneta orientalis* и *Phyllodroe hermannica*) и ряда других насекомых, и в работе Б. Г. Автикияна [7], изучавшего возможность образования антител у дубового шелкопряда и саранчи, были получены иные

результаты. Обоим авторам ни разу не удалось добиться образования у перечисленных объектов антител.

Вопрос об образовании антител представителями типа иглокожих изучался Д. П. Кладниенко [103]. Было установлено, что полостная жидкость морских звезд (*Asterias rubens*) и морских ежей (*Strongylus drobohiensis*) имеет высокоактивные естественные бактерицидные свойства. У иммунизированных животных эти свойства усиливаются.

Большинство данных по поводу возможности получения антител у оболочников было получено Ж. Кантакузеном. Так, им было показано [241], что на 4-й день после заражения *Ascidia mentula* бактерией *Aplisia ripicollata* наблюдался отчетливый фагоцитоз с внутриклеточным перевариванием. На 6-й день инфекции отмечалось интенсивное разрушение фагоцитов и одновременное приобретение гемолимфой асцидии агглютинирующих свойств. Кроме агглютинирующих свойств, гемолимфа асцидии приобрела в ходе инфекции также и опсонизирующую способность. В другой работе Ж. Кантакузен [242] установил, что введение асцидиям эритроцитов и сывороток млекопитающих вызывает появление в их гемолимфе специфических агглютининов и преципитинов.

По вопросу об образовании антител у рыб имеется довольно большая литература. Еще И. И. Мечникову [144] удалось получить агглютинины и бактериолизины по отношению к эритроцитам гуся у золотой рыбки и карася. Антитела образовывались в том случае, если животные содержались при 18—19°. В. Бабес и П. Ридигер [208] обнаружили во время большой эпизоотии в крови больных рыб бактериоагглютинины. Специальное исследование, посвященное изучению процесса образования агглютининов у рыб, было проведено О. Нибелином [406]. Автор иммунизировал бактериями угрей, линей, окуней, налимов и других рыб. В результате у всех рыб образовались агглютинины, титр и специфичность которых, по утверждению автора, были не ниже соответствующих антител в сыворотке кролика. Выработка агглютининов зависела от температуры воды, в которой содержались рыбы. Чем выше была температура воды, тем лучше происходила выработка антител.

Ф. Плишка [420] получил у карпов, содержащихся при 18—20°, агглютинины против *Pseudomonas punctata*.

У карпов, содержащихся при 9—11°, добиться выработки агглютининов не удалось. Агглютинины у золотых рыбок в титрах 1:50—1:200 получила в своей работе Ф. Л. Бух [29], а у карпов, содержащихся при 20—23°, — Л. Джи и У. Смит [299]. Влияние температуры на выработку антител изучалось в работе Дж. Кашинга [263]. По его данным, у карпа и золотой рыбки агглютинины к сперме морского ежа вырабатывались и при 15°, и при 28°.

Однако у рыб, содержащихся при 28°, антитела появлялись по крайней мере на 4 дня раньше.

Таким образом, имеется достаточно большое количество данных, свидетельствующих о том, что рыбы при определенных условиях способны образовывать специфические антитела в довольно высоких титрах. Особняком стоят данные М. Скаржинской [464] и Б. Г. Аветикяна [7], которые таких антител получить не смогли.

На возможность выработки антител у амфибий указывал еще И. И. Мечников [144], которому удалось получить у лягушек, хотя и с трудом, антитоксины. Э. Лазар [366] обнаружил, что в сыворотках изучавшихся им лягушек содержались гемолизины против различных эритроцитов. После иммунизации лягушек титр соответствующих гемолизинов возрастал. Л. Шварцман [193] установил, что иммунизация лягушек эритроцитами различных теплокровных животных приводит к выработке незначительного количества иммунных гемолизинов и большего количества гемагглютининов. М. К. Эберт [196] удалось получить у лягушек преципитины, а Ф. Л. Бух [29] — у жаб агглютинины. Р. И. Белкин [18] при иммунизации аксолотлей *B. septimiae gapeum* получил специфические агглютинины. Интересно, что эти антитела не исчезали при превращении аксолотлей в амблостом.

Большая группа исследований была посвящена изучению влияния температуры содержания амфибий на выработку у них антител. В 1931 г. Э. Вольман и В. Уриб [533] сообщили, что получить антитела у лягушек им удалось только при условии содержания животных при относительно высокой температуре. Стимулирующее влияние повышенной температуры на процесс выработки антител у лягушек было доказано также в работе П. Н. Косякова и Н. Н. Жукова-Вережникова [122].

В дальнейшем эти данные были подтверждены Ф. А. Алленом и Э. Мак Дэниелом [203].

Серия исследований, посвященных изучению условий, способствующих выработке антител у лягушек, была проведена К. Биссетом. В первом и втором из этой серии исследований [217, 218] автор получил данные, полностью совпадающие с данными П. Н. Косякова и Н. Н. Жукова-Вережникова [122], а также Ф. Аллена и Э. Мак Дэниела [203]. В третьем исследовании этой серии К. Биссет [219] установил, что повышенная температура содержания лягушек необходима только для выхода антител в кровь. У лягушек, иммунизовавшихся при 8°, агглютинины в сыворотке не появлялись. Однако если перенести таких иммунизированных «на холоду» лягушек в среду с температурой 20°, то в крови у них появляются агглютинины. Наряду с этим у лягушек, иммунизированных при 20°, агглютинины вырабатывались часто в очень высоком титре. Перенесение таких лягушек в среду с температурой 8° приводило к резкому снижению титра антител. При возвращении этих лягушек в среду с температурой 20° титр агглютининов у них восстанавливался до прежних цифр.

В заключительной серии своих исследований К. Биссет [220] установил, что выход в кровь агглютининов, подавленный у лягушек и рыб при низкой температуре, восстанавливается в результате инъекции животным экстракта коры надпочечников. На процесс иммунизации этот экстракт влияния не оказывал. Исходя из этих данных, автор делает заключение, что феномен температурного контроля над иммунитетом у холонокровных животных, возможно, связан с подавлением у них образования при низкой температуре корковых гормонов.

Все изложенные данные, бесспорно, свидетельствуют о том, что амфибии способны к выработке иммунных антител. Между тем двум авторам — М. Скаржинской [465] и Б. Г. Аветикяну [7] — добиться образования антител у амфибий не удалось.

Из большинства приведенных выше исследований видно, что антитела у амфибий, так же как и у рыб, образуются только при определенных условиях содержания животных. Весьма возможно, что неудачи М. Скаржинской и Б. Г. Аветикяна объясняются тем, что они недостаточно строго соблюдали эти условия.

Так, при повторении опытов по образованию иммунных антител амфибиями мы с Н. Н. Сорокиной [64] обнаружили, что наряду с повышенной температурой в этих опытах важно учитывать фактор сезонности. Опыты ставились на лягушках *R. temporaria*. Первая серия экспериментов производилась в декабре — январе. Лягушки иммунизировались водно-солевыми экстрактами из тканей печени тритона (*Trit. cristatus*) — 12 животных, и из тканей печени белой крысы — также 12 животных. Половина из этих лягушек в течение всего опыта содержалась при температуре 4—5°, а другая половина — при температуре 20—25°. В качестве контроля 6 лягушкам, содержавшимся при 20°, вводился изотонический раствор NaCl.

Для определения антител в сыворотках иммунизированных лягушек была применена реакция преципитации в капиллярах с агаром. В результате ни у одного из подопытных животных обнаружить антитела не удалось. Весь опыт был в дальнейшем повторен в мае, т. е. в период, когда в естественных условиях лягушки уже выходят из состояния анабиоза. Опыты проводились в точности так же, как и в предыдущей зимней серии.

В результате было установлено, что у лягушек, иммунизированных экстрактом из тканей печени тритона и содержащихся при температуре 20—25°, образовались соответствующие антитела. В сыворотках крови всех остальных лягушек обнаружить антитела не удалось.

Таким образом, результаты этих опытов показали, что для образования антител у лягушек необходимо обеспечить соблюдение ряда условий. Во-первых, животных необходимо содержать при достаточно высокой температуре. Во-вторых, важно, чтобы для иммунизации были использованы животные, находящиеся в физиологически активном состоянии; иначе говоря, в опыте должны быть использованы весенние или летние животные. Так как в нашем опыте удалось добиться образования лягушками антител против тканей тритона и не удалось добиться образования антител против тканей белой крысы, возможно, что лучшие результаты при иммунизации лягушек могут быть достигнуты в том случае, если для иммунизации применять ткани животных, не слишком далеко стоящих от лягушек.

Первые данные об образовании иммунных антител у рептилий были представлены, по-видимому,

И. И. Мечниковым [144], которому удалось получить столбнячный и холерный антитоксины у содержащихся при температуре 30° крокодилов. Э. Грассе, А. Зутендик и А. Шафсма [305], иммунизируя различных змей, ящериц и черепах, получили агглютинины к тифозной палочке и менингококку. Ф. Л. Бух [29] были получены агглютинины у ящериц и черепах. Л. Джи и У. Смит [299] также удалось получить агглютинины у черепах, иммунизированных возбудителем фурункулеза форелей (*V. Salmonicida*).

Противоречат изложенным данным, по-видимому, лишь результаты исследований Б. Г. Аветикяна [7], который у рептилий (два вида черепах, желтопузик), как и почти у всех изучавшихся им животных, не смог добиться образования антител.

Таким образом, изложенный материал¹ позволяет, как мы думаем, сделать следующее заключение. Способность приобретать состояние иммунитета характерна для представителей всех типов животных. У животных любой степени организации этот иммунитет отличается определенной специфичностью, повышающейся, по-видимому, вместе с усложнением организации животных. Особенностью иммунитета у беспозвоночных животных являются чрезвычайно короткие сроки его возникновения (24—48 часов).

Иммунитет у беспозвоночных и низших позвоночных обусловлен, в частности, усилением фагоцитарной активности клеточных элементов иммунизированного организма.

В число факторов иммунитета у беспозвоночных и низших позвоночных животных входят также специфические гуморальные факторы, сходные по своим свойствам с антителами высших позвоночных животных. Специфичность этих антител беспозвоночных животных, по-видимому, повышается параллельно усложнению организации животных (сравнить, например, специфичность антител у червей и амфибий). По ряду признаков антитела беспозвоночных животных существенно отличаются от антител позвоночных: они, как правило, появляются в

¹ Специально интересующимся вопросами иммунитета у беспозвоночных и низших позвоночных животных можно рекомендовать также обратиться к сводкам К. Биссета [218], Л. А. Зильбера [90] и Н. Н. Сиротинина [163].

тканевых жидкостях в результате распада клеток иммунизируемого организма, отличаются большей термолабильностью и определенной гетерогенностью своих физических свойств.

Процесс образования антител у низших позвоночных животных (рыбы, амфибии, рептилии), по-видимому, не отличается от такового у птиц и млекопитающих. Различие здесь наблюдается в отношении процесса выхода антител в кровяное русло, который происходит у холонокровных только в том случае, если иммунизированное при любой температуре животное содержится при повышенной температуре. Имеются также данные, указывающие на возможность получения у иммунизированных холонокровных животных антител в крови и при низких ($8-10^{\circ}$) температурах, с помощью инъекций препаратов коры надпочечника¹.

* * *

*

Защиту организмов любой степени организации от чужеродных агентов могут обеспечивать, как показывает ряд данных, нормальные (естественные) свойства жидкостей этих организмов². Наличие такого рода свойств было продемонстрировано у тканевых жидкостей червей [202, 517]. В работе Дж. Рюдигера и Д. Дэйвиса [441] было показано, что сыворотки ряда червей содержали нормальные опсоины. А. Тайлер [496] обнаружил в тканевых жидкостях трех видов полихет нормальные агглютинины по отношению к эритроцитам и сперматозоидам некоторых из изученных 24 видов беспозвоночных и позвоночных животных. Интересно, что агглютининов по отношению к клеткам животных, относящихся к тому же классу Polychaeta, у изученных червей не было. В этой

¹ Интересно отметить в этой связи, что у теплокровных животных, в частности у млекопитающих, гормон коры надпочечника вызывает растворение лимфоидной ткани и лимфопению, сопровождающуюся увеличением количества сывороточного белка [526], и что адrenaлэктомия резко снижает образование антител животными [435].

² Мы не разбираем здесь вопрос о том удельном весе, который имеют клеточные или гуморальные факторы в защите того или иного организма от какой-либо инфекции, так как он не связан с непосредственным содержанием настоящего труда. Отметим лишь, что в каждом случае этот вопрос следует рассматривать особо.

же работе А. Тайлером были обнаружены нормальные гетероагглютинины у 8 видов животных, относящихся к типу моллюсков.

Здесь точно так же у всех изученных животных имелись агглютинины по отношению к клеткам только части из изучавшихся 24 видов животных. Так же как и у червей, у всех моллюсков отсутствовали агглютинины по отношению к эритроцитам и сперматозоидам животных, относящихся к тому же классу. Близко родственные животные (относящиеся к тому же классу или отряду) были сходными по агглютинирующей способности их тканевых жидкостей или по способности их клеток агглютинироваться.

Данные о наличии у моллюсков нормальных опсопинов еще раньше были получены Дж. Рюдигером и Д. Дэйвисом [441], а о наличии нормальных бактерицидных антител — Д. П. Кладиенко [102]. В ряде работ были обнаружены нормальные антитела у различных представителей типа членистоногих [8, 144, 212, 242]. Интересные данные были получены в работах А. Тайлера и К. Метца [508], а также А. Тайлера и Б. Шира [509], которые обнаружили в сыворотке омара (*Panulirus interruptus*) нормальные агглютинины к клеткам сцифомедуз (2 вида), полихет (5 видов), голотурий (2 вида), морских звезд (4 вида), морских ежей (7 видов), асцидий (3 вида), круглоротых (1 вид), рыб (9 видов), амфибий (7 видов), рептилий (4 вида), птиц (2 вида), млекопитающих (7 видов) и человека.

Эти нормальные агглютинины омара были названы класс-специфическими, так как они перекрестно реагировали главным образом между животными одного класса. Адсорбция клетками какого-либо вида предотвращала реакцию с клетками других животных этого же класса. Всего у омара было выявлено 10 таких класс-специфических агглютининов.

Электрофоретический анализ сыворотки омара показал, что все эти 10 агглютининов находятся в определенной электрофоретически гомогенной фракции. Однако наряду с этой фракцией способным к агглютинации (хотя и в меньшей степени) оказался также и фибриноген плазмы.

Наличие нормальных антител у иглокожих было показано еще в работе Дж. Рюдигера и Д. Дейвиса [441],

обнаруживших в тканевых жидкостях морских ежей нормальные опсоины. А. Тайлером [496] установлено, что у морских звезд и морских ежей содержатся класс-специфические агглютинины к клеткам целого ряда животных. Опыты со специфической адсорбцией выявили в тканевой жидкости морской звезды *Patiria* по крайней мере 4 различных агглютинина, каждый из которых характеризовался широкой групповой специфичностью. В этой же работе А. Тайлером было доказано наличие класс-специфических агглютининов в тканевых жидкостях голотурий и асцидий. Нормальные агглютинины и преципитины у оболочников были обнаружены в свое время также Ж. Кантакузеном [241]. Нормальные антитела были обнаружены и у низших позвоночных—рыб, амфибий и рептилий [193, 264, 441].

Таким образом, приведенные данные указывают на то, что в тканевых жидкостях и крови у представителей почти всех типов беспозвоночных животных и у низших позвоночных (рыбы, амфибии, рептилии) обнаруживаются вещества, проявляющие себя подобно нормальным лизинам, преципитинам, агглютинином и опсоинам птиц и млекопитающих.

Эти данные нашли подтверждение и в результатах наших опытов, проведенных на Беломорской биологической станции МГУ в 1957—1961 гг. [59, 61]. Первая серия экспериментов ставилась на следующих животных: *Lisegorgia quadricornis* (класс — сцифомедузы, тип — кишечнополостные), *Arenicola marina* (класс — многощетинковые, тип — черви), *Mya arenaria* (класс — двустворчатые, тип — моллюски), *Asterias rubens* (класс — морские звезды, тип — иглокожие), *Styela rustica* (класс — асцидии, тип — хордовые).

В опытах была использована реакция кольцепреципитации. В качестве «сывороток» в реакции применялись тканевые жидкости указанных животных. Тканевые жидкости готовили из измельченных ножницами тканей «отжатых» путем центрифугирования со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 20 минут. Надосадочную жидкость отсасывали в отдельные пробирки и использовали в реакции кольцепреципитации в разведениях 1:1, 1:2, 1:4.

Антигенами служили экстракты из тканей, осевших на дно пробирки при центрифугировании во время полу-

чения тканевых жидкостей. Экстракты готовили на морской воде. При использовании в реакции кольцепреципитации экстракты разводили в 10 и 100 раз. В контрольных опытах вместо «сывороток» или антигенов использовалась профильтрованная морская вода. Все входящие в реакцию компоненты готовили за сутки до начала опыта и сохраняли при температуре 5—8°. При оценке результатов реакции учитывались только те пробирки, в которых кольцо преципитата появлялось через 10—20 минут после наслаивания жидкостей. Регистрировались результаты общепринятым способом.

При постановке реакции кольцепреципитации были обнаружены некоторые особенности в ее протекании. Как оказалось, реагировали только те сыворотки, которые были приготовлены не позднее чем за 12—18 часов до начала опыта и хранились затем при температуре 5—8°. Сыворотки же, приготовленные *ex tempore*, с антигеном реагировали только в том случае, если подвергнуть разрушению содержащиеся в них клеточные элементы. Сыворотки, хранившиеся более длительный срок (3—5 суток), реагировали менее специфично. Кольцо, образующееся на границе двух сред, медленно поднималось вверх, доходя через некоторое время до поверхности раствора.

Результаты описанных опытов представлены в табл. 51. Как можно видеть, тканевые жидкости асцидии (*Styela gustica*) и морской звезды (*Asterias rubens*) положительно реагировали со всеми взятыми в опыт экстрактами (антигенами) тканей нижестоящих животных и с экстрактами тканей животных этих же видов. Тканевые жидкости моллюсков (*Mya arenaria*) и червей (*Arenicola marina*) также реагировали только с антигенами тканей животных этих же видов и с антигенами тканей медуз, т. е. животных, стоящих на более низком уровне организации. Наконец, тканевая жидкость медуз (*Lucernaria quadricornis*) реагировала только с антигеном тканей животных этого же вида.

Во второй серии экспериментов вопрос о наличии у беспозвоночных животных нормальных антител изучался на различных стадиях развития одного из представителей полихет — *Nereis virens*. Процессы развития *Nereis virens*, как и всех беспозвоночных животных, характеризуются очень сложным комплексом структурных

Таблица 51

Реакция кольцепреципитации между тканевыми жидкостями и
тканевыми экстрактами различных беспозвоночных животных [61]

Тканевые жидкости (сыворотки)	Styela rustica	Asteria rubens	Mya arenaria	Areni- cola marina	Lucer- naria quadri- cornis	Мор- ская вода
Тканевые экстракты (антигены) 1:100						
Styela rustica	+++	+++	0	0	0	0
Asterias rubens	+++	+++	0	0	0	0
Mya arenaria	++	+++	0	0	0	0
Arenicola marina	++	+	+	+	0	0
Lucernaria quadricornis	+++	++	+	+	++	0
Морская вода	0	0	0	0	0	0

изменений, включающим многократное исчезновение и формирование ряда временных структур.

Исходя из того, что нормальные антитела как факторы первичной иммунологической реактивности являются отражением развертывающихся в ходе эмбриогенеза формообразовательных процессов (см. главу 7), можно было ожидать наличия таких антител в полостных жидкостях на определенных стадиях развития *Nereis virens*.

В экспериментах этой серии, как и в предыдущей серии, использовалась реакция кольцепреципитации. В качестве сывороток в реакции применялась полостная жидкость самцов *Nereis virens*. Антигенами в реакции служили экстракты из тканей личинок: трохофор, метатрохофор и нектохет и из 1—3 сегментов тела взрослого животного. Прежде чем описывать результаты опытов, следует отметить, что во всех случаях положительной реакции в пробирках образовывалось по 2 кольца, одно из которых медленно поднималось вверх, а второе, наоборот, опускалось вниз.

В табл. 52 приведены результаты реакций между полостной жидкостью взрослых *Nereis virens* и перечисленными антигенами. Для контрольных опытов были использованы экстракты из тканей асцидий (*Styela rustica*) и морская вода.

Как можно видеть, через 10—20 минут после начала опыта были получены следующие результаты. С антигенами тканей личинок (трохофор, метатрохофор и некто-

Результаты реакции колюще-преципитации между полостной жидкостью *Nereis virens* и антигенами тканей *Nereis virens* на разных этапах онтогенеза [61]

Полостная жидкость <i>Nereis virens</i>	Время регистрации результатов (после начала опыта) через	
	10—20 минут	1 час
Антигены (1 : 100) из тканей		
Трохофор	+++	+++
Метатрохофор	+++	+++
Нектохет	+++	+++
1—3 сегментов тела взрослого животного	+	+
<i>Styela rustica</i> (асцидии)	++	++
Морская вода	0	±

хет) имела место реакция, оцениваемая +++ . С антигенами тканей взрослых *Nereis virens* и асцидий реакция оценивалась ++ и + . Аналогичные данные были получены и при оценке результатов через час после начала опыта. Однако в этом случае слабое расплывчатое кольцо появлялось и в тех случаях, когда вместо антигена была добавлена чистая морская вода.

Таким образом, эти данные показывают, во-первых, что через час и позднее после начала опыта имеют место неспецифические реакции, поэтому оценивать результаты опытов здесь трудно. Во-вторых, представленные в табл. 52 данные свидетельствуют о том, что в полостной жидкости взрослых *Nereis virens* содержатся нормальные антитела, реагирующие с антигенами тканей личинок этого же вида. Изучавшаяся полостная жидкость обладала, однако, лишь относительной иммунологической специфичностью — она реагировала положительно также и с антигенами тканей животного другого вида — асцидий.

Можно было представить себе по крайней мере две причины такой относительности в иммунологической специфичности. Во-первых, возможно, что нормальные антитела в полостной жидкости животного, находящегося на столь низком уровне организации, сами по себе еще не приобрели той высокой степени специфичности, какой

обладают антитела высших позвоночных животных. Во-вторых, нельзя было исключить и возможность того, что в полостной жидкости *Nereis virens* могут находиться различного рода антитела — одни, реагирующие только с тканями личинок *Nereis virens*, и другие, реагирующие с тканями других видов животных.

Для решения этого вопроса были поставлены опыты, в которых полостная жидкость взрослых *Nereis virens* подвергалась процессу специфической адсорбции антител.

Результаты одного из таких опытов представлены в табл. 53. Как можно видеть, после адсорбции полостной жидкости *Nereis virens* она стала реагировать значительно более специфично. При оценке через 10—20 минут после начала опыта реакция отмечалась только с тканями личинок. При оценке результатов через час после начала опыта отмечалась положительная реакция и с тканями асцидий. Однако и здесь имела место существенная разница.

Таблица 53

Реакция коагпреципитации между полостной жидкостью взрослых *Nereis virens*, адсорбированной экстрактом (1 : 10) тканей асцидий (*Styela rustica*), и антигенами тканей метатрохофор (*Nereis virens*), тканей взрослых *Nereis virens* и тканей асцидий *Styela rustica* [61]

Полостная жидкость после адсорбции экстрактом тканей асцидий	Время регистрации результатов (после начала опыта) через	
	10—20 минут	1 час
Антигены (1 : 100) тканей		
Метатрохофор <i>N. virens</i>	+++	+++
1—3 сегментов тела взрослых <i>N. virens</i>	0	++
Асцидий (<i>St. rustica</i>)	0	++
Морская вода	0	0

Выше уже указывалось, что при реакции между неадсорбированной полостной жидкостью и бравшимися в опыт антигенами образовывалось два кольца преципитата (одно — поднимающееся вверх и другое — опускающееся вниз). После же адсорбции с антигеном тканей асцидий образовывалось только одно «верхнее» коль-

цо, а с антигенами тканей *Nereis virens* — по-прежнему два.

Таким образом, эти данные позволяют сделать предположение, что в полостной жидкости взрослых червей *Nereis virens* содержится по меньшей мере два вида антител: антитела одного вида реагируют с антигенами тканей ранних этапов онтогенеза *Nereis virens*, а антитела другого вида дают положительную реакцию с антигенами тканей других видов беспозвоночных животных.

Результаты описанных опытов подтвердили приведенные выше литературные данные о том, что беспозвоночные животные содержат нормальные антитела и что, следовательно, наличие первичной иммунологической реактивности у беспозвоночных животных доказано экспериментально. Нормальные антитела беспозвоночных животных характеризуются определенными особенностями, отличающими их от антител высших позвоночных животных. Прежде всего обращает на себя внимание их относительно меньшая специфичность.

Анализ приведенной выше литературы также позволяет думать, что постепенное повышение специфичности нормальных антител происходило лишь по мере усложнения организации животных. Так, если нормальные гемолизины и преципитины у круглых червей оказались полностью неспецифичными [517], то уже у полихет обнаруженные Тайлером и нами нормальные агглютинины и преципитины обладали некоторой специфичностью, позволяющей с их помощью дифференцировать различные классы животных. У членистоногих, как правило, нормальные антитела неспецифичны. Однако в ряде случаев у них обнаруживаются и нормальные антитела с достаточно высокой степенью специфичности [212].

К сожалению, вопрос о зависимости специфичности нормальных антител от уровня организации животных столь мало изучен, что все сказанное может послужить лишь в качестве рабочей гипотезы, которую можно положить в основу дальнейших исследований в этом направлении. Столь же мало изучен и вопрос о природе и свойствах описанных в настоящей главе нормальных антител.

Несомненно, конечно, что вещества, описанные у холоднокровных животных под названием нормальных антител, по ряду своих свойств значи-

тельно отличаются от соответствующих нормальных антител птиц и млекопитающих. Так, выше уже указывалось, что в наших опытах нормальные антитела у беспозвоночных животных удавалось обнаружить с помощью реакции кольцепреципитации лишь через определенное время (около суток) после выделения тканевой жидкости *in vitro*. Интересным является и то, что белковые комплексы антиген — антитело у беспозвоночных животных в ряде случаев обладают сравнительно меньшим удельным весом, чем у высших позвоночных животных. В результате в реакции преципитации часто образуются кольца, не опускающиеся, как обычно, вниз, а, наоборот, поднимающиеся вверх.

Однако все эти особенности нормальных антител беспозвоночных не следует рассматривать, как мы считаем, в качестве доказательства того, что это вообще не антитела, аналогичные антителам высших позвоночных, как это делают некоторые авторы [88].

Наоборот, было бы весьма удивительным, если бы у беспозвоночных животных, столь резко отличающихся от высших позвоночных по биохимическому составу своих тканей, по своему морфологическому строению и функциональным особенностям, вдруг оказались антитела, полностью совпадающие по своим свойствам с антителами, например, кролика или лошади. Можно, правда, возразить, что наблюдавшиеся нами положительные реакции были обусловлены не антителами, а какими-либо неспецифическими особенностями в физико-химических или химических свойствах изучавшихся жидкостей. Однако можно привести целый ряд доводов в пользу того, что наблюдавшиеся реакции были обусловлены именно нормальными антителами. Так, в пользу этого говорит тот факт, что связывание антигена с антителом было столь специфичным, что удалось даже осуществить опыт по специфической адсорбции антител (см. табл. 53)¹. Известно, что преципитация может возникать при существенном сдвиге концентрации водородных ионов («кислотная преципитация»), при резких колебаниях солевого состава среды и при аутоферментативном

¹ В последнее время в опытах, проводившихся у нас А. И. Мурашовой также была проведена специфическая адсорбция нормальных антител, содержащихся в тканевых жидкостях асцидий, морских звезд и медуз.

распаде участвующих в реакции белков. Однако в наших опытах рН среды всегда был близок к нейтральному, а солевой состав как морской воды, так и тканевых жидкостей отличается, как известно, исключительным постоянством. Наконец, аутоферментативный распад белков был практически исключен тем, что все участвовавшие в опыте компоненты хранились при температуре 5—8°.

Можно было также допустить, что отмеченная нами преципитация была обусловлена развитием в хранившихся в течение суток тканевых жидкостях бактериальной флоры. Однако все без исключения контрольные опыты, в которых применялись заведомо загрязненные бактериальной флорой тканевые жидкости, дали отрицательные результаты. Все сказанное свидетельствует о том, что наблюдавшаяся нами преципитация была обусловлена хотя и своеобразными, но все же настоящими нормальными антителами.

Принято считать, что «настоящие» антитела характерны только для птиц и млекопитающих. Но можно ли себе представить, что эти антитела появились у них внезапно, не имея никаких предшественников у более низкоорганизованных животных? Скорее всего, как нам кажется, следует думать, что такие «предшественники настоящих антител» у низших животных имеются и что вещества, описанные у них под названием лизинов, агглютининов, преципитинов и т. д., как раз и являются именно такими «предшественниками».

Таким образом, приведенные в настоящей главе данные показывают, что для животных, находящихся на самых различных уровнях организации, характерно наличие первичной иммунологической реактивности, проявляющейся возникновением в тканях нормальных антител.

По своим свойствам нормальные антитела беспозвоночных существенно отличаются от антител теплокровных животных и человека. Можно думать, что по мере усложнения организации животных происходит постепенное увеличение сходства их нормальных антител с антителами теплокровных.

* * *

После классических исследований создателя биологической теории иммунитета И. И. Мечникова, обобщен-

ных, в частности, в его трудах «Невосприимчивость в инфекционных болезнях» и «Лекции о сравнительной патологии воспаления», исследователям, работавшим в области изучения реакции фагоцитоза в сравнительном аспекте, мало что осталось добавить. Поэтому большинство работ, опубликованных после указанных трудов И. И. Мечникова, было посвящено лишь изучению механизма фагоцитоза. Интересующимся этим вопросом мы рекомендуем, в частности, обратиться к весьма полной сводке литературы, опубликованной А. Д. Адо [10]. Отметим лишь, что явление фагоцитоза характерно для представителей всех типов животных и что фагоцитоз представляет собой древнейшую защитную реакцию животных.

В ходе эволюции происходило постепенное сужение круга тех элементов, которые обеспечивают иммунологическую защиту организма за счет своей фагоцитарной активности. Вначале фагоцитоз осуществлялся клетками всех трех зародышевых листков. Вскоре, однако, клетки эктодермы утратили в значительной степени способность к фагоцитозу. В дальнейшем эта способность утратилась и клетками энтодермы, и фагоцитоз теперь осуществляется в сущности уже только мезодермальными элементами. В ходе дальнейшей эволюции способность к высокоактивной фагоцитарной деятельности переходит от мезодермальных клеток вообще лишь к определенным элементам мезодермы, составляющим в совокупности ретикуло-эндотелиальную систему.

Глава 9

РАЗВИТИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

На любых этапах своего развития, даже на самых ранних, организм подвержен действию патогенных микроорганизмов. Даже на плод человека, столь хорошо изолированный от внешней среды, непрерывно действуют самые разнообразные микроорганизмы [1]. Между тем хорошо известно, что инфекционные заболевания плода — сравнительно редкое явление.

Это не могло, естественно, не заинтересовать иммунологов, начавших проводить соответствующие многочисленные исследования. В ходе этих исследований оказалось, что организм эмбриона или совсем не дает патологических реакций на инфекцию, или эти реакции выражены крайне слабо [107, 165].

Известно, что довольно широко распространенным методом культивирования тканей злокачественных опухолей является их культивирование на хорионаллантоисе куриных эмбрионов. Для большинства злокачественных опухолей характерна, как известно, способность к метастазированию. Между тем метастазы у куриных эмбрионов, на оболочках которых растет злокачественная опухоль, никогда не развиваются. Характерна в этом отношении работа Б. С. Ручковского [158], который не нашел у куриных эмбрионов, на хорионаллантоисе которых трансплантировалась куриная саркома Роуса, не только метастазов этой опухоли, но даже и опухолевых клеток.

Этот факт показывает, что зародыши оказываются невосприимчивыми не только к микроорганизмам и их

продуктам, но также в определенной степени и к злокачественным опухолям.

Приведенные примеры показывают, таким образом, что зародыши и даже новорожденные животные обладают достаточно высокой степенью невосприимчивости. При попытках дать объяснение этому феномену выдвигалась мысль, что иммунитет зародышей обусловлен переходом иммунных антител от матери к плоду. Однако от такого объяснения пришлось отказаться по ряду причин [192]. Так, например, зародыши и новорожденные оказывались невосприимчивыми и в тех случаях, когда в сыворотке крови их матерей не было соответствующих антител. Невосприимчивыми оказывались зародыши и у тех животных, у которых в силу особенностей в строении плаценты переход антител от матери к плоду резко ограничен.

На протяжении последних нескольких лет Б. П. Токин и его сотрудники [179] выдвигают мысль, что иммунитет зародышей обусловлен какими-то бактерицидными веществами (типа фитонцидов), содержащимися в окружающих зародыш жидкостях. И действительно, наличие таких очень мощных бактерицидных веществ в белковой оболочке куриных эмбрионов было доказано Б. П. Токиным и его учениками. Однако работы Б. П. Токина и А. Г. Филатовой [180], а также Б. П. Токина [179] показали, что околоплодные воды зародышей человека лишены бактерицидных свойств, а околоплодные воды зародышей других млекопитающих животных наделены этими свойствами лишь в слабой степени.

Исходя из этих данных, можно думать, что бактерицидные свойства жидкостей, окружающих зародыши, в какой-то степени играют роль в обеспечении их невосприимчивости лишь у некоторых животных и, следовательно, не имеют общебиологического значения. Иными словами, характерная для зародышей невосприимчивость к инфекции обусловлена главным образом не свойствами окружающих зародыши барьеров, а какими-то факторами, присущими самим зародышам.

Не входит ли в число этих факторов способность специфически реагировать на повторное антигенное раздражение? Можно ли определить у зародышей животных и человека какие-либо формы вторичной иммунологической реактивности?

Большое число исследователей, работавших в этом направлении, пришло к обратному заключению. Так, Н. Ривош [442], иммунизируя куриных эмбрионов культурой *V. coli*, не смогла добиться образования у них иммунных антител. Безуспешно иммунизировали куриных эмбрионов культурой *Cl. sporogenes* М. Вейнберг и А. Гэлен [518]. М. Гэлеуон [296] заражал куриных эмбрионов *V. influenzae*. Несмотря на то что микроорганизмы размножались в эмбрионах, приводя к ряду патологических изменений в их тканях, ни у одного из эмбрионов не появилось ни агглютининов, ни преципитинов. Не смог добиться образования у куриных эмбрионов антител к бруцеллам также и А. А. Аливердиев [14].

Вопросу иммунитета зародышей была посвящена большая работа Н. В. Колпикова [107]. В частности, в этой работе куриных эмбрионов заражали возбудителями куриной холеры. В результате у 31 из 52 зараженных эмбрионов на 21-й день инкубации, т. е. непосредственно перед вылуплением, были обнаружены небольшие количества агглютининов.

Как удалось установить Т. П. Ятель [199], при иммунизации куриных эмбрионов до 10-го дня инкубации антитела не образуются никогда. Иммунизация же эмбрионов непосредственно перед вылуплением приводит к тому, что у некоторых цыплят (в опытах Ятель — у 5 из 26) антитела появляются, но в очень низких титрах.

В ряде работ [235] производилось изучение иммунитета у куриных эмбрионов, зараженных различными вирусами (вакцина, оспа, герпес, грипп, бактериофаг, желтая лихорадка). Ни в одном случае у зараженных куриных эмбрионов иммунных антител обнаружено не было. Таким образом, представленные данные с несомненностью показывают, что заражение куриных эмбрионов бактериями и вирусами не приводит к образованию у этих эмбрионов иммунных антител.

Отрицательные результаты были получены и в тех случаях, когда куриные эмбрионы иммунизировались белками позвоночных животных. Так, Э. Гебауэр-Фуэлнег [298] иммунизировал бараньей сывороткой 12 600 куриных эмбрионов. Лишь в 5 случаях у эмбрионов были обнаружены в достаточно заметном титре специфические преципитины. Аналогичные данные были получены Э. Соллом и У. Мак Оми [444], использовавшими для им-

мунизации сыворотки кроликов и морских свинок и эритроциты морских свинок, а также Ф. Барнетом, Дж. Стоуном и М. Эдди [238], иммунизовавшими куриных эмбрионов отмытыми человеческими эритроцитами. Во всех этих случаях добиться образования иммунных антител не удалось.

В нескольких работах рассматривался вопрос о выработке иммунных антител плодами млекопитающих животных. Так, еще в 1902 г. В. А. Юревич [197], иммунизируя беременных морских свинок, обнаружил у их плодов антитела. Однако факт, что детеныши активно и пассивно иммунизированных матерей теряли агглютинины в одно и то же время, привел В. А. Юревича к выводу, что здесь имела место трансплацентарная передача антител, а не выработка антител самими плодами. Данные В. А. Юревича в дальнейшем были подтверждены Н. В. Колпиковым [107] и Т. П. Ятель [199]. Кроме того, Т. П. Ятель производила непосредственную иммунизацию плодов морских свинок и белых крыс последней трети внутриутробного периода развития. Лишь у небольшой части из них появились антитела в очень небольших титрах. А. А. Аливердиев [14] не сумел добиться образования антител при иммунизации плодов белых крыс.

На основании своих опытов по культивированию опухолей на хорионаллантоисе куриных эмбрионов Дж. Марфи [396] и Г. Стивенсон [480] пришли к заключению, что переход от восприимчивого состояния к невосприимчивому происходит не ранее чем в самые последние дни эмбрионального периода.

К иному заключению пришли в свое время А. Крайдль и Л. Мандль, по данным которых внутриматочная иммунизация плодов коз коровьими эритроцитами приводила к образованию у них гемолизинов. Г. Детуиллер, Н. Хадсон и О. Вульперт [268] вводили плодам морской свинки незадолго перед рождением вирус гриппа. Через 10 дней у детенышей обнаруживались в большом количестве вируснейтрализующие антитела.

К выводу о том, что «потомство от иммунизированной матери не только получает по наследству готовые антитела, но и самостоятельно вырабатывает их, наследуя от матери способность к их выработке», пришла Л. А. Козловская [105]. Этот вывод был сделан ею на

том основании, что при активной иммунизации беременных собак, кроликов, крыс и мышей различными вирусами и палочкой брюшного тифа антитела у потомства циркулировали в крови в течение 80 дней, при соответствующей же пассивной иммунизации беременных самок антитела в крови у потомства циркулировали в крови не более чем в течение 8—12 дней. Следует, однако, отметить, что данные Л. А. Козловской противоречат уже упоминавшимся результатам исследований В. А. Юревича [197] и Н. В. Колпикова [107].

Решать вопрос о том, способны ли к выработке антител плоды человека, естественно, трудно. Поэтому особый интерес представляют данные о выработке антител недоношенными новорожденными детьми. Такого рода материалы были представлены в работе М. Лато [363]. Как оказалось, у недоношенных новорожденных антитела образуются значительно медленнее и менее интенсивно, чем у детей, родившихся в срок.

Таким образом, представленные данные достаточно четко показывают, что активная иммунизация эмбрионов позвоночных животных и, по-видимому, человека самыми различными антигенами не приводит к появлению в их крови антител. Лишь в самые последние дни эмбрионального периода развития в крови у некоторых эмбрионов могут появляться ничтожные количества антител.

С чем же связано отсутствие у эмбрионов способности продуцировать в ответ на повторное антигенное раздражение циркулирующие в крови антитела?

Высказывалось предположение, что это может быть обусловлено недостаточным развитием у эмбриона ферментов, обеспечивающих парентеральное расщепление белка и тем самым делающих возможным усвоение чужеродного антигена [200]. Так, введение новорожденным животным антигена в более легко «усвояемой» форме вело к повышению эффективности вакцинации. В том же случае, когда антиген «нуждался» в значительной ферментативной обработке, иммунизация им новорожденного животного к появлению антител в крови не приводила [152].

Однако накопленные к настоящему времени некоторые данные [24] показывают, что ферменты, необходимые для усвоения антигена, обнаруживаются на достаточно ранних этапах развития и что, следовательно,

недостаточность развития ферментов не может быть предложена для объяснения причин отсутствия у зародышей способности образовывать циркулирующие в крови иммунные антитела.

Для объяснения этого феномена выдвигалось также то обстоятельство, что у эмбрионов и новорожденных в крови якобы отсутствуют γ -глобулины [149]. Однако, согласно более новым данным [391], уже у ранних куриных эмбрионов в сыворотке преобладает β -глобулин, относительное количество которого затем уменьшается. К 11-му дню инкубации в сыворотке появляются альбумины, а к 16-му дню — все остальные глобулины.

Как установили Ж. Г. Шмерлинг и В. Д. Успенская [194], в ходе эмбриогенеза крысы и кролика первыми появлялись альбумины и β -глобулины. γ -Глобулины с электрофоретической подвижностью, характерной для сывороток взрослых животных, возникают значительно позднее. Кроме того, в сыворотках эмбрионов были обнаружены фракции глобулинов, исчезающие вскоре после рождения. У эмбрионов кроликов γ -глобулинов оказалось почти столько же, сколько у взрослых кроликов. В то же время в сыворотке эмбрионов крыс γ -глобулин обнаружить не удалось. Вскоре аналогичного рода данные были получены А. Е. Гурвичем и Н. Г. Карсаевской [71], обнаружившими, однако, в отличие от Ж. Г. Шмерлинг и В. Д. Успенской, γ -глобулин уже у эмбрионов крыс весом 0,39 — 0,42 г, т. е. на весьма ранней стадии развития.

М. Каминская и Ж. Дюрье [351] нашли близкий к γ -глобулину кональбумин у 8-дневных куриных эмбрионов. Б. Вальквист [512] показал, что γ -глобулин появляется в сыворотке плодов человека начиная с 4—5 месяцев развития. Наконец, Ж. Шейдегер, Э. Мартен и Г. Риоттон [451] отметили появление γ -глобулина, начиная с 12—14 недель развития человеческих плодов.

Таким образом, благодаря применению современных методов исследования различные глобулины, в том числе γ -глобулины, удалось обнаружить на весьма ранних этапах индивидуального развития. Поэтому отсутствие у эмбрионов способности отвечать на антигенное раздражение образованием циркулирующих в крови антител не может быть отнесено за счет отсутствия у них γ -глобулинов. Тот факт, что иммунизация эмбрионов не приво-

дит к появлению циркулирующих в их крови антител, еще нуждается в объяснении.

В этом отношении хорошей рабочей основой для исследований может послужить приведенное в главе 7 предположение о том, что антиген при попадании в ткани зародыша либо может повести к специфическому изменению формообразовательных процессов, либо окажется «выброшенным» в ток крови. В обоих случаях антиген не приведет к выработке циркулирующих в крови антител.

В том случае, если внедрившийся в организм зародыша антиген приведет к соответствующему изменению процессов биосинтеза в клетках этого зародыша, то, исходя из данных, полученных при изучении иммунологической реактивности низших животных, при разрушении «иммунизированных» клеток в его крови должны появляться продукты измененного синтеза, способные реагировать по типу антител.

В главах 1—6 приводились данные, показывающие, что в ходе эмбриогенеза в клетках зародыша появляются все новые и новые антигены. Если эти антигены приводят к развитию соответствующей реакции в клетках, то разрушение их ведет к появлению в крови или в тканевых жидкостях зародыша веществ, которые будут проявлять себя как нормальные антитела. Ниже приводятся данные о нормальных антителах у зародышей, которые доказывают, что сказанное может быть подкреплено рядом фактов.

Впервые этот вопрос был поднят, очевидно, в работе И. Хальбана [313], который в крови плодов человека и новорожденных детей не обнаружил ни нормальных агглютининов, ни нормальных бактериальных лизинов. В. А. Юревич [197] обнаружил в сыворотке крови кроличьих эмбрионов второй половины внутриутробного развития нормальные бактериальные агглютинины, но их было в 6—10 раз меньше, чем в сыворотке крови матерей. Примерно такие же данные получил Г. Захс [443], изучавший сыворотки плодов крупного рогатого скота. Г. Захс ссылается также на данные Маршалла и Резинелли, сделавших такой же вывод.

Шенк [452] установил, что сыворотки всех изучавшихся им плодов человека обладали очень слабыми бактерицидными свойствами. А. Крайдль и Л. Мандль не об-

наружили нормальных гемагглютининов у плодов коз последних дней внутриутробного развития. Такие же данные на куриных эмбрионах и плодах крупного рогатого скота получила Н. Ривош [442]. Нормальных бактериальных лизинов у плодов морской свинки не смог обнаружить Л. Гозони [302].

В ряде работ в сыворотках зародыша изучались нормальные бактериальные опсоины. Так, по данным М. Айслера и М. Зома [284], нормальные опсоины у плодов морских свинок появляются в последнюю треть внутриутробного периода развития. Обширные исследования по определению времени появления нормальных опсоинов были проведены Т. П. Ятель [199]. Незначительные количества нормальных опсоинов (опс. индекс-0,14—0,66) были обнаружены ею у 2-месячных плодов человека, у 15-дневных эмбрионов кролика, у эмбрионов морской свинки и кошки первой половины, а у эмбрионов крыс — второй половины внутриутробного периода развития. У куриных эмбрионов следы нормальных опсоинов появляются примерно к 18-м суткам инкубации. В этой же работе изучались также нормальные бактериальные агглютинины. Незначительные количества (1:2—1:20) этих антител были обнаружены у 4—8-месячных плодов человека и у эмбрионов кролика, морской свинки, крысы и курицы второй половины эмбрионального периода развития.

Таким образом, представленные данные показывают, что нормальные противобактериальные антитела появляются лишь в конце эмбрионального периода развития. Даже в сыворотке новорожденных эти антитела содержатся в самых незначительных количествах или вообще отсутствуют [21, 164].

Сравнительно большое внимание уделялось также изучению процесса развития нормальных изоантител у плодов человека. Так, О. М. Земцовой и А. А. Тереховой [87] не удалось обнаружить изоагглютинины у плодов человека. Такие же результаты получили А. А. Лизунова и В. В. Шпиганович [129], а также В. Б. Файнберг [187]. Е. С. Иваницкий-Василенко [96] не обнаружил изоагглютинины даже у новорожденных детей. По данным А. Декастелло и А. Штурли [267] и М. Хэппа [315], изоагглютинины у новорожденных обнаруживаются лишь в сравнительно небольшом проценте случаев. Несколько иные

результаты были получены М. А. Дыхно и Г. Д. Дерчинским [77], которые нашли изоагглютинины у плодов перед их рождением. Я. Г. Буханов [30] сообщает, что в пуповинной крови изоагглютинины обнаруживаются более чем в половине случаев (до 65%). А. Л. Владыкин [33] и Н. И. Блинов [22] находили изоагглютинины у всех новорожденных. Таким образом, изоагглютинины, как и антибактериальные нормальные антитела, появляются не ранее чем в самые последние дни эмбрионального периода развития.

Исходя из этих данных, многие авторы [90, 312] делают вывод о том, что иммунологическая реактивность развивается в ходе онтогенеза сравнительно поздно и, следовательно, не может играть на ранних этапах индивидуального развития никакой роли. Следует, однако, отметить, что все работавшие в этом направлении исследователи механически переносили на изучение иммунологической реактивности эмбрионов понятия и методы, разработанные применительно к взрослым животным и человеку.

Выше уже указывалось, что первичная иммунологическая реактивность отражает характер синтеза белка у развивающегося организма, когда каждый новообразующийся белок играет роль своеобразных антител по отношению к веществам, послужившим основой для его синтеза. Исходя из этой мысли, следует ожидать, что в организмах, находящихся на ранних этапах развития (как исторического, так и индивидуального), прежде всего должны обнаруживаться нормальные антитела (или по крайней мере их аналоги), способные реагировать с антигенами тканей организмов, находящихся на еще более низких уровнях развития (подробнее см. главу 7).

В главе 8 уже были приведены данные, свидетельствующие о том, что такого рода антитела у беспозвоночных животных обнаружить удастся. Нами были проведены также эксперименты на куриных эмбрионах, которые дали аналогичные результаты [45]. Опыты ставились следующим образом. Куриные эмбрионы 7, 9, 11, 13, 16 и 18 дней инкубации извлекали из яйца и переносили в пробирки, куда были вставлены пробки со стеклянными пестиками. Здесь эмбрионы тщательно разминали и отжимали, после чего пробку с пестиком заменяли обыч-

ной ватно-марлевой пробкой, а пробирку затем центрифугировали со скоростью 3000 оборотов в минуту в течение 20 минут. Образовавшуюся в результате центрифугирования жидкость отсасывали и переносили в другую пробирку, куда добавляли равное по объему количество физиологического раствора. Получившуюся прозрачную слегка опалесцирующую жидкость прогревали при температуре 56—58° в течение 30 минут и использовали для постановки реакции связывания комплемента в качестве «сыворотки». В качестве антигенов в реакции связывания комплемента (ставилась при температуре 4°) использовались водно-солевые экстракты из высушенных в вакууме на холоду тканей куриных эмбрионов 3, 5, 7, 9, 11, 13, 16 и 18 дней инкубации. Результаты опытов приведены в табл. 54.

Таблица 54

Реакции связывания комплемента между «сыворотками» и антигенами куриных эмбрионов различных сроков инкубации [45]

Срок инкубации эмбрионов — «доноров» «сыворотки» (в днях)	Разведение «сыворотки»	Срок инкубации эмбрионов — «доноров» антигенов (в днях)							
		3	5	7	9	11	13	16	18
7	1 : 5	+	+	—	—	—	—	—	—
	1 : 10	±	±	—	—	—	—	—	—
9	1 : 5	+	+++	±	—	—	—	—	—
	1 : 10	—	+	—	—	—	—	—	—
11	1 : 5	+	+	+	+++	—	—	—	—
	1 : 10	—	±	±	+	—	—	—	—
13	1 : 5	±	±	±	+	+	—	—	—
	1 : 10	—	—	—	—	±	—	—	—
16	1 : 5	±	—	—	±	+	+	—	—
	1 : 10	—	—	—	—	±	±	—	—
18	1 : 5	±	±	±	+	+	+	+	—
	1 : 10	—	—	—	—	±	±	±	—

Из данных, представленных в этой таблице, видно, что во всех случаях «сыворотки» куриных эмбрионов реагировали лишь с антигенами тканей эмбрионов более ранних этапов развития. Ни в одном случае не наблюдалось положительных реакций с антигенами более позд-

них этапов развития по сравнению с эмбрионами, использованными для приготовления «сывороток».

Результаты этих опытов показали, следовательно, что в тканевых жидкостях содержатся антитела или, по крайней мере, какие-то вещества, которые реагируют по типу антител в реакции связывания комплемента лишь с антигенами тканей куриных эмбрионов более ранних этапов развития¹.

Так как эмбрионы не способны к выработке иммунных антител, следует предположить, что появление их в определенные периоды эмбрионального развития является выражением первичной иммунологической реактивности. В пользу того что организму зародыша присуща первичная иммунологическая реактивность, могут говорить также и данные тех исследователей, которые пытались воспроизвести у зародышей активную анафилаксию.

Если допустить, что организму эмбриона присуща первичная иммунологическая реактивность, т. е. способность к специфическому изменению процесса синтеза белка, то первый этап анафилаксии — сенсibilизация — может быть у него осуществлен. Второй же этап — развитие шока, — естественно, у зародыша осуществиться не может из-за структурного и функционального недоразвития нервной системы. И действительно, факты подтверждают сказанное. Так, Н. Н. Сиротинин [161—164] сенсibilизировал 8-суточных куриных эмбрионов сывороткой барана. У сенсibilизированных эмбрионов получить анафилактический шок не удалось. После же вылупления сенсibilизированных эмбрионов более чем в половине случаев в ответ на повторное введение антигена у цыплят развивался анафилактический шок. По данным Э. И. Аршавской [15], сенсibilизировать удавалось новорожденных щенят, но шок возникал не ранее 17—18-го дня жизни.

Таким образом, приведенные данные позволяют думать, что организм зародыша обладает первичной иммунологической реактивностью. В пользу того что организмам, находящимся на самых ранних этапах индиви-

¹ В связи с этими данными напомним результаты опытов, описанных в главе 8. Как показали эти результаты, в полостной жидкости *Negeis vigens* содержатся нормальные антитела, реагирующие с антигенами тканей личинок этого животного.

дуального развития, присуща первичная иммунологическая реактивность, говорят также результаты довольно многочисленных исследований последних лет, посвященных изучению роли взаимнокомплементарных веществ при специфическом соединении гамет в процессе оплодотворения.

В 1912 г. Ф. Лилли [372] обнаружил, что сперматозоиды ряда морских животных агглютинируются под действием морской воды, в которой содержались яйцеклетки соответствующих видов животных («яичной воды»). Эти данные были вскоре подтверждены рядом других исследований [376]. В этих работах было показано также, что агглютинация сперматозоидов происходит за счет какого-то вещества, содержащегося в «яичной воде», которое Ф. Лилли [376] предложил назвать фертилизином. В дальнейшем удалось доказать, что фертилизин — это крупномолекулярное вещество, относящееся по своим свойствам к гликопротеинам [506]. Было установлено также, что фертилизин секретруется поверхностным слоем цитоплазмы яйцеклетки [395].

Все приведенные выше данные были получены в основном на иглокожих, и поэтому возникла мысль, что присутствие фертилизина характерно только для животных этого типа. Однако в результате большого количества исследований было установлено участие фертилизина в процессе оплодотворения не только у иглокожих, но и у моллюсков, круглоротых, рыб и амфибий [498—501].

Данных, которые бы непосредственно доказывали наличие фертилизина у млекопитающих животных, по видимому, пока еще мало. Известный интерес в этом отношении могут представить наблюдения Дж. Попа [423], Л. Корриаса и Л. Новарини [262], установивших, что фолликулярная жидкость млекопитающих животных (коровы, овцы, свиньи) агглютинирует гомологичную сперму. В последнее время данные в пользу наличия фертилизина в яйцеклетках млекопитающих были представлены также в работе Д. Бишопа и А. Тайлера [216].

При анализе действия фертилизина на сперму обнаружилась его исключительно высокая видовая специфичность [500]. Интересно, что фертилизин яиц гибридов морских ежей агглютинировал сперму как таких же гибридов, так и представителей родительских видов (Vasseig, цит. по 500).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что яйцеклетки самых разнообразных видов животных выделяют вещество белково-полисахаридной природы (фертилизин), которое специфически агглютинирует сперму гомологичных видов.

Естественно было предположить, что на поверхности сперматозоидов находится какое-то вещество, обеспечивающее агглютинацию сперматозоидов под действием соответствующего фертилизина [376]. И действительно, как показал Дж. Фрэнк [293], из сперматозоидов удается выделить вещество, которое реагирует с фертилизином и лишает его агглютинирующей способности. Данные Фрэнка были подтверждены затем в работах А. Тайлера [492], А. Тайлера и К. О'Мелвени [507] и И. Мотомуры [395]. Агглютинируемое вещество сперматозоидов было названо антифертилизином [492]. Последующий химический анализ показал, что антифертилизин спермы представляет собой кислый белок.

Сразу же после открытия фертилизина возник вопрос о механизме его действия на сперматозоиды и было высказано предположение о том, что это действие основано на реакции типа антиген — антитело [376]. В пользу этого говорила, во-первых, исключительная биологическая специфичность действия фертилизина. Кроме того, установление факта, что фертилизин, прореагировавший со спермой, моментально оказывается полностью лишенным активности [373—375], позволило провести параллель со специфическим насыщением антител соответствующим антигеном. Допустимость проведения такой параллели была особенно хорошо видна в работе Ф. Лилли [373], который обнаружил, что яичная вода морского ежа *Arbacia punctulata* содержит два вида фертилизина: фертилизин, агглютинирующий сперматозоиды того же вида, и фертилизин, способный агглютинировать сперматозоиды некоторых других видов морских ежей. Соединение яичной воды *Arbacia punctulata* с соответствующими сперматозоидами удаляло из нее тот или иной фертилизин. Хорошо видно, что результаты этой работы Ф. Лилли полностью соответствуют данным исследований по специфической адсорбции антител.

Специфическая адсорбция фертилизина антифертилизином, расположенным на поверхности сперматозоида, описана также в работах Л. Хейльбрунна [324],

Ф. Мозера [394] и А. Тайлера [493]. В пользу того что реакция фертилизин — антифертилизин протекает по типу реакции антиген — антитело, говорит также тот факт, что при агглютинации сперматозондов под действием фертилизина наблюдается хорошо известный каждому иммунологу феномен зоны [473].

В последние годы были, как известно, обнаружены так называемые неполные или моновалентные антитела, не дающие в обычных условиях постановки опыта (в водно-солевой среде) образования преципитатов и агглютинатов. В ряде случаев реакция преципитации и агглютинации с такими антителами удается тогда, когда она ставится не в водно-солевой среде, а в белковой.

Аналогичного рода явление удалось обнаружить и при изучении реакции фертилизин — антифертилизин. Как известно, яичная вода многих морских звезд неспособна агглютинировать сперматозонды. Добавление же к такой яичной воде белка (например, белка куриного яйца) приводит к тому, что она приобретает способность специфически агглютинировать соответствующие сперматозоиды [388]. Таким образом, эти данные позволили предположить, что у некоторых животных фертилизин по своим свойствам оказывается аналогичным неполным антителам.

Как показали исследования А. Тайлера [495], а также А. Тайлера, М. Фиссета и Р. Кумбса [505], обычные агглютинирующие и преципитирующие антитела можно превратить в неполные путем различного рода воздействий на иммунную сыворотку (облучение ультрафиолетовыми лучами, лучами Рентгена, нагревание и т. д.). Аналогичного рода явление наблюдалось и при соответствующих воздействиях на яичную воду: содержащийся в ней «полный» фертилизин превращался в «неполную», «моновалентную» форму, неспособную агглютинировать сперматозоиды, но соединяющуюся с расположенным на их поверхности антифертилизином [387, 494]. Интересные данные в этом отношении были получены А. Тайлером [497]. В этой работе он иммунизировал кроликов антифертилизином, полученным из спермы морских ежей. Полученные антитела были превращены в моновалентные. Обработка соответствующих сперматозоидов этими антителами блокировала их поверхность и в результате резко снижала их оплодотворяющую способность.

Результаты этих исследований дают объяснение тому факту, что яйцеклетки некоторых видов животных не выделяют веществ, агглютинирующих в водно-солевых растворах сперматозоиды, а также дополнительными данными подкрепляют предположение о том, что реакция фертилизина — антифертилизин протекает по типу реакции антиген — антитело.

Как известно, реакции типа антиген — антитело, в частности реакции преципитации и агглютинации, требуют присутствия в среде ионов двухвалентных металлов, в особенности кальция. Интересно поэтому, что агглютинация сперматозоидов под действием фертилизина также не происходит в отсутствие ионов кальция [378]. Если принять положение о том, что реакция фертилизин — антифертилизин протекает по типу антиген — антитело и что, следовательно, фертилизин и антифертилизин являются, подобно антигену и антителу, «взаимно-дополнительными» веществами, то можно думать, что антитела против фертилизина должны по своим свойствам оказаться в какой-то степени сходными с антифертилизином и, наоборот, антитела против антифертилизина должны оказаться в какой-то степени сходными с фертилизином.

В этом отношении известный интерес могут представить старые наблюдения К. К. Скробанского [166], установившего, что сперматозоиды сохраняют в «оотоксических» сыворотках свою подвижность дольше, чем в сыворотках нормальных животных, а также результаты экспериментов П. Перльмана и Б. Хагстрема [415], которые показали, что сыворотки против яйцеклеток в соответствующих разведениях блокируют поверхность этих яйцеклеток и снижают их способность к оплодотворению сперматозоидами.

Таким образом, результаты довольно большого количества исследований¹ позволяют считать, что фертилизин и антифертилизин — это вещества, обладающие, подобно антителам, взаимно-комплементарными свойствами, и что реакция фертилизин — антифертилизин протекает по типу реакции антиген — антитело. Однако все изложенные выше доказательства в пользу этой точки

¹ Желаящих более подробно ознакомиться с вопросами системы фертилизин — антифертилизин в оплодотворении отсылаем к сводкам А. Тайлера [499, 502].

зрения носят, как это легко можно видеть, лишь косвенный характер. Прямых же доказательств в пользу того, что реакция фертилизин — антифертилизин протекает по типу реакции антиген — антитело нам найти не удалось.

В связи с этим мы совместно с Л. Л. Лиштваном [59] предприняли попытку доказать, что фертилизин и антифертилизин ведут себя как антитело и соответствующий антиген в классической иммунологической реакции — реакции преципитации.

В работе были использованы гаметы двух видов полихет — *Nereis virens* и *Ampiccola marina*, относящихся к разным подклассам класса Polycheta. Раствор фертилизина («яичная вода») *Nereis virens* получался настаиванием 20% взвеси яйцеклеток в морской воде в течение суток. После настаивания взвесь центрифугировалась. В реакции использовалась прозрачная, желтоватого цвета, быстро желатинизирующаяся жидкость. Раствор фертилизина *Ampiccola marina*, яйца которого не имеют столь выраженной студенистой оболочки, как яйца *N. virens*, получался настаиванием и периодическим взбалтыванием 50% взвеси яйцеклеток в морской воде в течение суток. Получавшаяся после центрифугирования надосадочная жидкость была прозрачной, бесцветной и никогда не желатинизировалась, что говорит, по-видимому, о малом содержании в ней фертилизина.

Растворы антифертилизина готовились из спермы обоих видов червей следующим образом: 20% суспензию сперматозоидов в морской воде трижды нагревали до 90°, после чего центрифугировали. В реакции использовалась прозрачная надосадочная жидкость.

В работе были использованы реакции кольцепреципитации и разработанная нами реакция преципитации в агаровом геле в капиллярах. Результаты ряда опытов сведены в табл. 55—58.

Как можно видеть из данных, приведенных в табл. 55, фертилизин и антифертилизин реагируют друг с другом и в реакции кольцепреципитации, и в реакции преципитации в капиллярах с агаром как типичные антиген и соответствующее антитело. Эти данные являются, по-видимому, первыми, которые непосредственно доказывают, что прикрепление сперматозоида к яйцеклетке по крайней мере в определенной степени основано на реакции типа антиген — антитело. Однако для более полного ана-

Таблица 55

Результаты реакции кольцепреципитации (а) и преципитации в агаровых капиллярах (б) между фертилизинном и антифертилизинном *N. virens* [59]

Антиген \ Антитело	Антифертилизин <i>N. virens</i> в разведении						
	исход-ное	1 : 3	1 : 10	1 : 50	1 : 100	1 : 500	1 : 1 000
а) Фертилизин <i>N. virens</i> (1 : 3)	+++	++	++	+	+	+	—
б) Фертилизин <i>N. virens</i> (1 : 3)	1 хорошо выраженное кольцо и 1 очень слабое						

Примечание. В этой и последующих таблицах фертилизин условно обозначен как антитело, а антифертилизин—как антиген.

Для установления феномена необходимо было изучить иммунологическую специфичность реакции фертилизин—антифертилизин. С этой целью прежде всего были поставлены опыты, в которых изучалась специфичность этой реакции в пределах различных типов беспозвоночных животных. Для этого была поставлена реакция кольцепреципитации между фертилизинном *Arenicola marina* и антифертилизинами *Arenicola marina*, *Nereis virens* (тип червей), *Ophiura sarsi* (тип иглокожих) и полостной жидкостью *Styela rustica* (тип хордовых). Результаты опытов приведены в табл. 56.

Таблица 56

Реакции кольцепреципитации между фертилизинном *Arenicola marina* и антигенами тканей представителей различных типов беспозвоночных животных [59]

Антиген \ Антитело	Антифертилизин <i>A. marina</i>	Антифертилизин <i>N. virens</i>	Антифертилизин <i>Oph. sarsi</i>	Тканевая жидкость <i>St. rustica</i>	Морская вода
Фертилизин <i>A. marina</i>	+++	++	—	—	—
Морская вода	—	—	—	—	—

Из этой таблицы видно, что положительные результаты наблюдались только в тех случаях, когда в реакции были использованы антигены представителей типа червей. Во всех остальных случаях результаты были отрицательными.

Таким образом, результаты этого опыта показали, что реакция фертилизации — антифертилизации характеризуется типовой специфичностью.

Вслед за этим было решено выяснить, обладает ли эта реакция более узкой специфичностью в пределах типа червей и класса Polycheta. В опытах, результаты которых сведены в табл. 57, использовалась реакция кольцепреципитации между фертилизином *N. virens* и антифертилинами *N. virens* и *A. marina*.

Таблица 57

Реакции кольцепреципитации между фертилизином *N. virens* и антифертилинами *N. virens* и *A. marina* [59]

Антиген \ Антитело	Разведение	Фертилизин <i>N. virens</i> (1 : 1)
Антифертилизин <i>N. virens</i>	Исходное	++++
	1 : 3	+++
	1 : 10	++
	1 : 50	+
	1 : 100	+
	1 : 500	+
	1 : 1 000	—
	Антифертилизин <i>A. marina</i>	Исходное
	1 : 3	+
	1 : 10	+
	1 : 50	+
	1 : 100	—
	1 : 500	—
	1 : 1 000	—

Из табл. 57 видно, что антифертилизин *N. virens* с фертилизином этого же вида реагировал в разведении 1:500. В то же время антифертилизин *A. marina* реагировал с фертилизином *N. virens* лишь в разведении 1:50.

Эти данные показывают, что реакция фертилизин — антифертилизин характеризуется относительной специфичностью и внутри класса полихет. Наряду с этим была также проверена тканевая специфичность реакции фертилизин — антифертилизин, для чего были поставлены реакции кольцепреципитации между фертилизином *N. virens*, с одной стороны, и антифертилизином и кровью *A. marina* — с другой.

Результаты опыта приведены в табл. 58, из которой видно, что с фертилизином *N. virens* реагировал только

антифертилизин *A. marina*. Кровь *A. marina* с антифертилизинном совершенно не реагировала. Эти данные говорят о том, что реакция фертилизин — антифертилизин характеризуется также и тканевой специфичностью.

Таким образом, в описанных экспериментах впервые удалось показать в прямом опыте, что реакция фертилизин — антифертилизин протекает по типу реакции антиген — антитело. Реакция фертилизин — антифертилизин характеризуется, по-видимому, типовой и тканевой специфичностью, а также относительной видовой специфичностью.

Таблица 58

Реакции колыцецентризации между фертилизином *N. virens* и антифертилизинном и кровью *A. marina* [59]

Антигены	Антитело	Разведение	Фертилизин <i>N. virens</i> (1 : 1)
Антифертилизин <i>A. marina</i>		1 : 1	+
		1 : 3	+
		1 : 10	+
		1 : 50	+
		1 : 100	—
Кровь <i>A. marina</i>		1 : 1	—
		1 : 3	—
		1 : 10	—
		1 : 50	—
		1 : 100	—

Представленные данные можно, очевидно, рассматривать в качестве прямого довода в пользу того, что уже на самых ранних этапах индивидуального развития организма — при объединении гамет в зиготу — определенную роль играет первичная иммунологическая реактивность, проявляющаяся в образовании белков, обладающих взаимно-комплементарными свойствами и поэтому способных вступать друг с другом в иммунологическую реакцию.

* * *

Таким образом, изложенные материалы свидетельствуют о том, что организмам, находящимся на ранних этапах индивидуального развития, присуща первичная

иммунологическая реактивность. Эта реактивность проявляется у них в весьма своеобразной форме. Так, у зародышей и плодов животных и человека не удалось обнаружить циркулирующих в крови нормальных антител против бактерий и групповых изоантител. В то же время при исследовании тканевых жидкостей куриных эмбрионов, приготовленных таким образом, что в них заведомо находятся продукты разрушения клеток, удалось обнаружить вещества, способные реагировать по типу антител с антигенами тканей, находящимися на более ранних этапах развития. Вещества типа нормальных антител обнаружены также в соединяющихся гаметях. Наконец, опыты, в которых удалось добиться сенсibilизации эмбрионов, показывают способность клеток последних к специфической перестройке процессов синтеза под действием чужеродных антигенов.

Нетрудно видеть, что все эти особенности первичной иммунологической реактивности организмов, находящихся на ранних этапах онтогенеза, — внутриклеточная локализация реакций и необходимость разрушения клеток для выявления нормальных антител, образование нормальных антител против антигенов тканей, находящихся на еще более ранних этапах онтогенеза, и т. д. — очень близки к описанным в главе 8 особенностям первичной иммунологической реактивности у животных, стоящих на низших уровнях организации. Вместе с тем эти данные еще раз подчеркивают, что первичная иммунологическая реактивность присуща всем организмам независимо от того, на каком уровне развития они находятся.

* *
*

Как известно, одним из основных факторов невосприимчивости взрослого организма к инфекции является противомикробная деятельность фагоцитов. Естественно поэтому, что изучению явления фагоцитоза у зародышей было посвящено довольно большое количество исследований.

Еще И. И. Мечниковым было доказано, что клетки личинок организмов, находящихся на весьма низких уровнях организации, способны к активному фагоцитозу чужеродных частиц. Так, в своей статье «Исследование о

внутриклеточном пищеварении у беспозвоночных» он приводил примеры активного фагоцитоза эктодермальными клетками еще не родившихся личинок живородящей актинии папано. Аналогичные данные были приведены С. И. Метальниковым [135] в отношении личинок морского ежа. Факты, указывающие на способность к фагоцитозу клеток личинок насекомых, сообщили А. О. Ковалевский [104], ван Рис [429] и К. Перец [409]. В дальнейшем в литературе приводились все новые и новые факты, указывающие на способность клеток личинок и зародышей организмов, находящихся на низких уровнях организации, к фагоцитозу [179]. Казалось бы, учитывая эти данные, клетки зародышей животных, стоящих на более высоких уровнях организации, тем более должны обладать способностью к активному фагоцитозу чужеродных частиц. Однако результаты большого числа проведенных исследований не дали материала для такого заключения. Так, еще в 1902 г. В. А. Юревич [197], изучая фагоцитарную активность лейкоцитов плода человека, пришел к заключению, что «способность к фагоцитозу развивается лишь с появлением плода на свет». Аналогичного рода данные были получены позднее Г. Шерманом [459]. Н. В. Колпиков [106] на основании своих исследований заключил, что лейкоциты плода (которых намного меньше, чем у взрослых животных соответствующего вида) фагоцитарной способностью в сущности не обладают. И. А. Аршавский и К. Ф. Соколова [16], изучавшие фагоцитарную активность лейкоцитов плодов собак, также пришли к заключению, что реакция фагоцитоза не играет никакой роли в обеспечении невосприимчивости на эмбриональных стадиях развития.

К выводу о резко сниженной фагоцитарной активности лейкоцитов эмбрионов мышей, морских свинок и плодов человека пришла Т. П. Ятель [198]. Так, у эмбрионов мышей фагоцитарное число равнялось 0,9—1,5, а у взрослых мышей — 4,5—5,5. У эмбрионов морских свинок фагоцитарное число равнялось 4,5—6,0, а у взрослых свинок — 10,0—12,0. В работе было детально прослежено изменение фагоцитарной активности лейкоцитов плодов человека. Фагоцитарные числа у плодов равнялись 0,5—8,3, а у взрослых людей — 14,0—19,0.

В пользу того что фагоцитарная активность лейкоцитов плодов человека резко снижена, говорят также дан-

ные К. П. Александровой [12], установившей, что у недоношенных детей фагоцитарная активность ниже, чем у нормальных новорожденных. В своей работе К. П. Александрова указывает, что аналогичные данные были получены в свое время Болаффю и Бюргером.

Таким образом, результаты всех изложенных работ свидетельствуют о том, что фагоцитарная активность лейкоцитов на ранних этапах индивидуального развития резко снижена. На основании этих данных все указанные авторы сделали вывод о том, что реакция фагоцитоза не играет никакой роли в явлениях иммунитета зародышей.

Однако этот вывод, по-видимому, не является достаточно обоснованным. Дело в том, что во всех указанных выше работах авторы совершенно механически перенесли методы исследования, разработанные для изучения реакции фагоцитоза у взрослых животных и человека, на зародышей, существенно отличающихся от взрослых животных и человека по своим морфофизиологическим особенностям.

Выше было показано, что в процессе эволюции животных происходило постепенное сужение круга элементов, способных осуществлять реакцию фагоцитоза. Ясно, конечно, что если мы решили бы оценить фагоцитарную активность клеток, например губки, и стали бы искать для этого в тканевых жидкостях губки полиморфноядерные лейкоциты, то мы пришли бы к противоречащему известной еще со времен И. И. Мечникова истине выводу о том, что реакция фагоцитоза у губок отсутствует. Вполне естественно думать, что и при изучении реакции фагоцитоза у организмов, находящихся на ранних этапах индивидуального развития, нельзя оценивать способность этих организмов осуществлять реакцию фагоцитоза, избрав в качестве объекта лишь лейкоциты периферической крови. Анализ соответствующей литературы показывает, что сказанное можно подтвердить целым рядом фактов.

Выше уже приводились результаты исследований И. И. Мечникова, А. О. Ковалевского, С. И. Метальникова и других авторов, доказавших, что фагоцитоз характерен для клеток зародышей и личинок ряда низших животных. Во всех этих исследованиях изучалась способность к фагоцитозу у самых различных клеток: и мезо-

дермальных, и энтодермальных, и эктодермальных. Именно такой подход и дал возможность получить достаточно точные данные. В некоторых работах такой подход был применен и к изучению фагоцитарной активности клеток высших животных. В результате было показано, например, что различные клетки куриных эмбрионов способны к осуществлению активного фагоцитоза [72—74, 179]. Аналогичные данные на других объектах были получены также М. Натаном [400], И. Бэрдом и Л. Бэрдом [211], а также Дж. Гольтфретером [337]. Было показано также, что в ходе эмбрионального развития круг фагоцитирующих элементов непрерывно сужается [179].

Таким образом, приведенные данные показывают, что для организмов, находящихся на эмбриональных стадиях развития, характерно именно наличие, а не отсутствие фагоцитарной активности их клеточных элементов. Фагоцитоз чужеродных частиц в организме зародыша протекает иным, чем у взрослых животных и человека, образом, так как осуществляется другими клеточными элементами.

Известно, что реакция фагоцитоза, помимо функции защиты организма от вредоносных чужеродных агентов, несет также и разнообразные иные функции, участвуя, например, в процессах метаболизма в организме. В ходе эмбриогенеза основной функцией тканей зародыша является осуществление формообразовательных процессов. В связи с этим возникает вопрос, а не принимает ли реакция фагоцитоза активного участия в формообразовательных процессах? Накопленные к настоящему времени данные позволяют ответить на этот вопрос утвердительно.

Так, И. И. Мечников [138—141] описал фагоцитоз «нежных» и потому отмирающих частей у кишечнополостных (полипы, актинии). Активная роль фагоцитов в процессах развития пиявок была установлена в работе Шнейдера [455]. Столь же активную роль играют фагоциты и при метаморфозе иглокожих (морские ежи и звезды), где «...некоторые части тела... буквально пожираются массой набрасывающихся на них амебовидных клеток мезодермы» [140]. В дальнейшем эти данные И. И. Мечникова были подтверждены С. И. Метальниковым [135]. Фагоцитоз отмирающих в ходе развития час-

тей тела был описан И. И. Мечниковым [140] у плумулярий, а Рулем [цит. по 145] у *Phoronis*. Участие фагоцитов в разрушении личиночных органов у *Phoronis* и асцидий было показано А. О. Ковалевским [цит. по 145], а у гребневика *Veroë* — И. И. Мечниковым [145]. В ряде работ было продемонстрировано участие фагоцитов в метаморфозе членистоногих — ракообразных и насекомых [104, 141, 179].

Таким образом, на основе перечисленной литературы, относящейся еще к концу прошлого и началу нашего столетия, можно сделать заключение, что реакция фагоцитоза несет у беспозвоночных животных формообразовательную функцию. В последнее время многие из перечисленных выше данных были подтверждены в работе Э. Либмана [371].

Активно участвуют фагоциты также и в процессах индивидуального развития у позвоночных животных. Так, И. И. Мечников [142] установил, что атрофия мышц хвоста головастика при метаморфозе происходит за счет активной деятельности фагоцитов, «пожирающих» онтогенетически устаревшие ткани. Данные И. И. Мечникова были подтверждены Б. В. Алешиным [13], В. Я. Александровым и З. И. Крюковой [11].

В. Данчакова [265] установила, что столь же активную роль играют фагоциты в процессах развития куриного эмбриона, где они уничтожают отмирающие клетки. Аналогичного рода данные были получены в работах Л. Грэпера [304] и М. Джекобсона [345].

Огромная формообразовательная роль реакции фагоцитоза подчеркивается тем обстоятельством, что она участвует в процессе формирования гамет. Фагоцитоз неразвившихся половых клеток был отмечен у кишечнополостных животных [138]. Аналогичные данные получил на различных млекопитающих животных Н. Мачинский [133]. У пиявок большое количество сперматозоидов, вошедших в общую полость тела, фагоцитируется клетками почечной системы (А. О. Ковалевский) [цит. по 144]. По данным Ф. Брэмбела [227], а также П. Найта и А. Шехтмана [356], у изучавшихся ими позвоночных животных юные ооциты захватывают клеточные частицы из фолликулярных клеток. Сходный процесс у губок был описан Б. П. Токиным [179] и у гидры — И. Б. Токиным [цит. по 179].

На поздних этапах индивидуального развития, в пост-эмбриональный период, реакция фагоцитоза, принимая на себя в качестве основной функции защиту организма от внедрившихся в него чужеродных агентов, все же сохраняет за собой так же и формообразовательную функцию. Так, в ряде работ была показана активная роль фагоцитов в процессе кроветворения, где фагоциты уничтожают «отжившие» эритроциты, лейкоциты и тромбоциты [132].

И. И. Мечников [145] продемонстрировал участие фагоцитов в процессе инволюции матки после родов, при инволюции яичников, при поседении. Он же обнаружил, что у стариков и у старых собак, лошадей, мышей, попугаев имеет место фагоцитоз нервных клеток. Интересные данные были получены в последние годы Г. К. Хрущовым [190]. Как им было установлено, контакт лейкоцитов с клеточными элементами различных тканей вызывает уловимые микроскопическими наблюдениями изменения протоплазмы последних, предшествовавшие их размножению.

Трансплантированные в рану гетерогенные лейкоциты сохраняют способность к фагоцитозу в течение нескольких часов. В это время они не только очищают рану от некрозов, но и усиливают формирование грануляционной ткани и эпителизацию, ускоряют течение процессов дифференцировки тканей.

Таким образом, приведенные выше данные показывают, что реакция фагоцитоза осуществляется у самых разнообразных организмов на любых стадиях индивидуального развития, выполняя, в частности, формообразовательную функцию. При этом фагоцитоз осуществляется неизменно только тогда, когда происходит «столкновение» тканей, относящихся к разным стадиям онтогенеза. Даже в работе Г. К. Хрущова, который проводил наблюдения, казалось бы, на зрелом, уже сформировавшемся организме, зрелые фагоциты воздействовали на молодые регенерирующие ткани.

В главах 1—6 приводились данные, которые показывают, что в ходе индивидуального развития ткани организма испытывают существенные изменения в своих антигенных свойствах. В результате ткани, относящиеся к различным стадиям развития, обладают и различными антигенными свойствами. В связи с этим можно поста-

вить вопрос о том, что формообразовательная деятельность фагоцитов, уничтожающих онтогенетически устаревшие ткани и органы, обусловлена развитием на определенных стадиях онтогенеза отличия этих тканей по антигенным свойствам от остальных более молодых тканей зародыша. Если это предположение справедливо, то в таком случае введение в организм зародыша заведомо отличающихся от него по антигенным свойствам фагоцитов взрослого животного должно привести к тому, что эти фагоциты будут уничтожать клетки зародыша.

Соответствующие опыты были поставлены в нашей лаборатории [132]. Для получения лейкоцитов у петухов оперативно вскрывали одну из сонных артерий (в некоторых случаях кровь брали из гребня). Свертывание крови предотвращалось добавлением 2% раствора цитрата натрия. Полученную таким образом «цитратную» кровь центрифугировали с небольшой скоростью (на ручной центрифуге) в течение часа. В результате все эритроциты оседали на дно пробирки, а лейкоциты оставались в надосадочной жидкости (плазме), которую осторожно отсасывали¹.

В дальнейшем опыт ставился с использованием метода В. И. Сорокина [168]. На поверхность желтка куриного яйца 52 часов инкубации² накладывали кольцо из фильтровальной бумаги и желточную оболочку осторожно надрезали вдоль наружного края кольца. В результате при снятии кольца зародыш оказывался растянутым внутри кольца. На вентральную сторону зародыша наносили каплю плазмы крови петуха, содержащую лейкоциты. После этого кольцо переносили в камеру В. И. Сорокина. Затем под микроскопом с нагревательным столиком при температуре 38—39° производилось наблюдение клеточных элементов, движущихся в одном из сосудов зародыша. Помимо этого, производилось изучение фагоцитоза эритроцитов куриных эмбрионов 3—4 суток инкубации *in vitro*. С этой целью каплю крови эмбриона смешивали с каплей петушиной плазмы с лейкоцитами. Затем эту смесь в часовом стекле помещали на нагревательный столик и микроскопировали.

¹ Для проверки полноты оседания эритроцитов надосадочную жидкость просматривали под микроскопом.

² В крови 52-часовых эмбрионов собственные лейкоциты, как известно, отсутствуют.

В опытах по изучению фагоцитоза эритроцитов куриных эмбрионов *in vivo* было изучено 40 зародышей. Двадцати из этих зародышей на вентральную поверхность наносили каплю плазмы петуха, содержащую лейкоциты. Остальные 20 зародышей с целью контроля культивировались без добавления плазмы. У всех 20 подопытных зародышей примерно через 1—1½ часа после нанесения плазмы активные лейкоциты петуха проникали в кровеносное русло. Они обычно двигались против тока крови, «цепляясь» псевдоподиями за эндотелиальные стенки сосудов. При столкновении фагоцита с каким-либо из движущихся навстречу ему эритроцитов последний удерживался лейкоцитом и оставался около него. Эритроцит настолько крепко схватывался маленькими протоплазматическими отростками лейкоцита, что не мог оторваться от него, несмотря на силу кровотока и удары других эритроцитов. Фагоцит в это время всегда был прикреплен также и к стенке сосуда хорошо видимой большой псевдоподией. Другие эритроциты, сталкивавшиеся в это время с лейкоцитом, к нему не прикреплялись. После того как лейкоцит, «подтянувшись» на псевдоподиальном выросте к стенке сосуда, вновь принимал округлую форму, происходило прикрепление следующего, столкнувшегося с ним эритроцита и т. д.

Фагоцит, захвативший 3—4 эритроцита, отрывался от стенки сосуда и перемещался в общем кровотоке, по-видимому, «улавливая» по пути новые эритроциты. Таким путем (обычно через 2½—3 часа после начала опыта) образовывались характерные скопления клеток, часто встречавшиеся в кровотоке зародыша. При ближайшем рассмотрении (обычно на развилке сосудов, где эти клеточные конгломераты часто останавливались) всегда можно было различить два вида клеток. В центре находился фагоцит, вокруг располагались удерживаемые им эритроциты. Иначе говоря, наблюдалась типичная картина начальных этапов фагоцитоза.

Однако процесс фагоцитоза на этом не кончался. Схваченный протоплазматическими отростками эритроцит постепенно втягивался внутрь фагоцита. Через 6—8 часов после начала опыта иногда удавалось наблюдать макрофаги, включившие по нескольку эритроцитов. Следует, однако, отметить, что не всегда бывает легко определить, действительно ли эритроциты включены внутрь макрофа-

га, так как такое впечатление может создаваться и за счет эритроцитов, расположенных внизу под макрофагом и не включенных в него.

Наряду с макрофагами в фагоцитозе эритроцитов принимали участие и микрофаги. Однако в этих случаях захватывалось меньшее количество эритроцитов — обычно 2—3.

В опыте по изучению эритрофагоцитоза *in vitro* были использованы эритроциты крови десяти куриных зародышей 72—80 часов инкубации. Как оказалось, активные лейкоциты взрослых кур сразу же после добавления их к крови зародышей проявляли положительный таксис по отношению к эритроцитам последних. Через 30—40 минут после начала опыта можно было наблюдать образование характерных клеточных конгломератов, состоящих из двух видов клеток: в центре, как правило, располагался лейкоцит курицы, вокруг — эритроциты зародыша, схваченные маленькими протоплазматическими отростками фагоцита. Со временем количество таких клеточных скоплений возрастало, однако дальше описанной типичной картины начальных этапов фагоцитоза процесс не шел.

Таким образом, введение куриным эмбрионам лейкоцитов взрослой курицы, ткани которой резко отличаются по своим антигенным свойствам от тканей куриных эмбрионов (см. главы 1—6), привело к тому, что эти лейкоциты начали фагоцитировать клетки последних. Эти данные подтверждают высказанную выше мысль о том, что реакция фагоцитоза обусловлена антигенными различиями между взаимодействующими тканями или клетками. Результаты опытов *in vitro* дополнительно указывают на справедливость этой мысли.

При анализе процесса изменения антигенных свойств развивающихся тканей (см. главы 1—6) уже отмечалось, что трудно себе представить столь радикальную перестройку антигенных свойств тканей, как это имеет место в ходе эмбриогенеза, которая не оказала бы определенного влияния на сам ход эмбриогенеза, приводя к развитию ответных иммунологических реакций.

Приведенные материалы показывают, что по крайней мере одной из таких ответных иммунологических реакций является реакция фагоцитоза.

Ч А С Т Ь Т Р Е Т Ь Я

ФОРМООБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ
РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ



Глава 10

РОЛЬ РЕАКЦИЙ ТИПА АНТИГЕН — АНТИТЕЛО В ФОРМООБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

Как уже указывалось выше, для осуществления нормального хода формообразовательных процессов в эмбриогенезе необходимо установление тесного контакта между строго определенными тканями зародыша. Это положение было доказано в целом ряде работ [288, 307, 337, 352, 393, 489, 490, 523, 224, 468].

Большое число исследований было посвящено изучению механизмов объединения друг с другом строго определенных клеток и тканей. Еще в 1894—1896 гг. В. Ру [440] помещал изолированные клетки эмбрионов амфибий в жидкую среду (например, в разведенный яичный белок). Через некоторое время после этого клетки вновь объединялись («агрегировались», «агглютинировались») в единый комплекс. Данные В. Ру были вскоре подтверждены Л. Румблером [431], затем Л. Лёбом [379], предложившим на основании своих данных термин «стереотропизм», а также О. Мангольд и Ф. Зайделем [382]. Л. Лёб [379] на основании данных, полученных при изучении агрегации клеток крови, амебоцитов и других клеток у *Limulus*, сделал предположение, что одним из факторов объединения клеток в ткани является специфическая агглютинация.

П. Вейсс [519], исходя из теоретических соображений, считал, что специфическая агрегация изолированных клеток объясняется тем, что на их поверхностях находятся вещества, обладающие взаимно-комплементарными свойствами и, следовательно, способные обуславливать спе-

цифическую адгезию клеток. По мнению Дж. Гольтфрета [335], а также П. Таунса и Дж. Гольтфрета [489], за этой адгезией следует направленное перемещение точных комплексов, обусловленное амебондным движением входящих в эти комплексы клеток [336]. Аналогичное явление неоднократно наблюдали и мы при изучении процесса агрегации диссоциированных клеток ранних зародышей тритона и взрослых губок.

К точке зрения П. Вейсса примыкают взгляды А. Тайлера [498], основывавшегося в своих рассуждениях главным образом на результатах многолетнего изучения роли системы фертилизин — антифертилизин в соединении гамет, данные Ш. Девийера [269], изучавшего роль ионов Са и ОН в осуществлении межклеточных связей и показавшего, что эти ионы играют здесь точно такую же роль, как и в классической реакции агглютинации [222], а также ряда других авторов [454, 488].

Следует, очевидно, думать, что изложенные представления близки к истине. Если мы не хотим допустить существование какой-либо особой жизненной силы, то вынуждены признать, что в основе специфического объединения клеток лежат обычные силы межмолекулярного взаимодействия химической и физической природы, которые, как известно, неспецифичны (в биологическом смысле слова). Между тем действие таких неспецифических сил приводит к исключительно специфическому процессу строго детерминированного объединения клеток [47]. Иначе говоря, здесь ситуация совершенно такая же, как ситуация, с которой мы сталкиваемся при анализе механизма реакции антиген — антитело.

Сама собой напрашивается здесь мысль о том, что процесс специфического объединения клеток протекает по принципу реакции антиген — антитело, тем более что результаты опытов по изучению реакции фертилизин — антифертилизин (как А. Тайлера с сотрудниками, так и проведенные в нашей лаборатории) могут послужить фактическим доводом в пользу справедливости этой мысли.

Ясно, однако, что одних только приведенных рассуждений еще недостаточно для того, чтобы с абсолютной уверенностью утверждать единство природы реакции антиген — антитело и процесса специфической агрегации клеток зародышевых тканей. Поэтому необходимы были

поиски данных, которые могли бы послужить фактическим основанием выдвинутого предположения.

Определенную роль здесь могли бы, очевидно, сыграть «модельные» опыты по агрегации изолированных клеток взрослых животных, находящихся на низших уровнях организации. Такого рода опыты были поставлены на губках, кишечнополостных и иглокожих [230, 297, 528 и др.].

В связи с разбираемым нами вопросом особый интерес представляют результаты двух исследований С. Спигела [471, 472]. В первом из этих исследований С. Спигел изучал процесс агрегации изолированных клеток губок *Microciona prolifera* и *Cliona celata*. Опираясь на представления А. Тайлера [498] и П. Вейсса [520], С. Спигел предположил, что поверхности клеток губок в его опытах соединялись под действием сил, подобных силам, действующим при взаимодействии молекул антигена и антитела. В таком случае, если блокировать активные группировки, расположенные на поверхности клеток, соответствующими антителами, реакция типа антиген—антитело станет невозможной и агрегации клеток не произойдет.

Для проверки этого предположения С. Спигелом были приготовлены иммунные сыворотки против клеток каждого из указанных выше видов губок и против смеси клеток губок обоих видов. Добавление к среде, содержащей изолированные клетки, одной из приготовленных сывороток препятствовало агрегации клеток губок соответствующего вида. Сыворотки в данном случае действительно лишь блокировали поверхность клеток, а не повреждали их, так как отмытые от сыворотки клетки были способны вновь агрегироваться в морской воде.

Интересно, что в этих опытах С. Спигел, так же как и авторы упоминавшихся выше исследований, установил необходимость присутствия в среде ионов Са для осуществления агрегации клеток.

Во втором из своих исследований С. Спигел изучал агрегацию изолированных клеток зародышей *Rana pipiens* и *Triturus alpestris* на стадии гастрюлы. При добавлении в среду, содержащую клетки зародышей обоих видов, сыворотки против клеток гастрюлы *R. pipiens* тормозилась агрегация клеток зародышей лягушки, агрегация же клеток зародышей тритона протекала нормально.

Аналогичные данные на губках были получены и в нашей лаборатории И. И. Титовой [59]. В опытах были использованы клетки губок *Reniera cinerea* и *Halichondria rapisea*. Предварительно были получены иммунные сыворотки против клеток губок обоих видов. Перед употреблением сыворотки разводили профильтрованной морской водой в 4 раза. К суспензии клеток губок в зависимости от условий опыта добавляли гомологичные или гетерологичные иммунные сыворотки. В контрольных опытах вместо иммунных сывороток добавляли сыворотку нормальных неиммунизированных кроликов или морскую воду.

Таким образом, для каждого вида губки было приготовлено 4 типа суспензий: 1) суспензия из клеток губки с добавлением сыворотки против клеток губки того же вида; 2) суспензия из клеток губки с добавлением сыворотки против клеток губки другого вида; 3) суспензия из клеток губки с добавлением нормальной сыворотки кролика; 4) суспензия из клеток губки с добавлением морской воды. Дополнительно была приготовлена суспензия из смеси клеток губок обоих видов. Суспензии затем содержали при температуре 2—5° и просматривали под микроскопом через 4, 12 и 24 часа. Образующиеся агрегаты клеток зарисовывали с помощью рисовального аппарата.

В результате наблюдений было установлено, что агрегаты клеток губок *H. rapisea* и *R. cinerea*, образующиеся в среде без добавления иммунных сывороток, значительно отличаются друг от друга по форме. Клетки *H. rapisea* образовывали агрегаты, состоящие из многочисленных лопастей (рис. 32). Из клеток же *R. cinerea* формировались шарообразные агрегаты (рис. 33). При смешивании клеток губок обоих видов клетки каждого вида образовывали отдельные агрегаты, по форме характерные для каждого из видов (рис. 34). В опытах с добавлением иммунных сывороток клетки губок в присутствии гомологичных сывороток образовывали агрегаты значительно меньшей величины (рис. 35), чем без добавления сывороток. В присутствии гетерологичной сыворотки (рис. 36) и нормальной сыворотки кроликов (рис. 37) агрегаты из диссоциированных клеток губок были по величине одинаковыми с агрегатами, образованными в морской воде.



Рис. 32. Агрегация клеток губки *Halichondria rapidea* в морской воде.

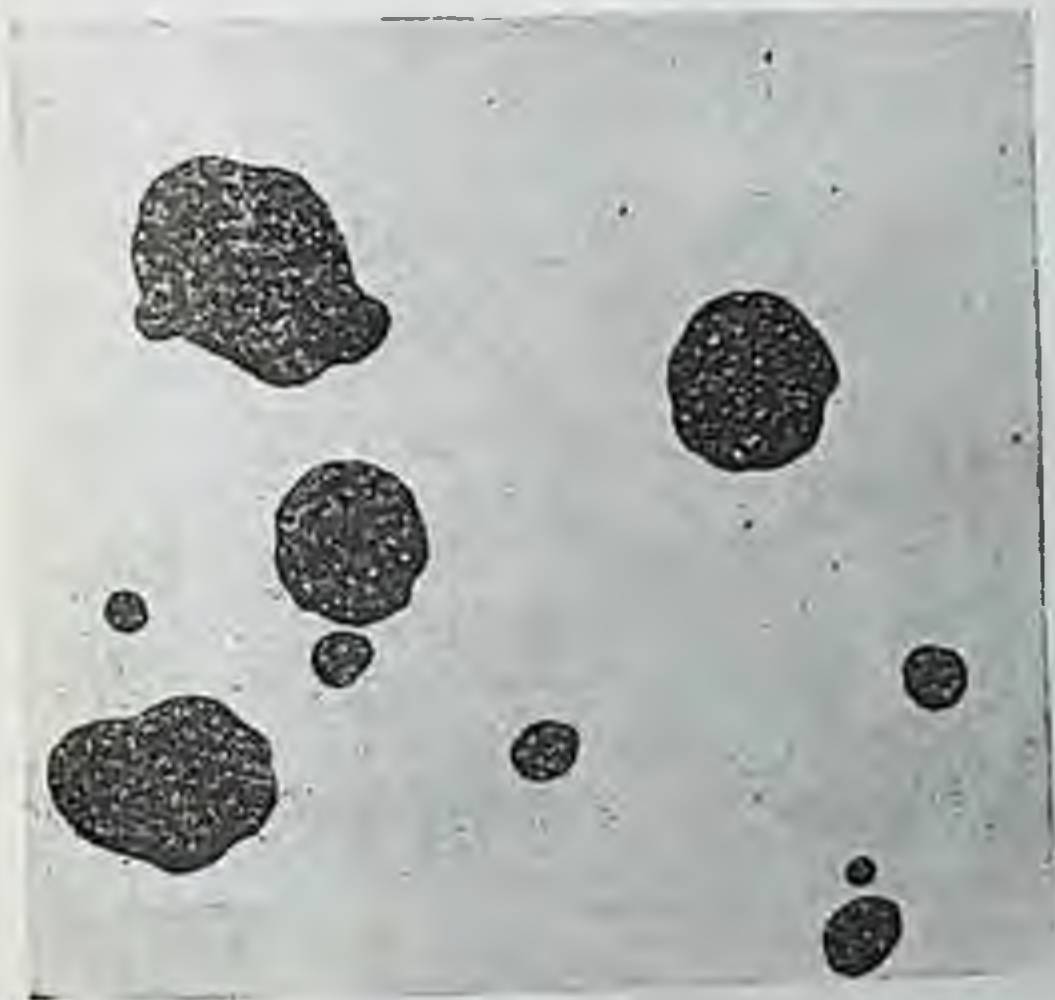


Рис. 33. Агрегация клеток губки *Reniera cinerea* в морской воде.



Рис. 34. Агрегация смеси клеток губок *Halichondria panicea* и *Reniera cinerea* в морской воде.



Рис. 35. Агрегация клеток губки *Reniera cinerea* в присутствии сыворотки против клеток *Reniera cinerea*.



Рис. 36. Агрегация клеток губки *Reniera cinerea* в присутствии сыворотки против клеток *Halichondria panicea*.



Рис. 37. Агрегация клеток губки *Reniera cinerea* в присутствии нормальной сыворотки.

Таким образом, результаты этих опытов, так же как и результаты исследований С. Спигела, позволяют думать, что вещества, расположенные на поверхности агрегирующихся клеток, содержат детерминантные группы, обуславливающие развитие между ними сил, аналогичных тем, которые лежат в основе реакции антиген — антитело.

Соответствуют этой точке зрения и результаты экспериментов Б. Сигурдссона [462]. В этих экспериментах было установлено, что небольшие кусочки ткани сердца куриных эмбрионов 8—10 дней инкубации при помещении в среду, состоящую из куриной сыворотки и раствора Рингера, объединялись друг с другом, образуя сферическое тело. При добавлении даже очень небольших количеств противосердечной сыворотки агрегация кусочков сердца прекращалась.

Приведенные выше точки зрения по поводу механизма направленного перемещения и специфически детерминированного соединения клеток и тканей представляют несомненный интерес, так как они, пожалуй, в наибольшей степени способны дать объяснение всем известным к настоящему времени фактам в этой области, а также потому, что они могут послужить хорошей основой для проведения самых разнообразных экспериментов.

Однако все эти теории в то же время отличаются одним общим недостатком: из их существа вытекает, что ткань — это в сущности не что иное, как объединение клеток. Межклеточное вещество, его значение и роль при развитии этих точек зрения оставались полностью неучтенными. Между тем можно думать, что в организме нет, по-видимому, ни одной ткани, в которой бы полностью отсутствовало межклеточное вещество и в которой бы клетки непосредственно примыкали друг к другу своими поверхностями.

В связи с этим следует думать, что характер перемещения и соединения клеток определяется в первую очередь свойствами межклеточного вещества. К этому выводу в свое время пришли на основании анализа большого количества литературных данных Дж. Бэйтселл [209], П. Снесарев [167], Дж. Гольтфретер [340] и П. Таунс [488]. Эти данные указывают, возможно, на то, что соединение клеток обусловлено способностью межклеточного вещества, покрывающего клетки, к специфической адгезии.

Адгезия является, как известно, свойством, широко распространенным как в неживой, так и в живой природе. В основе феномена адгезии лежат силы межмолекулярного взаимодействия, не являющиеся специфическими в биологическом смысле этого слова. Однако основным признаком адгезии в живой природе является ее исключительно тонкая биологическая специфичность. Как же могут столь неспецифичные межмолекулярные силы, как силы взаимодействия между разноименно заряженными группировками, силы ван дер Ваальса, водородные связи и т. п., обуславливать биологически специфичную адгезию клеток и межклеточного вещества?

Наиболее рациональное объяснение здесь может быть, по-видимому, дано, если допустить, что специфичность адгезии молекул, биологических субстратов обусловлена комплементарностью тех рисунков, которые образуются активными группировками на поверхности этих субстратов.

Иначе говоря, допуская, что перемещение и соединение тканей в ходе развития обусловлены свойствами межклеточного вещества, мы вновь приходим к принципу комплементарности, т. е. к тому принципу, который лежит в основе реакции антиген — антитело. После того как определенные ткани вступят в тесный контакт друг с другом, начинается процесс дифференцировки этих тканей. Это положение после знаменитых опытов Шпемана по пересадке участка верхней губы бластопора подтверждалось в столь большом числе самых разнообразных исследований и так широко известно, что в настоящее время не нуждается ни в специальном литературном, ни в экспериментальном обосновании¹. Однако насколько хорошо известна феноменология формообразовательных реакций, настолько мало мы знаем об их механизмах.

Выше уже указывалось, что теория химических веществ-организаторов оказалась не в состоянии дать объяснение многим накопленным к настоящему времени в экспериментальной эмбриологии фактам. Определенным шагом вперед явилось создание Ч. Чайльдом теории физиологического градиента. Однако и эта теория, в основу которой положен, как известно, учет количественных из-

¹ Очень интересны в этом отношении опубликованные в последние годы результаты большой серии исследований Ч. Гробстейна [306].

менений метаболизма, уже не удовлетворяет, по-видимому, большинство современных исследователей, так как, в частности, в ней оставлена без внимания качественная сторона процессов метаболизма и она поэтому не в состоянии дать объяснения качественно исключительно многообразным формообразовательным процессам. Поэтому вопрос о механизмах формообразовательных реакций, развертывающихся при взаимодействии тканей зародыша, остается до сих пор малознакомым.

Большое внимание уделялось в течение последних 20—25 лет значению изменений, наступающих в поверхностях клеток взаимодействующих тканей [531]. При этом, как уже указывалось во введении, характерно, что исследователи, анализирувавшие этот вопрос, начали переходить с «клеточного уровня» на «уровень молекулярный». Так, Ф. Шмитт [453] высказывается в пользу того, что индукция обусловлена взаимодействием молекул, расположенных на поверхности клеток. Дж. Нидхем [404] предполагает, что индукция может быть обусловлена полярной ориентацией и притяжением молекул, состоящих из длинных цепей, которые расположены на индуцируемой стороне реагирующей клетки. Этот эффект, по мысли Дж. Нидхема, может распространяться в глубь клетки, обуславливая соответствующие изменения ее биологических свойств.

Интересную гипотезу выдвинул Дж. Гольфретер [339]. Известно, указывает он, что некоторые ткани в живом состоянии не обладают индукционной способностью, а будучи убитыми, приобретают ее. Следовательно, производившаяся обработка этих тканей привела к выявлению какого-то вещества, которое в живой клетке находилось в неактивном состоянии. В связи с этим Дж. Гольфретер предполагает, что все вещества, обладающие индуцирующей способностью, вызывают поверхностный цитоллиз реагирующей клетки, приводящий к освобождению в ней активного агента. По мысли Дж. Гольфретера, индуцирующий агент X в клетке заблокирован белком N , образующим комплекс XN . Цитолитический агент освобождает X от N . Освободившееся вещество X действует на комплекс X^1N^1 , освобождает X^1 и т. д.

Гипотеза Дж. Гольфретера достаточно стройна. Однако она не подтверждена пока никакими экспериментальными факторами и имеет поэтому чисто спекулятив-

ный характер. Кроме того, эта гипотеза, по-видимому, не в состоянии дать объяснение тому, например, факту, что клетки зародышей достаточно ранних стадий развития обладают потенциальной способностью к развитию в самых разнообразных направлениях. В таком случае следует сделать, во-первых, маловероятное допущение, что в клетке находится большое количество заблокированных индуктирующих агентов (веществ X). Во-вторых, останется неясным, почему в одних случаях поверхностный цитоллиз приводит к освобождению одного индуктирующего агента, а в других случаях — к освобождению иного.

В последние годы П. Вейсс [520] выдвинул так называемую теорию молекулярной экологии. Согласно этой теории, каждая клетка включает множество разнообразных видов молекул. Характер распределения этих видов определяется их взаимозависимостью и взаимодействием, а также теми физическими условиями, которые существуют в месте их нахождения. В связи с этим молекулы, расположенные на поверхности реагирующей клетки (например, клетки эктодермального эпителия), при соприкосновении с иным образом расположенными молекулами, находящимися на поверхности другой клетки (в данном случае — клетки глазного пузырька), будут изменять свое расположение таким образом, чтобы расположиться в комплементарном порядке по отношению к поверхности последней. Это изменение протекает под действием сил, аналогичных тем силам, которые обеспечивают реакцию антиген — антитело.

Изменение характера распределения молекул в поверхностном слое приведет к соответствующему перераспределению молекул в более глубоко расположенном слое и т. д. до тех пор, пока вся популяция молекул и, следовательно, физические и химические свойства всей реагирующей клетки не изменятся. В результате такого изменения физических и химических свойств клетки изменится и характер ее развития, что приведет к формированию у зародыша новой структуры (в данном случае — к формированию хрусталика).

Как можно видеть, теория «молекулярной экологии» П. Вейсса предполагает, что детерминация характера развития тканей зародыша определяется взаимодействием между молекулами клеток этих тканей. В этом отно-

шении эта теория уже ближе стоит к тому, что подразумевал Д. П. Филатов под формообразовательным аппаратом, и позволяет избежать многих тех недостатков, которые упоминались при анализе теории химических организаторов.

Однако, наряду с этим, теория П. Вейсса, по крайней мере в ее настоящем виде, страдает другими весьма существенными недостатками. Прежде всего следует отметить ее несомненный преформистский характер. Появление новых структур обусловлено, по П. Вейссу, не новообразованием характерных для них веществ, как это видно, например, из данных о развитии антигенных свойств тканей зародышей (см. главы 1—6), а лишь пересортировкой заранее заложенных веществ. Иначе говоря, из теории П. Вейсса вытекает, что процесс развития — это лишь пересортировка изначально данного.

Кроме того, если допустить, опираясь на теорию «молекулярной экологии», что структура A по характеру расположения своих молекул комплементарна к некоей исходной структуре a , то в свою очередь она должна послужить исходной точкой для формирования новой структуры, которая по характеру расположения молекул должна оказаться вновь структурой a ; последняя приведет к образованию структуры A , на основе A опять сформируется a и т. д. Иначе говоря, приложение принципа комплементарности в таком виде, как это сделано П. Вейссом, к процессу развития приведет к тому, что этот процесс можно будет представить лишь как многократное повторение двух или нескольких взаимно комплементарных структур.

Другую теорию роста и дифференцировки клеток и тканей, основанную на иммунологических понятиях, — «теорию аутоантител», выдвинул А. Тайлер [499, 501]. Развивая свои представления, А. Тайлер основывался на данных о присутствии в клетке комплементарных веществ, способных реагировать друг с другом по типу реакции антиген — антитело. Эти комплементарные вещества могут переходить в кровь и из клетки в клетку и приводить к стимуляции роста соответствующих клеток или к их развитию из недифференцированных клеток. Иначе говоря, выходящие из определенных клеток комплементарные вещества или аутоантитела, попадая в новые клетки, служат там шаблоном, матрицей для синте-

за специфических белков, обуславливающих рост или дифференцировку этих клеток.

В главе 7 приводились данные, указывающие на то, что роль матриц в клетке играют, по-видимому, нуклеиновые кислоты (нуклеопротеиды). Поэтому, если присоединиться к теории аутоантител и учесть современные данные о механизме синтеза специфических белков в клетке, то следует ожидать, что при взаимодействии двух развивающихся тканей зародыша клетки этих тканей должны передавать друг другу какие-либо вещества, связанные с нуклеиновыми кислотами. И действительно, такого рода данные были получены [225, 306].

Как можно видеть, теория А. Тайлера хорошо согласуется с современными представлениями о механизме биосинтеза специфических белков в клетке и с накопленными к настоящему времени данными о роли нуклеиновых кислот в процессах морфогенеза.

Начиная изучение роли иммунологических отношений в процессах эмбрионального развития, мы независимо от А. Тайлера выдвинули в свое время сходную рабочую гипотезу, которая могла бы быть положена в основу исследований [43, 45, 47]. Эта гипотеза в ходе наших исследований претерпела некоторые изменения и в настоящее время ее существо заключается в следующем.

На поверхности клеток двух определенных тканей находятся вещества, которые в силу комплементарности своих свойств способны реагировать друг с другом по типу антиген — антитело. Эти вещества способны медленно диффундировать в разделяющее данные ткани межклеточное вещество. В результате в межклеточном веществе образуются два встречных градиента взаимно-комплементарных веществ, по векторам которых ткани перемещаются тем или иным способом навстречу друг другу. Возможность такого допущения доказывается рядом исследований [226, 306, 307, 338].

После встречи двух тканей друг с другом поверхности составляющих их клеток вступают в тесный контакт за счет взаимодействия расположенных на их соприкасающихся поверхностях взаимно-комплементарных веществ, протекающего по типу реакции антиген — антитело. Между вступившими в контакт клетками происходит обмен веществ, возможно, нуклеопротеидной природы. Активные группировки этих веществ начинают действовать

совместно с РНК-матрицей клетки, в результате чего образуется как бы новая комплексная матрица, которая обуславливает протекающий по принципу комплементарности (по типу антиген — антитело) синтез новых белков клетки¹. Появление новых белков в клетке (а следовательно, и новых антигенов) приводит к соответствующему изменению направленности процесса дифференцировки клетки.

В связи с изложенным особый интерес приобретают результаты экспериментов М. Вурдемана [532], приготовившего экстракты из головного эктодермального эпителия нейрулы (до появления хрусталиковой плакоды) и из глазных пузырьков аксолотля. С помощью реакции преципитации было установлено, что ни один из этих экстрактов не содержал хрусталикового антигена. Затем оба экстракта смешивали и в течение суток инкубировали при 37°. После инкубации оказалось, что в смеси экстрактов появился хрусталиковый антиген. Инкубация каждого из экстрактов по отдельности к появлению хрусталикового антигена не приводила².

Эти данные показывают, что взаимодействие веществ, извлеченных из двух взаимодействующих в ходе развития тканей, приводит, вероятно, к созданию комплексных веществ (нуклеопротеидов?), на основе которых синтезируется белок индуцируемой новой структуры. Появление новых белков (антигенов) в клетке приводит к изменению свойств ее поверхности, на которой появляются вещества, комплементарные к веществам клеток какой-либо иной ткани. В результате возникают новые градиенты комплементарности в межклеточном веществе, новые

¹ Если же согласиться с теорией образования антител Хауровица — Полинга, то в этом случае внедрение в индуцируемую клетку веществ (антигенов) из индуцирующей должно привести к тому, что характер свертывания белковых молекул в первой будет специфически изменен. Соответственно должны измениться физические и химические свойства, а следовательно, и дифференцировка клетки. В этом отношении определенным интересом должны представить данные С. Ранци [427], говорящие о том, что морфогенетическая активность тканей связана с деполимеризацией фибриллярных белков.

² Первые предварительные результаты еще не законченных экспериментов, проводимых нами совместно с ван Доренмаленом под руководством проф. М. Вурдемана, позволяют думать, что аналогичное явление можно, по-видимому, наблюдать и при работе с соответствующими тканями куриных эмбрионов.

направления перемещения тканей, установление контакта между новыми тканями и т. д.

Эта гипотеза основана на материале, изложенном в предыдущих главах. Тем не менее ее следует рассматривать пока только как основу для проведения экспериментального изучения роли иммунологических отношений в ходе эмбриогенеза.

В последующих главах этой части рассматривается литературный и наш собственный экспериментальный материал в свете этой гипотезы.

Глава 11

ВЛИЯНИЕ ТКАНЕВЫХ АНТИГЕНОВ НА ФОРМООБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Из существа изложенной в предыдущей главе гипотезы прежде всего вытекает, что внедрение в клетки эмбриона чужеродного антигена должно привести к изменению процессов роста и развития тканей этого эмбриона. В литературе приведено довольно много данных, подтверждающих это положение.

Так, большое исследование по изучению реактивности зародышей человека было проведено А. П. Дыбаном [75, 76]. Как им было установлено, зародыши человека реагируют на достаточно сильные воздействия в первую очередь усилением клеточного размножения во всех закладках. Аналогичного рода усиление темпов клеточного размножения у куриных зародышей после введения им чужеродного вещества было описано Э. Канатом и Э. Опи [239].

Эти данные позволяют думать, что иммунологическая реакция на внедрение чужеродного антигена проявляется у зародышей не в форме выработки циркулирующих в крови или в тканевых жидкостях антител и усиления активности фагоцитов, как это имеет место у взрослых организмов, а в виде усиления или изменения процессов роста и развития тканей.

Иначе говоря, можно думать, что наряду с установленными в классической иммунологии реакциями иммунитета (реакция образования антител, аллергические реакции, фагоцитарная реакция и т. д.) существует также формообразовательная реакция им-

иммунитета, которая особенно ярко проявляется у организмов, находящихся на ранних этапах индивидуального развития.

Близкие представления в последнее время развивает известный румынский эмбриолог Б. Менкес [385, 386].

Он считает, что в процессе эмбриогенеза увеличивается способность к специфическим защитным иммунологическим реакциям и, наоборот, уменьшается способность к реакциям формообразовательным.

Справедливость представления о существовании у зародышей формообразовательной реакции иммунитета можно подтвердить результатами целого ряда исследований.

Так, еще в 1916 г. Дж. Марфи [397] было обнаружено, что культивирование на хорионаллантоисе куриного эмбриона ткани селезенки взрослой курицы приводит к стимуляции роста эмбриональной селезенки. Эти данные были вскоре подтверждены В. Данчаковой [266] и Б. Вильером [527], а позднее Ч. Помератом [422].

В приведенных работах исследователям удавалось добиться стимуляции роста селезенки. Однако, как показали последующие работы, можно получить стимуляцию роста также печени [524], двенадцатиперстной кишки и других органов [280].

Целую серию исследований, посвященных изучению механизма стимулирующего действия органов взрослого животного на рост соответствующих органов у эмбриона, провел Дж. Иберт [277, 279, 280].

Прежде всего им была доказана видовая специфичность действия хорионаллантоидных трансплантатов. Так, подсадка на хорионаллантоис куриного эмбриона кусочка селезенки курицы приводила к стимуляции роста эмбриональной селезенки, а подсадка селезенки мыши на рост селезенки куриного эмбриона не влияла. Было также установлено, что способность вызывать увеличение селезенки пропорциональна возрасту донора подсаживаемой ткани. Впервые эта способность появляется, по данным Дж. Иберта, примерно на 14-й день инкубации и увеличивается затем до взрослого состояния. Как считает этот автор, время появления такой способности и ее увеличение совпадают с временем появления и развития группы антигенов, специфичных для селезенки взрослой курицы.

В последние годы среди многих исследователей, работающих над вопросом действия трансплантатов органов взрослого животного на рост соответствующего органа у эмбриона, получила распространение точка зрения М. Симонсена [463]. Согласно этой точке зрения, увеличение селезенки у эмбрионов под действием трансплантата селезенки взрослого животного обусловлено так называемой иммунологической реакцией трансплантата против реципиента. Клетки трансплантированной на хорионаллантоис селезенки внедряются в селезенку эмбриона-реципиента, там иммунизируются, по Симонсену, антигенами тканей реципиента и вырабатывают соответствующие антитела. Эти антитела губительно действуют на селезенку реципиента, вызывая ее патологическую гипертрофию.

Однако целый ряд факторов не позволяет, по нашему мнению, согласиться с М. Симонсеном.

Так, в уже упоминавшихся исследованиях Дж. Иберта было показано, что к увеличению селезенки куриного эмбриона приводила трансплантация селезенки курицы, но не мыши. Если же принять точку зрения М. Симонсена, то следовало бы ожидать, что мышьяная селезенка должна была бы вызывать большую гипертрофию селезенки куриного эмбриона, чем селезенка взрослой курицы, так как антигенная чужеродность и, следовательно, иммуногенность тканей куриного эмбриона по отношению к клеткам мышьяной селезенки бесспорно выше, чем по отношению к клеткам селезенки курицы.

Против представлений М. Симонсена говорят также результаты экспериментов Дж. Иберта, в которых был использован метод определения изотопов. Меченный S^{35} метионин включали в ткани доноров (кур и мышей). Затем от этих животных кусочки селезенки и почки пересаживали на хорионаллантоис куриных эмбрионов и через некоторое время в органах этих эмбрионов определяли радиоактивность. Как оказалось, в опыте имел место переход S^{35} из трансплантатов куриных органов в соответствующие органы эмбрионов. В тех же случаях, когда трансплантировались ткани мыши, избирательного включения S^{35} в определенные органы эмбриона не было — изотоп равномерно распределялся по всем органам. Эти данные были в дальнейшем подтверждены Х. Уолтером, Д. Оллменом и Х. Мэлером [516].

Результаты исследований, проведенных в нашей лаборатории, также не позволяют согласиться с точкой зрения М. Симонсена [65, 66, 175—178].

Опыты производились следующим образом. На хорионаллантоис и в некоторых случаях на желточный мешок куриных эмбрионов трансплантировались кусочки тканей селезенки и сердца взрослых кур и куриных эмбрионов 14 и 17 суток инкубации. Через 7 дней после трансплантации эмбрионы извлекали и производили взвешивание как целых эмбрионов, так и отдельных органов (селезенка, сердце, печень)¹. Результаты опытов оценивались путем вычисления отношения веса соответствующего органа к весу всего эмбриона (как в опыте, так и в контроле). Полученные данные были подвергнуты статистической обработке по методу Фишер-Стьюдента. Результаты считались достоверными в том случае, если *P* не превышало 0,02.

Таблица 59

Действие трансплантатов ткани селезенки взрослых кур на рост органов куриных эмбрионов [175]¹

Возраст эмбрионов-реципиентов	Количество эмбрионов	Отношение веса органов к общему весу эмбрионов (<i>K</i>)					
		<i>K</i> селезенки		<i>K</i> сердца		<i>K</i> печени	
		абс. число	% к контролю	абс. число	% к контролю	абс. число	% к контролю
4 суток	31	0,00063	128,7	0,0101	101,0	0,0151	98,0
Контроль	16	0,00049	100,0	0,0100	100,0	0,0154	100,0
6 суток	21	0,00083	105,0	0,011	91,7	0,021	100,0
Контроль	25	0,00079	100,0	0,012	100,0	0,021	100,0
8 суток	38	0,0011	122,2	0,0112	99,1	0,023	100,0
Контроль	26	0,0009	100,0	0,0113	100,0	0,023	100,0
10 суток	38	0,0026	288,9	0,010	120,5	0,032	139,1
Контроль	20	0,0009	100,0	0,0083	100,0	0,023	100,0

¹ В этой и последующих таблицах цифры, отражающие статистически достоверные изменения веса органов, выделены жирным шрифтом.

В табл. 59 представлены результаты действия трансплантатов тканей селезенки взрослых кур на рост органов куриных эмбрионов.

¹ При оценке результатов опытов учитывались только те эмбрионы, у которых имело место приживание и рост трансплантатов.

Как показано в этой таблице, трансплантация тканей селезенки взрослых кур приводила к специфической стимуляции роста селезенки у 4- и 8-суточных куриных эмбрионов. У 6-суточных эмбрионов рост органов под влиянием трансплантатов не изменился, а у 10-суточных эмбрионов имела место стимуляция роста не только селезенки, но и печени и, возможно, сердца ($P=0,05$).

Таким образом, результаты этой серии опытов прежде всего подтвердили описанное в литературе ростстимулирующее действие трансплантатов тканей взрослых животных. Наряду с этим результаты настоящей серии показали, что характер изменений в росте органов эмбрионов под влиянием пересаженных им тканей селезенки взрослого животного зависит от возраста этих эмбрионов. Эти данные плохо согласуются с изложенными выше представлениями М. Симонсена, так как в соответствии с этими представлениями следовало бы ожидать стимуляции роста всех изучавшихся органов на всех изучавшихся стадиях развития.

В табл. 60 представлены результаты опытов по изучению действия трансплантатов тканей селезенки куриных эмбрионов.

Таблица 60

Действие трансплантатов ткани селезенки куриных эмбрионов на рост органов куриных эмбрионов [175]

Возраст эмбрионов-доноров и реципиентов	Количество эмбрионов	Отношение веса органов к общему весу эмбрионов (K)					
		K селезенки		K сердца		K печени	
		абс. число	% к контролю	абс. число	% к контролю	абс. число	% к контролю
Донор—17 суток Реципиент — 4 суток	14	0,0005	125,0	0,0118	104,4	0,0173	108,1
Контроль Донор—17 суток Реципиент—10 суток	12	0,0004	100,0	0,0113	100,0	0,0160	100,0
Донор—14 суток Реципиент—10 суток	14	0,00075	131,6	0,0099	111,2	0,0256	113,8
Контроль Донор—14 суток Реципиент—10 суток	14	0,00057	100,0	0,0089	100,0	0,0225	100,0
Донор—14 суток Реципиент—10 суток	28	0,0009	112,5	0,0082	97,6	0,023	104,5
Контроль	31	0,0008	100,0	0,0084	100,0	0,022	100,0

Как можно видеть из этой таблицы, трансплантация тканей селезенки 17-суточных эмбрионов приводила к специфическому увеличению темпов роста селезенки 4-суточных эмбрионов. У 10-суточных эмбрионов-реципиентов под влиянием трансплантатов тканей селезенки эмбрионов 17 суток инкубации имела место стимуляция роста всех трех изучавшихся органов. С другой стороны, трансплантация тканей селезенки 14-суточных эмбрионов на хорионаллантоис эмбрионов 10 суток инкубации приводила к специфической стимуляции роста селезенки.

Таким образом, трансплантация тканей 14- и 17-суточных эмбрионов приводила к стимуляции роста органов эмбрионов-реципиентов. Между тем хорошо известно, что эмбрионы этих сроков развития не способны к выработке иммунных антител. Следовательно, результаты этой серии опытов также не подтверждают изложенных выше представлений о том, что увеличение органов у эмбрионов-реципиентов — это их патологическая гипертрофия, обусловленная действием антител, образуемых клетками трансплантата.

Известно, что клетки селезенки взрослых животных способны при трансплантации к выработке иммунных антител [479]. В то же время хорошо известно, что клетки миокарда такой способностью не обладают. Поэтому если бы трансплантация тканей сердца взрослых кур на хорионаллантоис куриных эмбрионов приводила к стимуляции роста органов и, в частности, сердца последних, то это послужило бы еще одним доводом в пользу того, что увеличение органов у эмбрионов-реципиентов обусловлено действием не антител, образуемых клетками трансплантата, а какими-то другими веществами, выделяемыми трансплантатом.

В табл. 61 приведены результаты действия трансплантатов ткани миокарда взрослых кур на рост органов куриных эмбрионов.

Как видно из этой таблицы, под влиянием трансплантированных тканей миокарда взрослых кур не происходило заметного увеличения темпа роста органов эмбриона-реципиента. Исключение составляли куриные эмбрионы 8 суток инкубации, у которых наблюдалось увеличение роста селезенки (на 63%).

Таблица 61

Действие трансплантатов ткани миокарда взрослых кур на рост органов куриных эмбрионов [176]

Возраст эмбрионов-реципиентов	Количество эмбрионов	Отношение веса органов к общему весу эмбрионов (K)					
		K селезенки		K сердца		K печени	
		абс. число	% к контролю	абс. число	% к контролю	абс. число	% к контролю
4 суток	14	0,0006	111,1	0,0100	101,0	0,0156	91,8
Контроль	15	0,00054	100,0	0,0099	100,0	0,0170	100,0
6 суток	12	0,0008	114,3	0,007	60,0	0,023	85,0
Контроль	18	0,0007	100,0	0,012	100,0	0,026	100,0
8 суток	9	0,0015	163,0	0,0093	104,5	0,027	117,0
Контроль	21	0,0009	100,0	0,0089	100,0	0,023	100,0
10 суток	16	0,0007	100,0	0,0084	98,8	0,024	92,3
Контроль	17	0,0007	100,0	0,0085	100,0	0,026	100,0

Таким образом, под влиянием тканей миокарда взрослых кур в наших опытах, как и в опытах других авторов, не было отмечено увеличения темпа роста сердца.

Следует, однако, отметить, что ткань миокарда растет на хорионаллантоисе значительно хуже, чем ткань селезенки. Следовательно, при трансплантации селезенки на органы реципиента действует большая масса белков, чем при трансплантации тканей сердца. Поэтому можно думать, что увеличение массы трансплантированной ткани сердца могло бы привести к большим изменениям в характере роста органов эмбрионов-реципиентов.

Для того, чтобы увеличить растущую массу ткани миокарда, мы трансплантировали не один кусочек ткани, как это делали во всех других опытах, а четыре.

В табл. 62 приведены результаты этих опытов.

Как видно из этой таблицы, результаты опытов полностью подтвердили наше предположение. Почти во всех случаях трансплантация четырех кусочков тканей сердца приводила к большему эффекту, чем трансплантация одного кусочка таких же тканей.

Так, при трансплантации четырех кусочков тканей миокарда происходило увеличение роста только сердца 4-суточных эмбрионов и увеличение роста сердца, селезенки и печени 8-суточных эмбрионов. У 6- и 10-суточных эмбрионов стимуляция роста не наблюдалась.

Действие трансплантатов ткани миокарда взрослых кур на рост органов куриных эмбрионов при увеличении количества трансплантированной ткани [176]

Возраст эмбрионов-реципиенте	Количество эмбрионов	Отношение веса органов к общему весу эмбрионов (K)					
		K селезенки		K сердца		K печени	
		абс. число	% к контролю	абс. число	% к контролю	абс. число	% к контролю
4 суток	12	0,00055	101,85	0,0110	111,11	0,017	100,0
Контроль	15	0,00054	100,00	0,0099	100,00	0,017	100,0
6 суток	16	0,0008	114,00	0,012	100,00	0,023	90,0
Контроль	18	0,0007	100,00	0,012	100,00	0,025	100,0
8 суток	22	0,00150	163,00	0,012	133,30	0,028	121,7
Контроль	21	0,00092	100,00	0,009	100,00	0,023	100,0
10 суток	14	0,0007	100,00	0,0072	85,00	0,024	92,0
Контроль	16	0,0007	100,00	0,0085	100,00	0,026	100,

Таким образом, результаты этих опытов показали, что ткани сердца, неспособные, как известно, к выработке иммунных антител, при их трансплантации на хорионаллантоис куриных эмбрионов в достаточной дозе тем не менее приводят к стимуляции роста органов последних. Эти данные также невозможно согласовать с представлениями о ростстимулирующем действии антител, образуемых клетками трансплантата.

С этими представлениями не согласуются и результаты опытов, приведенных в табл. 63 [178].

Опыты ставились следующим образом. На хорионаллантоис куриных эмбрионов 10 суток инкубации трансплантировали ткани селезенки взрослой курицы. Спустя различные сроки после трансплантации, селезенки эмбрионов, увеличенные под влиянием трансплантатов, извлекали и их ткани вновь трансплантировали на хорионаллантоис 10-суточных эмбрионов¹.

Как видно из табл. 63, ткани эмбриональных селезенок, увеличенных под влиянием тканей селезенки взрослых кур, резко стимулируют рост органов реципиентов,

¹ Опыт проводился совместно с сотрудником Чехословацкой Академии наук Я. Гортом.

намного превышая стимуляцию, которая наблюдалась при трансплантации тканей селезенки взрослых кур.

Как уже неоднократно указывалось, согласно точке зрения М. Симонсена, увеличение эмбриональной селезенки обусловлено действием «поселившихся» в ней клеток трансплантата, способных к выработке антител.

Таблица 63

Действие трансплантатов ткани селезенки куриных эмбрионов, увеличенной под влиянием тканей селезенки взрослых кур на рост органов куриных эмбрионов 10 суток инкубации [178]

Время, в течение которого селезенка эмбрионов находилась под влиянием селезенки взрослой курицы	Количество эмбрионов	Средний вес органов (в мг)					
		селезенка		сердце		печень	
		абс. число	% к контролю	абс. число	% к контролю	абс. число	% к контролю
2 суток	21	21,43	252,1	110,3	121,6	322,24	144,2
Контроль	9	8,50	100,0	90,3	100,0	223,40	100,0
4 суток	22	71,00	606,8	174,7	123,6	688,40	186,7
Контроль	18	11,70	100,0	141,3	100,0	368,00	100,0
7 суток	31	60,80	520,0	162,4	115,0	647,60	175,7
Контроль	18	11,70	100,0	141,3	100,0	368,00	100,0

Ясно, однако, что в использовавшихся в последней серии опытов увеличенных селезенках эмбрионов количество клеток взрослой селезенки должно было быть меньшим, чем в трансплантате самой взрослой селезенки (если они вообще там имелись). Поэтому ростстимулирующее действие увеличенных селезенки должно было быть также меньшим.

Результаты опытов, однако, показали обратное. Следовательно, данные этой серии экспериментов также не могут быть согласованы с предположением М. Симонсена.

Таким образом, результаты изложенных экспериментов свидетельствуют о следующем.

Трансплантация тканей селезенки взрослых кур и куриных эмбрионов на внезародышевые оболочки куриных эмбрионов приводит к увеличению темпов роста соответствующих органов реципиентов.

Степень стимуляции роста гомологичных органов и специфичность действия трансплантированных тканей

зависят от возраста как реципиентов, так и доноров трансплантатов.

Ткани миокарда, неспособные вырабатывать антитела, при увеличении растущей массы трансплантата стимулируют рост органов эмбрионов-реципиентов.

Наши данные о влиянии увеличенных селезенок эмбрионов на рост органов куриных эмбрионов показывают, что под влиянием веществ, переходящих из трансплантата в гомологичные ткани эмбрионов, происходит, по-видимому, изменение процессов биосинтеза веществ тканей гомологичных органов эмбрионов-реципиентов, которые ведут к повышенной стимулирующей способности этих тканей¹.

С этим представлением согласуются и данные Дж. Иберта [280], Дж. Эндреса [205], Г. Д. Туманишвили, К. М. Джандиери и И. К. Сванидзе [183], а также Г. Д. Туманишвили [184], говорящие о том, что к увеличению роста органов куриного эмбриона-реципиента могут приводить не только трансплантации цельных тканей, но и инъекции разрушенных клеток селезенки, почки или печени взрослой курицы.

Интересная работа была проведена в нашем институте Л. К. Романовой [156]². В ее опытах инъекция гомогената печеночной ткани головастиков более поздней по сравнению с реципиентами стадии развития приводила к специфической стимуляции роста печени. При инъекции же гомогената печеночной ткани головастиков, находящихся на более ранних по сравнению с реципиентами стадиях развития, имело место, наоборот, некоторое специфическое торможение роста печени у головастиков-реципиентов.

Выше уже приводилось одно из положений теории первичной иммунологической реактивности, согласно которому высшие стадии развития должны оказывать регулирующее влияние на низшие стадии (см. главу 7). Нетрудно видеть, что результаты работы Л. К. Романо-

¹ Как показали результаты опытов, проведенных у нас в лаборатории И. И. Титовой и закончившихся уже после сдачи этой книги в печать, трансплантация клеток селезенки в камерах из мелкопористых фильтров, не пропускающих через себя клетки, также приводит к значительной стимуляции роста селезенки эмбрионов-реципиентов.

² Работа проводилась под руководством проф. Л. Д. Люзнера.

вой соответствуют этому положению. В то же время эти результаты, так же как и приводившиеся выше данные Дж. Иберта о зависимости способности тканей селезенки к стимуляции роста селезенки реципиентов от развития в первой органоспецифических антигенов, позволяют думать, что феномен специфической стимуляции роста органов эмбриона обусловлен различием антигенных свойств тканей донора и реципиента. Можно, в частности, думать, что антигены тканей более поздних по сравнению с реципиентом стадий развития внедряются в клетки соответствующих органов реципиента и участвуют там в создании основы для синтеза новых белков (см. главу 10).

В пользу этого предположения могут говорить, в частности, данные Дж. Иберта [279] о том, что содержание азота в 1 мг ткани увеличенной селезенки повышается строго пропорционально степени увеличения этого органа. Количество же ДНК при этом увеличивается в меньшей степени.

Для экспериментального подхода к проверке положения о том, что взаимодействие тканей трансплантата и тканей эмбрионов-реципиентов протекает в результате установления между ними иммунологических отношений, мы предприняли исследования по изучению зависимости ростстимулирующего действия тканей трансплантатов от антигенных различий между ними и тканями эмбрионов-реципиентов [65].

Как можно судить на основании данных, приведенных на рис. 38, первые опыты в этом направлении, по-видимому, подтверждают нашу точку зрения. На этом рисунке показано изменение содержания стадиоспецифических антигенов тканей селезенки куриных эмбрионов 8—17 суток инкубации.

В селезенке 8-суточных эмбрионов стадиоспецифических антигенов обнаружить не удалось. В то же время в тканях селезенки 17-суточных эмбрионов реакция на обнаружение стадиоспецифических антигенов проявлялась наиболее отчетливо.¹

Если сопоставить эти данные с результатами опытов, приведенными в табл. 63, то можно видеть, что это изме-

¹ Интересно, что если сравнить эту таблицу с кривой изменения антигенных свойств тканей селезенки, представленной на рис. 5 (глава 3), то можно легко заметить их полное сходство.

ление антигенных свойств тканей селезенки протекает параллельно изменению способности этих тканей к увеличению под влиянием трансплантата. Так, органы 6-суточного эмбриона не увеличились под влиянием трансплантата. Селезенка 8-суточных эмбрионов увеличилась на 22,2%, а 10-суточных — на 188,9%.

Как можно видеть, проведенные эксперименты показали, что чем больше выражено антигенное различие

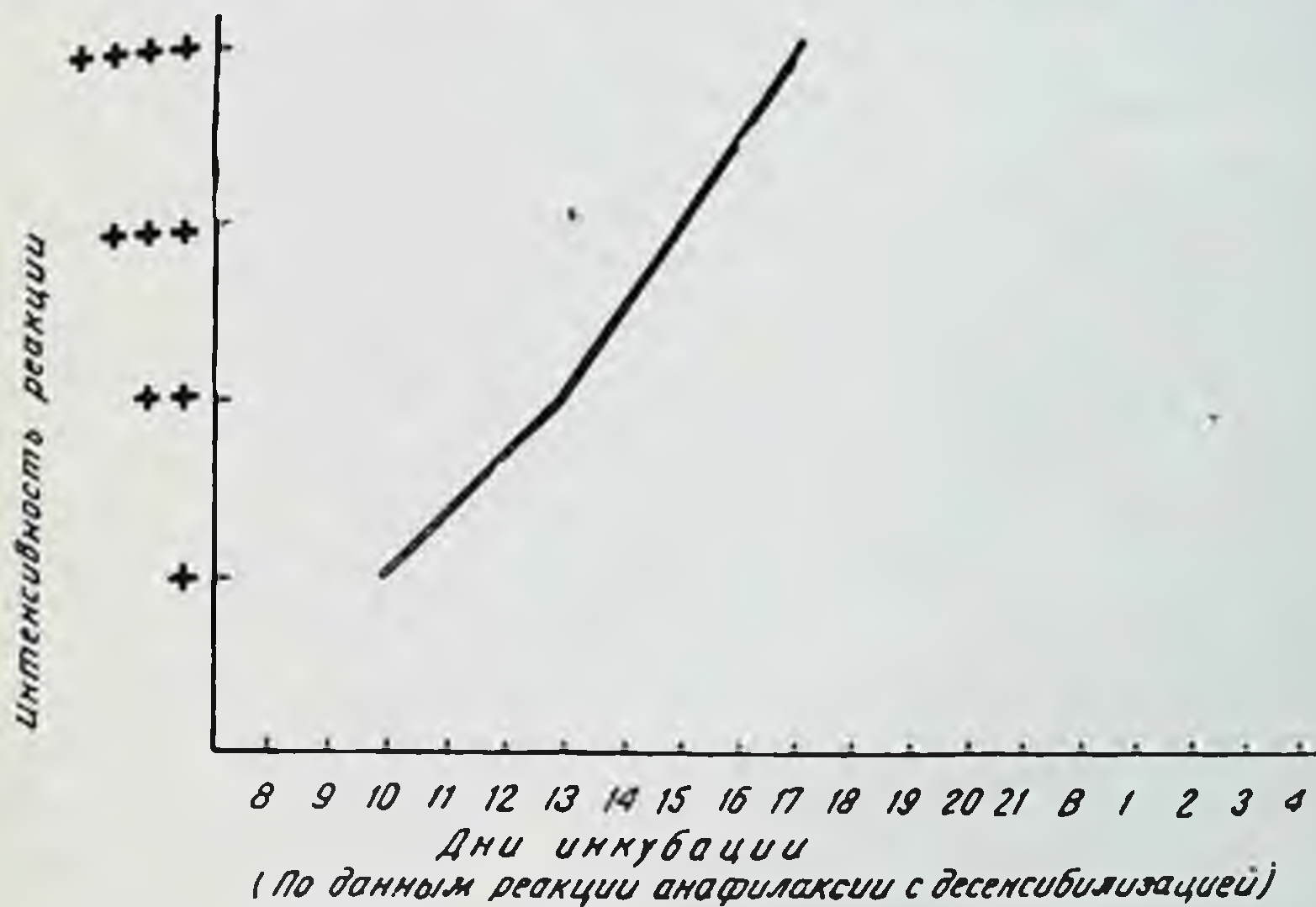


Рис. 38. Стадноспецифические антигены в тканях селезенки куриных эмбрионов [88].

между тканями донора и реципиента, тем в большей степени выражен эффект стимуляции роста органа у эмбриона-реципиента.

Стимуляция роста органов под влиянием гомологичных экстрактов наблюдалась также и в опытах, в которых был использован метод эксплантации тканей [342, 367]. По данным В. Менкина, под действием экстрактов из яичников взрослых морских ежей наблюдается как торможение, так и, что особенно важно в связи с разбираемым вопросом, стимуляция дробления яйцеклеток. Автору удалось даже выделить стимулирующий фактор, оказавшийся нуклеотидом.

Таким образом, мы видим, что введение в организм эмбриона относительно чужеродных антигенов тканей,

находящихся на более поздних стадиях эмбриогенеза, приводит к стимуляции роста соответствующих органов. Эти данные подтверждают высказанное выше предположение о наличии у эмбрионов формообразовательной реакции иммунитета.

Во всех описанных исследованиях изучалось влияние антигенов на рост тканей эмбриона. Вопрос же о влиянии антигенов на процесс дифференцировки тканей в этих исследованиях не затрагивался¹. Между тем, как показывает ряд данных внедрение в развивающуюся ткань относительно чужеродных антигенов оказывает влияние и на процесс тканевой дифференцировки².

П. Вейсс [521] культивировал ткани куриных эмбрионов на средах, содержащих экстракты из целых эмбрионов и из эмбрионов без какого-либо определенного органа. В результате из 333 кусочков сердца с хорошим ростом в цельном экстракте на 4-й день пульсировало только два. Из 349 кусочков, росших на среде, содержащей экстракт, приготовленный из эмбрионов с удаленным сердцем, на 4-й день пульсировало 129. Из 1007 кусочков метанефроса, культивировавшихся в присутствии экстракта из цельного эмбриона, новые канальцы образовались в 74 случаях. Из 1006 кусочков метанефроса, которые культивировались в присутствии экстракта, приготовленного из эмбриона, лишеного почек, новые канальцы образовались в 176 случаях.

Эти данные показывают, что добавление экстракта (антигена) из определенного органа тормозит дифференцировку такого же органа *in vitro*.

К аналогичному выводу приводят результаты исследований С. Роуза [438], доказавшего, что дифференцировка тканей эмбрионов лягушки (кровь, мозг, сердце) подавляется при культивировании их на среде, содержащей экстракты из соответствующих тканей взрослой лягушки, а также данные Дж. Шейвера [458] о том, что добавление к культивируемым зародышам лягушки

¹ Процессы роста и дифференцировки тканей столь тесно связаны, что отрывать их друг от друга, как это мы здесь делаем, можно, конечно, только условно для удобства изложения.

² Уже после сдачи этой книги в печать у нас в лаборатории (И. И. Титова) было установлено, что под действием хорионалиантинских трансплантатов селезенки происходит значительная стимуляция процесса антигенной дифференцировки селезенки эмбрионов-реципиентов.

цитоплазматических гранул или экстракта из ткани мозга взрослой лягушки тормозит или резко нарушает процесс дифференцировки мозга у этих зародышей.

Характер дифференцировки тканей и органов в организме определяет собой, как известно, процесс функционального созревания этих тканей и органов.

Поэтому если в результате введения зародышу определенного антигена после его рождения проявятся какие-либо отклонения от обычного функционального состояния, то на этом основании мы сможем сделать заключение об изменении у этого зародыша процессов дифференцировки соответствующих тканей.

Одной из функций организма является его способность реагировать на внедрение чужеродного антигена выработкой соответствующих специфических антител.

Нельзя ли, вводя зародышу определенный антиген, так изменить ход тканевой дифференцировки, чтобы после рождения функция выработки специфических антител оказалась соответствующим образом измененной?

Накопленный к настоящему времени фактический материал показывает, что сделать это вполне возможно.

В последние годы большое количество исследований было посвящено вопросу создания так называемой искусственной толерантности к чужеродному антигену [92, 321]. Было показано, что добиться создания искусственной толерантности удастся у самых разнообразных млекопитающих животных и птиц.

В экспериментальной эмбриологии многие исследования осуществляются, как известно, на амфибиях, у зародышей которых производятся гомо-, гетеро- и даже ксенопластические пересадки органов и тканей. Поэтому создание искусственной толерантности к тканевым антигенам у амфибий могло бы значительно способствовать решению многих вопросов экспериментальной эмбриологии и, в частности, вопроса о механизме взаимодействия развивающихся тканей. Между тем в литературе, по-видимому, не было описано экспериментов, посвященных созданию искусственной толерантности у амфибий. Поэтому мы совместно со студенткой МГУ Н. Сорокиной провели соответствующие эксперименты [64].

Гомо- и гетеротрансплантации тканей, как известно, хорошо удаются на зародышевых и личиночных стадиях развития бесхвостых амфибий. Однако ткани, успешно

пересаженные на зародышевых и личиночных стадиях развития, при переходе головастиков во взрослое состояние начинают отмирать и распадаться вследствие развития иммунологической реакции реципиента, направленной против антигенов трансплантата.

В проведенной нами работе было решено попытаться преодолеть несовместимость тканей у лягушек *Rana agvalis* и *Rana temporaria* с помощью метода создания искусственной толерантности.

Опыт ставился следующим образом.

Головастикам *R. agvalis*, находящимся на 25—28-й стадиях (по Терентьеву), в брюшную полость инъецировался гомогенат из кожи спины взрослой *R. temporaria*.

Всего было инъецировано 56 головастиков. Через 8 месяцев после инъекции гомогената кожи взрослой лягушки всем подопытным и контрольным (не подвергавшимся инъекциям) сеголеткам была произведена пересадка небольших кусочков кожи *R. temporaria*, после чего в течение 2 недель после операции велись наблюдения за сохранностью трансплантатов.

Через 2 недели после пересадки кожи всех сеголеток забивали и фиксировали ценкер-уксусной смесью. Некоторых контрольных животных пришлось зафиксировать на 8—12-й день в связи с отторжением у них трансплантатов. Фиксированные кусочки заливали в парафин и разлагали на срезы, которые окрашивали затем по Маллори.

Визуальные наблюдения за оперированными животными показали, что все трансплантаты в первые 5—6 дней после операции как в опыте, так и в контроле имели блестящую влажную поверхность, по виду ничем не отличающуюся от нормальной кожи донора (взрослой лягушки *R. temporaria*). Края трансплантатов тесно соприкасались с краями дефекта кожи реципиента, так как при надавливании на трансплантат он перемещался вместе с окружающей кожей сеголетки.

В начале 2-й недели после операции картина резко изменилась. Если у большинства подопытных сеголеток (у 9 из 11) трансплантаты продолжали сохранять свой прежний вид и даже изменили окраску под цвет кожи реципиента, то у всех контрольных животных трансплантаты приняли отечный вид, посветлели, стали сухими и отторглись на 8—12-е сутки после пересадки.

Результаты гистологического изучения состояния трансплантатов и прилежащих тканей реципиентов видны из приводимых описаний препаратов. Так как гистологические картины у всех использованных животных были одинаковы, приводится описание одного типичного препарата, приготовленного из тканей животного подопытной группы, и двух препаратов, приготовленных из тканей животных контрольной группы.



Рис. 39. Поперечный срез через ткани трансплантата кожи лягушки *Rana temporaria* и подлежащие ткани толерантной лягушки-реципиента *Rana arvalis* на 14-й день после пересадки. Фиксация ценкер-уксусной смесью. Окраска по Маллори. Увеличение в 140 раз [87].

Опыт. Фиксация на 14-е сутки после гетеротрансплантации кожи (рис. 39).

Края трансплантата вплотную примыкают к краям кожи реципиента. На срезах видно отсутствие резкой границы между эпидермисом реципиента, а также между подкожной клетчаткой трансплантата и реципиента. Коллагеновые волокна кожи реципиента тесно соприкасаются с коллагеновыми волокнами трансплантата, однако с ними еще не срослись. В толщине кожи донора и реципиента произошла частичная дегенерация желез и сжатие пигментных клеток трансплантата. В отдельных местах заметны также незначительные дегенеративные изменения в эпидермисе трансплантата. Никаких признаков воспалительной реакции со стороны организма реципиента не наблюдается.

Несмотря на указанные незначительные дегенеративные процессы, на препаратах совершенно отчетливо видно, что произошло истинное приживание трансплантата.

Аналогичные картины имеют место на всех 9 остальных препаратах тканей животных подопытной группы.

Контроль. Фиксация на 12-е сутки после гетеротрансплантации кожи (рис. 40).

Трансплантата на препарате нет вследствие его отторжения. Заметен лишь распадающийся остаток трансплантата. У краев раны хорошо видна дезорганизация эпителиальных слоев кожи реципиента. Видна мощная лейкоцитарная инфильтрация ложа трансплантата.



Рис. 40. Поперечный срез через участок сины контрольной лягушки-реципиента *Rana agvalis* на 12-й день после пересадки ей кожи лягушки *Rana temporaria*. Фиксация ценкер-уксусной смесью. Окраска по Маллори. Увеличение в 140 раз [87].



Рис. 41. Поперечный срез через ткани трансплантата кожи лягушки *Rana temporaria* и подлежащие ткани контрольной лягушки-реципиента *Rana agvalis* на 8-й день после пересадки. Фиксация ценкер-уксусной смесью. Окраска по Маллори. Увеличение в 140 раз [87].

Все указанные наблюдения свидетельствуют о ярко выраженной реакции организма реципиента на белки трансплантата.

Контроль. Фиксация на 8-е сутки после гетеротрансплантации кожи (рис. 41).
Края трансплантата не соприкасаются с кожей реципиента. Отчетливо видна дегенерация желез и эпидермиса трансплантата. Пигментные клетки сжаты. Роговой слой сильно утолщен. Соединительная ткань разрыхлена. У одного края трансплантата видно, что кожа реципиента изгибается в глубину подкожной клетчатки, и от этого участка кожи начинается эпителизация ложа трансплантата. У другого края трансплантата хорошо видны наползающие под трансплантат соединительнотканые элементы дермы реципиента. Дегенеративные явления сильнее выражены у краев трансплантата.

Итак, гистологическое изучение состояния трансплантатов показало, что имеет место отчетливое различие между подопытными и контрольными животными.

Если в большинстве случаев (в 9 из 11) у подопытных сеголеток (*Rana agvalis*) имело место полное приживание, а воспалительная реакция организма реципиента отсутствовала, то у всех контрольных животных трансплантаты отторгались раньше установленного срока фиксации — на 8—12-е сутки после гомопластической пересадки кожи. При этом у всех контрольных животных наблюдалась мощная воспалительная реакция организма реципиентов, которая, очевидно, и обусловила отторжение трансплантатов.

Таким образом, результаты описанного выше исследования показали, что пересадка кожи от *R. temporaria* к *R. agvalis* не приводит к стойкому приживлению трансплантатов, которые отторгаются на 8—12-й день после пересадки в результате мощной воспалительной реакции со стороны организма реципиента. Введение же головастикам *R. agvalis* гомогената кожи взрослой *R. temporaria* создает у первых состояние активно приобретенной толерантности к соответствующим антигенам. Это проявляется в том, что пересадка кожи *R. temporaria* к толерантным сеголеткам *R. agvalis* приводит к истинному приживлению трансплантатов.

Результаты этой работы впервые показывают, что состояние активно приобретенной толерантности можно создать у амфибий и что, следовательно, феномен толерантности не ограничен одной лишь группой теплокровных животных (птицы, млекопитающие), а имеет общеприродное значение.

В то время когда описанные эксперименты были закончены, в печати было опубликовано краткое изложе-

ние исследований У. Хилдмена и Р. Хаас [328], результаты которых подтверждают наши данные. Авторы производили личинкам *R. catesbiana* гомопластические пересадки хвостовой почки. Через определенное время этим же личинкам пересаживалась кожа от первоначального донора. В результате было установлено более длительное выживание трансплантатов у большинства животных по сравнению с контролем.

Итак, приведенные данные свидетельствуют о том, что введение тканевых антигенов в организм эмбриона приводит к существенному изменению формообразовательных процессов. Оно, во-первых, стимулирует рост соответствующих органов и, во-вторых, обуславливает изменение процессов тканевой дифференцировки (см. опыты по задержке тканевой дифференцировки под действием тканевых антигенов *in vitro*, опыты по специфическому торможению развития иммунологической реактивности, т. е. по созданию активно приобретенной толерантности).

Нетрудно видеть, что эти данные полностью соответствуют изложенной в предыдущей главе рабочей гипотезе об участии иммунологических отношений в регулировании формообразовательных процессов, развертывающихся в ходе эмбриогенеза.

Глава 12

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОТКАНЕВЫХ АНТИТЕЛ НА ФОРМООБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Исходя из положений выдвинутой в главе 10 гипотезы об участии иммунологических отношений в регулировании формообразовательных процессов, следует думать, что введение в организм эмбриона противотканевых антител также должно вызывать изменение у этого эмбриона формообразовательных процессов. При этом если введение тканевых антигенов в организм эмбриона приводило к стимуляции роста и к задержке тканевой дифференцировки, то введение противотканевых антител должно, по-видимому, оказывать обратное влияние: торможение роста и стимуляцию дифференцировки.

Накопленный к настоящему времени фактический материал подтверждает эту мысль.

Первые опыты в этом направлении были проделаны на тканях злокачественных опухолей, культивируемых *in vitro*. В результате этих опытов было доказано, что противоопухолевые сыворотки при добавлении их в культуральную среду задерживают рост культивируемых опухолевых тканей [172].

В ряде исследований было установлено тормозящее действие сывороток против различных производных соединительной ткани на рост соответствующих тканей [171] или противоорганных сывороток на рост *in vitro* кусочков соответствующих органов — почек [515], головного мозга [308], покровного эпителия [312].

Было также показано, что антитела тормозят рост эксплантированных эмбриональных тканей [276, 364, 422]¹. Интересная работа была проведена Р. Клейтон [252]. Автор культивировал ткани ранних эмбрионов тритона (*Trit. alpestris*) на средах, содержащих нормальную сыворотку кролика или кроличьи сыворотки против различных тканей этих эмбрионов. Добавление антигастральной сыворотки в культуры морулы приводило к подавлению гаструляции. В культурах тканей архентерона и эктодермы поздней гаструлы при добавлении соответствующих сывороток имели место задержка роста, специфические нарушения развития и даже гибель тканей.

Сходные данные приводятся в работе Р. Фликингера и Дж. Нейса [291], которые культивировали ранние эмбрионы амфибий в присутствии сыворотки против тканей эмбрионов тех же видов, находящихся на стадии хвостовой почки. Развитие культивировавшихся эмбрионов шло нормально до тех пор, пока они не достигали стадии хвостовой почки. После этого отмечалась задержка их роста и развития с последующей гибелью.

Наконец, в работе А. Джонсона и К. Лиона [350] было показано, что сыворотка против тканей всего эмбриона тормозила развитие эмбрионов на стадии первичной полоски. Рост сердца эмбриона подавляла сыворотка против актомиозина.

В нашей лаборатории было получено торможение роста культивировавшихся *in vitro* тканей головок куриных эмбрионов 48 часов инкубации в присутствии сыворотки против ткани хрусталика взрослой курицы [173].

Работа производилась следующим образом.

Головки куриных эмбрионов 48 часов инкубации помещали в чашки Карреля, содержащие необходимые для культивирования тканей компоненты: плазму крови петуха, водно-солевой экстракт из тканей 7—8-суточных куриных эмбрионов, у которых предварительно были удалены головки, и раствор Тироде. Кроме того, в среду добавляли по 2 капли сыворотки нормальных кроликов и

¹ Во многих работах было показано, что для торможения роста тканей присутствие комплемента не обязательно. Эти данные свидетельствуют с очевидностью о неправоте авторов, которые считают, что антитела сами по себе не действуют на клетку, а лишь «нацеливают» на нее неспецифические факторы иммунитета — комплемент, фагоциты [см., например, 70].

кроликов, иммунизированных тканью хрусталика взрослой курицы (титр реакции преципитации с гомологичным антигеном 1 : 10 000).

Ткани головок культивировали затем от 1 до 2 недель. Если ткани культивировались дольше недели, то в конце первой недели производилась замена жидкой фазы

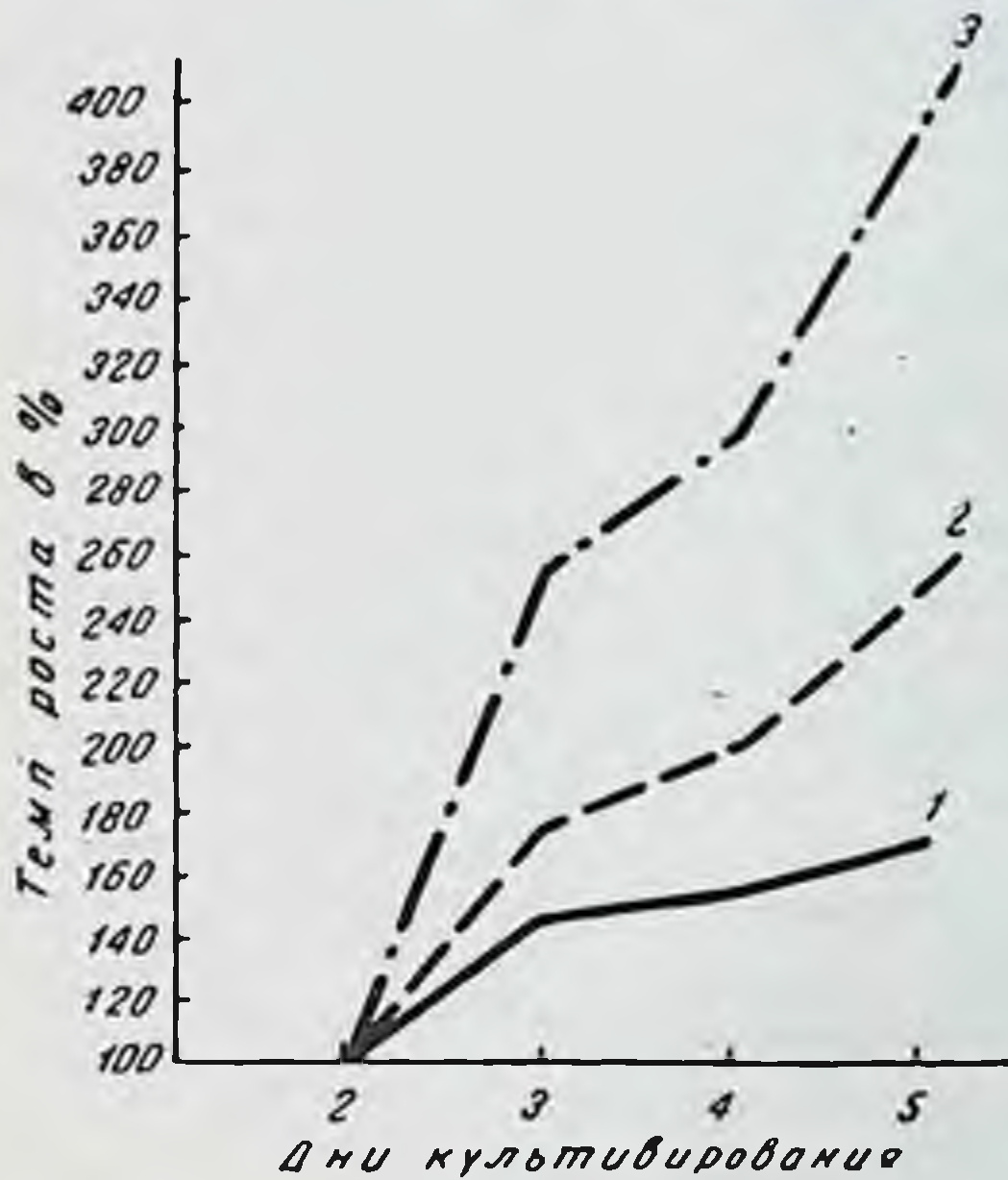


Рис. 42. Темп роста головок куриных эмбрионов 48 часов инкубации, культивируемых на различных средах [88].

1 — темп роста головок, культивируемых в присутствии антихрусталиковой сыворотки; 2 — то же в присутствии нормальной сыворотки; 3 — темп роста головок, культивируемых без сыворотки.

культуральной среды (эмбриональный экстракт и раствор Тироде).

В ходе культивирования производилось зарисовывание контуров растущих тканей с помощью рисовального аппарата и обычным методом определялась площадь, занимаемая этими тканями.

Результаты опыта представлены на рис. 42.

Как можно видеть на этом рисунке, добавление противохрусталиковой сыворотки привело к резкому торможению роста тканей культивируемых головок. К 5-му дню культивирования темп роста тканей (прирост

массы тканей за единицу времени) в среде, не содержащей сывороток, достиг 400%. В то же время добавление противохрусталиковой сыворотки вело к снижению темпа роста до 160%. Некоторое торможение роста вызывало также добавление нормальной сыворотки кролика. Однако это торможение было значительно меньшим — темп роста равнялся 250%.

Таким образом, приведенные данные показывают, что противотканевые антитела приводят к торможению роста тканей *in vitro*.

Такое же тормозящее рост и развитие тканей действие оказывают антитела при введении их в организм эмбриона. При этом оказалось, что антитела способны оказывать тормозящее действие на течение самых первых этапов индивидуального развития — на процессы объединения гамет в единую зиготу и на осуществление первых дроблений оплодотворенной яйцеклетки.

Так, П. Перльман [412] описал последствия воздействия иммунными сыворотками на неоплодотворенные яйца морских ежей. Под действием сывороток наступала коагуляция студенистой оболочки, сморщивание клеточной поверхности, образование на поверхности клетки депигментированной зоны и отслойка поверхностной оболочки. Одновременно изменялись оптические свойства протоплазмы, а ядро клетки перемещалось к центру. В дальнейшем исчезала оболочка ядра и иногда наступало атипичное деление ядра и даже клетки. Даже в том случае, если изменений в клетке было очень мало, ее способность к оплодотворению утрачивалась.

Действие сывороток отличалось строгой видоспецифичностью, а неиммунные сыворотки никаких изменений в яйцеклетке не вызывали.

Аналогичного рода данные были сообщены П. Перльманом и В. Хагстремом [416].

А. Тайлер и Дж. Брукбенк [504] сообщили о том, что сыворотка против фертилизина яиц морских ежей при действии на оплодотворенные, но освобожденные от оболочки оплодотворения яйца обладает способностью резко тормозить их дробление.

Тормозящее действие антитела оказывают и на более поздние стадии развития зародыша.

Так, по данным В. Барки, П. Салливена, Э. Питерсен и Р. Уид [234], сыворотка против хрусталика взрослой ку-

рицы при инъекции ее эмбрионам 134—377 часов инкубации препятствовала развитию у них хрусталиков или даже вызывала разрушение закладок последних.

А. Нетлшип [405] вводил сыворотки против тканей куриных эмбрионов 24, 72 часов и 6 суток инкубации в оплодотворенные неинкубированные яйца. При последующей инкубации таких яиц эмбрионы гибли в сроки, соответствующие возрасту эмбрионов, использовавшихся для получения данной иммунной сыворотки.

Наконец, в наших опытах [53] с помощью сывороток против тканей сердца взрослой курицы и хрусталика взрослой утки удалось затормозить рост соответствующих органов у эмбриона.

Эксперименты производились следующим образом.

Полученные на кроликах иммунные сыворотки против сердечной мышцы взрослой курицы и ткани хрусталика взрослой утки вводились в воздушную камеру¹ куриных яиц 5 суток инкубации. Часть яиц инкубировалась без введения сывороток и служила в дальнейшем для определения нормального веса органов. Через 8 дней после инъекции сывороток, т. е. на 13-й день инкубации, яйца вскрывали и во всех сериях определяли вес каждого зародыша в целом, вес сердца, хрусталика и печени. После взвешивания органы фиксировали жидкостью Гелли для гистологического изучения.

Результаты взвешивания приведены в табл. 64. Цифровой материал был подвергнут статистической обработке по методу Фишера-Стьюдента. Различия считались достоверными, если P не превышало 0,01.

Из табл. 64 видно, что после введения противосердечной сыворотки в количество 0,4 и 0,1 мл рост сердца резко замедлялся. Инъекция 0,4 мл противосердечной сыворотки приводила также к торможению роста всего зародыша. Противохрусталиковая сыворотка в количестве 0,4 мл вызывала уменьшение веса хрусталика и не действовала заметно на рост других органов. Интересно, что противохрусталиковая сыворотка в количестве 0,1 мл оказала явное стимулирующее влияние на рост всего зародыша, сердца и печени. В то же время вес хрусталика не изменился, что можно, очевидно, рассматривать как

¹ В работе Ф. Фреерикса [294] было показано, что вводимые в эту камеру растворы ряда веществ быстро проникают в организм эмбриона.

косвенное доказательство тормозящего рост хрусталика действия противохрусталиковой сыворотки.

Таблица 64

Различия в среднем весе органов куриных эмбрионов (13 суток инкубации) после введения им иммунных сывороток и контрольных эмбрионов того же возраста (в процентах по отношению к контролю) [53]¹

Название сыворотки	Доза сыворотки в мл	Изменение веса ²			
		всего зародыша	сердца	хрусталика	печени
Противосердечная	0,4	—28,7	—31,1	0	—18,0
	0,1	— 4,5	—14,0	0	— 0,7
	0,05	— 9,1	— 3,6	0	— 5,6
Противохрусталиковая	0,4	—3,7	+12,7	—16,1	— 5,0
	0,1	+16,9	+14,8	+ 3,5	+39,5
Нормальная	0,2	+6,9	+ 4,2	0	+10,9
	0,05	+3,9	— 2,4	0	+ 6,6

¹ Выделенные жирным шрифтом цифры указывают на статистически достоверное изменение веса.

² Каждая цифра является средней величиной, полученной в результате взвешивания не менее чем 10 зародышей.

Неспецифическое стимулирующее действие на рост зародышей было обнаружено также при введении 0,1 мл нормальной кроличьей сыворотки. Противосердечная и нормальная сыворотки в количестве 0,05 мл не вызывали каких-либо заметных изменений веса органов эмбрионов. Следует также отметить, что вес печени подопытных и контрольных зародышей варьировал настолько сильно, что, по нашему мнению, этот орган не может служить подходящим объектом для изучения действия иммунных сывороток на рост органов куриных эмбрионов.

Гистологическое изучение хрусталиков не выявило каких-либо нарушений в их структуре после введения противохрусталиковых сывороток. Напротив, мышца сердца зародышей, подвергнутых действию большой дозы противосердечной сыворотки (0,4 мл), оказалась сильно поврежденной. При осмотре сердец эмбрионов

этой серии обнаруживается, что они значительно меньше нормы. На срезах наряду с участками нормальной мышцы видны участки некроза. В этих местах замечается утрата поперечной полосатости мышечными волокнами, волокна разрыхляются и распадаются на отдельные фрагменты. На участках некроза можно видеть множество дегенерирующих клеток с пикнотическими ядрами.

Подсчет митозов в различных отделах сердца показал (табл. 65), что противосердечная сыворотка подавляет митотическое деление клеток сердечной мышцы эмбрионов. Уменьшение числа митозов тем сильнее, чем больше была доза противосердечной сыворотки. Введение 0,05 мл этой сыворотки числа митозов не изменило.

При этом важно отметить, что в сердце после инъекции 0,4 мл противосердечной сыворотки, наряду с большими пространствами, где митозы встречались чрезвычайно редко, наблюдались участки, на которых количество митозов было даже увеличено по сравнению с нормой, — оно здесь превышало ее почти в 5 раз; один митоз на таких участках приходился в среднем на 4—5 ядер, находящихся в интерфазе.

Таблица 65

Митотическая активность сердечной мышцы куриных эмбрионов (13 суток инкубации) после введения им противосердечной сыворотки [53]¹

Доза введенной сыворотки в мл	Митотическая активность		
	число клеток в интер- фазе	число митозов	митотиче- ский коэф- фициент в ‰
0,4	2900	32	1,1
0,1	3150	103	3,27
0,05	3100	128	4,13
Контроль (сыворотка не вводилась)	3150	137	4,35

¹ Число митозов подсчитывалось в 50 полях зрения у 3 зародышей каждой серии.

Таким образом, введение противосердечной и противохрусталиковой сывороток в количестве 0,4 мл обуславливало в наших опытах значительное падение веса соответствующих органов куриных зародышей. Противосер-

дечная сыворотка в этой дозе вызывала также замедление роста всего зародыша. Гистологический анализ обнаружил некротические изменения в сердечной мышце и резкое падение митотической активности в ней. Введение 0,1 мл противосердечной сыворотки вызывало падение веса сердца и не действовало на рост других органов. Противохлаусталиковая сыворотка в количестве 0,1 мл стимулировала рост зародышей *in toto* и отдельных органов, но не влияла на рост хрусталиков.

Как можно видеть, полученные результаты, так же как и литературные данные, достаточно четко показывают, что противоорганные антитела оказывают на рост соответствующих органов тормозящее влияние.

Однако в ряде работ сообщалось о противоположном эффекте, наблюдавшемся после введения зародышам противоорганных антител.

Так, П. Вейсс [519] после введения куриным эмбрионам 60 часов — 8 суток инкубации сывороток против печени и почки взрослой курицы наблюдал у этих эмбрионов значительное увеличение веса соответствующих органов. На основании этих данных автор выдвинул теорию, согласно которой противоорганные антитела после их введения в организм эмбриона играют там роль матриц, на основе которых усиленно продуцируются белки соответствующих органов. Однако с этой теорией трудно согласиться в связи с современными данными о роли нуклеиновых кислот в синтезе белка.

М. Смитберг [466] сообщил о том, что в его опытах введение животным с регенерирующей печенью противопеченочной сыворотки приводило к повышению числа митозов в регенерирующей ткани.

Ряд авторов сообщал о том, что добавление к культурам тканей соответствующих иммунных сывороток в небольших дозах приводит не к торможению, а, наоборот, к стимуляции роста этих тканей [362, 421].

Таким образом, наряду с большим количеством данных, которые указывают на торможение роста тканей и органов под действием антител, имеется некоторое число исследований, в которых авторам с помощью противотканевых антител удавалось добиться, наоборот, стимуляции тканевого роста.

В чем же причина такой противоречивости данных о действии антител на рост тканей?

При анализе литературы прежде всего обращает на себя внимание то обстоятельство, что во всех работах, в которых отмечалось ростстимулирующее действие антител, авторы использовали малые дозы иммунных сывороток или их большие разведения. Это обстоятельство вполне согласуется с установленным еще И. И. Мечниковым и многократно подтвержденным большим числом авторов [27, 31, 99] фактом стимулирующего действия малых доз штоксидинов.

Поэтому можно предложить следующее объяснение того факта, что некоторым авторам удавалось, используя иммунные сыворотки, стимулировать рост тканей. При использовании малых доз или больших разведений сывороток в каждую клетку соответствующей ткани попадало очень небольшое количество антител. Этого небольшого количества антител хватало только на частичное блокирование соответствующих антигенов (белков) клетки. В результате в клетке наступали процессы усиленной регенерации антигенов (белков), количество которых в соответствии с правилом Вейгерта начинало превышать исходное. Естественно представить себе, что в связи с увеличением в ткани общего количества белка наступает и увеличение темпа ее роста.

Наряду с этим при объяснении того факта, что противотканевые антитела в некоторых случаях ведут к стимуляции роста соответствующих тканей, следует учитывать и другое обстоятельство.

Клетка включает огромное количество самых разнообразных веществ, многие из которых обладают антигенными свойствами. Каждое из этих веществ играет свою определенную роль в клетке. Можно а priori думать, что в процессах роста и размножения клетки наиболее важную роль играют только некоторые из них. Поэтому для торможения процессов роста необходимо, чтобы в клетку попали именно те антитела, которые будут воздействовать на вещества (антигены), играющие особо важную роль в процессе роста клетки.

Справедливость сказанного подтверждается результатами серии очень тщательных исследований П. Перльмана и Х. Перльман [413, 417, 418]. Как было показано этими авторами, только на поверхности яйцеклетки морского ежа находится несколько антигенов, каждый из которых играет в жизни яйцеклетки свою определенную

роль. Так, антиген, содержащийся в студенистой оболочке, обозначенной авторами буквой J, обеспечивает защиту яйцеклетки от чужеродных веществ. Антиген A является специфическим рецептором сперматозоидов и участвует в активации яйца. Антиген C также участвует в рецепции спермы, но обеспечивает, кроме того, кортикальные реакции яйца. Наконец антиген F обеспечивает прикрепление сперматозоида к поверхности яйцеклетки. Воздействие на яйцеклетку антителами против каждого из этих антигенов вызывало в ней изменения, соответствующие той роли, которую несет тот или иной антиген.

В этом отношении интересны также уже упоминавшиеся выше данные А. Джонсона и К. Лиона [350], обнаруживших, что сыворотка против актомиозина подавляла рост сердца куриного эмбриона, сыворотка против миогена стимулировала его, а сыворотка против актина на рост сердца не влияла.

Известно, что при иммунизации комплексом антигенов (а именно таким комплексом и является клетка) титр антител против каждого из антигенов всегда оказывается различным. Если взять такую сыворотку в низком разведении, то она будет содержать антитела против всех антигенов препарата, использованного для иммунизации. Если же взять ее в высоком разведении, то в достаточно эффективном количестве в ней останутся антитела только против некоторых из антигенов.

Ясно поэтому, что сыворотка против определенной ткани, взятая в низком разведении, будет содержать антитела практически ко всем антигенам клетки. Если эта сыворотка подействует на клетку, то она столь всесторонне нарушит протекающие в ней жизненно важные процессы, что затормозит их рост и размножение или даже приведет ее к гибели.

Та же сыворотка, взятая в высоком разведении, может содержать антитела только к тем веществам, которые сдерживают рост клеток. Поэтому при действии на соответствующую ткань эта сыворотка будет стимулировать ее рост.

В пользу наличия в клетке веществ, действие на которые приводит к усилению ее роста, говорит ряд фактических данных. Так, по данным Х. Джинера и Р. Джинер [349], подтвержденным затем С. Коэном и Х. Барнером

[256], если подействовать на дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), содержащуюся в бактериальных клетках, то размножение бактерий прекращается, а сами бактерии продолжают расти, образуя огромные нитевидные формы. Такого же рода нарушения роста и размножения микробов получают и под действием иммунных сывороток [97, 319].

Возможность же воздействия на ДНК антителами доказана в ряде работ, посвященных изучению мутагенного действия антител [210, 285, 482].

Интересную гипотезу выдвигает П. Вейсс [522]. Согласно этой гипотезе, в клетке находятся взаимно-комплементарные вещества, которые он условно назвал «матрицы» и «антиматрицы». Матрицы и антиматрицы находятся в клетке в определенном подвижном равновесии и способны при соединении блокировать друг друга так же, как антиген и антитело. Относительное увеличение количества антиматриц и, следовательно, уменьшение количества матриц приводит к торможению синтеза белка в клетке и в связи с этим к торможению ее роста. Наоборот, относительное уменьшение количества антиматриц и увеличение количества матриц обуславливает стимуляцию синтеза белка в клетке и, следовательно, стимуляцию ее роста.

Матрицы, согласно гипотезе П. Вейсса, прочно фиксированы в клетке, а антиматрицы свободно выходят из нее в кровь и поступают обратно. Поэтому в том случае, если общая масса какой-либо ткани увеличится, в крови произойдет накопление соответствующих антиматриц, которые будут в увеличенном количестве поступать в клетки этой ткани, тормозить там процессы синтеза белка и, следовательно, тормозить ее рост. Наоборот, при уменьшении общей массы ткани количество антиматриц в крови и, следовательно, в клетках этой ткани также уменьшится. В результате в клетках увеличится относительное количество матриц и рост этих клеток усилится.

Гипотеза П. Вейсса, как это признает и сам ее автор, крайне схематична и носит пока чисто спекулятивный характер. Однако нельзя не отметить, что она подкупает своей стройностью и соответствием со многими современными данными о механизме специфического синтеза белка в клетке (см. главу 7) и о роли иммунологических отношений в формообразовательных процессах.

Ряд данных, полученных в экспериментально-биологических исследованиях, также может быть хорошо объяснен на основе гипотезы П. Вейсса.

Так, Х. Пржибрам [424] обнаружил усиленный рост клешней у ракообразных после удаления клешни с противоположной стороны. Ряд авторов указывает на увеличение почки после удаления противоположной почки. Усиленный рост легкого после удаления противоположного легкого был отмечен еще Хаазлером [311]. На рост семенника после удаления противоположного семенника указывают Х. Рибберт [432] и О. Робертсон [436].

Влияние величины массы органа на интенсивность клеточного размножения в нем экспериментально изучалось А. Брюсом и Б. Марблом [231]. Авторы установили, что если в нормальной печени отмечается 0,005—0,01% митозов, то после удаления $\frac{1}{3}$ печени было 0,05%, а после удаления $\frac{2}{3}$ ее — 2% митозов.

Таким образом, фактический материал показывает, что уменьшение общей массы органа (или органов) приводит к усилению темпов его роста. Этот материал, как можно видеть, полностью соответствует гипотезе П. Вейсса.

Согласуются с этой гипотезой и результаты исследований, в которых авторы стремились изучить механизмы стимуляции роста органов после уменьшения их массы.

Как показали Н. Бухер, Дж. Скотт и Дж. Ауб [233], частичная гепатэктомия у одного из членов пары мышей или крыс-парабионтов ведет к увеличению числа митозов в печени его партнера. Аналогичного рода данные были сообщены А. Веннекером и Н. Суссманом [525]. Х. Фридрих-Фрекса и Ф. Заки [295] вводили в брюшную полость нормальным крысам сыворотку крови крыс с удаленной частью печени. В результате в печени у инъецированных крыс имело место значительное увеличение митотической активности. Соответствуют этим данным результаты экспериментов, проведенных еще в 1934 г. Л. Я. Бляхером, М. А. Воронцовой, Л. Д. Лиознером и А. И. Ирихимович [25], показавшими ускорение регенерации одного из органов при наличии в организме другого регенерационного процесса.

Как известно, между матерью и плодом существует тесная гуморальная связь (см. главу 13). Поэтому можно представить себе, что аналогичные органы у матери и

плода находятся примерно в таких же отношениях, как и у животных парабрионтов. В этом отношении представляют интерес данные экспериментальных и клинических исследований, показывающих, что при недостаточной функции тех или иных органов матери соответствующие органы плода развиваются и функционируют раньше, чем в норме [540]. Данные по этому вопросу были получены и в нашей лаборатории.

Таким образом, результаты описанных исследований показывают, что регуляция роста развивающихся тканей и органов происходит при участии гуморальных факторов. Представленный в настоящей главе материал позволяет предположить, что этими факторами являются вещества типа антител (по П. Вейссу, «антиматрицы»).

Что касается участия антител в регуляции процессов тканевой дифференцировки, то данных по этому вопросу очень мало.

Еще в 1915 г. Ю. Белоголовый [20] установил, что при имплантации в брюшную полость взрослой лягушки оплодотворенное яйцо продолжает развиваться и через известный срок появляются дифференцированные ткани. Однако развитие идет при этом без организации — ткани расположены хаотично. При имплантации нейрул обособившиеся зачатки частью дегенерируют, частью продолжают развиваться, но также хаотично. Данные Ю. Белоголового были подтверждены Бирихом [215], Дюркеном [275], Яндой [348] и Гольтфретером [334].

Таким образом, высшие стадии развития оказывают влияние на процессы дифференцировки тканей у низших стадий.

Как показали результаты экспериментов Куше [360] и главным образом обширных исследований П. П. Иванова [93], посвященных изучению особенностей развития зародышей амфибий в кровяной плазме взрослой лягушки, это влияние осуществляется через посредство гуморальных факторов.

Так, если действие плазмы взрослой лягушки проявлялось раньше начала гастрюляции, то последней совсем не происходило.

В яйцах, посаженных в плазму лягушки на стадии дробления, бластоцель обычно исчезал, и клетки образовывали плотное скопление. У зародышей, посаженных в плазму лягушки на стадии нейрулы и хвостовой почки,

выступы и неровности эктодермы сглаживались во всех частях, кроме тех, где имел место усиленный рост. В полярных и периферических участках выросты приобретали вид более крупных и правильных образований.

По аналогии с результатами изучения действия анти-тук на рост органов и тканей можно было предположить, что действие вышних стадий на ход тканевой дифференцировки на низших стадиях осуществляется через посредство веществ, действующих по типу антител.

Это предположение можно было подкрепить результатами описанных в главе 7 наших экспериментов, которые показали, что в тканевых жидкостях куриных эмбрионов содержатся вещества, реагирующие по типу антител с антигенами тканей эмбрионов более ранних этапов развития.

Однако прямых данных, свидетельствующих о том, что антитела против тканевых антигенов способны влиять на ход дифференцировки соответствующих тканей, нам встретить не удалось.

Поэтому в нашей лаборатории были поставлены эксперименты по изучению влияния антител на ход дифференцировки эмбриональных тканей. Задачей этих экспериментов было исследование влияния сыворотки против хрусталика взрослой утки на развитие *in vitro* тканей глаза 48-часовых куриных эмбрионов¹ [173].

Известно, что при культивировании тканей зародышей на поверхности плотной среды происходит их дедифференциация. Поэтому в ходе культивирования производилось микроскопическое определение наличия структур хрусталика в тканях, культивировавшихся в присутствии противохрусталиковой сыворотки и сыворотки нормального кролика, а также в тканях, культивировавшихся без прибавления к культуральной среде сывороток².

Результаты этого опыта представлены на рис. 43.

Как можно видеть, добавление к культуральной среде противохрусталиковой сыворотки привело к резкому замедлению процесса дедифференциации культивировавшейся *in vitro* хрусталиковой ткани. Если в культурах, где сыворотка добавлена не была или добавлялась нор-

¹ Сыворотка против хрусталика утки, а не курицы была избрана для опыта, чтобы избежать действия на культуру антител против антигенов курицы.

² Результаты аналогичных опытов описана выше (стр. 244—245).

мальная сыворотка, структуры хрусталика полностью не определялись уже на 8-й день, то в культурах, развивавшихся в присутствии противохрусталиковой сыворотки, эти структуры определялись более чем в 50% случаев.

Эти данные, показывающие, что противохрусталиковые антитела замедляют процесс дедифференциации хрусталиковой ткани *in vitro*, можно, по нашему мнению,



Рис. 43. Процент выявления хрусталиков в головках куриных эмбрионов 48 часов инкубации в зависимости от времени культивирования (публикуется впервые).

1 — выявляемость хрусталиков, культивируемых в присутствии хрусталиковой сыворотки; 2 — то же в присутствии нормальной сыворотки; 3 — выявляемость хрусталиков, культивируемых без сыворотки.

рассматривать в качестве косвенного доказательства того, что противотканевые антитела могут способствовать ходу дифференцировки соответствующих тканей.

В связи с этими данными, а также учитывая результаты наших исследований (см. главу 7) по определению у куриных эмбрионов «нормальных антител» против антигенов тканей более ранних эмбрионов, значительный интерес могут представить данные Г. К. Русева [157]. Автор установил, что при помещении в сосуд, где находится лишенный оболочек зародыш тритона, обычного зародыша, только что достигшего той же стадии развития, что и первый, оба зародыша начинают ускоренно развиваться. В результате следующая стадия развития наступала на несколько часов раньше. Было установлено, что эффект

зависел от выделяемых в среду веществ, названных автором «онтогенами». Как оказалось, эти вещества не только ускоряли развитие, но и значительно замедляли рост зародышей более ранних по сравнению с донором «онтогенов» стадий развития. Хорошо видно, что результаты экспериментов Г. К. Русева полностью соответствуют развиваемым в настоящей главе представлениям о том, что противотканевые антитела тормозят рост и стимулируют развитие соответствующих тканей зародыша.

К сожалению, приведенными данными, по-видимому, ограничивается все, что известно к настоящему времени о влиянии антител на ход дифференцировки эмбриональных тканей.

Таким образом, подводя итог изложенному в настоящей главе, следует заключить, что противотканевые антитела способны оказывать существенное влияние на ход формообразовательных процессов. Каков механизм этого влияния и какую роль играют нормальные антитела (или вещества типа антител) в естественном ходе эмбриогенеза — это вопросы, которые пока еще остаются не вполне решенными и требуют дальнейших исследований.

ЧАСТЬ ЧЕТВЕРТАЯ

ИММУНОЛОГИЯ
ЭМБРИОГЕНЕЗА
ЧЕЛОВЕКА
И ПЕРСПЕКТИВЫ
ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
В КЛИНИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ

1. The first part of the document

2. The second part of the document

3. The third part of the document

4. The fourth part of the document

5. The fifth part of the document

6. The sixth part of the document

7. The seventh part of the document

8. The eighth part of the document

9. The ninth part of the document

10. The tenth part of the document

11. The eleventh part of the document

12. The twelfth part of the document

13. The thirteenth part of the document

14. The fourteenth part of the document

15. The fifteenth part of the document

Глава 13

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ЭМБРИОНОМ ЧЕЛОВЕКА И ВНЕШНЕЙ СРЕДОЙ

Как известно, в состав клеток человеческого организма входит большое число так называемых групповых и типовых антигенов (O, A, B, M, N, rh, L, P, G, H, X, Q, E и многие другие). Учитывая, что имеют место также различные варианты и разновидности этих антигенов (например, A₁, A₂, A₃..., A_x, rh, rh', rh" и др.), можно себе представить очень большое количество возможных сочетаний этих антигенов. В. Бойд [222] указывает, что «можно было бы установить свыше 1000 различных типов человеческой крови».

Приведенные в главах 1—6 данные свидетельствуют также о наличии стадийных различий в антигенных свойствах тканей.

Поэтому, учитывая, что все эти антигены передаются по наследству, мы практически в любом случае беременности встречаемся с несовместимостью тканей матери и плода [54].

Известно, что невозможность гомотрансплантации органов и тканей объясняется в первую очередь тем, что в организме реципиента всегда возникают реакции иммунитета, направленные против трансплантата и приводящие к его отторжению и гибели.

Ткани плода — это своего рода «гомотрансплантат» в организме матери. Между тем иммунологические реакции, связанные с несовместимостью тканей матери и плода и приводящие к нарушению процессов развития его,

проявляют себя лишь в сравнительно редких случаях. Так, по данным И. Хальбрехта [314], из 10 000 наблюдавшихся им случаев родов, из которых несовместимость тканей плода и матери только по антигенам А, В и О имела место не менее чем в 3000 случаев, нарушения нормального развития плода, проявившиеся в развитии у новорожденных гемолитической болезни, обнаружены только в 60 случаях.

Эта сравнительная немногочисленность случаев нарушения нормального развития плода не может быть объяснена редкостью случаев прохождения к плоду изоантител, содержащихся или образующихся в крови матери. Такое прохождение было продемонстрировано в большом количестве работ [34].

Причиной сравнительной редкости нарушения нормального развития плода не может быть также неспособность его тканей реагировать на действие антител. Выше (см. главу 12) уже приводились факты изменения процессов эмбрионального развития, в частности процессов морфогенеза, под действием антител.

В пользу того, что изоантитела в состоянии существенно нарушить ход эмбриогенеза, говорит также большая литература, посвященная анализу причин развития гемолитической болезни новорожденных.

В 1939 г. П. Левин и Р. Стетсон (370) выдвинули гипотезу, согласно которой антигены крови плода, отсутствующие в тканях матери, могут проходить через плаценту и вызывать образование у матери соответствующих антител¹. Развивая эту гипотезу, Левин, Барнем, Катцин и Фогель [369] установили, что такая изоиммунизация матери гH-антигеном плода с обратным прохождением образующихся гH-антител через плаценту приводит к возникновению гемолитической болезни новорожденных. Этот вывод Левина, Барнема, Катцина и Фогеля был в дальнейшем подтвержден в ряде работ [34, 121]².

Несмотря на то что роль иммунных отношений, развивающихся между матерью и плодом, в развитии гемо-

¹ Аналогичные предположения были в свое время сделаны И. Хальбаном [313], И. Файтом [514] и А. Динстом [270].

² В последнее время появились также указания на то, что обуславливать развитие гемолитической болезни новорожденных могут антитела против обнаруженного А. Винером в эритроцитах группы А и В антигена С [511].

литической болезни поворожденных доказана с бесспорностью, столь же бесспорным фактом является и то, что это заболевание, да и вообще все случаи нарушения нормального хода эмбриогенеза, — явление относительно редкое (см., например, упоминавшуюся выше работу И. Хальбрехта, а также 513).

Между тем, как уже указывалось, не может быть практически ни одного случая, где бы ткани плода и матери были полностью совместимыми по своим антигенным свойствам.

Исходя из этого, следует думать, что имеются какие-то механизмы, регулирующие иммунологические отношения между зародышем и матерью (геср. между зародышем и внешней средой).

Можно предположить, в частности, что организм матери не всегда вырабатывает антитела против проникших в ее организм антигенов зародыша. Так, даже такой антиген, как г_H-фактор, иммуногенная способность которого несомненна [185], далеко не у всякой роженицы приводит к образованию антител.

В главе 4 приводились данные о наличии в тканях зародышей стадиоспецифических антигенов, обладающих несомненной иммуногенностью и отсутствующих в тканях матери. Поэтому можно думать, что проникновение этих антигенов в организм матери может привести к образованию у нее соответствующих антител. Для проверки этого предположения мы проводим в настоящее время соответствующие исследования. Результаты первой серии этих исследований излагаются ниже (О. Е. Вязов, Л. С. Волкова).

В работе производилось определение антител против тканей плодов в крови женщин, которым по определенным показаниям должен был быть произведен аборт. Антитела определялись как до аборта, так и после него с помощью разработанного в нашей лаборатории метода реакции преципитации в капиллярах, заполненных агаром. Параллельно обычным методом гемагглютинации определялась групповая (А, В, О) принадлежность матери и плода. Всего было обследовано таким образом 19 сывороток женщины со сроком беременности от 7—8 до 15 недель.

Результаты этой серии опытов представлены в табл. 66.

Таблица 66

Реакции преципитации в агаре между сыворотками крови беременных женщин и экстрактами из тканей их плодов, извлеченных во время абортa (по данным О. Е. Вязова и Л. С. Волковой, публикуется впервые)

№ п/п	Групповые отношения мать/плод	Срок беременности в неделях	Результаты реакции с сыворотками				
			до абортa	до абортa	после абортa	до абортa	после абортa
			разведение антигена				
			неразведенный	1:100	1:1 000		
1	A/A	10	—	+	—	—	+
2	O/O	9	—	+	—	—	+
3	O,O	10	+	—	—	+	—
4	A/AB	15	—	—	—	—	—
5	AB/AB	11	+	—	—	—	+
6	A/AB	8	+	+	—	+	+
7	O/B	11—12	—	—	—	+	—
8	O/B	7—8	+	—	—	+	—
9	B/B	10	+	+	—	+	+
10	AP/AB	12	—	—	—	—	—
11	O/O	12	+	+	+	+	+
12	B/B	8	+	+	+	+	+
13	B/O	8	—	—	—	+	+
14	A/A	9	+	+	—	—	—
15	O/O	10	—	—	—	+	+
16	AB/AB	9	—	—	—	—	+
17	B/B	10	+	+	+	—	+
18	O/AB	12	+	—	+	+	+
19	O/A	10	+	+	+	—	+

Как видно из этой таблицы, сыворотка, взятая у женщин до абортa, реагировала с неразведенным антигеном в 11 случаях из 13, с антигеном в разведении 1:100 — в 9 случаях из 14 и с антигеном в разведении 1:1000 — в 8 случаях из 19. Сыворотка, взятая у женщин после абортa, реагировала с антигеном в разведении 1:100 в 5 случаях из 14 и с антигеном в разведении 1:1000 — в 12 случаях из 19. Только у 2 женщин из 19 сыворотки вообще не реагировали с экстрактами из тканей плодов.

Таким образом, сыворотки подавляющего большинства обследованных женщин (17 из 19) содержали антитела, реагировавшие в реакции преципитации в агаровом геле с экстрактами из тканей их плодов.

Можно было бы предположить, что появление этих антител обусловлено иммунизацией матери групповыми антигенами плода. Однако сопоставление полученных положительных реакций с соотношением групповых антигенов тканей матери и плода заставляет отбросить это предположение. Антитела появлялись в сыворотках крови матерей и в тех случаях, когда групповая принадлежность тканей матери и плода была различной, и в тех случаях, когда она была одинаковой.

Можно было также предположить, что антитела в крови матери появлялись за счет иммунизации ее не антигенами А, В или О тканей плода, а какими-либо другими типовыми или групповыми антигенами плода (М, N, L, P, H, Q и т. д.). Однако это предположение также следует, по нашему мнению, отбросить. Известно, что из всех этих антигенов наибольшей иммуногенностью для человека обладают антигены системы АВО. Между тем один из двух наблюдавшихся в наших опытах отрицательных случаев относится как раз к такой комбинации: мать — А, плод АВ (см. табл. 66, № 4), когда мы могли бы ожидать иммунизацию матери антигеном В плода. В то же время интересно отметить, что этот случай, как и второй отрицательный случай (№ 10), относился к наиболее позднему из изученных сроков беременности.

Таким образом, подводя итог результатам описанной серии экспериментов, можно заключить, что обнаруженные нами в сыворотках крови беременных женщин антитела являются, вероятнее всего, результатом иммунизации этих женщин стадиоспецифическими антигенами их плодов.

Хотя эти данные и не очень велики в количественном отношении, они все же указывают на то, что исследователям, работающим над проблемой иммунологических отношений организмов матери и плода, следует учитывать также и стадийные различия антигенных свойств их тканей.

Известно, что основным органом, осуществляющим регуляцию отношений развивающегося организма эмбриона с внешней средой, является плацента. Вполне естественно допустить, что иммунологические отношения между матерью и плодом также регулируются плацентой. В пользу этого предположения говорит и ряд фактических данных. Так, С. Коэном [255] было доказано, что

антитела кроличьей иммунной сыворотки проходят в кровь плода быстрее и в более высоком титре, чем антитела человеческой или бычьей сыворотки. Аналогичного рода данные на морских свинках были получены П. Хартли [320]. Следовательно, плацента не просто пассивно пропускает антитела, но и активно участвует в этом процессе. Об этом же свидетельствуют данные Л. Гиршфельда и Г. Зборовского [332], показавших, что при разногруппной беременности в ретроплацентарной крови обычно не выявляются или выявляются в низком титре именно те изоантитела, которые при прохождении в кровь плода агглютинировали бы его эритроциты. В дальнейшем эти данные были подтверждены также в работах Дж. Тови [487] и Л. С. Волковой [34]¹. Интересно, что снижение у матери титра изоантител, соответствующих антигенам зародыша, отмечается только в ретроплацентарной крови. В периферической же (по отношению к плаценте) крови матери такого снижения титра изоантител не было [34, 40].

Эти данные не могут не навести на мысль о том, что плацента каким-то образом связывает изоантитела матери, могущие повредить ткани плода. Подтверждение этой мысли выявило бы важный иммунологический механизм регуляции отношений развивающегося зародыша с внешней средой. Учитывая большую, даже принципиальную важность решения этого вопроса, он был подвергнут в нашем институте специальному изучению [34—40]. Изучался титр изоантител в ретроплацентарной крови. Параллельно этому определялась групповая принадлежность крови новорожденного и роженицы.

Результаты опытов по изучению зависимости титра изоантител в ретроплацентарной крови матери от совместимости (resp. несовместимости) тканей матери и плода по антигенам А и В представлены в табл. 67.

Как видно из этой таблицы, в случаях одногруппной или разногруппной, но серологически совместимой по антигенам А и В беременности α - и β -гемагглютинины имели высокий титр в 80,3% (α) — 64,7% (β) случаев. Низкий титр α - и β -гемагглютининов наблюдался в 1,6% (α) — 3,8% (β) случаев. При разногруппной беременно-

¹ Описываемая ниже работа проводилась под руководством проф. П. Н. Косякова.

Зависимость титра гемагглютининов в сыворотке ретроплацентарной крови от характера групповых соотношений роженицы и новорожденных [34]

Тип групповых соотношений матери и ребенка	Сыворотки роженицы		Гемагглютинины выявлены в титре			
	вид агглютининов	количество исследованных сывороток	<1:2		>1:128	
			количество сывороток			
			абс. число	%	абс. число	%
Однoгруппные или разногруппные, но совместимые	α	61	1	1,6	49	30,3
	β	102	4	3,8	66	64,7
Разногруппные несовместимые	α	20	5	25,0	2	10,0
	β	11	6	54,5	3	27,2

сти, когда серологические отношения между тканями ребенка и матери были несовместимыми (по антигенам А и В), высокий титр гемагглютининов наблюдался в 10% (α) — 27,2% (β) случаев. Низкий же титр гемагглютининов имел место здесь в 25% (α) — 54,5% (β) случаев.

Таким образом, эти данные показывают, что в тех случаях, когда имела место несовместимость тканей плода и матери по антигенам А и В, титр α- и β-изоантител, способных повредить ткани плода и нарушить ход его развития, в крови, омывающей плаценту, резко снижался.

Это снижение титра потенциально вредоносных для плода антител еще раз показывает, что существует какой-то иммунологический механизм, регулирующий отношения между организмом матери и плодом.

Каков же этот механизм? Одним из наиболее вероятных факторов здесь могло бы явиться связывание потенциально вредоносных для плода антител соответствующими групповыми антигенами плаценты и, в частности, тканями оболочек плода. Однако вопрос о групповой дифференцировке тканей плаценты оставался до последнего времени не вполне решенным.

Впервые этот вопрос подвергся экспериментальному изучению в работе К. Эттингена и Э. Витебского [407],

которые, определяя антигенные свойства алкогольных экстрактов из тканей, слагающих плаценту, пришли к заключению, что *decidua* содержит групповые антигены матери, а амнион и хорион в групповом отношении недифференцированы — групповых антигенов в них нет.

Исходя из этих данных, авторы высказали мысль о том, что эта серологическая «нейтральность» обеспечивает защиту зародыша в случаях серологически несовместимой беременности.

Однако вскоре Ф. Шифф [460], подтвердив данные К. Эттингена и Э. Витебского о «серологической нейтральности» алкогольных экстрактов из тканей зародышевых оболочек, установил, что водные суспензии ткани амниона содержат групповые антигены, соответствующие антигенам клеток самого зародыша.

В дальнейшем Р. З. Чериковер и О. М. Земцова [191], также применявшие алкогольные экстракты из тканей плаценты, не обнаружили групповых антигенов ни в *decidua*, ни в зародышевых оболочках.

Г. Райх [430] опубликовал данные своих исследований, согласно которым в тканях *decidua parietalis* и *decidua basalis* содержатся групповые антигены матери, а в ткани амниона — групповые антигены плода. В ткани хориона Г. Райх обнаружить антигены плода не смог. Аналогичные результаты были получены также Штмпфлем [481]. В ткани амниона он установил присутствие антигенов новорожденного.

Как можно видеть, вопрос о наличии групповых антигенов в тканях плаценты разработан весьма недостаточно. Те немногие данные, которые по этому вопросу имеются, в значительной степени противоречивы.

В связи с этим Л. С. Волковой было проведено специальное исследование, посвященное определению групповых антигенов в тканях амниона и хориона [34—39].

Для исследования бралась тщательно промытая ткань амниона, отслоенная от *chorion laeve*. Из этой ткани готовились водно-солевые экстракты, групповая принадлежность которых определялась по их способности адсорбировать из стандартных сывороток α - или β -изоантитела.

Результаты опытов по определению групповой принадлежности тканей амниона и хориона, в которых бы-

да использована описанная выше методика, приведены в табл. 68.

Таблица 68

Результаты сопоставления групповой принадлежности тканей амниона и хориона с групповой принадлежностью крови новорожденных и рожениц [34]

Оболочка	Количество исследованных образцов	Обнаружены групповые антигены			Установлено соответствие групповых антигенов с кровью	
		А	В	АВ	новорожденных	рожениц
Амнион	44	18	14	5	44	—
Хорион	42	18	10	6	—	39

Как видно из этой таблицы, ткани амниона во всех изученных случаях по своим групповым антигенным свойствам совпадали с кровью новорожденного. Ткани хориона в 39 случаях из 42 совпадали по своим групповым антигенным свойствам с кровью роженицы. В двух из трех случаев, в которых такого совпадения не было, роженица относилась к группе А. В третьем случае кровь роженицы содержала антигены А и В, а в ткани хориона определялся только антиген В. Таким образом, во всех трех случаях не удалось обнаружить антиген А.

По мнению Л. С. Волковой, может быть два объяснения причин несовпадения групповых антигенных свойств ткани хориона с групповыми антигенными свойствами крови матери в этих трех случаях. Возможно, что здесь имело место присутствие антигенов A_1 , которые, как известно [361], иногда реагируют с соответствующими изоантителами весьма слабо и поэтому могли в указанных случаях остаться необнаруженными. Отсутствие антигенов А в ткани хориона могло быть обусловлено также тем, что он подвергался для удаления крови особенно тщательному промыванию, при котором часть содержащихся в хорионе антигенов могла перейти в промывные воды.

Трудно, конечно, сказать, какое из этих объяснений более правильно. Однако отдельные неудачи и в определении групповых антигенов в ткани хориона не могут поколебать основных выводов о том, что ткани зароды-

шевых оболочек дифференцированы в групповом отношении и что ткань амниона содержит такие же групповые антигены, как и кровь плода, а ткань хориона — такие же групповые антигены, как и кровь матери.

Эти данные полностью отвергают выдвинутую К. Эттингенем и Э. Витебским [407] гипотезу о том, что плацента обеспечивает защиту плода от изоантител матери вследствие своей «серологической нейтральности».

В то же время эти данные в совокупности с обнаруженным Л. С. Волковой фактом значительного снижения титра изоантител, соответствующих групповым антигенам плода, в ретроплацентарной крови роженицы позволяют выдвинуть другое представление о механизме защиты плода от изоантител матери в случаях несовместимой в групповом отношении беременности. Весьма вероятно, что групповые антигены, содержащиеся в ткани амниона, связывают какую-то часть соответствующих изоантител, приносимых кровью матери. Случаи же патологии развития, связанные с действием на ткани плода изоантител матери (эритробластоз новорожденных, возможно, некоторые случаи внутриутробной гибели плода, преждевременных родов, «спонтанных» абортов и т. д.) могут быть обусловлены, в частности, какой-либо недостаточностью в групповой дифференцировке ткани амниона.

Неожиданным обстоятельством явилось то, что ткань хориона, имеющая общее со всеми тканями зародыша, происхождение, содержит при разногруппной беременности иные, чем эти последние, групповые антигены, «заимствуя» их от матери.

Обнаружение в тканях хориона групповых антигенов матери не могло быть обусловлено примесью децидуальной ткани, так как для исследования брался не chorion frondosum, примыкающий к decidua, а chorion laeve. Поэтому обнаруженный феномен — не артефакт. С чем связано это явление, сказать пока еще с уверенностью нельзя. Возможно, что здесь имеет место «наведение» антигенных свойств, характерных для тканей материнского организма. В таком случае факт приобретения тканью хориона антигенных свойств матери явился бы первым, по-видимому, четко продемонстрированным примером направленного изменения антигенных свойств тканей. Возможно также, что в построении хориона —

этой «самой внешней» оболочки зародыша — принимают непосредственное участие ткани материнского организма. В таком случае открывается широкая арена деятельности для исследователей-морфологов.

Так или иначе расшифровка механизма приобретения тканью хориона антигенных свойств, характерных для материнского организма, представляет несомненный биологический и медицинский интерес.

Как можно думать, исходя из установленного факта железистого строения амниона [32, 146], амниотическая жидкость является продуктом деятельности этой зародышевой оболочки. Так как ткань амниона обладает четкой групповой дифференцировкой, следовало ожидать, что и амниотическая жидкость должна содержать групповые антигены.

Литературные данные по этому вопросу весьма малочисленны и противоречивы [34]. Одни авторы находили групповые антигены в подавляющем большинстве изучавшихся образцов амниотической жидкости. Штмпфль [481] обнаруживал групповые антигены только в ряде изученных им образцов амниотической жидкости. Наконец, Х. Ито пришел к заключению, что присутствие в амниотической жидкости групповых антигенов, характерных для тканей плода, обусловлено загрязнением этой жидкости слизывающимся эпителием кожи и сыровидной смазкой плода.

Вопрос о групповой дифференцировке амниотической жидкости разрабатывался у нас также Л. С. Волковой [34, 36, 39].

Определение групповых антигенов в амниотической жидкости производилось с помощью учета задержки реакции агглютинации эритроцитов под действием изоантител стандартной сыворотки в присутствии испытуемой жидкости.

Всего было изучено 197 образцов амниотической жидкости. Одновременно с определением групповых антигенов в амниотической жидкости производилось их выявление в сыворотках соответствующих рожениц и новорожденных.

Результаты этих опытов приведены в табл. 69.

Из данных, представленных в этой таблице, видно, что как в амниотической жидкости, так и в крови новорожденных групповые антигены обнаружены в 158 случаях из

Таблица 69

Результаты определения групповой принадлежности амниотической жидкости и сывороток крови новорожденных и рожениц [34]

Объект исследования	Количество исследованных образцов	Обнаружены групповые антигены			
		А	В	АВ	всего
Амниотическая жидкость	197	88	45	25	158
Кровь новорожденных	197	88	45	25	158
Кровь рожениц	197	74	39	28	141

197. В крови рожениц в описываемых опытах групповые антигены были обнаружены в 141 случае из 197. Таким образом, эти данные бесспорно указывают на наличие у амниотической жидкости групповой антигенной специфичности.

Из табл. 69 видно, также, что во всех случаях групповая антигенная специфичность амниотической жидкости и крови новорожденного полностью совпадала (антиген А — соответственно 88 и 88 случаев, антиген В — 45 и 45 случаев, антигены АВ — 25 и 25 случаев).

Ни в одном случае не встречались в амниотической жидкости групповые антигены, отсутствующие в крови новорожденного. Точно так же не было случаев, чтобы в амниотической жидкости отсутствовали групповые антигены, определяемые в крови данного ребенка.

Таким образом, результаты описанного выше опыта позволяют заключить, что амниотическая жидкость дифференцирована в групповом отношении и что групповая антигенная специфичность амниотической жидкости, как и групповая специфичность ткани амниона, соответствует групповой антигенной специфичности крови развивающегося зародыша.

Как уже отмечалось, имеющиеся в настоящее время данные указывают на то, что амниотическая жидкость является, по-видимому, продуктом секреторной активности амниона. Однако прямых данных, позволяющих судить о происхождении групповых антигенов, обнаруживаемых в амниотической жидкости, в литературе, по-видимому, не имеется.

В связи с этим Л. С. Волковой были поставлены опыты, в которых производилось сравнительное изучение титра групповых антигенов в амниотической жидкости и в сыворотках крови рожениц и новорожденных¹. В этих опытах были исследованы 53 сыворотки крови новорожденных групп А, В и АВ, 138 сывороток крови рожениц тех же групп и 150 образцов амниотической жидкости.

Титр групповых антигенов определялся при помощи установления максимального разведения испытуемых жидкостей, при котором отсутствовало связывание имеющимися в них антигенами соответствующих антител стандартных сывороток.

Результаты этой серии опытов сведены в табл. 70.

Таблица 70

Результаты определения титра групповых антигенов в амниотической жидкости и в сыворотках крови новорожденных и рожениц [34]

Объект исследования	Групповые антигены	Количество исследованных образцов	Выявлены групповые антигены в титре	
			от 1:10 до 1:160	от 1:320 до 1:10 240
Амниотическая жидкость	А	85	17 (20)	68 (80)
	В	40	9 (22,5)	31 (77,5)
	Всего	125	26 (20,8)	99 (79,2)
Сыворотка крови новорожденных	А	21	21 (100)	—
	В	21	20 (95,3)	1 (4,7)
	Всего	42	41 (97,6)	1 (2,4)
Сыворотка крови рожениц	А	74	36 (48,6)	38 (51,4)
	В	37	22 (59,4)	15 (40,6)
	Всего	111	58 (52,3)	53 (47,7)

Примечание. В скобках указано процентное отношение.

¹ Одновременно изучалось время появления групповых антигенов в амниотической жидкости и в крови эмбрионов. Эти опыты описаны в главе 3.

Как можно видеть из этой таблицы, в 99 (79,2%) случаях из 125 в амниотической жидкости групповые антигены определялись в высоком титре (от 1 : 320 до 1 : 10240). В сыворотках крови новорожденных, наоборот, в большинстве случаев — в 41 из 42 (97,6%) — групповые антигены имели сравнительно низкий титр (от 1 : 10 до 1 : 160). Сыворотки крови рожениц в этом отношении занимали промежуточное положение: примерно в половине случаев титр групповых антигенов был относительно низким — 58 случаев из 111 (52,3%) и в половине случаев высоким — 53 случая из 111 (47,7%).

Таким образом, результаты этой серии опытов показали, что в наивысшем титре групповые антигены содержатся в амниотической жидкости, а в самом низшем — в сыворотке крови новорожденных.

Сопоставляя эти данные с тем, что, как указывалось выше, амниотическая жидкость содержит такие же групповые антигены, как и ткани плода и амниона, а также с представленными в главе 3 данными о том, что групповые антигены проявляются в ходе эмбриогенеза в амнионе задолго до того, как эти антигены появляются в эритроцитах плода, можно сделать заключение, что групповые антигены (как, по-видимому, и амниотическая жидкость вообще) образуются в ткани амниона.

Выше уже высказывалось предположение, что групповые антигены, содержащиеся в ткани амниона, связывая какую-то часть соответствующих изоантител крови матери, участвуют таким образом в осуществлении защиты развивающегося зародыша от вредоносного действия этих антител. Не играют ли аналогичной роли и групповые антигены, содержащиеся в амниотической жидкости?

Тот факт, что основной путь обмена веществ между матерью и плодом минует полость амниона, казалось бы, должен говорить против этого предположения. Однако здесь следует учитывать данные Г. Альбано [201], показавшего быструю замену всей амниотической жидкости. Как оказалось, в конце беременности амниотическая жидкость полностью обновляется за 14 часов.

Поэтому можно думать, что групповые антигены амниотической жидкости попадают в организм зародыша

и в его кровяном русле и тканях осуществляют защиту клеток от действия изоантител матери, «прорвавшихся» через плаценту.

В пользу этого предположения могут говорить также результаты исследований Э. Витебского и Дж. Мона [529].

Эти авторы, исследуя амниотическую жидкость, в большинстве изученных ими образцов обнаружили резус-антиген, находимый также и в крови соответствующих новорожденных. В тех случаях, когда резус-антигены содержались только в крови новорожденных и отсутствовали в амниотической жидкости, у первых диагностировалось гемолитическое заболевание. В других же случаях беременности, несовместимой по резус-антигенам, указанное заболевание не развивалось. Таким образом, гемолитическая болезнь у новорожденных развивалась только в тех случаях, когда при несовместимой по резус-антигенам беременности эти антигены отсутствовали в амниотической жидкости.

Эти данные также подтверждают предположение о том, что антигены, содержащиеся в амниотической жидкости, могут осуществлять иммунологическую защиту зародыша, связывая при несовместимой по антигенным свойствам беременности изоантитела матери, способные нарушить ход его эмбрионального развития.

Как можно видеть, проблема иммунологических взаимоотношений матери и плода, в частности проблема гемолитической болезни новорожденных, имеет несомненное значение для практической медицины. При этом, что особенно важно, накопленные к настоящему времени факты позволяют уже сейчас ставить вопрос о применении приведенных в этой главе данных в клинике. Так, например, можно представить себе, что введение в амниотическую полость определенных количеств антигена, способного связывать вредоносные для плода антитела матери, могло бы послужить средством профилактики гемолитической болезни новорожденного у женщин, в анамнезе которой имеется рождение ребенка, страдавшего этой болезнью.

Однако для того чтобы разрабатывать определенные методы профилактики гемолитической болезни новорожденных у человека, необходимо иметь модель этого заболевания на животных.

Между тем этот вопрос остается пока еще не вполне разработанным [434].

В 1920 г. М. Гайер и Э. Смит [310] впервые показали, что, вводя беременному животному антитела против ткани хрусталика, можно нарушить процесс развития хрусталика у плода. Эти данные свидетельствуют о том, что искусственное воздействие антитела на плод через организм матери возможно.

В дальнейшем этот метод был использован для искусственного воспроизведения гемолитической болезни новорожденных у животных. В результате были опубликованы сообщения об искусственном воспроизведении этой болезни у мышей [392], у крыс [214, 538], у кроликов [204, 539], у собак и кошек [287, 535], у свиней [232].

Еще в 1927 г. А. П. Неводовым было установлено наличие у лошадей 4 изогемагглютинационных групп. Поэтому можно было ожидать, что у лошадей должно встречаться заболевание, аналогичное гемолитической болезни новорожденных у человека. И действительно, существование такого заболевания было доказано в хозяйствах, в которых производилось разведение чистопородных лошадей [272, 434].

В серии работ было показано наличие гемолитической болезни у новорожденных мулов. Как оказалось, видовой антиген осла, унаследованный плодом от отца, иммунизировал мать-кобылу. Антитела матери проходили к плоду, обуславливая развитие у него гемолитической болезни [213, 248]. Экспериментально гемолитическую болезнь у новорожденных мулов воспроизвели путем иммунизации кобыл эритроцитами осла (А. Брион [229]; А. Пигури и Ж. Шаркей [419]).

Как можно видеть, воспроизвести гемолитическую болезнь новорожденных удалось у различных животных. Однако, по-видимому, нет работ, в которых бы искусственно воспроизведенная гемолитическая болезнь новорожденных у животных была бы использована в качестве модели для разработки методов профилактики этой болезни у человека. Этот вопрос еще ждет своего разрешения.

Таким образом, приведенный в настоящей главе материал показывает, что факторы иммунитета играют существенную роль не только в создании необходимых для нормального хода эмбриогенеза условий внутренней сре-

ды зародыша. Эти факторы, как оказывается, не менее важны и в регуляции тех отношений, которые складываются между организмами плода и матери у животных с внутриутробным развитием и у человека. Необходимо также подчеркнуть, что исследования в этом направлении продвинулись настолько, что уже сейчас можно ставить вопрос об использовании некоторых их результатов в медицинской практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создавая свою биологическую теорию иммунитета, И. И. Мечников отчетливо представлял себе, что иммунитет не может быть ограничен только теми взаимоотношениями, которые возникают при встрече макро- и микроорганизмов. Он писал: «Вся совокупность данных, собранных относительно естественного иммунитета против микробов, вполне доказывает, что разрушение этих паразитов в невосприимчивом организме является только частным случаем резорбирования организованных элементов вообще»¹.

В ходе развития этих взглядов И. И. Мечников, его сотрудники и ученики провели большое количество исследований, на основе которых было создано учение о цитотоксинах и тем самым положено начало развитию новой отрасли иммунологии — неинфекционной иммунологии (иммунологии роста и развития клеток и тканей).

Изучая иммунологические отношения, которые возникают в организме в ходе индивидуального развития, И. И. Мечников обнаружил, что эти отношения играют активную роль в процессах метаморфоза ряда беспозвоночных и низших позвоночных животных. Эти данные, подтвержденные вскоре рядом исследователей, в том числе такими авторитетными, как А. О. Ковалевский, казалось бы, должны были положить начало развитию специального раздела неинфекционной иммунологии — иммунологии индивидуального развития. Однако этого не случилось. В связи с настойчивыми требованиями

¹ И. И. Мечников. Невосприимчивость в инфекционных болезнях. М., 1953.

практики все усилия иммунологов в начале нашего века были направлены на разработку вопросов иммунологии, связанных с борьбой с инфекционными болезнями.

Лишь в 30-х годах, главным образом в связи с расширением практики переливания крови, вновь появляется интерес к вопросам неинфекционной иммунологии. В результате неинфекционная иммунология начала исключительно быстро развиваться и достигать определенных теоретических и практических успехов. Были изучены антигенные свойства клеток и тканей организмов. Было показано присутствие в тканях групповых, типовых, гетерогенных, органных и видовых антигенов. Появились указания на присутствие в патологически измененных тканях (например, в тканях злокачественных опухолей) особых патологических антигенов и т. д.

Вполне естественно, что в связи с развитием знаний об антигенных свойствах клеток и тканей возник вопрос о становлении этих свойств в ходе развития организма. Поэтому в последние годы в печати начали появляться исследования, посвященные изучению антигенных свойств тканей зародышей.

Можно считать, что появление этих исследований ознаменовало возрождение иммунологии индивидуального развития.

Хотя с момента начала изучения антигенных свойств эмбриональных тканей прошло фактически всего лишь несколько лет, уже сейчас накопился, как это можно видеть из содержания первой части настоящего труда, довольно большой материал. Однако при анализе литературы, посвященной изучению антигенных свойств эмбриональных тканей, становится ясным, что этот материал столь отрывочен и хаотичен, что составить четкое представление о процессе развития антигенных свойств тканей в ходе эмбриогенеза на основании литературных данных практически невозможно.

Объясняется это в первую очередь тем, что исследования в области иммунологии эмбриогенеза были начаты лишь в самые последние годы. Кроме того, причиной недостаточности наших сведений в этой области, по-видимому, явилось также и то обстоятельство, что многие исследователи, поставив перед собой задачу изучения свойств столь быстро изменяющегося организма, как организм зародыша, механически перенесли в эту об-

ласть понятия и методы, разработанные для изучения свойств тканей относительно стабильных организмов взрослых животных и человека.

При изучении антигенной структуры тканей взрослого организма основной целью исследователей является, как известно, обнаружение как можно большего числа содержащихся в этих тканях антигенов с последующим изучением их свойств. Такой подход оказался весьма плодотворным [121]. Однако если таким же образом подойти к изучению антигенных свойств тканей развивающегося эмбриона, то придется, несомненно, столкнуться с целым рядом фактов, которые не только затруднят, но даже сделают невозможной правильную оценку процесса становления антигенной структуры организма, а также биологическую оценку значения добытого материала.

Действительно, если бы мы решили пойти по пути обнаружения как можно большего количества антигенов эмбриональных тканей, то нам пришлось бы вначале разбить весь процесс эмбриогенеза на целый ряд отдельных стадий, затем постараться как можно более полно изучить антигенные свойства тканей на каждой из этих стадий и лишь после того, как мы проделаем эту гигантскую работу, суммировать все данные, полученные при изучении отдельных стадий, чтобы таким образом представить себе процесс становления антигенных свойств тканей организма.

Достаточно вспомнить, насколько поверхностны еще наши знания об антигенных свойствах тканей взрослого организма, несмотря на огромную работу, проводившуюся в течение многих лет целой армией исследователей, чтобы понять, что такой подход к изучению процесса развития антигенных свойств тканей практически нереален. В связи с этим в своей работе мы решили попытаться подойти к решению столь сложного вопроса с иных позиций.

Известно, что антигены, содержащиеся в клетках и тканях организма, отражают особенности протекающих в них процессов обмена веществ, процессов биосинтеза живого вещества. Уже сейчас мы в состоянии представить себе в основных чертах те изменения этих процессов, которые протекают в ходе индивидуального развития организма.

Так, известно, что на всех стадиях развития организм характеризуется генетически обусловленной видовой спецификой обменных процессов. Эта специфика должна найти свое отражение и в видовой специфичности антигенных свойств клеток и тканей. Следовательно, в тканях эмбриона должны содержаться в первую очередь антигены, присутствующие на любых стадиях индивидуального развития.

Сформировавшийся организм характеризуется исключительно сложной, идеально слаженной цепью обменных процессов. Ясно, конечно, что эта сложная цепь не может сложиться внезапно. В ходе индивидуального развития постепенно образуется звено за звеном, пока, наконец, не сложится вся цепь. В соответствии с этим следует думать, что и антигены, характеризующие особенности клеток и тканей сформировавшегося организма, постепенно, один за другим, образуются в ходе эмбриогенеза. В связи с этим мы можем выделить вторую группу эмбриональных тканей — антигенов, появляющихся на определенных стадиях эмбрионального развития и присутствующих затем в тканях на всех последующих стадиях.

Известно, что на каждой стадии индивидуального развития организм находится в определенных, характерных только для этой стадии, отношениях с условиями среды. В связи с этим для каждой стадии развития должна быть характерной определенная специфика процессов обмена веществ. Эта специфика должна найти отражение в синтезе соответствующих антигенов. Поэтому в тканях эмбриона должны содержаться антигены третьей группы — антигены, присутствующие на определенных стадиях развития и отсутствующие на всех последующих.

Таким образом, в тканях развивающегося организма должны содержаться три основные группы антигенов. Изучив динамику становления этих трех групп антигенов в ходе эмбриогенеза, мы тем самым сможем составить достаточно полное представление об антигенных свойствах эмбриональных тканей.

Проследив динамику развития того или иного антигена в ходе эмбриогенеза, мы легко сможем его отнести в одну из трех перечисленных групп. Так как биологическое значение каждой из этих трех групп известно, мы

сможем оценить биологическую роль любого антигена, обнаруженного в эмбриональных тканях. Такой подход к изучению антигенных свойств эмбриональных тканей нам казался наиболее плодотворным и в то же время самым простым.

Проведенные эксперименты полностью подтвердили сказанное.

Изучение антигенных свойств тканей двух различных органов, двух различных видов животных — хрусталика эмбрионов утки и сердца куриных эмбрионов — показало следующее. Ткани обоих органов содержат антигены, общие для всех стадий развития, — видоспецифические антигены. Кроме того, в обоих органах на определенных стадиях развития появлялись антигены, присутствовавшие затем на всех последующих стадиях развития, — органоспецифические антигены. Наконец, в каждом из этих органов на определенных стадиях развития содержались антигены, характерные только для этих стадий, — стадиоспецифические антигены.

Таким образом, полученные данные полностью подтвердили существование трех основных групп антигенов эмбриональных тканей.

Из литературы, приводившейся в главе 3, видно, что групповые и типовые антигены человека (A, B, O, M, N, Rh), по общему мнению, появляются на определенных стадиях эмбрионального развития. Разногласия имеются лишь по поводу срока появления тех или иных антигенов. В этой связи групповые антигены человека следует, казалось бы, отнести во вторую группу. Однако полученные нами данные, а также результаты исследований Зандера [445, 446] заставляют если и не усомниться, то отнестись к этому с известной осторожностью. Как видно из экспериментов, описанных в главе 3, относительная частота комбинации антигенов A и B на эмбриональных стадиях значительно выше, чем у взрослых людей (соответственно 35,1% и 7,3%). На основании этих данных можно предположить, что на достаточно ранней стадии развития все 100% эмбрионов содержат антигены A и B. В процессе же развития происходит в соответствии с законами наследственности либо сохранение обоих антигенов, либо исчезновение одного из них, либо исчезновение обоих. Для решения этого вопроса требуются дальнейшие исследования. Если высказан-

ное предположение подтвердится, то в таком случае весь вопрос о развитии групповых антигенов придется рассматривать в совершенно новой плоскости. При этом, возможно, удастся найти также и объяснение причин образования изоантител.

Предложенная классификация антигенов основана на учете лишь динамики их развития в ходе эмбриогенеза и не учитывает природы соответствующих антигенов. Поэтому мы не можем сказать, что, например, антигены первой группы — это лишь видоспецифические антигены, антигены второй группы — это органо- или тканеспецифические антигены, хотя в своих исследованиях мы продемонстрировали именно эти антигены. Следует думать, что в число антигенов, входящих в эти группы, включены также и другие антигены, имеющие совершенно иную природу.

Сказанное может быть иллюстрировано на примере обнаруженных нами антигенов, входящих в состав третьей группы, — стадиоспецифических антигенов.

Так, было установлено, что наиболее ранним из стадиоспецифических антигенов является антиген, вносимый в зиготу сперматозоидом. Сопоставление антигенных свойств ткани развивающегося хрусталика и его морфофизиологических особенностей показало, что присутствие стадиоспецифического антигена в хрусталике отражает особенно интенсивный рост этого органа на ранних стадиях его развития. Такую же природу, вероятно, имеют обнаруженные нами в ряде эмбриональных тканей стадиоспецифические антигены, обуславливающие сходство этих тканей с тканями злокачественных опухолей.

Морфоиммунологическое изучение тканей развивающегося сердца показало, что обнаруженный в этих тканях ранний стадиоспецифический антиген является, по всей вероятности, органоспецифическим антигеном трубчатого сердца.

Наконец, сравнительное изучение антигенных свойств тканей сердца зародышей и взрослых представителей ряда животных, стоящих на различных уровнях организации, позволило обнаружить в этих тканях стадиоспецифические антигены, которые отражают историческое прошлое данного вида («антигенная рекапитуляция»).

Все изложенное показывает, что в каждую группу может входить большое количество разнообразных антигенов, имеющих самую различную природу. В то же время на основании всего сказанного можно сделать заключение о том, что само по себе изучение антигенных свойств тканей еще недостаточно для оценки биологической природы и значения обнаруживаемых в эмбриональных тканях антигенов. Последнее может стать возможным только в том случае, если строго параллельно изучению антигенных свойств тканей будет производиться тщательный анализ морфофизиологических особенностей изучаемых тканей.

Как мы постарались доказать в главе 6, такой морфоиммунологический подход даже сейчас, на самых начальных этапах исследований, уже дал некоторые плоды.

Материал, собранный в первых шести главах настоящего труда, показывает, что в каждой отдельный момент развития антигенный состав тканей зародыша исключительно сложен и чрезвычайно изменчив. Одни антигены сохраняются в этих тканях относительно не изменяемыми, другие антигены исчезают, третьи, наоборот, вновь образуются. Естественно, возникает вопрос, не играют ли эти сложные процессы перестройки антигенных свойств тканей какой-либо роли в регуляции формообразовательных процессов.

Переход от одной стадии развития к другой — это не внезапный прыжок из одного состояния в другое. Поэтому в процессе развития постоянно происходит «встреча» тканей, находящихся хотя и на соседних, но все же на различных стадиях развития и, следовательно, отличающихся друг от друга по своим антигенным свойствам.

Из всей практики иммунологии известно, что появление в организме белка, отличающегося по своим антигенным свойствам от белков его тканей, приводит к развитию так или иначе проявляющейся иммунологической реакции со стороны этого организма.

В ходе индивидуального развития мы встречаемся с той же ситуацией — в организме зародыша развиваются ткани, отличающиеся по своим стадийно обусловленным антигенным свойствам от остальных тканей организма.

Вполне естественен поэтому вопрос, не возникают ли в связи с этим в организме зародыша иммуно-

логические реакции, и если они возникают, то не оказывают ли они определенного влияния на ход последующего развития организма.

Как было показано в главе 5, процесс развития антигенных свойств тканей отражает в определенной степени процесс исторического развития данного вида. Так, на ранних стадиях развития бесхвостых амфибий были обнаружены антигены, сходные с антигенами хвостатых амфибий. На ранних стадиях развития птиц были обнаружены антигены, сходные с антигенами рептилий и амфибий. Наконец, на ранних стадиях развития человека были обнаружены антигены, сходные с антигенами низших обезьян.

Все эти данные показывают, что процесс исторического развития видов и процесс развития антигенных свойств тканей представителей этих видов тесно связаны друг с другом.

В главе 6 представлены данные, свидетельствующие о том, что процесс развития антигенных свойств тканей и процессы морфогенеза столь же тесно связаны друг с другом.

Так, органоспецифический антиген хрусталика появляется в период, непосредственно предшествующий началу образования хрусталиковой плакоды. Органоспецифический антиген дефинитивного сердца появляется в период, когда трубчатое сердце зародыша начинает преобразовываться в сложный четырехкамерный орган.

Тесная связь хода морфогенеза с процессом развития антигенных свойств тканей особенно ярко выявилась в опытах по сравнительному изучению антигенных свойств хрусталиков беспозвоночных и позвоночных животных. Как известно, хрусталики у беспозвоночных (головоногие, моллюски) и позвоночных (рыбы, птицы) животных имеют совершенно различный характер развития: у первых хрусталик по своему происхождению — это неклеточное образование, у вторых хрусталик образуется из клеток эктодермального эпителия. Тем не менее оба эти органа находятся в одинаковых отношениях с условиями внешней среды, обладают сходными типами процессов биосинтеза и в связи с этим — сходными антигенными свойствами. Характерно, что оба эти органа в своем дефинитивном состоянии имеют и сходное строение.

Приведенные примеры показывают, насколько тесно связаны друг с другом формообразовательные процессы и процессы развития антигенных свойств тканей, и поэтому могут послужить определенным доводом в пользу того, что процесс изменения антигенных свойств тканей должен оказывать определенное влияние на ход эмбриогенеза.

Однако мысль о формообразовательной роли антигенов неизбежно должна встретить возражения со стороны подавляющего большинства иммунологов, так как в настоящее время господствует точка зрения, согласно которой эмбрион иммунологически ареактивен.

Возникает вопрос, правильна ли точка зрения об абсолютной иммунологической ареактивности эмбриона. Можем ли мы только на том основании, что еще никому до сих пор не удавалось вызвать у эмбрионов, как это видно из главы 9, образования циркулирующих в крови антител или воспроизвести у них феномен активной анафилаксии, делать столь категорическое заключение?

Не обладают ли эмбрионы какими-либо иными формами проявления иммунологической реактивности?

Как можно судить на основании материалов, приведенных в главе 7, следует различать две основные формы иммунологической реактивности — первичную иммунологическую реактивность и вторичную иммунологическую реактивность.

Хорошо известно (см. главу 7), что после первичного соприкосновения организма с чужеродным антигеном в его крови практически не появляются антитела. Однако достаточно сделать животному повторную инъекцию антигена, как через несколько дней можно будет зарегистрировать присутствие в его крови специфических антител. На этом основании следует сделать заключение, что при первичном соприкосновении организма с антигеном этот организм реагирует соответствующей перестройкой обменных процессов, процессов синтеза белков. Повторное соприкосновение организма с антигеном приводит, очевидно, к тому, что специфически перестроившийся аппарат белкового синтеза начинает «размножаться» и усиленно продуцировать специфически измененные продукты этого синтеза — антитела (так называемые индуктивная и продуктивная фазы иммунитета).

Ту внутриклеточную реакцию, которая возникает в организме в ответ на первичное соприкосновение с антигеном, мы рассматриваем как проявление первичной иммунологической реактивности. «Генерализованную» же реакцию организма, возникающую в ответ на его повторное соприкосновение с антигеном, мы относим к проявлению вторичной иммунологической реактивности. Как указывалось в главе 7, аналогичные взгляды уже высказывались некоторыми авторами. Однако они не получили у них специального развития. Между тем для проблемы иммунологии эмбриогенеза представление о первичной иммунологической реактивности имеет важное значение.

Еще блестящими исследованиями И. И. Мечникова было доказано, что такая высокоспециализированная защитная реакция, как реакция фагоцитоза, возникла в ходе эволюции как результат постепенной специализации общебиологического феномена — внутриклеточного пищеварения.

На какой же общебиологической базе возникла в ходе эволюции другая защитная реакция — реакция образования антител?

Как мы считаем, эта реакция возникла как результат специализации общих механизмов синтеза белка в клетке.

В настоящее время подавляющее большинство специалистов, работающих над проблемой синтеза белка в клетке, придерживается, как известно, точки зрения, согласно которой специфичность синтеза белка в клетке определяется присутствием в ней соответствующей матрицы. При этом считается, что матрица и синтезируемая на ее основе молекула белка взаимно-комплементарны. Это положение получило подтверждение в целом ряде исследований, в том числе и в наших.

Исходя из теории матрицы, следует считать, что в каждой клетке должны находиться вещества, способные реагировать друг с другом по принципу комплементарности. А поскольку реакция антигена с антителом также основана на принципе комплементарности и это было подтверждено, в частности, в наших опытах, то эти вещества, будучи выделенными из клетки, должны реагировать друг с другом по типу реакции антиген — антитело.

Создавая ишемию одной из почек кролика путем перевязки почечной артерии, мы вызывали разрушение клеток почечной ткани с выходом содержимого этих клеток в кровь. Исходя из предположения о том, что в клетке должны находиться взаимно-комплементарные вещества, мы допускали, что среди вышедших в кровь продуктов клеточного распада должны содержаться вещества, способные реагировать по типу антител с экстрактом из ткани почки кролика.

Как было показано в главе 7, опыт полностью подтвердил это предположение. Сыворотки кроликов с перевязанной почечной артерией, содержали «антитела», специфически реагировавшие в реакции связывания комплемента с антигенами почки.

Таким образом, сам характер процесса синтеза белка в клетке приводит к тому, что между вновь синтезированным белком и веществами, на основе которых этот белок синтезирован (нуклеиновые кислоты), создаются отношения типа антиген — антитело. Именно эта особенность и является, по-видимому, той общебиологической базой, на основе которой в ходе эволюции выросла специализированная защитная реакция — реакция образования антител.

Известно, что чужеродный антиген, внедрившись в место синтеза белка, специфически меняет направленность этого синтеза таким образом, что образующиеся после этого белки оказываются комплементарными по отношению к этому антигену. Иначе говоря, антиген в данном случае играет роль дополнительной матрицы. Сказать, точно, каким образом он играет эту роль, пока не представляется возможным.

Наибольшее распространение в настоящее время получили две теории — теория «прямой матрицы» Хауровица — Полинга и теория «непрямой матрицы» Барнета. По соображениям, изложенным в главе 7, нам кажется более вероятной последняя теория, хотя и она содержит ряд весьма существенных недостатков.

Изложенные выше особенности синтеза белка и изменения этого синтеза под действием антигена являются, по нашему мнению, сущностью первичной иммунологической реактивности. В ходе последующего развития возникла способность специфически измененных под действием антигена механизмов синтеза белка к «раз-

множению» и выделению в кровь специфически измененных продуктов синтеза белка, способных в силу ком-
плементарности своих свойств по отношению к антигену
блокировать последний.

Если встать на эту точку зрения, то следует ожидать, что как у животных, находящихся на низших уровнях организации, так и у организмов, находящихся на ранних стадиях индивидуального развития, должна иметь место способность к изменению процессов синтеза белка в клетке под действием внедрившегося в эту клетку антигена, т. е. первичная иммунологическая реактивность.

Мы уже отмечали, что нормальные антитела, т. е. антитела, не вызываемые предшествовавшей иммунизацией, являются, очевидно, продуктом первичной иммунологической реактивности.

Из содержания главы 8, посвященной изложению накопленных к настоящему времени данных о филогенезе нормальных антител и способности организма реагировать на соприкосновение с чужеродным антигеном видно, что все изложенное может быть подкреплено экспериментальными данными.

Так, у животных, стоящих на низших уровнях организации, роль нормальных антител могут играть самые разнообразные вещества, а не только определенное вещество — γ -глобулин, как это имеет место у теплокровных животных. Следовательно, можно думать, что в ходе эволюции сужался не только круг клеточных элементов, способных осуществлять реакцию фагоцитоза, но и круг веществ, способных реагировать с антигеном по типу антител.

Характерно, что нормальные антитела у беспозвоночных животных — это, как правило, антитела, которые реагируют с антигенами тканей животных, находящихся на еще более низких уровнях организации (см. наши данные, а также данные А. Тайлера). Эти данные позволяют считать, что нормальные антитела — это продукты белкового синтеза, направленность которого была определена антигенами, характерными для предыдущих этапов развития.

В то же время искусственное введение в организм беспозвоночных животных чужеродного антигена приводило к образованию антител только в том случае, если этот антиген принадлежал тканям животных, находящихся на

более высоких уровнях организации. Добиться у беспозвоночных животных образования антител при иммунизации их белками животных, стоящих на более низких уровнях организации, нам не удалось ни в одном случае.

Иначе говоря, дело обстоит так, как если бы эти организмы были иммунологически толерантны к антигенам предыдущих этапов развития и иммунологически реактивны по отношению к антигенам последующих этапов развития, т. е. к антигенам, с которыми этим животным не приходилось «встречаться» в своем историческом прошлом.

По-видимому, антигены предыдущих этапов развития уже оказали в свое время влияние на направленность процессов биосинтеза белка в клетке животных, находящихся на последующих этапах развития. При введении же антигенов животных, стоящих на более высоких уровнях организации, мы искусственно изменяем направленность процессов биосинтеза белка, как бы обгоняя естественный ход эволюции подопытных животных.

Так как характер процессов биосинтеза белка всегда в той или иной степени влияет на процесс развития организма, изложенные выше данные показывают, что первичная иммунологическая реактивность является, очевидно, фактором, который может существенно влиять на ход развития животных.

Сравнивая характер иммунологической реактивности у животных, стоящих на различных уровнях организации, можно, очевидно, проследить, как в ходе эволюции на основе первичной иммунологической реактивности развивалась вторичная.

Так, у беспозвоночных животных антитела имеют строго внутриклеточную локализацию. Для того чтобы добиться выхода антител в тканевые жидкости беспозвоночных животных, нам приходилось применять сильные воздействия, приводящие к полному разрушению клеток.

У амфибий, рептилий и рыб антитела также обычно остаются в клетках. Однако здесь уже возможно, поставив животных в определенные условия (повышенная температура, действие гормонов), добиться естественного выхода антител в кровь.

Наконец, у птиц и млекопитающих выход антител в кровь является, как известно, естественно протекающим

явлением и не требует никаких особых воздействий со стороны экспериментатора.

На основании изложенного следует, по нашему мнению, думать, что на ранних этапах эволюции иммунологические реакции были внутриклеточными реакциями, играющими определенную роль в процессах развития. В процессе эволюции происходило увеличение способности к выходу продуктов этих реакций за пределы клетки с тем, чтобы эти продукты могли играть защитную роль, блокируя вредоносные антигены до их внедрения в клетку.

В главе 9 представлены материалы по развитию иммунологической реактивности в ходе онтогенеза.

Как можно видеть из этих материалов, развитие иммунологических реакций в онтогенезе протекает в принципе так же, как и в филогенезе. Так, нам удалось обнаружить у эмбрионов вещества, способные реагировать по типу антител с антигенами тканей эмбрионов, находящихся на более ранних этапах развития (опыты с куриными эмбрионами, с личинками полихет). Эти вещества также удалось обнаружить только после разрушения клеток.

Таким образом, приведенные в главах 7—9 данные показывают, что первичная иммунологическая реактивность присуща всем животным независимо от уровня их организации и от стадии их индивидуального развития. Эти данные свидетельствуют также, что развертывающиеся на основе первичной иммунологической реактивности внутриклеточные реакции способны существенным образом влиять на процессы биосинтеза белка, а следовательно, и на ход формообразовательных процессов.

Исходя из этих данных, следует думать, что первичная иммунологическая реактивность является одним из факторов, регулирующих те исключительно сложные процессы роста и дифференцировки тканей, которые развертываются в ходе эмбриогенеза. Это положение может быть подкреплено и рядом экспериментальных фактов.

Так, многочисленными работами Лилли, Тайлера и их сотрудников было установлено, что уже специфичность соединения гамет определяется наличием в них взаимно-комплементарных веществ. Нам удалось показать в прямом опыте, что эти вещества реагируют друг с другом как антиген с антителом в реакции кольцепреципитации и в реакции преципитации в агаровом геле.

Известно, что в процессе эмбриогенеза постоянно происходят строго направленные перемещения клеток и тканей, а также строго детерминированное соединение друг с другом этих клеток и тканей.

Как показали опыты ряда исследователей, а также наши опыты с искусственно изолированными клетками низших животных и зародышей, их объединение в клеточные комплексы отличается исключительно высокой биологической специфичностью и протекает по типу реакции агглютинации. Характерно, что для образования этих комплексов требуются точно такие же условия (концентрация водородных ионов, наличие двухвалентных катионов, в частности кальция и т. д.), как и для осуществления реакции агглютинации.

Поскольку агрегация дезагрегированных клеток протекает в сущности так же, как соединение гамет или соединение клеток в реакции агглютинации, то можно думать, что здесь тоже играют роль реакции, основанные на принципе комплементарности, т. е. реакции типа антиген — антитело.

В опытах Спигела, подтвержденных нашими исследованиями, удалось получить данные, которые говорят в пользу высказанного положения. С помощью блокирования поверхностей дезагрегированных клеток соответствующими антителами удавалось предотвращать их агрегацию.

В известных опытах Гольтфретера было показано, что после агрегации изолированных клеток зародышей происходят специфические перемещения этих клеток с последующим развитием процессов дифференцировки структур зародыша. Аналогичного рода данные были представлены рядом других авторов. Отсюда видно, что направленные перемещения клеток и тканей, а также объединение клеток в клеточные комплексы являются первыми необходимыми этапами формообразовательных процессов. Как было показано выше, ряд данных говорит в пользу того, что реакции типа антиген — антитело играют определенную роль в этих процессах.

В пользу того, что иммунологические отношения могут играть в формообразовательных процессах определенную регулирующую роль, говорят также результаты опытов по изучению влияния на ход эмбриогенеза введенных в организм эмбриона чужеродных антигенов.

Сейчас уже можно считать твердо установленным фактом, что ткани зародышей по своим антигенным свойствам резко отличаются от тканей соответствующих взрослых животных. В то же время целый ряд данных, как литературных, так и наших собственных, показывает, что иммунизация взрослых животных и человека тканями их зародышей приводит к образованию соответствующих антител.

Еще в начале XX столетия В. Данчаковой, Марфи и рядом других исследователей было доказано, что подсадка на хорионаллантоис куриных эмбрионов кусочков органов взрослых кур приводит к резкому увеличению у зародышей темпа роста соответствующих органов. Результаты исследований этих авторов в дальнейшем неоднократно подтверждались, в том числе и в опытах нашей лаборатории.

На основании этих данных можно было, как мы считали, думать, что введение в организм зародышей антигенов тканей животных, находящихся на более поздних этапах развития, приводит к развитию в соответствующих клетках зародыша иммунологической реакции, влияющей в соответствии с характером первичной иммунологической реактивности на процессы биосинтеза белка в них и, следовательно, на рост построенных из этих клеток органов. Аналогичного рода представления были выдвинуты в свое время П. Вейссом и Дж. Ибертом.

Однако в последнее время среди исследователей получает распространение иная точка зрения, высказанная М. Симонсеном. Согласно этой точке зрения, клетки трансплантируемой на хлорионаллантоисе селезенки «поселяются» в селезенке эмбриона-реципиента и здесь вырабатывают антитела против антигенов эмбриональных тканей. Эти антитела, повреждая ткани зародыша, приводят к патологической гипертрофии его органов.

Как можно видеть, согласно представлениям Симонсена, поддерживаемым в последнее время рядом исследователей, работающих над проблемой совместимости тканей при пересадках, первичная иммунологическая реактивность не играет никакой роли в осуществлении ростстимулирующего действия тканей, трансплантируемых на хорионаллантоис зародыша.

Однако с этими представлениями не согласуется целый ряд накопленных к настоящему времени данных.

Так, если согласиться с тем, что увеличение органов эмбриона под действием хорионаллантоидных трансплантатов — это их патологическая гипертрофия, вызванная выработанными клетками трансплантата антителами, то следовало бы ожидать, что ростстимулирующим действием должны обладать только ткани, способные к выработке иммунных антител.

Между тем в наших опытах удалось показать, что трансплантация на хорионаллантоис миокарда, клетки которого неспособны, как известно, к выработке иммунных антител, приводила к значительному увеличению темпа роста сердца эмбриона-реципиента. Точно так же к увеличению темпа роста органов эмбрионов приводила и трансплантация последним кусочков органов эмбрионов. Между тем эмбрионы неспособны, как известно, к выработке иммунных антител.

Если встать на точку зрения Симонсена, то следовало бы ожидать, что трансплантация ткани селезенки взрослого животного на хорионаллантоис более ранних эмбрионов должна приводить к большему эффекту, чем трансплантация этих же тканей на хорионаллантоис эмбрионов более поздних этапов развития, так как известно, что более ранние эмбрионы в большей степени отличаются от взрослых животных по антигенным свойствам своих тканей, чем эмбрионы более поздние (см., например, данные, полученные у нас Р. Ф. Аверкиной и изложенные в главе 5).

Однако нам удалось доказать, что такой простой зависимости не существует. При подсадке ткани селезенки взрослой курицы 4-суточным эмбрионам имело место увеличение только селезенки эмбрионов. При подсадке таких же тканей 6-суточным эмбрионам у них не изменился темп роста ни одного из изучавшихся органов. Наконец, при подсадке тканей селезенки взрослой курицы 10-суточным эмбрионам у последних имело место увеличение темпа роста не только селезенки, но и сердца, и печени, и, очевидно, всех остальных органов.

Как можно видеть, эти данные также трудно согласовать с представлением о том, что увеличение органов эмбрионов под действием пересаженных им тканей взрослых животных — это результат действия вырабатываемых клетками трансплантата антител. В то же время эти данные хорошо согласуются с выдвигаемым нами пред-

положением о том, что увеличение темпа роста органов эмбрионов-реципиентов — это результат основанной на первичной иммунологической реактивности реакции клеток эмбрионов в ответ на внедрение антигенов, характерных для более поздних стадий развития.

Таким образом, представленные данные показывают, как мы считаем, что воздействие на организм эмбриона антигенами тканей организмов, находящихся на более поздних стадиях развития, приводит к стимуляции роста соответствующих органов этого эмбриона.

Под действием этих антигенов изменяются, очевидно, процессы не только роста, но и дифференцировки.

Изменение процессов дифференцировки тканей приводит, как известно, и к изменению функциональных особенностей этих тканей. Одной из основных функций ретикуло-эндотелиальной системы, а также лимфоидной ткани является обеспечение иммунологической защиты организма от чужеродных антигенов. Поэтому если мы, воздействуя на эмбрион тем или иным антигеном, сумеем добиться того, что у организма, развившегося из этого эмбриона, иммунологическая реактивность окажется специфически измененной, то это будет свидетельствовать о том, что под действием антигена, введенного в организм эмбриона, процессы дифференцировки у последнего были специфически изменены.

Открытие феномена активно приобретенной толерантности, сделанное почти одновременно в двух различных лабораториях (Гашек, Медавар), может служить подтверждением сказанного. Действительно, введение в организм эмбриона чужеродного антигена столь специфически изменяет ход дифференцировки тканевых элементов, обеспечивающих иммунологическую реактивность, что взрослый организм, сформировавшийся из этого эмбриона, оказывается толерантным к вводимшемуся антигену.

До настоящего времени феномен активно приобретенной толерантности был воспроизведен только у теплокровных животных. Один случай активно приобретенной толерантности был отмечен также у человека. Нам удалось показать, что этот феномен может быть воспроизведен также и у холоднокровных животных, у амфибий.

Эти данные свидетельствуют о том, что введение в организм эмбриона антигенов тканей, находящихся на более поздних этапах развития, приводит у этого

эмбриона к специфическому изменению процессов не только роста, но и дифференцировки¹.

Столь же специфически изменяют процессы роста и дифференцировки у эмбрионов и введенные им противотканевые антитела.

Так, в целом ряде работ и, в частности, в работах, проведенных в нашей лаборатории, было показано, что противотканевые антитела, введенные в организм эмбриона, приводят к торможению у него роста соответствующих органов. Точно так же противотканевые антитела тормозят рост соответствующих тканей зародыша, культивируемых *in vitro*.

Нам удалось получить также данные, показывающие, что противотканевые антитела способны изменять и процессы дифференцировки эмбриональных тканей. Об этом говорят, в частности, результаты наших опытов по изучению действия противотканевых антител на развитие эмбриональных тканей, культивируемых *in vitro*.

Известно, что при культивировании на обычной плотной среде эмбриональные ткани испытывают процесс дедифференцировки. Однако добавление к культуральной жидкости соответствующих противотканевых антител приводило к резкому замедлению этого процесса (см. главу 12).

Таким образом, приведенные данные показывают, что как тканевые антигены, так и противотканевые антитела при введении их в организм эмбриона существенно изменяют процессы роста и дифференцировки его тканей.

Выше мы уже отмечали, что в ходе развития в организме эмбриона появляются новые для этого организма антигены. Исходя из результатов опытов по искусственному введению в организм эмбриона тканевых антигенов, следует думать, что естественно возникающие в ходе эмбриогенеза антигены также должны существенным образом влиять на ход развития эмбриона, на процессы роста и дифференцировки его тканей.

Наряду с этим выше приводились данные, свидетельствующие о том, что в организме эмбриона могут быть обнаружены вещества, способные реагировать по типу

¹ Здесь следует еще раз подчеркнуть, что процессы роста и дифференцировки так тесно связаны друг с другом, что разделять их, как это здесь делается, можно только для удобства изложения.

антител с антигенами тканей эмбрионов, находящихся на более ранних этапах развития. На основании результатов опытов по искусственному введению в организм эмбриона противотканевых антител можно думать, что эти вещества также оказывают существенное влияние на ход эмбриогенеза.

Подводя итог всему сказанному, можно заключить, что организм эмбриона обладает первичной иммунологической реактивностью. Эта реактивность проявляется у него, однако, не в виде защитных реакций иммунитета, столь характерных для взрослых организмов, а в весьма своеобразном виде — в форме специфических изменений процессов роста и дифференцировки тканей.

На основании этих данных можно, как мы считаем, наряду с известными реакциями иммунитета выделить также «формообразовательную реакцию иммунитета».

По-видимому, формообразовательная реакция иммунитета — это одна из наиболее древних форм иммунологической реактивности, на основе которой выросла в ходе эволюции и создается в ходе эмбриогенеза защитная реакция образования циркулирующих в крови антител.

Приведенные данные показывают, каким образом эта формообразовательная реакция иммунитета оказывает влияние на ход эмбриогенеза. Возникновение в организме эмбриона новых «неизвестных» ему антигенов, а также образование веществ, которые способны реагировать по типу антител с антигенами тканей, находящихся на более ранних этапах развития, приводят к специфическому изменению развертывающихся в ходе эмбриогенеза процессов роста и дифференцировки тканей. Создающиеся между поверхностями определенных клеток зародыша отношения типа антиген — антитело определяют направление роста и перемещения, а также характер контакта тканей, построенных из этих клеток.



Все приведенные рассуждения касались только внутренних механизмов регуляции процесса развития зародыша. Между тем известно, что ход эмбриогенеза определяется также и теми отношениями, которые устанавливаются между организмом зародыша и внешней средой.

У животных с внутриутробным развитием, а также у человека внешней для зародыша средой является, как известно, организм матери. Не играют ли определенную роль в регуляции отношений между организмами матери и плода наряду с другими факторами также и реакции иммунитета?

Как показывают материалы, приведенные в главе 13, ткани плода по своим антигенным свойствам практически всегда отличаются от тканей матери. Такая антигенная несовместимость тканей матери и плода должна приводить к тому, что антигены тканей плода воздействуют на организм матери, а антигены тканей матери в свою очередь воздействуют на организм плода.

Сейчас известно, что действие на организм матери антигенов тканей плода приводит к выработке матерью соответствующих антител, которые в ряде случаев приводят к существенному нарушению хода эмбрионального развития (например, гемолитическая болезнь новорожденных при резус-несовместимости).

Однако каким образом влияют на организм плода антигены материнских тканей, пока неизвестно, и исследователей здесь ждет широкое поле деятельности.

В главе 13 было показано, что антигены тканей плода способны не только приводить к выработке у матери вредных для него антител, но и защищать себя от действия этих антител. Нашей сотрудницей Л. С. Волковой было доказано, что образующиеся в плодных оболочках и в амниотической жидкости антигены А и В взаимодействуют с потенциально вредными для плода α - и β -антителами матери, блокируя их и не «допуская» их таким образом до тканей самого плода.

Как можно видеть, по вопросу об иммунологических механизмах регуляции отношений между организмами матери и плода уже имеются некоторые данные. Однако их пока еще слишком мало для того, чтобы считать всю проблему уже решенной. Здесь еще необходимы дальнейшие интенсивные исследования.

* * *

Итак, приведенные в настоящем труде материалы показывают, по нашему мнению, что иммунологические отношения играют определенную роль в регуляции тех про-

цессов, которые развертываются в ходе эмбриогенеза, и что, таким образом, исследования по иммунологии эмбриогенеза можно считать обоснованными как теоретически, так и экспериментально.

Говоря о том, что иммунологические отношения играют определенную роль в регуляции формообразовательных процессов, мы, конечно, не собираемся все сводить только к этим отношениям. Здесь, несомненно, участвуют самые разнообразные факторы, в том числе химические, физические, гормональные и т. д.

Кроме того, следует учитывать, что, исходя из положения Д. П. Филатова [189] об эволюции формообразовательных аппаратов, развиваемого в наше время В. В. Поповым [150], у различных представителей мира животных могут преобладать то одни из этих факторов, то другие.

Однако каков бы ни был в каждом конкретном случае удельный вес иммунологических отношений в регуляции формообразовательных процессов, эти отношения все же играют роль в развитии животных и человека.

Таковы основные итоги исследований, изложенных в настоящем труде. Как можно видеть, подавляющее большинство данных имеет пока лишь теоретическое значение и не может быть непосредственно использовано в клинической практике. Однако эти данные все же позволяют, по нашему мнению, уже сейчас наметить возможные пути практического использования в дальнейшем результатов разработки вопросов иммунологии эмбриогенеза.

Так, результаты изучения иммунологических отношений между матерью и плодом у человека, описанные в главе 13, позволяют уже сейчас наметить пути поисков методов специфической профилактики гемолитической болезни новорожденных, спонтанных аборт, мертворождений, уродств и некоторых случаев бесплодия, обусловленных иммунологической несовместимостью тканей матери и плода.

Исходя из того, что между тканями злокачественных опухолей и эмбриональными тканями имеется определенное иммунологическое сходство [48], данные, получаемые в ходе исследований по иммунологии эмбриогенеза, в частности данные о влиянии антигенов и антител на эмбриональные ткани, следует учитывать онкологам при разработке иммунологических методов специфической профилактики и терапии опухолевой болезни.

Кроме того, не исключена возможность, что данные об антигенном сходстве между опухолевыми и эмбриональными тканями смогут быть использованы для приготовления из последних гетерогенных противоопухолевых вакцин [42].

Данные об иммунологии эмбриогенеза, возможно, удастся в дальнейшем использовать и в хирургии при поисках средств управления процессами регенерации и заживления ран (см. данные об антигенных свойствах регенерирующих тканей — глава 6), а также для решения проблемы пересадок тканей и органов (см. данные о приобретенной толерантности к тканевым антигенам — глава 11).

Уже только этих примеров достаточно, по нашему мнению, для того, чтобы показать, что исследования по иммунологии эмбриогенеза имеют определенное значение для практической медицины.

Иммунология эмбриогенеза — еще очень молодая специальность. Ее фактический багаж не так уж велик. Поэтому может возникнуть вопрос, не преждевременно ли обобщать имеющийся сравнительно небольшой материал и делать из него какие-либо выводы.

Однако мы считаем, что подобно тому, как путнику полезно время от времени остановиться и оглянуться назад на пройденный путь с тем, чтобы правильнее определить свои дальнейшие действия, так и настоящий труд может оценить уже сделанное в области иммунологии эмбриогенеза и наметить пути дальнейшей разработки этой важной в теоретическом и практическом отношении проблемы.

Если нам удалось в какой-то степени достичь этой цели, то мы будем считать свою задачу выполненной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абельман М. Л. К вопросу об инфекции плода и новорожденного. Педиатрия, 1924, 8, 1, 37—50.

2. Аверкина Р. Ф. Сравнительное изучение антигенных свойств тканей животных различных видов на разных стадиях развития. Сообщение 1. Сравнительное изучение антигенных свойств мышечной ткани лягушки и тритона. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1956, 41, 2, 70—74.

3. Аверкина Р. Ф. Сравнительное изучение антигенных свойств тканей животных различных видов на разных стадиях развития. Сообщение 2. Сравнительное изучение антигенных свойств тканей сердца курицы, ужа и лягушки. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 46, 6.

4. Аверкина Р. Ф. Сравнительное изучение антигенных свойств тканей животных различных видов на разных стадиях развития. Сообщение 3. Сравнительное изучение антигенных свойств тканей сердца лягушки и тритона. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1959, 47, 3.

5. Аверкина Р. Ф. Сравнительное изучение антигенных свойств тканей животных и человека. Дисс. канд. М., 1959.

6. Аверкина Р. Ф. Сравнительное изучение антигенных свойств тканей сердца разных видов животных и человека. Журнал общей биологии, 1960, 21, 3, 206—212.

7. Аветикян Б. Г. Антигенная раздражимость в свете данных сравнительно-иммунологических исследований. В кн.: Вопросы патологии и патологической анатомии инфекционных болезней. Л., 1957.

8. Аврех В. В., Геронимус Е. С. Механизм иммунитета у беспозвоночных. 1. Механизм естественного иммунитета у гусеницы мучного жука (*Tenebrio molitor*). Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1936, 17, 4, 614—619.

9. Аврех В. В. и Геронимус Е. С. Серологический анализ онтогенеза у пчел. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1937, 4, 6, 505.

10. Адо А. Д. Мечников и современные представления о механизме фагоцитоза. Сборник научных трудов Казанского института эпидемиологии и микробиологии. Казань, 1949, стр. 3—39.

11. Александров В. Я. и Крюкова З. И. Цитофизиологический анализ естественной гибели клеточных элементов в организме. Известия АН СССР, серия биологическая, 1950, 2, 68—90.

12. Александрова К. П. Онкоиндекс у детей раннего возраста. Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства, 1940, 12, 9, 417—423.
13. Алешин Б. В. Исследования по метаморфозу амфибий. I. Резорбция личиночного хвоста как воспалительный процесс. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1936, 15, 1, 9—70.
14. Аливердиев А. А. Об иммунологической ареактивности плода. Успехи современной биологии, 1957, 43, 1, 97—103.
15. Аршавская Э. И. Реактивность и ее особенности в онтогенезе. В кн.: Возрастные изменения обмена веществ и реактивность организма. Киев, 1951.
16. Аршавский И. А., Соколова К. Ф. Фагоцитарная активность лейкоцитов в онтогенезе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1949, 27, 3, 215—217.
17. Белкин Р. И. Влияние метаморфоза аксолотлей, проведенного в разные сроки иммунизации к BSR. Доклады АН СССР, 1941, 31, 6, 638—641.
18. Белкин Р. И. О роли антител в иммунитете аксолотлей к BSR. Доклады АН СССР, 1950, 72, 6, 1135—1137.
19. Белкин Р. И. и Фриде К. А. Изменение иммунного состояния организма при метаморфозе. Влияние метаморфоза на состояние приобретенного иммунитета у аксолотлей. Доклады АН СССР, 1941, 30, 6, 564—567.
20. Белоголовый Ю. Живые растворы организмов. М., 1915.
21. Берман В. М. К проблеме возрастной иммунологии (экспериментальные материалы). В кн.: Труды Ленинградского государственного педиатрического медицинского института. Л., 1947, стр. 41.
22. Блинов Н. И. Изомагглютинирующие подгруппы A₁ и A₂ и их практическое значение. Советская хирургия, 1934, VII, 2—3, 335—348.
23. Блинов Н. И. Факторы M и N эритроцитов человека и их практическое значение. Вестник хирургии, 1935, 38, 108/109, 114—122.
24. Блюм Э. А., Ярмошкевич А. И. и Яковчук А. И. Протеолитические ферменты человеческого зародыша на разных стадиях развития. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1936, 1, 2, 112—113.
25. Бляхер Л. Я., Воронцова М. А. и Ирихинович А. И. О влиянии регенерационного процесса в одной части организма на скорость регенерации в другой. В кн.: Труды Государственного научно-исследовательского института экспериментального морфогенеза. М., 1934, 1, 101—115.
26. Богомолец А. А. Опыт изучения антибактериального иммунитета у *Mytilus galloprovincialis*. Труды лаборатории общей патологии Саратовского университета. Саратов, 1917.
27. Богомолец А. А. Антитрикулярная цитотоксическая сыворотка как средство патогенетической терапии. В кн.: О лечебном действии антитрикулярной цитотоксической сыворотки «АЦС». Уфа, 1942, стр. 9—29.
28. Бух Ф. Л. Гуморальный иммунитет в разрезе сравнительной патологии. II. О выработке агглютининов у беспозвоночных. Медицинский журнал, 1940, 10, 3, 813—826.
29. Бух Ф. Л. Гуморальный иммунитет в разрезе сравнительной патологии. III. Об образовании агглютининов у холонокровных. Медицинский журнал, 1940, 10, 4, 1153—1175.

30. Буханов Э. Г. К вопросу об агглютинационных свойствах у новорожденных. Медицинский бюллетень, 1939, 3, 31—34.
31. Викторов К. Р. Цитотоксины и их значение в зоотехнике, ветеринарии и медицине. М., 1946.
32. Вилкулов А. В. Некоторые данные о наличии лимфатических путей в последе. Акушерство и гинекология, 1946, 5, 11—17.
33. Владыкин А. Л. Изогемагглютинация у новорожденных. Журнал по изучению раннего детского возраста, 1927, 5, 2, 93—99.
34. Волкова Л. С. К проблеме иммунологических взаимоотношений матери и плода. Дисс. канд. М., 1956.
35. Волкова Л. С. Изосерологические особенности регрессивной крови рожениц и пуповинной крови новорожденных. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1956, 10, 65—68.
36. Волкова Л. С. Определение групповых антигенных веществ в амниотической жидкости. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1956, 11, 58—61.
37. Волкова Л. С. Определение групповых антигенных веществ в околоплодных оболочках. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1956, 12, 54—57.
38. Волкова Л. С. Изучение иммунологических взаимоотношений матери и плода. В кн.: Вопросы иммунологии нормальных и злокачественных тканей. М., 1956.
39. Волкова Л. С. К проблеме иммунологических взаимоотношений организмов матери и плода человека. Тезисы доклада на II совещании эмбриологов СССР. М., 1957, стр. 33—34.
40. Волкова Л. С. Проблема тканевой несовместимости в акушерстве. Чехословацкая биология, 1958, VII, 4.
41. Волкова Л. С. К вопросу об эволюции групповых факторов крови человека. Тезисы доклада на III Всесоюзном совещании эмбриологов. М., 1960.
42. Вязов О. Е. О некоторых антигенных свойствах эмбриональных тканей. Дисс. канд. М., 1951.
43. Вязов О. Е. Введение к изучению иммунологии эмбриогенеза. Успехи современной биологии, 1952, 33, 1, 47—63.
44. Вязов О. Е. Некоторые данные по изучению антигенных свойств эмбриональных тканей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1953, 36, 8, 55—59.
45. Вязов О. Е. К изучению иммунологии эмбриогенеза. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1953, 11, 55—57.
46. Вязов О. Е. Иммунология эмбрионального развития. В кн.: Совещание эмбриологов в Ленинграде 25—31 января 1955 г. Тезисы доклада. Л., 1955, стр. 162.
47. Вязов О. Е. Иммунология эмбрионального развития. В кн.: Проблемы современной эмбриологии. Л., 1956, стр. 311—317.
48. Вязов О. Е. Некоторые результаты изучения антигенных свойств эмбриональных тканей. В кн.: Вопросы иммунологии нормальных и злокачественных тканей. М., 1956, стр. 194—226.
49. Вязов О. Е. О направленном изменении некоторых свойств пивных дрожжей. В кн.: Вопросы иммунологии нормальных и злокачественных тканей. М., 1956.
50. Вязов О. Е. Материалы по экспериментальному изучению иммунологии эмбриогенеза. В кн.: 13-й Всесоюзный съезд гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. Тезисы доклада. М., 1956.

51. Вязов О. Е. К изучению роли белковых тел гамет в ходе эмбрионального развития. В кн.: Второе совещание эмбриологов СССР М., 1957.
52. Вязов О. Е. Антигенные свойства эмбриональных тканей и проблема тканевой несовместимости. Чехословацкая биология, 1958, VII, 4, 308—311.
53. Вязов О. Е. и Бочаров Ю. С. Действие иммунных сывороток на рост сердца и хрусталика куриных зародышей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1959, 1, 83—86.
54. Вязов О. Е. и Волкова Л. С. Некоторые вопросы иммунологии эмбриогенеза. Вестник АМН СССР, 1958, 11, 30—41.
55. Вязов О. Е. и Волкова Л. С. К вопросу о вторичной иммунологической реактивности у беспозвоночных животных. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1960, 12, 62—65.
56. Вязов О. Е., Конюхов Б. В., Аверкина Р. Ф. и Титова И. И. Иммунологическое изучение эмбрионального развития. I. Антигенные свойства эмбриональных тканей. *Folia Biologica*, 1958, 4, 1. (Прага).
57. Вязов О. Е., Конюхов Б. В., Аверкина Р. Ф. и Титова И. И. Иммунологическое изучение эмбрионального развития. II. Значение иммунологических реакций в формообразовательных процессах. *Folia biologica*, 1958, 4, 2 (Прага).
58. Вязов О. Е., Конюхов Б. В., Аверкина Р. Ф. и Титова И. И. Опыт применения антигенного анализа для изучения вопросов тканевой эволюции. Тезисы докладов научной конференции по проблеме детерминации и пластичности тканей. Л., 1959.
59. Вязов О. Е., Мурашова А. И., Конюхов Б. В., Лиштван Л. Л., Титова И. И. и Волкова Л. С. Опыт проведения иммунобиологических исследований на беспозвоночных животных в условиях морской биологической станции. Труды Беломорской Биостанции МГУ. Т. I. Биология Белого моря. М., 1961.
60. Вязов О. Е., Конюхов Б. В. и Лиштван Л. Л. Капиллярный метод реакции преципитации в агаре. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1959, 5, 117—119.
61. Вязов О. Е. и Мурашова А. И. Попытка сравнительно-эволюционного подхода к изучению механизма образования антигенов. *Folia Microbiologica*, 1962, VII, 2.
62. Петросян Ж. Л. Динамика содержания антигена хрусталика в крови животных на разных стадиях развития. В кн.: Тезисы докладов конференции молодых ученых Института экспериментальной биологии АМН СССР. М., 1960.
63. Вязов О. Е., Сажина М. В. Иммунологическое изучение процесса регенерации хрусталика у тритона. Журнал общей биологии, 1961, XXII, 4.
64. Вязов О. Е. и Сорокина Н. Н. Активно приобретенная толерантность к кожному гетеротрансплантату у бесхвостых амфибий, *Folia biologica*, 1960, 5 (Прага).
65. Вязов О. Е., Титова И. И. К вопросу об эволюции формообразовательных связей. III совещание эмбриологов СССР. Тезисы доклада. М., 1960.
66. Титова И. И. К вопросу о механизме взаимодействия трансплантата с организмом реципиента. В кн.: Тезисы докладов конференции по трансплантации тканей. М., 1961.
67. Гамалея Н. Ф. Основы иммунологии. М., 1928.

68. Геронимус Е. С., Аврех В. В. Механизм иммунитета у беспозвоночных. II. Роль фагоцитоза при естественном иммунитете у аскарид. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1938, 21, 6 (12), 136—138.
69. Герцен П. А. О нефролизине. Дисс. М., 1909.
70. Гостев В. С. Химия специфического иммунитета. М., 1959.
71. Гурвич А. Е. и Карсаевская Н. Г. Исследование сывороточных белков в онтогенезе электрофорез-преципитатным методом. Биохимия, 1956, 21, 6, 746—754.
72. Дондуа А. К. Фагоцитоз и воспаление на разных стадиях развития куриного эмбриона. Автореф. дисс. канд. Л., 1954.
73. Дондуа А. К. Фагоцитарная и воспалительная реакция на разных этапах онтогенеза. Эксперименты на курином зародыше. Доклады АН СССР, 1955, 104, 6, 941—944.
74. Дондуа А. К. Фагоцитоз и воспаление на разных стадиях развития куриного эмбриона. В кн.: Проблемы современной эмбриологии. Л., 1956.
75. Дыбан А. П. Патологические зародыши человека в свете современных представлений о реактивности на ранних этапах онтогенеза. В кн.: Конференция по возрастной изменчивости обмена веществ и реактивности организма. Киев, 1951.
76. Дыбан А. П. Реактивность организма на ранних стадиях эмбрионального периода развития. В кн.: Некоторые вопросы патологии ранних стадий онтогенеза человека. Львов, 1951, стр. 73—78.
77. Дыхно М. А. и Дерчинский Г. Д. К вопросу о времени появления изогемагглютинирующих свойств крови у человека, Казанский медицинский журнал, 1928, 11, 1213—1219.
78. Ермолаева Ж. и Метальников С. Immunisation des fragments du corps des chenilles ligaturées. Ann. Inst. Pasteur, 1932, 49, 473—478.
79. Жуков-Вережников Н. Н. Современное учение об антигенах. В кн.: XII Всесоюзный съезд гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. Т. II, 1949, 49—55.
80. Жуков-Вережников Н. Н. О значении микробиологических данных для разработки теории видообразования. Вопросы философии, 1957, 2, 117—127.
81. Заварзин А. А. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. В. I. Медгиз, 1945.
82. Зернова В. L'immunité passive et la sérothérapie chez les insectes (Chenilles de Galleria melonella). Ann. Inst. Pasteur, 1930, 44, 604—618.
83. Зернова В. Les bactériolysines chez les insectes. Ann. Inst. Pasteur, 1931, 46, 565—571.
84. Зернова В. Sur l'infection et l'immunité chez *Dixippus morosus*. C. R. Soc. Biol., 1932, 111, 385.
85. Зернова В. Influence des différentes concentrations des vaccines dans l'immunisation de *Galleria melonella*. C. R. Soc. Biol., 1934, 116, 304—306.
86. Зернова В. Sur l'immunité chez «*Carausius (Dixippus) morosus*». C. R. Soc. Biol., 1934, 46, 148—150.
87. Земцова О. М. и Терехова А. А. Групповая антигенная дифференцировка человека в процессе онтогенеза. Труды микробиологического института Наркомпроса, 1929, 4, 238—247.

88. Зильбер Л. А. Основы иммунитета. М., 1948.
89. Зильбер Л. А. О специфическом компоненте злокачественных опухолей. Успехи современной биологии, 1950, 30, 2, 188.
90. Зильбер Л. А. Основы иммунологии. М., 1958.
91. Зильбер Л. А. и Артамонова В. А. О так называемой маскировке опухолеродных вирусов. Доклады АН СССР, 1954, 96, 1057—1060.
92. Зотиков Е. А. Современное состояние вопроса о тканевой несовместимости при гомопластических пересадках органов и тканей. Успехи современной биологии, 1958, 46, 2 (5).
93. Иванов П. П. Особенности развития зародышей амфибий в кровяной плазме лягушки. Ученые записки ЛГУ. Серия биологических наук, 1949, 113, 20, 18—53.
94. Иванов И. И. и Касавина Б. С. Сравнительное биохимическое изучение контрактильных белков поперечнополосатых мышц на различных ступенях филогенеза. Доклады АН СССР, 1948, 60, 417.
95. Иванов И. И., Юрьев В. А., Кодыков В. В., Крымская Б. М., Моисеева В. Н. и Тукачинский С. Е. Белки проактомиозинового комплекса в онтогенезе. Доклады АН СССР, 1956, 3, 3, 649—651.
96. Иваницкий-Василенко Е. С. Изогемагглютинины и их значение для теоретической и практической медицины. Саратовский вестник здравоохранения, 1924, 3, 21—27.
97. Исаев Б. Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le Pneumococque. Ann. Inst. Pasteur, 1893, 7, 260—269.
98. Канкава В. Л. Исследование формообразующих способностей линзообразовательного эпителия у бесхвостых амфибий. Автореф. дисс. канд. Тбилиси, 1959.
99. Капичников М. М. Действие цитотоксических сывороток на организм животного в различные возрастные периоды. Дисс. канд. М., 1952.
100. Карев В. А. Реакция анафилаксии с десенсибилизацией как метод обнаруживания возрастных особенностей тканей животных. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1954, 38, 8, 56—59.
101. Кладненко Д. П. К проблеме иммунитета у беспозвоночных I. Иммунитет у Mollusca (*Helix pomatia*). Медицинский журнал, 1936, 6, 2, 389—402.
102. Кладненко Д. П. К проблеме иммунитета у беспозвоночных. О приобретенном иммунитете у Mollusca (*Helix pomatia*). Медицинский журнал, 1937, 7, 1, 277—282.
103. Кладненко Д. П. К проблеме иммунитета у низших беспозвоночных. Медицинский журнал, 1938, 8, 2, 407—423.
104. Ковалевский А. О. Beiträge zur Kenntnis der nachembryonalen Entwicklung der Musciden. Z. Wiss. Zool., 1887, 45, 542—594.
105. Козловская Л. А. К вопросу о происхождении антител у детенышей, родившихся от иммунизированных матерей. Вопросы вирусологии, 1957, 4, 220—224.
106. Колликов П. В. О фагоцитарной способности лейкоцитов плода. В кн.: Труды Крымского медицинского института, 1941, 8, стр. 76—80.

107. Колпиков Н. В. Особенности реактивных процессов при инфекциях на ранних стадиях индивидуального развития. Труды конференции по возрастным изменениям обмена веществ и реактивности организма, 1951, 113—125.

108. Конюхов Б. В. Морфоиммунологическое изучение органов животных в эмбриогенезе. Дисс. канд. М., 1956.

109. Конюхов Б. В. Изучение антигенных свойств тканей и органов животных в онтогенезе. Сообщение I. К вопросу о видовой антигенной специфичности хрусталика. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1956, 41, 4, 66—69.

110. Конюхов Б. В. Изучение антигенных свойств тканей и органов животных в онтогенезе. Сообщение II. Об органной специфичности хрусталика. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1956, 41, 5, 59—63.

111. Конюхов Б. В. Изучение антигенных свойств тканей и органов животных в онтогенезе. Сообщение III. Исследование видовой и органной специфичности хрусталика при помощи реакции кольцепреципитации. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1956, 42, 9, 55—59.

112. Конюхов Б. В. Морфоиммунологический анализ развития сердца курицы. Тезисы докладов II Всесоюзного совещания эмбриологов. М., 1957.

113. Конюхов Б. В. Изучение антигенных свойств тканей и органов животного в онтогенезе. Сообщение IV. Исследование видовой и органной специфичности сердца курицы в эмбриогенезе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 43, 6, 77—82.

114. Конюхов Б. В. Изучение антигенных свойств тканей и органов животных в онтогенезе. Сообщение V. О стадийноспецифических антигенах хрусталика. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 44, 12, 96—101.

115. Конюхов Б. В. Изучение антигенных свойств тканей и органов животных в онтогенезе. Сообщение VI. Стадийноспецифические антигены сердца курицы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1958, 7, 72—77.

116. Конюхов Б. В. Изменение антигенных свойств тканей животных в онтогенезе. Успехи современной биологии, 1958, 45, 1, 97—113.

117. Конюхов Б. В. Сравнительное изучение антигенных свойств хрусталиков позвоночных и беспозвоночных. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1959, I, 86—91.

118. Конюхов Б. В. Развитие антигенной структуры хрусталика курицы в эмбриогенезе. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1959, 8, 32—39.

119. Конюхов Б. В. и Аверкина Р. Ф. Сравнительное изучение морфологических и антигенных свойств органов и тканей животных в онтогенезе. В кн.: Проблемы современной эмбриологии. Л., 1956, стр. 317—321.

120. Конюхов Б. В., Лиштван Л. Л. Возникновение водорастворимых антигенов хрусталика в эмбриогенезе. Журнал общей биологии, 1959, 20, 4, 299—306.

121. Косяков П. Н. Антигенные вещества организма и их значение в биологии и медицине. М., 1954.

122. Косяков П. Н., Жуков-Вережников Н. Н. Иммуногенез у холоднокровных в связи с действием окружающей температуры. Журнал микробиологии и иммунологии, 1933, XI, 2, 225—229.
123. Косяков П. Н., Коростелева В. С. и Кузнецова Н. И. Метод получения иммунной сыворотки, специфичной к раковой опухоли человека. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1955, 40, 9, 63—65.
124. Косяков П. Н. и Трибулев Г. П. М- и N-антигены человека в процессе эмбриогенеза. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1939, 9/10, 123—132.
125. Краинская-Игнатова В. Н. Иммуногематология и основные задачи иммуногематологических исследований. Проблемы гематологии и переливания крови, 1956, 1, 6, 3—8.
126. Кричевский И. Л. Ein Versuch der Anwendung der Immunitätsreaktionen für das Studium des biogenetischen Grundgesetzes, Zbl. Bakt., 1914, 72, 81—94.
127. Кричевский И. Л. The relation of immunity reactions to the biogenetic law. Investigations of the chemical structure of the protoplasm of animals during embryonic development by means of heterogenous hemolysins J. Inf. Dis., 1923, 32, 192—195.
128. Кучеренко Ю. Г. Возникновение антител после гомотрансплантации кожи эмбрионов. Медицинский журнал, 1936, 6, 1, 101.
129. Лизунова А. А. и Шпиганович В. В. О групповой характеристике крови в раннем детском возрасте. Журнал по изучению раннего детского возраста, 1930, X, 11/12, 640—649.
130. Линдеман В. Цитолизины как причина токсических нефритов. М., 1901.
131. Лопашов Г. В. Механизмы развития зачатков глаз в эмбриогенезе позвоночных. М., 1960.
132. Лысогоров Н. В. и Вязов О. Е. К изучению иммунологии эмбриогенеза. Сообщение 2. Фагоцитоз эритроцитов куриных зародышей лейкоцитами взрослых кур. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1959, 12, 100—103.
133. Мачинский Н. De l'atrophie des ovules dans les ovaires des mammifères. Ann. Inst. Pasteur, 1900, 14, 113—131.
134. Метальников С. И. Rôle des anticorps dans l'immunité des chenilles., Ann. Inst. Pasteur, 1923, 37, 528—536.
135. Метальников С. М. Иммунитет как защитная реакция у беспозвоночных животных. Известия научного института имени Лесгафта, 1927, XIII, 1, 109—138.
136. Метальников С. И. и Гашен А. Immunité cellulaire et humorale chez la chenille. Ann. Inst. Pasteur, 1922, 36, 231—251.
137. Метальников С. и Ермолаева Ж. Sur l'immunisation des fragments du corps des chenilles. C. R. Soc. Biol., 1935, 118, 965—966.
138. Мечников И. И. Untersuchungen über die mesodermalen Phagocyten einiger Wirbelthiere. Biol. Zbl., 1883, 3, 18, 560.
139. Мечников И. И. Исследование о внутриклеточном пищеварении у беспозвоночных. Arb. Zool. Inst., Wien. 1883, 6, 1.
140. Мечников И. И. Сравнительно-патологическое исследование о воспалении в связи с вопросом о внутриклеточном пищеварении. Протоколы Общества одесских врачей за 1883—1884 гг. XV, 47.

141. Мечников И. И. Исследования о внутриклеточном пищеварении у беспозвоночных. I. Внутриклеточное восприятие пищи посредством эктодермных клеток. Русская медицина, 1884, 3, 59—61.
142. Мечников И. И. Ueber Muskelphagocytose. Zbl. Bakt., 1892, 12, 9, 294—296.
143. Мечников И. И. Исследования над происхождением антитоксинов. О влиянии организма на токсины. Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии, 1897, IV, 4, 26.
144. Мечников И. И. Невосприимчивость в инфекционных болезнях. М., 1953.
145. Мечников И. И. Die Lehre von den Phagocyten und deren experimentellen Grundlagen. В кн.: Kolle-Wasserman's Handbuch der pathogenen Microorganismen. Berlin, 1913, 2, 1, 655—731.
146. Московкин Г. В. Эпителий амниона как продуцент околоплодных вод. Акушерство и гинекология, 1948, 50—51.
147. Парнес В. А. Специфические антигены при различных формах белокровия. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1950, 10, 22.
148. Полежаев Л. В. Основы механики развития позвоночных. М., 1945.
149. Полтев В. И. Фило- и онтогенез факторов иммунитета. Успехи современной биологии, 1947, 23, 2, 289—296.
150. Попов В. В. Эволюция формообразовательных связей у животных и их рекапитуляция. В кн.: Второе совещание эмбриологов СССР, 140—142, М., 1957. К эволюции и рекапитуляции формативных связей. Журнал общей патологии, 1960, XXI, 6, 393—400.
151. Попов В. В. и Тун Юнь-сюй. Значение фоторецепторного слоя сетчатки для индукции роговицы. Журнал общей биологии, 1960, 21, 3, 189—197.
152. Прокопович А. В. Активная иммунизация против Флекснер-дизентерии развивающихся животных. В кн.: Вопросы возрастной иммунологии, 1947, 194.
153. Райгородский И. Л. Переливание крови. Киев, 1946.
154. Раппопорт Я. Л. Морфологические основы иммуногенеза (иммуноморфология). Архив патологии, 1957, 2, 3—19.
155. Ровнова З. И. Органоспецифические антигены человека. Дисс. канд. М., 1952.
156. Романова Л. К. Влияние гомогената печеночной ткани на рост печени у головастиков. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 4, 99—101.
157. Русев Г. К. Исследование стадийных онтогенинов — веществ, регулирующих эмбриональное развитие. Журнал общей биологии, 1960, 21, 2, 130—137.
158. Ручковский Б. С. Возрастная реакция организма кур на опухолеродный вирус. В кн.: Труды конференции по возрастным изменениям обмена веществ и реактивности организма, Киев, 1951, стр. 220—226.
159. Сааков А. К. Антигенная специфичность раковых опухолей человека. Дисс. канд. М., 1953.
160. Светлов П. Г. Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез. В кн.: Вопросы цитологии и общей физиологии. М.—Л., 1960.

161. Сиротинин Н. Н. К вопросу об анафилаксии в эмбриональном периоде. Медицинский журнал, 1936, VI, 2, 285—295.
162. Сиротинин Н. Н. Иммуниет с точки зрения общей и сравнительной физиологии. Врачебное дело, 1949, 4, 291—298.
163. Сиротинин Н. Н. Иммуниет с точки зрения общей и сравнительной патологии. В кн.: Проблемы иммунитета и гриппа. М., 1950.
164. Сиротинин Н. Н. О взаимоотношении различных видов реактивности в разные возрастные периоды. В кн.: Труды конференции по возрастным изменениям обмена веществ и реактивности организма. Киев, 1951, стр. 62—73.
165. Сиротинин Н. Н. Об эволюции реактивности организма. В кн.: Проблемы реактивности и шока. Киев, 1952.
166. Скробанский К. К. Опыты по иммунизации животных яичниками животных другого вида. Журнал акушерства и женских болезней, 1904, 1, 3—25.
167. Снесарев П. Über die interstitiellen Schutzfasern in der Anfangsperiode der Entwicklung des Hühnerembryo. Ergebn. d. Anat. u. Entwickl. (Ztschr. ges. Anat. III), 1932, 29, 618—737.
168. Сорокин В. И. Способ микроскопирования зародыша птиц. Авторское свидетельство № 1106829 от 29/V 1957 г.
169. Сперанский А. Д. Аутоксинны при замораживании и проблема их применения для иммунизации. Русский физиологический журнал, 1926, 9, 1, 55—74.
170. Струков В. А. Резус-фактор и время появления его у человеческих плодов. В кн.: Сборник рефератов научных работ ВМА за 1940 г. Л., 1940.
171. Суворова Г. В. Действие нормальных антител на рост тканей *in vitro*. Сообщение 1. Задерживающее влияние нормальных антител на рост культуры ткани. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1953, 36, 11, 58—61.
172. Суворова Г. В. Влияние титра иммунных антител на рост опухолевых и нормальных тканей *in vitro*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1958, 9, 88—91.
173. Титова И. И. К вопросу о развитии зачатка глаза в искусственной среде. Второе совещание эмбриологов СССР. Тезисы докладов. М., 1957, 181.
174. Титова И. И. Изучение антигенных свойств хрусталика в процессе вольфовской регенерации. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1957, 6, 70—73.
175. Титова И. И. Изучение механизма регуляции роста органов в эмбриогенезе. Сообщение 1. Действие трансплантатов тканей селезенки взрослых кур и куриных эмбрионов на гомологичные ткани эмбрионов-реципиентов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 4, 107—110.
176. Титова И. И. Изучение механизма регуляции роста органов в эмбриогенезе. Сообщение 3. Действие трансплантатов тканей миокарда взрослых кур и куриных эмбрионов на гомологичные ткани эмбрионов-реципиентов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 12.
177. Титова И. И. К вопросу о механизме влияния тканей, трансплантированных на хорионлантонс куриного эмбриона. Конференция молодых ученых Института экспериментальной биологии. М., 1960, 26.

178. Титова Н. И. и Горт Я. Изучение механизма регуляции роста органов в эмбриогенезе. Сообщение 2. Действие трансплантатов ткани селезенки куриных эмбрионов, увеличенных под влиянием взрослой селезенки, на рост органов нормальных куриных эмбрионов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1961, 5, 99—101.
179. Токин Б. П. Иммуитет зародышей. Л., 1955.
180. Токин Б. П. и Филатова А. Г. О бактерицидных свойствах яиц кролика. Доклады АН СССР, 1953, 91, 4, 985—988.
181. Тонгур В. С. Некоторые вопросы взаимосвязи биосинтеза белка и нуклеиновых кислот. Успехи современной биологии, 1960, 2, 156—173.
182. Туманов К. L'immunisation et la phagocytose chez les larves d'Abeilles. C. R. Soc. Biol., 1930, 103, 968.
183. Туманишвили Г. Д., Джандиери К. М. и Сванидзе И. К. Специфическая стимуляция роста органов куриного зародыша действием тканевых экстрактов. Доклады АН СССР, 106, 6, 1107—1109.
184. Туманишвили Г. Д. О значении количества тканевого экстракта для стимуляции роста гомологичного органа куриного зародыша. Доклады АН СССР, 1960, 131, 1, 206—208.
185. Умнова М. А. Иммуные сыворотки анти-резус. Современные проблемы гематологии и переливания крови, 1952, 27, 12—32.
186. Файнберг В. Б. Появление реакции изоагглютинации у человеческих эмбрионов. Современные проблемы гематологии и переливания крови, 1934, 9—10, 65—72.
187. Файнберг В. Б. Появление агглютиногенов у человеческих эмбрионов. Казанский медицинский журнал, 1935, 8—9, 1025—1029.
188. Филатов Д. П. Сравнительно-морфологическое направление в механике развития, его объект, цели и пути. М. — Л., 1939.
189. Филатов Д. П. Механика развития как метод изучения некоторых вопросов эволюции. Журнал общей биологии, 1943, 4, 1.
190. Хрущов Г. К. Роль лейкоцитов крови в восстановительных процессах в тканях. М. — Л., 1945.
191. Чериковер Р. З. и Земцова О. М. Группоспецифическая дифференцировка органов человека. VII. К вопросу о группоспецифической дифференцировке оболочек плаценты. Журнал микробиологии и иммунологии, 1932, 9, 1, 65—71.
192. Шастин Н. Р. Естественный иммунитет новорожденных и грудных детей. Вопросы педиатрии и охраны материнства и детства, 1948, XVI, 2, 52—61.
193. Шварцман Л. А. Антитела у кристаллоидных лягушек. Труды микробиологического института Наркомпроса, 1930, V, 180—189.
194. Шмерлинг Ж. Г. и Успенская В. Д. Об эмбриональных сывороточных белках крысы и кролика. Биохимия, 1955, 20, 1, 31—41.
195. Шредер В. Н. Сперматоксин и вопросы искусственной регуляции потомства млекопитающих. Доклады АН СССР, 1944, 44, 9, 425.
196. Эберт М. К. Антитела у холоднокровных. II. Преципитины у лягушек. Труды Микробиологического института Наркомпроса, 1930, V, 288—296.

197. Юревич В. А. О наследственной и внутриутробной передаче агглютинационной способности и об участии плода в выработке агглютининов при инфекции матери. Дисс. СПб, 1902.
198. Ягель Т. П. Фагоцитоз в ранних периодах развития организма. В кн.: Труды конференции по возрастным изменениям обмена веществ и реактивности организма. Киев, 1951, стр. 109—112.
199. Ягель Т. П. Особенности некоторых реакций иммунитета в онтогенезе. Дисс. канд. Киев, 1953.
200. Яковлев В. И. К вопросу об относительной невосприимчивости новорожденных и детей первых месяцев жизни к некоторым заразным болезням. Гигиена и санитария путей сообщения, 1923—1924, 7—8, 91—99.
201. Albano. Цит. по Реферативному центральному медицинскому журналу, 1935, 15, 4, 743.
202. Alessandrini (1904). Цит. по Н. Н. Сиротинину, 1952.
203. Allen F. W., McDaniel E. C. A study of the relation of temperature to antibody formation in cold-blooded animals. *J. Immunol.*, 1937, 32, 2, 143—152.
204. Anderson J. R. The experimental production of erythroblastosis foetalis in rabbits. *Brit. J. Haematol.*, 1956, 2, 44.
205. Andres G. Growth reaction of mesonephros and liver to intravascular injection of embryonic liver and kidney suspensions in the embryos. *J. Exp. Zool.*, 1955, 130, 2, 221—249.
206. Arey L. B. *Developmental Anatomy*. Philadelphia—London, 1937.
207. Arley N. The Duplication Mechanism of Deoxyribonucleic Acid. *Nature*, 1955, 176, 465—466.
208. Babes V., Riedeger P. Ueber eine Fischepidemie bei Bukarest. *Zbl. Bakt. I Abt. Originale*, 1903, XXXIII, 6, 438—449.
209. Baitzell G. A. On the origin of the connective-tissue ground-substance in the chick embryo. *Quart. J. Micr. Sci.*, 1925, 69, 571—590.
210. Beale G. H. The antigen system of *Paramecium aurelia*. В кн.: *International Review of Cytology*. v. VI. London, 1957.
211. Beard I. W., Beard L. A. Phagocytic activity of endothelium in embryo chick. *Am. J. Anat.*, 1927, 40, 295—313.
212. Bernheimer A. W. Hemagglutinins in caterpillar bloods. *Science*, 1952, 115, 150—151.
213. Bessis M., Caroli J. Anticorps anti-mulets incomplets et bloquants chez la Jument mère de muleton icterique. *C. R. Soc. biol.*, 1947, 141, 387.
214. Bessis M., Freixa P. Ictère et anémie par ingestion de serum hemolytique chez le rat nouveau-né. *C. R. Soc. Biol.*, 1947, 141, 14—15.
215. Bierich (1922). Цит. по П. П. Иванову, 1949.
216. Bishop D. W., Tyler A. Fertilizin of mammalian eggs. *J. Exp. Zool.*, 1956, 132, 3, 575—601.
217. Bisset K. A. The effect of temperature on immunity in amphibia. *J. Path. Bact.*, 1947, 59, 1/2, 301—306.
218. Bisset K. A. Natural and acquired immunity in frogs and fish. *J. Path. Bact.*, 1947, 59, 4, 679—682. Bacterial infection and immunity in lower vertebrates and invertebrates. *J. Hyg.*, 1947, 45, 2, 128—135.

219. Bisset K. A. The effect of temperature upon antibody production in cold-blooded vertebrates. *J. Path. Bact.*, 1948, 1, 87—92.
220. Bisset K. A. The influence of adrenal cortical hormones upon immunity in cold-blooded vertebrates. *J. Endocr.*, 1949, 6, 1, 99—103.
221. Bornstein S., Israel M. Agglutinogenes in foetal erythrocytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, 49, 4, 718—720.
222. Boyd W. C. *Fundamentals of Immunology*, New York, 1945.
223. Boyd W. C. Systematics, evolution and anthropology in the light of immunology. *Quart. Rev. Biol.*, 1949, 24, 2, 102—108.
224. Brachet J. *Embryologie Chimique*. Paris, 1945.
225. Brachet J. *Biochemical Cytology*. New York, 1957.
226. Brachet J., Hugon de Scoeux F. Remarques sur le mode d'action de l'organisateur chez les amphibiens. *Commun. 3. Journées Cytoembryol. belgo-neerl.*, 1949, 56—60. Цит. по Grobstein, 1954.
227. Brambell F. W. R., Hemmings W. A., Henderson M., *Antibodies and Embryos*. London, 1951.
228. Briles W. E., McGibbon W. H., Irwin M. R. Studies of the time of development of cellular antigens in the chicken. *Genetics*, 1948, 33, 1, 97.
229. Brion A. Sur l'immunisation expérimentale de la jument contre l'antigène baudet et son évolution. *C. R. Soc. biol.*, 1951, 145, 1537.
230. Bronsted H. V. Entwicklungsphysiologische Studien über *Spongilla locustris*. *Acta Zool.*, 1936, 17, 75—172.
231. Brues A. M., Marble B. B. An analysis of mitosis in liver restoration. *J. Exp. Med.*, 1937, 65, 15—27.
232. Bruner D. W., Brown R. E., Hull F. E., Kinkaid A. S. Blood factors and baby pig anaemia. *J. Am. Vet. Med. Ass.*, 1949, 115, 94.
233. Bucher N. L. R., Scott J. F., Aub J. C. Regeneration of the liver in parabiotic rats. *Cancer Res.*, 1951, 11, 6, 457—465.
234. Burke V., Sullivan N. P., Petersen H., Weed R. Ontogenetic change in antigenic specificity of the organs of the chick. *J. Inf. Dis.*, 1944, 74, 225.
235. Burnet F. M. *Enzyme, antigen and virus*. Cambr. Univ. Press, 1956.
236. Burnet F. M. *The clonal selection theory of acquired immunity*. Cambridge, 1959.
237. Burnet F. M., Fenner F. *The Production of Antibodies*. Melbourne, 1949.
238. Burnet F. M., Stone J. D., Edney M. The failure of antibody production in the chick embryo. *Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1950, 22, 291.
239. Canat E. H., Opie E. L. Inflammation in embryonic life. *Am. J. Path.*, 1943, 19, 3, 371—383.
240. Cantacuzène J. Production expérimentale d'hémoagglutinines et de précipitines chez «*Helix pomatia*». *C. R. Soc. Biol.*, 1916, 79, 528—530.
241. Cantacuzène J. Etude d'une infection expérimentale chez «*Ascidia mentula*». *C. R. Soc. Biol.*, 1919, 82, 1019—1022.
242. Cantacuzène J. Anticorps normaux et expérimentaux chez quelques invertébrés marins. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, 82, 1087—1089.

243. Cantacuzène J. Sur le rôle agglutinant des urnes chez «*Sipunculus nudus*». C. R. Soc. Biol., 1922, 87, 259—262.
244. Cantacuzène J. Réactions d'immunité chez «*Sipunculus nudus*» vacciné contre une bactérie. C. R. Soc. Biol., 1922, 87, 264—267.
245. Cantacuzène J. Sur le sort ultérieur des urnes chez *Sipunculus nudus* au cours de l'infection et de l'immunisation. C. R. Soc. Biol., 1922, 87, 283—285.
246. Cantacuzène J. Formation d'une race agglutinorésistante de vibrions, au contact des tissus d'un organisme immunisé contre ces vibrions. C. R. Soc. Biol., 1925, 92, 1461—1464.
247. Cantacuzène A. Réaction du crabe sacculiné vis-à-vis d'une infection expérimentale de la Sacculine. C. R. Soc. Biol., 1925, 93, 1417—1419.
248. Caroli J., Bessis M. Recherches sur la cause de l'ictère grave familiale des muletons. Rev. Hémat., 1947, 2, 207.
249. ten Cate G. van Doorenmalen W. Analysis of the development of the eye-lens in chicken and frog embryos by means of the precipitin reaction. Proc. Konink. Ned. Akad., Wet., 1950, 53, 6, 894—913.
250. Cavelti P. A. Autoimmunologic disease. J. Allergy, 1955, 26, 2, 95—106.
251. Chernoff M. D. Immunologic studies of hemoglobins. II. Quantitative precipitin test using antifetal hemoglobin sera. Blood, 1953, 8, 5, 413—422.
252. Clayton R. M. Antigens in the developing newt embryo. Nature, 1951, 168, 4264, 120—121.
253. Clayton R. M. Distribution of antigens in the developing newt embryo. J. Embr. Exp. Morph., 1953, 1, 1, 25
254. Clayton R. M. Localization of embryonic antigens by antisera labelled with fluorescent dyes. Nature, 1954, 174, 4440, 1059.
255. Cohen S. G. The placental transmission of antibodies and serum γ -globulins. J. Inf. Dis., 1950, 87, 3, 291—298.
256. Cohen S. G., Barner H. D. (1955). Цит. по Brachet, 1957.
257. Coons A. H., Leduc E. H., Kaplan M. H. Localization of antigen in tissue cells. VI. The fate of injected foreign proteins in the mouse. J. Exp. Med., 1951, 93, 173.
258. Coons A. H., Leduc E. H., Connolly J. M. Immunological studies of antibody response in the rabbit. Fed. Proc., 1953, 12, 439.
259. Cooper R. S. Adult antigens (or specific combining groups) in the eggs, embryo and larva of the frog. J. exp. Zool., 1946, 101, 2, 143.
260. Cooper R. S. A study of frog egg antigens with serum-like reactive groups. J. exp. Zool., 1948, 107, 3, 397—438.
261. Cooper R. S. Antigens of frog embryos and of adult frog serum studied by diffusion antigens into agar columns, containing antisera. J. exp. Zool., 1950, 114, 2, 403—420.
262. Corrias L., Novarini L. Attivazione i agglutinazione di spermatozoi di toro ad opera del liquido follicolare. Monitore Zoologico Italiano, 1950, 57, 94—94.
263. Cushing J. E. An effect of temperature upon antibody-production in fish. J. Immunol., 1942, 45, 2, 123—126.

264. Cushing J. E., Campbell D. H. Principles of Immunology. New York — Toronto — London, 1957.
265. Dantschakoff V. Untersuchungen über die Entwicklung des Blutes und Bindegewebes bei den Vögeln. Anat. Hefte, 1908, 77.
266. Danchakoff V. Equivalence of different hematopoietic Anlagen (by method of stimulation of their stem cells) II Grafts of spleen on the allantois and response of the allantoic tissues. Am. J. Anat., 1918, 24, 127—189.
267. Decastello A., Sturli A. Über die Isoagglutinine in Serum gesunder und kranker Menschen. Münch. med. Wschr., 1902, 49, 26, 1090—1095.
268. Dettwiler H. A., Hudson N. P., Woolpert O. C. The comparative susceptibility of fetal and postnatal guinea-pigs to the virus of epidemic influenza. J. Exp. Med., 1940, 72, 623.
269. Devillers Ch. Abhesivite cellulaire et morphogénèse. Probl. struct. ultrastruct. et fonct. cellul. Paris, 139—166.
270. Dienst A. Das Eklampsiegift. Zbl. Gynäk., 1905, 29, 253.
271. Dodds G. S. The Essentials of Human Embryology. New York — London, 1946.
272. Doll E. R., Hull F. E. Observations on haemolytic icterus of newborn foals. Cornell Vet., 1951, 41, 14.
273. van Doorenmaalen W. J. Histo-serological demonstration of the localisation of lens-antigens in the embryonic chick lens. Acta morph. neerl.-scad., 1958, 2, 1, 1—12.
274. Dungern E. Die Antikörper. Jena, 1903.
275. Durken. (1926). Цит. по П. П. Иванову, 1949.
276. Ebert J. O. An analysis of the effects of anti-organ sera on the development, in vitro of the early chick blastoderm. J. Exp. Zool., 1950, 115, 2, 351—377.
277. Ebert J. D. Ontogenetic change in the antigenic specificity of the chick spleen. Physiol. Zool., 1951, 24, 20—41.
278. Ebert J. D. An analysis of the synthesis and distribution of the contractile protein, myosin in the development of the heart. Proc. Nat. Acad. Sci., 1953, 39, 4, 333—344.
279. Ebert J. D. The effects of chorioallantoic transplants of adult chicken tissues on homologous tissues of the host chick embryo. Proc. Nat. Acad. Sci., 1954, 40, 337—347.
280. Ebert J. D. Some aspects of protein biosynthesis in development. В кн.: Aspects of Synthesis and Order in Growth. Princeton, 1955, 69—112.
281. Ebert J. D., Tollman R. A., Moon A. M., Albright J. F. The molecular basis of the first heart beats. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1955, 60, 7, 968—986.
282. Edsol G. (1955). Цит. по Зильбер, 1958.
283. Ehrlich. (1946). Цит. по Раппопорт, 1957.
284. Eisler M., Sohma M. Untersuchungen über Opsonin gehalt des Blutes gesunder, immunisierter Mütter und Neugeborenen. Wien. klin. Wschr., 1908, 91, 684.
285. Emerson S. The induction of mutation by antibodies. Proc. Nat. Acad. Sci., 1944, 30, 179—183.
286. Emmrich R., Pferner C. Bluteiweissveränderungen bei experimentall erzeugter toxischer Nephrose. Z. ges. inn. Med., 1955, 10, 7, 355—358.

287. Eyquem A. Reproduction de la maladie hémolytique expérimentale à l'aide d'isoimmuns-sérums. C. R. Soc. Biol., 1948, 142, 910.
288. Feldman M. Dissociation and Reaggregation of embryonic cells of *Triturus alpestris*. J. Embr. Exp. Morph., 1955, 3, 3.
289. Feldman M., Elsop D., Globerson A. Antibodies in ribonucleoproteins. Nature, 1960, 185, 4709, 317—319.
290. Fischel A. Lehrbuch der Entwicklung des Menschen. Wien — Berlin, 1929.
291. Flickinger R. A., Nace G. W. An investigation of proteins during development of the amphibian embryo. Exp. Cell. Res., 1952, 3, 2, 393—405.
292. Flickinger R. A., Levi E., Smith A. E. Some serological experiments relating to the embryonic development of the lens. Physiol. Zool., 1955, 28, 1, 79—85.
293. Frank J. A. Some properties of sperm extracts and their relationship to the fertilization reaction in *Arbacia punctulata*. Biol. Bull., 1939, 76, 190—216.
294. Freericks R. (1954), Цит. по Вязову, Бочарову, 1959.
295. Friedrich-Freksa H., Zaki F. G. Spezifische Mitose Auslösung in normaler Rattenleber durch Serum von partiell hepatektomierten Ratten. Z. Naturforsch., 1954, 96, 394—397.
296. Gallawan M. Encephalitis and meningitis in the chick embryo following inoculation of the chorioallantoic membrane with *H. influenzae*. Am. J. Path., 1937, 13, 6, 911—926.
297. Galtsoff P. S. Heteroagglutination of dissociated sponge cells. Biol. Bull., 1926, 57, 250—260.
298. Gebauer-Fuelnegg E. Formation of antibodies in fertile hens eggs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1932, 29, 529—530.
299. Gee L. L., Smith W. W. Defenses against Trout Furunculosis. J. Bact., 1941, 41, 2, 266—267.
300. Gitlin D., Landing B. H., Whipple A. J. The localization of homologous plasma proteins in the tissues of young human beings as demonstrated with fluorescent antibodies. J. exp. Med., 1953, 97, 163—176.
301. Goodman M., Campbell D. H. Differences in antigenic specificity of human normal adult fetal and sickle cell anemia hemoglobin. Blood, 1953, 8, 5, 422—433.
302. Gosony L. Über Serologischen Unterschiede zwischen mütterlichen, und fötalen Blutserum. Z. Immunitätsf., 1913, 1 (orig.), 19, 122.
303. Graffenberg E., Thies J. Über die Wirkung des artfremden fötalen Serums auf normale und trachtige Meerschweinchen und über Toxizität des Serums in Puerperium. Z. Immunitätsf., 1911, 9 (orig.), 749.
304. Gräper L. Eine neue Anschauung über physiologische Zellausstattung. Arch. Zellforsch., 1914, 12, 373.
305. Grasset E., Zautendyk A., Schaafsma A. Sur la production d'agglutinines antibactériennes chez les Reptiles. C. R. Soc. Biol., 1935, 119 (11), 67—70.
306. Grobstein C. Tissue interaction in the morphogenesis of mouse embryonic rudiments in vitro. В кн.: Aspects of Synthesis and Order in Growth. Princeton, 1955, 233—256.

307. Grobstein C. Trans-filter induction of tubules in mouse metanephrogenic mesenchyme. *Exp. Cell. Res.*, 1956, 10, 2, 424—440.
308. Grunwallt E. The evaluation of anti-brain sera by tissue culture methods. *Texas Rep. Biol. Med.*, 1949, 2, 270—317.
309. Guggenheim A. Über Antigenfunktionen der Lipoide des Eidotters. *Z. Immunitätsf.*, 1929, 161, 361—380.
310. Guyer M. F., Smith E. A. Studies on cytolysis, II. Transmission of induced eyedefects. *J. Exp. Zool.*, 1920, 31, 171—215.
311. Haasler (1891). Цит. по Weiss, 1955.
312. Habel K., Hornibrook J. W., Gregg N. C. Cytotoxic effects of antisera against human epithelial cells grown in tissue culture. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 69, 4, 801—803.
313. Halban J. Agglutinationsversuch mit mutterlichen und kindlichen Blute. *Wien. klin. Wschr.*, 1900, 13, 24, 545—548.
314. Halbrecht I. Role of the hemoagglutinins anti-A and anti-B in pathogenesis of jaundice of the newborn (icterus neonatorum precox). *Am. J. Child.*, 1944, 68, 248—249.
315. Happ M. D. Appearance of isoagglutinins in infants. and children. *J. exp. Med.*, 1920, XXXI, 3, 313—334.
316. Harders H. Zur Frage der Autoantikörper. *Klin. Wschr.*, 1954, 32, 33—34, 770—777.
317. Harding C. V., Harding D., Perlman P. Antigens in sea urchin hybrid embryos. *Exp. Cell. Res.*, 1954, 6, 1, 202—210.
318. Harris F. (1946). Цит. по Я. Л. Раппопорту, 1957.
319. Harrison J. A. General aspects of immunological reactions with bacteria and protozoa. В кн.: *Biological Specificity and Growth*. Princeton, 1955, 141—156.
320. Hartley P. The effect of peptic digestion on the properties of diphtheria antitoxin, *Proc. Roy. Soc. Biol.*, 1951, 138, 499.
321. Hasek Ж. Модификация иммунологической реакции у эмбрионов и новорожденных животных. *Успехи современной биологии*, 1959, 48, 1 (4), 88—100.
322. Haurowitz F. *Chemistry and Biology of Proteins*. New York, 1950.
323. Haurowitz F. The mechanism of the immunological response. *Biol. Rev.*, 1952, 27, 247.
324. Heilbrunn L. V. *Protoplasm and Colloids*. В кн.: *Cell and Protoplasm*. Lancaster, 1940.
325. Hektoen L. The specific precipitin reaction of the lens. *J. A. M. A.*, 1921, 77, 32—33.
326. Henle W., Henle G., Chambers L. A. Studies on the antigenic structure of some mammalian spermatozoa. *Exp. Med.*, 1938, 68, 335.
327. d'Herelle F. Sur une epizootie de nature bactérienne sévissant sur les sauterelles au Mexique. *C. R. Acad. Sci.*, 1911, 152, 1413—1415.
328. Hildeman W. H., Haas R. Homotransplantation immunity and tolerance in Bull-frog larvae. *Feder. Proc.*, 1959, 18, 1, 1, 572—572.
329. Hirschfeld D., Halber W. Untersuchungen über Verwandtschaftsreaktionen zwischen Embryonal- und Krebsgewebe; Rattenembryonen und Menschentumoren. *Z. Immunitätsf.*, 1932, 75, 193—208.
330. Hirschfeld L., Halber W., Flocksztumpf M.,

Kolodziejski J. Über Krebsantikörper bei Krebskranken. *Klin. Wschr.*, 1930, 9, 342—345.

331. Hirschfeld L., Halber W., Rosenblatt J. Untersuchungen über Verwandtschaftsreaktionen zwischen Embryonal- und Krebsgewebe; Menschenembryo und Men. *Z. Immunitätsf.*, 1932, 75, 209—216.

332. Hirschfeld L., Zborowski H. Über die Grundlagen des serologischen Zusammenlebens zwischen Mutter und Frucht. *Mitt. II. Klin. Wschr.*, 1926, 5, 17, 741—744.

333. Hoagland M. B. Enzymatic reactions between amino acids and ribonucleic acids as intermediate steps in protein synthesis. *Proc. IV Intern. Congr. of Biochem. Symp. VIII. Vienna*, 1958.

334. Holtfreter J. Gewebaffinität ein Mittel der embryonalen Formbildung. *Arch. Exp. Zellf.*, 1939, 23, 169—209.

335. Holtfreter J. A study of the mechanics of gastrulation. *J. Exp. Zool.*, 1944, 95, 2, 171—212.

336. Holtfreter J. Structure, motility and locomotion in isolated embryonic amphibian cells. *J. Morph.*, 1946, 79, 1, 27—62.

337. Holtfreter J. Observations on the migration, aggregation and phagocytosis of embryonic cells. *J. Morph.*, 1947, 80, 1, 25—55.

338. Holtfreter J. Significance of the cell membrane in embryonic processes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1948, 49, 5, 709—760.

339. Holtfreter J. Concepts on the mechanism of embryonic induction and their relation to parthenogenesis and malignancy. *Growth Symposium*, 1948, 2, 17—49.

340. Holtfreter J. Phenomena relating to the cell membrane in embryonic processes. *Exp. Cell. Res. Suppl.*, 1949, 1, 497—510.

341. Holtfreter J., Hamburger V. Embryogenesis: Progressive Differentiation. В кн.: *Analysis of Development*. Philadelphia—London, 1955.

342. Houghton B. C. Further in vitro and in vivo studies of reticulo endothelial cell antibody responses to selected antigens. *Acta Haematol.*, 1948, 1, 4, 289—289.

343. Ishimori N. Sur l'immunisation des Chenilles. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 90, 843—845.

344. Ishimori N., Metalnikov S. Immunisation de la Chenille de *Galleria melonella* par des substances non spécifiques. *C. R. Acad. Sci.*, 1924, 178, 2136.

345. Jacobson M. The early development of the chick embryo. II Medoserm formation. *J. Morph.*, 1938, 62.

346. Jacquet J., Steeg L. Sur un antigène renferme dans différents tissus en cours de multiplication cellulaire. *C. R. Acad. Sci.*, 1954, 239, 9, 626—628.

347. Jacquet J., Steeg L. Sur les anticorps temoins d'une multiplication cellulaire. *C. R. Acad. Sci.*, 1954, 239, 10, 650—652.

348. Janda (1927). Цит. по П. П. Иванову, 1949.

349. Жеппер Н., Жеппер Р. (1952). Цит. по Brachet, 1957.

350. Johnson J. S., Leone C. A. The ontogeny of proteins of the adult chicken heart as revealed by serological techniques. *J. exp. Zool.*, 1955, 130, 3, 515—554.

351. Kaminsky M., Durieux J. Etude comparative des serums de poule, de coq, de poussin, d'embryon et du blanc d'oeuf. *Exp. Cell. Res.*, 1956, 10,3, 590—618.

352. Keenan M. S. Cytological aspects of embryonic lens induction in the chick. *J. Exp. Zool.*, 1951, 117, 31—64.
353. Kemp T. Über den Empfindlichkeitsgrad der Blutcorperchen gegenüber Isohämagglutininen im Fötalleben und im Kindesalter beim Menschen. *Acta path., microbiol. scand.*, 1930, 7, 146—156.
354. Kidd J. G., Friedewald W. E. A natural antibody that reacts in vitro with a sedimentable constituent of normal tissue cells. I. Demonstration of the phenomenon. *J. exp. Med.*, 1942, 76, 6, 543—556.
355. Kidd J. G., Friedewald W. F. A natural antibody that reacts in vitro with a sedimentable constituent of normal tissue cells. II. Specificity of the phenomenon: General Discussion. *J. exp. Med.*, 1942, 76, 6, 557—578.
356. Knight P. F., Schechtman A. M. The passage of heterologous serum proteins from the circulation into the ovum of the fowl. *J. exp. Zool.*, 1954, 127, 2, 271—304.
357. Kolodziejzka Z., Halber W. Untersuchungen über die chemische Natur der Krebsantigene. *Bioch. Ztschr.*, 1930, 225, 464—477.
358. Kraus R., Doerr R., Sohma. Über Anaphylaxie hervorgerufen durch Organextrakte (Linsen). *Wien. klin. Wschr.*, 1908, 21, 1084.
359. Krusius F. F. Zur biologischen Sonderstellung der Linse. *Z. Immunitätsf.*, 1910, 5, 699—702.
360. Kusche (1929). Цит. по П. П. Иванову, 1949.
361. Lansteiner K., Levine P. Further observations on individual differences of human blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1927, 24, 941—942.
362. Lasfargues E. Etudes sur la cicatrisation à propos de serums cytotoxiques: Action d'un immunserum (type Bogomolets) sur la croissance des fibroblasts cultivé in vitro. *Ann. Insteur.*, 1947, 73, 909—911.
363. Lato M. Il problema della immunità attiva del neonate e del piccolo lattante. *Aggiorn. pediatr.*, 1957, 8, 1, 47—68.
364. Latta H. Anti-heart serum and reactivity of different cell types in tissue culture. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1958, 99, 2, 392—394.
365. Laws J. O., Wright G. P. The disposal and organ distribution of radio-iodinated bovine serum proteins in control and specifically sensitized rabbits. *Brit. J. Exp. Path.*, 1952, 33, 343.
366. Lazar E. Ueber hämolytische Wirkungen des Froschserums. *Wien. klin. Wschr.*, 1904, 40, 1057—1059.
367. Levander G. Tissue induction. *Nature*, 1955, 155, 3927, 148—149.
368. Levine P. The mechanism of transplacental immunization. *Blood*, 1948, 3, 404—413.
369. Levine P., Burnham L., Katzin E. M., Vogel P. The role of isoimmunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis. *Am. J. Obst. Gynec.*, 1941; 42, 6, 925.
370. Levine P., Stetson R. E. An unusual case of intragroup agglutination. *J. Am. Med. Ass.*, 1939, 11, 13, 126.
371. Lieberman E. On trephocytes and thephocytosis; a study on the role of leucocytes in nutrition and growth. *Growth*, 1946, 10, 291—330.

372. Lillie F. R. The production of sperm isoagglutinins by ova. *Science*, 1912, 36, 527—530.
373. Lillie F. R., Studies of fertilization. V. The behavior of the spermatozoa of *Nereis* and *Arbacia* with special reference to egg extracts. *J. exp. Zool.*, 1913, 14, 515—574.
374. Lillie F. R. The mechanism of fertilization. *Science*, 1913, 38, 524—528.
375. Lillie F. R. Studies of fertilization. VI. The mechanism of fertilization in *Arbacia*. *J. exp. Zool.*, 1914, 16, 523—590.
376. Lillie F. R. Problems of fertilization. Chicago; 1919 Studies on fertilization. VIII. On the measure of specificity in fertilization between two associated species of the sea urchin genus *Strongylocentrotus*. *Biol. Bull.*, 1921, 40, 1—22.
377. Lockemann G., Thies J. Über den Katalasengehalt des mütterlichen und foetalen Kaninchenblutes und über die Wirkung des foetalen Serums auf das arteigene Thier. *Bioch. Ztschr.*, 1910, 25, 120.
378. Loeb J. On the nature of the conditions which determine or prevent the entrance of the spermatozoon into the egg. *Am. Nat.*, 1915, 49, 257—285.
379. Loeb L. On stereotropism as a cause of cell degeneration and death and a means to prolong the life of cells. *Science*, 1922, 55, 1410, 22—23.
380. Maculla E. S. The immunochemistry of mouse tissue components. III. A comparison of the antigenic composition of the embryonic mouse organs and with mouse tumours. *Yale J. Biol. Med.*, 1948, 20, 299—314.
381. Maculla E. S. Immunochemistry of mouse tissue components; comparison of antigenic composition of embryonic mouse organs with that of adult mouse organs and with mouse tumours. *Yale J. Biol. Med.*, 1948, 20, 5, 465—472.
382. Mangold O., Seidel F. Homoplastische und heteroplastische Verchmelzung ganzer Tritonkeime. *Arch. Entw.-Mech.*, 1, 1927, 111, 593—665.
383. Mann I. The development of the human eye. London, 1949.
384. Marshall M., Deutsch H. F. Some protein changes in fluids of the developing chicken embryo. *J. Biol. Chem.*, 1950, 185, 155—161.
385. Menkes B. Cercetări de embriologie experimentală. V. 1. Bucuresti. 1958.
386. Menkes B. Сравнительное исследование реактивности хорионаллантоиса и тела эмбриона. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*, 1960, 4, 72—76.
387. Metz C. B. The inactivation of fertilizin and its conversion to the «univalent» form by X-rays and ultraviolet light. *Biol. Bull.*, 1942, 82, 446—454.
388. Metz C. B. The agglutination of starfish sperm by fertilizin. *Biol. Bull.*, 1945, 89, 84—94.
389. Meyers W. M., Deutsch H. F. Immunological studies of fetuin. *Arch. Bioch. Biophys.*, 1955, 54(1), 38—44.
390. Millier W. J. The time of appearance of species specific antigens of *Columba guinea* in the embryos of backcross hybrids. *Physiol. Zool.*, 1953, 26(2), 124—130.
391. Moore D. H., Shen S. C., Alexander C. S. The

- plasma of developing chick and pig embryos. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1945, 58, 4, 307—310.
392. Morris (1957). Цит. по Roberts, 1957.
393. Moscona A., Moscona H. The dissociation and aggregation of cells from organ rudiments of the early chick embryo. J. Anat., 1952, 83, 287—301.
394. Moser F. (1940) Цит. по Tyler, 1948.
395. Motomura I. On the irreversible agglutination of the sperm caused by the sperm extracts in the sea urchins. Exp. Cell Res., Suppl., 1955, 3, 255—261.
396. Murphy J. B. Studies in tissue specificity. III. Factors of resistance to heteroplastic tissue grafting. J. exp. Med., 1914, 19, 513.
397. Murphy J. B. The effect of adult chicken organ grafts on the chick embryo. J. exp. Med., 1916, 24, 1—6.
398. Nace G. W., Serological studies of the blood of the developing chick embryo. J. exp. Zool., 1953, 122, 423—448.
399. Nace G. W., Schechtman A. M. Development of nonvitelloid substances in the blood of the chick embryo. J. exp. Zool., 1948, 108, 2, 217—234.
400. Nathan M. (1908). Цит. по Н. Н. Анничкову. «Учение о ретикуло-эндотелиальной системе». М.—Л., 1930.
401. Nattan-LARRIER L., Grimard L. Sensibilisatrices «anti-embryonnaires» exogène et endogène dans les cultures de tissus. C. R. Soc. Biol., 1935, 120, 37, 862—864.
402. Nattan-LARRIER L., Richard L. Pouvoir antigène du sang foetal. C. R. Soc. Biol., 1931, 107, 668.
403. Needham D. The biochemical aspect of the recapitulation theory. Biol. Rev., 1930, 5.
404. Needham J. Biochemistry and Morphogenesis. Cambridge, 1942.
405. Nettleship A. Growth and mortality effects produced on the early chick embryo by antiserum. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1953, 84, 2, 325—327.
406. Nybelin O. Ueber Agglutininbildung bei Fischen. Z. Immunitätsf., 1935, 84, 74—79.
407. Oettingen K., Witebsky E. Placenta und Blutgruppe. Münch. Med. Wschr., 1928, 75, 9, 385—389.
408. Pedersen K. O. Ultracentrifugal and electrophoretic studies on fetuin. J. Physiol. Coll. Chem., 1947, 51, 1, 164.
409. Perez C. (1910). Цит. по Б. П. Токину, 1955.
410. Perlman P. Soluble antigen in sea urchin gametes and developmental stages. Exp. Cell. Res., 1953, 5, 2, 394—399.
411. Perlman P. Study on the effect of antisera on unfertilized sea urchin eggs. Exp. Cell. Res., 1954, 6, 2, 485—490.
412. Perlman P. Response of unfertilized sea urchin eggs to antiserum. Exp. Cell. Res., 1956, 10, 2, 324—353.
413. Perlman P. Analysis of the surface structure of the sea urchin egg by means of antibodies. I. Comparative study of the effects of various antisera. Exp. Res., 1957, 13, 2, 365—390.
414. Perlman P., Gustafson T. Antigens in the egg and early developmental stages of the sea-urchin. Experientia, 1948, 4, 481—482.

415. Perlman P., Hagström B. E. Effect of antiserum on fertilization of the sea urchin eggs. *Exp. Cell. Res., Suppl.*, 1955, 3, 274—280.
416. Perlman P., Hagström B. E. Cortical inhibitions and polyspermy in antiserum treated sea urchin eggs. *Exp. Cell. Res.*, 1957, 12, 2, 418—421.
417. Perlman P., Perlman H. Analysis of the surface structures of the sea urchin egg by means of antibodies. II. The J-and A-antigens. *Exp. Cell. Res.*, 1957, 13, 3, 454—474.
418. Perlman P., Perlman H. Analysis of the surface structures of the sea urchin egg by means of antibodies. III. The C-and F-antigens. *Exp. Cell. Res.*, 1957, 13, 3, 475—487.
419. Pigoury L., Charkey J., Reproduction expérimentale de l'ictère hémolytique du muleton. *Bull. Acad. vét. Fr.*, 1950, 24, 399.
420. Pliszka F. Weitere Untersuchungen über Immunitätsreaktionen und über Phagozytose bei Karpfen. *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.*, 1938/1939, 143, 451—460.
421. Pomerat C. M. Reticulo-endothelial immune serum (REIS). II. Preliminary experiments on its stimulating action on chick heart fragments in vitro. *Tex. Rep. Biol. Med.*, 1945, 3, 3, 404—411.
422. Pomerat C. M. Morphogenetic effects of spleen antigen and antibody administrations to chick embryos. *Exp. Cell. Res. Suppl.*, 1949, 1, 578—581.
423. Popa G. T., A lipo-gel reaction exerted by follicular fluid upon spermatozoa and its significance (Lillie's reaction). *Biol. Bull.*, 1927, 52, 223—238.
424. Prziбрам Н. (1907). Цит. по Weiss, 1955.
425. Rabl C. Ueber den Bau und Entwicklung der Linse. I. Amphibien. *Z. Wiss. Zool.*, 1898, 63.
426. Rabl C. Ueber den Bau und die Entwicklung der Linse. II. Reptilien und Vögel. *Z. Wiss. Zool.*, 1899, 65, 257.
427. Ranzi S. Proteins, protoplasmic structure and determination. *Arch. Néerland Zool.*, 1953, 10 (Suppl. 1), 92—107.
428. Ratner B., Jackson H. C., Gruehl H. L. Transmission of protein hypersensitiveness from mother to offspring J., *Immunol.*, 1927, 14, 249.
429. Van Rees (1888). Цит. по Б. П. Токину, 1955.
430. Reich H. Die gruppenspezifische Differenzierung der Placentaorgane. *Z. Immunitätsf.*, 1932, 77, 5/6, 449—472.
431. Rhumbler L. Physikalische Analyse von Lebenserscheinungen der Zelle. *Arch. Entw.-Mech.*, 1899, 9, 63.
432. Ribbert H. (1895) Цит. по P. Weiss, 1955.
433. Rickenbacher G. Die Nukleinsäuren in der Augen-Entwicklung bei Amphibien. *Rev. Suisse Zool.*, 1951, 58, 3, 456—462.
434. Roberts G. E. Comparative Aspects of Haemolytic Disease of the Newborn. London, 1957.
435. Roberts S., White A. Influence of adrenal cortex on antibody production in vitro. *Endocrinol., Gynecol., Obstetr.*, 1951, 48, 741—751.
436. Robertson O. H. (1954). Цит. по P. Weiss, 1955.
437. Rodolfo A. A study of the permeability of the placenta of rabbit to antibodies. *J. exp. Zool.*, 1934, 68, 215—235.
438. Rose S. M. Specific inhibition during differentiation rela-

ted to specificity of cell type. III. Problems of structural organisation. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1955, 60, 1136—1159.

439. Rössle R. Ueber die chemische Individualität der Embryonalzellen. Münch. Med. Wschr., 1905, 52, 1276.

440. Roux W. Über die Selbstordnung (Cytotaxis sich «Berührender»). Furchungszellen des Froschies durch Zellzusammenfügung und Zellenleiten. Arch. Entw.-Mech., 1896, 3, 381—468.

441. Ruediger G. F., Davis D. J. Phagocytosis and Opsonins in the Lower Animals. J. Inf. Dis., 1907, IV, 3, 333—336.

442. Rywoch N. Über Hämolyse Bactericidie des embryonalen Hühnerblutes. Zbl. Bakt., Abt. I (Orig.), 1907, 44, 468.

443. Sachs H. Über Differenzen den Blutbeschaffenheit in verschiedenen Lebensaltern. Zbl. Bakt. I Abt. (Orig), 1903, 34, 686.

444. Salle A., McOmie W. Immunological response of tissues cultivated in vitro. J. Immunol., 1937, 32, 157.

445. Sander F. Die Blutgruppentwicklung bei Thieren. Med. Klin, 1953, 48, 50, 1851—1852.

446. Sander F. Absolute Konstanz der Blutgruppen und Aktoreneigenschaften. Z. ges. inn. Med., 1952, 1, 24, 1106—1114.

447. Schechtman A. M. Organ antigen in the early chick embryo. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1948, 68, 2, 263—266.

448. Schechtman A. M. Physical and chemical changes in circulating blood. Ann. New York Acad. Sci., 1952, 55 (2), 85—97.

449. Schechtman A. M., Hoffman H. Serological studies on the origin of globulins in the serum of the chick embryo J. exp. Zool., 1952, 120(2), 375—390.

450. Schechtman A. M., Nishihara T. The cell nucleus in relation to the problem of cellular differentiation. Ann. New. York Acad. Sci., 1955, 60, 7, 1079—1095.

451. Scheidegger J. J., Martin E., Riottton G. L'apparition des diverses composantes antigéniques du sérum au cours de développement foetal. Schweiz. Med. Wschr., 1956, 86. 9, 224—226.

452. Schenk (1904). Цит. по Т. П. Ятель, 1953.

453. Schmitt F. O. Some protein patterns in cells. Growth (Suppl.), 1941, 5, 1—20.

454. Schmitt F. O. Cell constitution. В кн.: Analysis of Development. Philadelphia — London, 1955.

455. Schneider (1880). Цит. по И. И. Мечникову, 1913.

456. Schyeide O. A. (1952). Цит. по Nace, 1953.

457. Seyderhelm, Oestereich. Цит. по Н. Н. Аничкову, 1930.

458. Shaver J. R. Inhibition of nervous system development in the frog produced by tissue fractions of adult homologous organ. Anat. Rec., 1954, 118, 646—647.

459. Sherman H. W. Antibodies in the fetus. J. Inf. Dis., 1919, 24, 1, 1—8.

460. Schiff F. Nachweis der A-Substanz in Placenta und Einhäuten. Zbl. Bakt., 1930, Abt. I, Ref. 87, 92.

461. Shokaert J. Sur les homo-agglutinogènes de Landsteiner. C. R. Soc. Biol., 1929, 100, 445—447.

462. Sigurdsson B. A new method for demonstrating cytoantibodies in vitro. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1942, 50, 62—66.

463. Simonsen M. The impact on the developing embryo and

- newborn animals of adult homologous cells. *Acta path. microbiol. scand.*, 1957, 40, 480—500.
464. Skarzynska M. Sur la corrélation de la différenciation serologique avec le degré de développement phylogénétique. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 93, 777—779.
465. Skarzynska M. Les mécanismes de l'immunité chez les groupes phylogénétiquement inférieurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, 93, 779—780.
466. Smithberg M. Выступление по докладу Глюксон-Уэльш. *J. Nat. Canc. Inst.*, 1948, 15, 3, 635—636.
467. Spar G. L. Antigenic differences among early developmental stages of *Rana pipiens*. *J. exp. Zool.*, 1953, 123, 3, 467—497.
468. Spemann H. *Embryonic Development and Induction*. Yale, 1938.
469. Spemann H., Mangold H. Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. *Arch. mikr. Anat. Entw.-Mech.*, 1924, 100, 599.
470. Spemann H., Schotté O. Über xenoplastische Transplantation als Mittel zur Analyse der Embryonalen Induktion, *Naturwiss.*, 1932, 20, 463—467.
471. Spiegel M. The role of specific surface antigens in cell adhesion. Part I. The reaggregation of sponge cells. *Biol. Bull.*, 1954, 107, 1, 130—148.
472. Spiegel M. The role of specific surface antigens in cell adhesion. Part II. Studies on embryonic amphibian cells. *Bioll. Bull.*, 1954, 107, 1, 149—155.
473. Spikes J. D. The prezone phenomenon in sperm agglutinations. *Biol. Bull.*, 1949, 97, 95—99.
474. Sterzl J. (1953). Цит. по Sterzl, 1957.
475. Sterzl J. (1954). Цит. по Sterzl, 1957.
476. Sterzl J. (1955). Цит. по Sterzl, Trnka, 1957.
477. Sterzl J. The production of antibodies by isolated spleen cells following contact with an antigen in vitro. *Folia biologica (Praha)*, 1957, 3, 1, 1—9.
478. Sterzl J., Hrubesova M. The transfer of antibody formation by means of nucleoprotein fractions of non-immunized recipients. *Folia Biol. (Praha)*, 1956, 2, 21—28.
479. Sterzl J., Trnka Z. Отрицательная фаза образования антител у молодых кроликов и использование ее для иллюстрации образования антител изолированными клетками селезенки. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, 1957, 1, 254—267.
480. Stevenson H. N. Growth of tumours in the chick embryo. *J. Cancer Res.*, 1918, 3, 63.
481. Stimpfl (1933). Цит. по А. В. Викулову. О происхождении околоплодных вод. Дисс. докт. Архангельск, 1945.
482. Sturtevant A. H. Can specific mutations be induced by serological methods? *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 1944, 30, 176—178.
483. Szily A. Über die Organspezifität der ausgebildete Linse und über ihre Artspezifität in embryonaler. *Zeiz. Klin. Monatsbl. Augenh.*, 1911, 49 (2), 150—153.
484. Takata K. Ribonucleic acid and lens-regeneration. *Experientia*, 1952, 8, 6, 217—218.
485. Teller W. H. Antigenic analysis of insect blood (*Platyssamia cecropia*). *Feder. Proc.*, 1953, 12, 3, 734—738.

486. Teller W. H., Williams C. M. Immunological studies of insect metamorphosis. I. Qualitative and quantitative description of the blood antigens of cecropia silkworm. *J. Gen. Physiol.*, 1953, 36, 3, 389—413.
487. Tovey G. H. A study of the protective factors in hetero-specific blood group pregnancy and their role in the prevention of haemolytic disease of the newborn. *J. Path. Bact.*, 1945, 57, 3, 295—305.
488. Townes P. L. Effects of proteolytic enzymes on the fertilization membrane and jelly layers of the amphibian embryo. *Exp. Cell Res.*, 1953, 4, 96—101.
489. Townes P. L., Holtfreter J. Directed movements and selective adhesion of embryonic amphibian cells. *J. exp. Zool.*, 1955, 128, 1, 53—120.
490. Trinkaus J. P., Groves P. Differentiation in culture of mixed aggregates of dissociated tissue cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1955, 1, 10, 787—795.
491. Tyler A. Sperm agglutination in the keyhole limpet, *Megathura crenulata*. *Biol. Bull.*, 1940, 78, 159—178.
492. Tyler A. Agglutination of sea urchin eggs by means of a substance extracted from the eggs. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1940, 26, 249—256.
493. Tyler A. The role of fertilizin in the fertilization of eggs of sea urchin and other animals. *Biol. Bull.*, 1941, 81, 190—204.
494. Tyler A. Specific interacting substances of eggs and sperm. *Western J. Surg. Obst., Gynecol.*, 1942, 50, 125—138.
495. Tyler A. Conversion of agglutinins and precipitins into «univalent» (non-agglutinating and non-precipitating) antibodies by photo-dynamic irradiation of rabbit antisera vs. pneumococci, sheep-red-cells and sea urchin sperm. *J. Immunol.*, 1945, 51, 157—172.
496. Tyler A. Natural heteroagglutinins in the bodyfluids and seminal fluids of various invertebrates. *Biol. Bull.*, 1946, 90, 3, 213—219.
497. Tyler A. Loss of fertilizing power of sea urchin and urchin sperm treated with «univalent» antibodies vs. antifertilizin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1946, 62, 197—199.
498. Tyler A. Developmental physiology. *Ann. Rev. Physiol.*, 1947, 9, 19—50.
499. Tyler A. Fertilization and immunity. *Physiol. Rev.*, 1948, 28, 2, 180—219.
500. Tyler A. Properties of fertilizin and related substances of eggs and sperm of marine animals. *Amer. Nat.*, 1949, 83, 195—219.
501. Tyler A. Fertilization and antibodies. *Scient. Amer.*, 1954, 190, 6, 70—75.
502. Tyler A. Ontogeny of immunological properties. В кн.: *Analysis of Development*. Philadelphia—London, 1955, 556—573.
503. Tyler A. Gametogenesis, fertilization and parthenogenesis. В кн.: *Analysis of Development*. Philadelphia—London, 1955.
504. Tyler A., Brookbank J. W. Inhibition of division and development of sea urchin eggs by antisera against fertilizin. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1956, 42, 5, 308—313.
505. Tyler A., Fisset M. L., Coombs R. A. The agglutinating and sensitizing capacity of antisera to sheep red cells after

- varying degrees of photo-oxidation Proc. Nat. Acad. Sci., 1954, 40, 736—740.
506. Tyler A., Fox S. Evidence for the protein nature of the sperm agglutinins of the keyhole-limpet and the sea urchin. Biol. Bull., 1940, 79, 1953—165.
507. Tyler O., O'Melveny K. The role of antifertilizin in the fertilization of sea urchin eggs. Biol. Bull., 1941, 81, 364—374.
508. Tyler A., Metz Ch. B. The action of trypsin on *Arbacia* and *Echinarachnius* and cross fertilization. Biol. Bull., 107, 2, 321.
509. Tyler A., Scheer B. T. Natural heteroagglutinins in the serum of the spiny lobster *Panulirus interruptus*. II Chemical and antigenic relation to blood proteins. Biol. Bull., 1945, 89, 3, 193—200.
510. Uhlenhuth P., Krause A. C. Biochemistry of eye. Baltimore, 1934.
511. Unger L. J., Wiener A. S. Studies on the C-antibody of group O serum with special reference to its role in hemolytic disease of the newborn J. Lab. Clin. Med., 1954, 44, 387.
512. Vahlquist B. Gammaglobulins fisiologi. Nord. Med., 1956, 56, 41, 1477—1478.
513. Vaughan V. C., Sotos J. Some serological observations on hemolytic disease of the newborn due to A or B incompatibility. Am. J. Dis. Child., 1955, 90, 531.
514. Veit J. Verschleppung von zotten und ihre Folgen. Zbl. Gynäk., 1904, 28, 1.
515. Verne J., Oberling Ch., Action des sérums cytotoxiques sur les tissus cultivés in vitro. C. R. Soc. Biol., 1932, 109, 860—863.
516. Walter H., Allman D. W., Mahler H. R. Influence of adult tissue homogenates on formation of similar embryonic proteins. Science, 1956, 124, 3234, 1251—1252.
517. Weinberg M. Action de l'extrait de sclerostomes sur le sang de cheval. Ann. Inst. Pasteur, 1907, 21, 798—807.
518. Weinberg M., Guelin A. Recherches sur l'immunité active de l'embryon. C. R. Soc., Biol., 1936, 122, 1229—1231.
519. Weiss P. The problem of specificity in growth and development. Yale J. Biol. Med., 1947, 19, 235—278.
520. Weiss P. Perspectives in the field of morphogenesis. Quarterly Rev. Biol., 1950, 25, 177—198.
521. Weiss P. «Attraction fields» between growing tissue cultures. Science, 1952, 115, 293—295.
522. Weiss P. Specificity in growth control. В кн.: Biological Specificity and Growth. Princeton, 1955, 195—206.
523. Weiss P., Andres G. Experiments on the fate of dissociated embryonic cells (chick) disseminated by the vascular route. J. exp. Zool., 1952, 121, 499—487.
524. Weiss P., Wang H. Growth response of the liver of embryonic chick hosts to the incorporation in the area vasculosa of liver and other organ fragments. Anat. Rec., 1941, 79, 62.
525. Wenneker A. S., Sussman R. Regeneration of liver tissue following partial hepatectomy in parabiotic rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1951, 76, 683—686.
526. White A., Dougherty T. F. Pituitary-adrenal corti-

cal control of lymphocyte structure and function as revealed by experimental x-radiation. *Endocrinol.*, 1946, 39, 370—385.

527. Willier B. H. The endocrine glands and the development of the chick. *Am. J. Anat.*, 1924, 33, 67—103.

528. Wilson H. W. Sponges and biology. *Am. Nat.*, 1932, 66, 159—170.

529. Witebsky E., Mohn J. Investigations on the occurrence of Rh substances in amniotic fluid. *J. exp. Med.*, 1945, 82, 2, 143—156.

530. Witebsky E., Szepsenwol J. L'antigène «Forsman» chez les embryons de poulet à différents stades. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, 921.

531. Woerdeman M. W. Embryonale Induktion und Organisation. *Biomorphosis*, 1938, 1, 323.

532. Woerdeman M. W. Immunological approach to some problems of induction and differentiation. В кн.: *Biological Specificity and Growth*. Princeton, 1955.

533. Wollman E., Uribe V. Recherches sur l'immunité humorale chez les animaux à sang froid. Conditions de production d'anticorps. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 108, 114—117.

534. Woods A. C., Burky E. L. Lens protein and its fractions preparation and immunologic and chemical properties. *J. Am. Med. Ass.*, 1927, 89, 102—109.

535. Young L. E., Ervin D. M., Christian R. M., Davis R. W. Haemolytic disease in newborn dogs following isoimmunization of the dam by transfusions. *Science*, 1949, 109, 630—631.

536. Zacho A. Untersuchungen über Hirszfelds Reaktion. *Ztschr. f. Krebsf.* 1936, 43, 435—451.

537. Телепнева С. И. Стимулирующее действие сыворотки крови гепатэктомированных хомяков на митотическую активность клеток печени. В кн.: Тезисы докладов конференции молодых ученых Института экспериментальной биологии АМН СССР, М., 1960.

538. Frenzl B., Kren B., Stark O., Smetana K., Kraus R. Experimental erythroblastosis foetalis in rats. *Folia biologica (Praha)*, 1959, 6, 135—144.

539. Ivanyi P., Tomaskova M., Soukup F., Smetana K., Ivanyi J. Experimentálna fetálna erythroblastóza u kralikov. *Ceskoslovenska biologie*, 1958, 3, 201—209.

540. Громов Л. И. Преждевременная функция плода, ее роль и значение в патологии. В кн.: Научная конференция по проблеме «Наследственность и вопросы патологии человека», М., 1959.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Часть первая. Антигенные свойства тканей развивающегося организма	11
Глава 1. Основные группы антигенов эмбриональных тканей	13
Глава 2. Антигены тканей, присутствующие на всех стадиях развития организма	17
Глава 3. Антигены тканей, появляющиеся на определенных этапах развития организма и присутствующие на всех последующих этапах	29
Глава 4. Антигены, присутствующие в тканях только на определенных стадиях развития (стадиоспецифические антигены)	51
Глава 5. Антигены, отражающие историческое прошлое вида (антигенные рекапитуляции)	88
Глава 6. Взаимосвязь изменений антигенных свойств и морфофизиологических особенностей развивающихся тканей	99
Часть вторая. Развитие иммунологической реактивности в филогенезе и онтогенезе	131
Глава 7. Первичная и вторичная иммунологическая реактивность	133
Глава 8. Иммунологическая реактивность у животных, стоящих на различных уровнях организации	155
Глава 9. Развитие иммунологической реактивности в онтогенезе	179
Часть третья. Формообразовательная роль иммунологических факторов	207
Глава 10. Роль реакции типа антиген—антитело в формообразовательных процессах	209
Глава 11. Влияние тканевых антигенов на формообразовательные процессы	224
Глава 12. Влияние противотканевых антител на формообразовательные процессы	243
Часть четвертая. Иммунология эмбриогенеза человека и перспективы ее использования в клинической практике	259
Глава 13. Иммунологические механизмы регуляции отношений между эмбрионом человека и внешней средой.	261
Заключение	278

