

П.М. МАЖУТА

КРОВЕНОСНЫЕ
КАПИЛЛЯРЫ
И

РЕТИКУЛО-
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
СИСТЕМА
КОСТНОГО
МОЗГА

611-018
M134

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР
ИНСТИТУТ ЗООЛОГИИ

П. М. МАЖУГА

КРОВЕНОСНЫЕ
КАПИЛЛЯРЫ
И
РЕТИКУЛО-
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
СИСТЕМА
КОСТНОГО
МОЗГА



КИЕВ «НАУКОВА ДУМКА» 1978

Кровеносные капилляры и ретикуло-эндотелиальная система костного мозга.
Мажуга Н. М. К., «Наук. думка», 1978. 192 с.

В монографии на основании обширной специальной литературы и результатов исследований, выполненных в руководимой автором лаборатории с применением методов гистологии, гистохимии, электронной микроскопии, автордиографии, цитофотометрии, тканевых культур и цитрафферной микрокиносъемки, рассматриваются последовательность образования синусоидно-капиллярной системы костного мозга в онтогенезе на фоне анализа клеточных механизмов энхондрального процесса, детальное строение капилляров и синусоидов костного мозга. Особое место уделено характеристике эндотелиальных, периваскулярных и ретикулярных клеток, их пролиферативных свойств, путей и источников пополнения, характера структурных и функциональных взаимоотношений в ретикуло-эндотелиальной системе костного мозга, условий, определяющих место, время и последовательность появления очагов кроветворения в развивающейся миелиной ткани.

Рассчитана на биологов — гистологов, цитологов, эмбриологов, а также на гематологов, интересующихся вопросами развития и строения костного мозга.

Ил. 49. Табл. 2. Список лит: с. 176—189.

Ответственный редактор *К. П. ГАНИНА*

Рецензенты *А. Ф. КИСЕЛЕВА, В. Д. ДЫШЛОВОЙ*

Редакция общей биологии

ПРЕДИСЛОВИЕ

Система кроветворения всегда вызывала большой интерес представителей различных областей биологии и медицины, порождаемый совершенно очевидной ролью крови во всех жизненно важных процессах. Выполнение сложной миссии в организме повсеместно присутствующими многочисленными и разнообразными ее представителями возможно только благодаря эволюционно определившейся структурной и функциональной интеграции кроветворения с сердечно-сосудистой системой.

Важнейший орган дефинитивного кроветворения — костный мозг — в структурно-функциональном отношении также можно характеризовать как своеобразную сосудисто-клеточную систему, возникшую в эволюции позвоночных в связи с замещением хрящевого скелета костным. Своеобразие заключается прежде всего в том, что паренхимная и стромальная части миелоидной ткани неразделимы генетически и представлены по существу одними и теми же структурами.

В развитии и функционировании костного мозга особая роль принадлежит синусоидно-капиллярным сосудам, структуры которых совместно с клетками ретикулярной основы входят в состав единой ретикуло-эндотелиальной системы организма. В костном мозгу с ретикуло-эндотелием связано возникновение и постоянное пополнение исходных кроветворных и остеогенных клеток, утилизация остатков хрящевого предшественника, образование очагов активного гемопоэза, участие в адаптивном ремоделировании кости и ее репаративном восстановлении и другие функции. Первые метаболические предпосылки миелогенеза создаются растущими в хрящ кровеспособными капиллярами, которые и в дальнейшем в зрелом костном мозгу сохраняют за собой роль одной из основных структурно-функциональных единиц кроветворения.

Формирование костного мозга в филогенезе и онтогенезе тесно связано с энхондральным остеогенезом, в ходе которого подготавливается территория для развития миелоидной ткани и создается обстановка для дифференцировки и роста ее многоклеточного клеточного состава. В эволюционно сложившейся гистогенетической взаимосвязи миелогенеза и энхондрального остеогенеза развитие костного мозга существенно зависит от того, насколько далеко и полно распространяется процесс костной субституции. Поэтому в раннем онтогенезе позвоночных (в период замещения хрящевого скелета костным) структурно-функциональное состояние костного мозга, или уровень его зрелости, всегда соответствует масштабам энхондрального процесса. В филогенетическом ряду функция кроветворения костного мозга впервые появляется у позвоночных, у которых замещение хрящевых хрящевых скелета достигает значимой полноты со стороны эндоста.

Когда созревало намерение написать эту книгу, автор рассчитывал ограничиться только морфологией капиллярных сосудов костного мозга и клеточного состава его ретикуло-эндотелиальной системы. Однако, как только пришлось коснуться этой системы в развитии, практически выделить лишь морфологическую сторону оказалось невозможным. Пришлось поэтому затрагивать порядок и механизмы резорбции хрящевой закладки в связи с подготовкой миелогенеза, а также условия и особенности клеточной дифференцировки, репродукции и физиологической регенерации в ретикуло-эндотелиальной системе костного мозга. Равным образом нельзя было обойтись без некоторых сопоставлений с аналогичными структурами в других кроветворных органах.

На основе многочисленных экспериментальных материалов и данных специальной литературы в книге впервые сделана попытка рассмотрения последовательных этапов становления синусоидно-капиллярной системы и клеточной основы миелогенеза — с момента инвазии в хрящ первого капилляра до появления очагов эритропоэза — с учетом событий, факторов и условий, в большей или меньшей мере определяющих закономерности морфогенеза.

При написании книги автором были использованы материалы, полученные в исследованиях сотрудников отдела цитологии и гистогенеза Института зоологии АН УССР Л. И. Носовой, Э. В. Михайловской, Н. В. Родионовой, В. И. Ковтун. Разделы «Эндотелиальные клетки», «Периваскулярные клетки», «Радиографическое исследование пролиферации клеток капилляров костного мозга», «Цитофотометрическое исследование содержания ДНК в клетках капилляров костного мозга» подготовлены автором совместно с Л. И. Носовой. Большую помощь при оформлении рукописи оказали также Н. И. Козаченко, Т. П. Вечерская, А. И. Гордиенко, Ж. Т. Шевченко. Всем товарищам, помогавшим и способствовавшим завершению настоящей работы, автор приносит свою благодарность.

КРОВЕНОСНЫЕ СОСУДЫ КРОВЕТВОРНЫХ ОРГАНОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Кроветворение у всех организмов всегда разобщено территориально и в то же время функционально связано с единой системой кровообращения. Своеобразный биологический парадокс, проявляющийся в выраженном разобщении при предельном единстве, прослеживается в фило- и онтогенезе и отражает общий принцип прогрессивной эволюции — дифференциации частей в интегрированном целом. Система кровообращения, обслуживающая потребности всех других систем организма, при всей ее универсальности поопляется из многочисленных и притом разнообразно дифференцированных (специализированных) источников, связанных структурно и функционально с различными органами. Только посредством повсеместного представительства своих частей и источников кровеносная система способна обеспечить общие и индивидуально специфические запросы всех обслуживаемых органов.

Главная сущность развития характеризуется сложной последовательностью становления частей в целом, затрагивающего различные структурные и функциональные уровни. В этом процессе возникают на адаптивной основе новые дифференцировки, вносящие разнообразие как в отдельные развивающиеся системы, так и в статус организма в целом.

В общем процессе развития кровеносной системе, из-за ее интегрирующей роли, принадлежит особое место. Возникновение, рост и формирование всех провизорных и дефинитивных органов происходит при обязательном ее участии не только как источника питания и газообмена, но и как структурного компонента, располагающего полипотентным клеточным резервом. Столь многообразные формы участия кровеносных сосудов в гисто- и органогенезе определяются рядом условий, из которых более очевидными являются: первичная компоновка клеточного материала закладки, наличие или отсутствие в ней мезенхимного компонента, структурные и функциональные различия провизорной и дефинитивной систем, принцип использования провизорной структуры при формировании дефинитивной, диапазон функциональных полномочий сосудистого компонента в органе, время появления в онтогенезе провизорного или дефинитивного органа и др. Условия эти в каждом случае настолько различны, что даже в пределах самой системы кроветворения сосудистый компонент существенно отличается по способу образования и характеру участия в формировании отдельных ее частей. Для наиболее представительных

органов кроветворной системы млекопитающих появление васкулярного компонента схематически можно представить в следующем виде.

ТИМУС

Из всего богато представленного в организме комплекса лимфоидных органов первым в эмбриональном развитии возникает тимус в виде парного выпячивания энтодермы и эктодермы глоточных карманов (Миллер, Дукор, 1967; Бернет, 1971). Вскоре после своего появления билатеральные выпячивания двух смежных листков обособляются от окружающих тканей и на их основе развивается непарный орган. Своих кровеносных сосудов зачаток тимуса не имеет, они вырастают в него из окружающей мезенхимы и приносят с собой в развивающийся орган многочисленные интенсивно пролиферирующие клетки. Следовательно, поступление мезенхимы в зачаток тимуса происходит не путем миграции окружающих его клеток, а путем врастания кровеносных сосудов, сопровождаемых высокопотентными клетками мезенхимного происхождения, которые из-за околососудистой локализации можно назвать периваскулярными. К материалу энтодермального и эктодермального происхождения прибавляется таким образом значимая мезенхимная часть. Только вскоре после инвазии в зачаток тимуса кровеносных сосудов здесь появляются лимфоциты, морфологически сходные с лимфоцитами, позднее продуцируемыми вторичными лимфоидными органами. И хотя делались попытки (Auerbach, 1960) объяснить развитие лимфоцитов в тимусе трансформацией эпителиальных клеток, экспериментально доказать это не удалось. С большим основанием сегодня, как и раньше (Grégoire, 1935, 1958), приходится признавать ведущую роль в образовании лимфоцитов за пришедшими сюда клетками мезенхимной природы. Под влиянием клеток, приносимых кровеносными сосудами, приобретают новые качества клетки энто- и эктодермы, воздействие которых в свою очередь неизбежно будет сказываться на поведении и проявлении потенций пришельцев от мезенхимы. Возникающие в такой ситуации клеточные дифференцировки исходят, по-видимому, уже не от изначальных компонентов закладки, а от их качественно нового структурного комплекса, потерявшего фактически свойства энтодермы, эктодермы и мезенхимы (клеток, пришедших с кровеносными сосудами). Возможность образования тимоцитов из клеток, пришедших с кровеносными сосудами, сохраняется, как следует из опытов на лабораторных животных, и после рождения. Г. Шиза, Р. Дакульси и Я. Дюплан (Shisa, Daculsi, Duplan, 1977) вводили внутривенно мышам линии АТІ через 2 ч после летального облучения суспензию клеток костного мозга и клеток селезенки мышей линии АКК или мышей линии ГІ. Через 11 суток в тимусе реципиентов 40—50% тимоцитов имели костномозговое и около 10% клеток селезеночное происхождение.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Вся мезенхима, дающая начало системе опорно-трофических тканей, в том числе и ткани вторичных лимфоидных органов, образуется, как известно, за счет миграции клеток из трех зародышевых листков. У позвоночных, по данным Н. Ф. Кащенко (1896), помимо мезодермальной, существуют мощные потоки экто- и энтодермальной мезенхимы. Заполняя промежутки между зародышевыми листками, мезенхима уже на первых порах выполняет опорно-трофические функции, сферы и значение которых прогрессивно возрастают с дифференциацией в зародыше органов и систем. Сохраняя за собой эти функции в течение всего онтогенеза, сама мезенхима претерпевает ряд дифференцировок, отражающих адаптивную специализацию ее элементов к строго определенной роли в общей системе опорно-трофических тканей.

Вторичные лимфоидные образования в виде узлов, узелков, бляшек и других агрегатов в различных органах формируются на основе автохтонной мезенхимы (Максимов, 1907; Bloom, 1938). В зачатке лимфатического узла преобладают ретикулярные клетки и малые лимфоциты, в дальнейшем постепенно нарастает количество гемоцитобластов, больших, средних, малых лимфоцитов и делящихся клеток (Рыжих, Пучковская, Григорьев, 1976). По-видимому, оседающие и разрушающиеся в таких зачатках малые лимфоциты играют роль наводящего фактора дифференцировки для клеток локально образующегося ретикулярного синцития. Представления А. А. Максимова (1914, 1926а, 1927) и А. А. Заварзина (1953) о возможности возникновения кровяных островков в любом участке мезенхимы в полной мере относятся и к появлению очагов лимфопоэза. Как в функционально зрелом состоянии, так и в период своего появления лимфатические узлы и другие лимфоидные образования органически связаны с кровеносными и лимфатическими сосудами. Но сосуды в данном случае не приходят извне, а возникают и дифференцируются в самом мезенхимном зачатке узла и из его же клеток. Появляющееся сплетение тонких лимфатических капилляров в зачатке лимфатического узла даже рассматривается (Ашоф, 1928; Drinker, Joffey, 1941) как исходная структура. Первичные кровеносные сосуды в таких зачатках, как и в других участках мезенхимы, формируются из щелей и полостей (Bütschli, 1883; Hertwig, 1881, 1882, 1902, 1906); межклеточные каналы в мезенхиме под действием гемодинамического фактора преобразуются в систему кровеносных сосудов. По мере оформления сосудов, ограничивающие их просвет мезенхимные клетки приобретают характерный вид эндотелиальных, а примыкающие к ним снаружи сохраняются как периваскулярные клетки. Мнение об общем мезенхимном происхождении периваскулярных и эндотелиальных клеток получило недавно подтверждение в электронномикроскопических исследованиях (Topilko, 1970).

ПЕЧЕНЬ

Уже на ранних стадиях эмбрионального развития кроветворение из внезародышевого желточного мешка переходит в печень, принимающую на себя функцию органа кроветворения на сравнительно продолжительный период внутриутробной жизни. К этому времени в печени уже имеются клеточные тяжи будущей паренхимы и развитая система кровеносных капилляров, связанная с желточной веной. Закладывается печень вращанием эпителия вентральной стенки двенадцатиперстной кишки, в виде так называемого печеночного поля, в мезенхиму вентрального мезентерия. Стенки крашального дивертикула ранней печеночной бухточки интенсивно распространяются тяжами, а сама бухточка используется для образования желчного выводящего пути. Каудальный дивертикул дает начало желчному пузырю с ductus cysticus. В промежутках между распространяющимися эпителиальными тяжами происходит дифференцировка клеток автохтонной мезенхимы мезентерия с формированием густой сети капиллярных (синусоидных) щелей, ограничивающие клетки которых принимают форму эндотелиальных. В это же время развивающаяся система капиллярных сосудов закладки печени налаживает прямую связь с омфаломезентериальными венами, а вокруг синусоидных щелей путем окружения соседствующих мезенхимных клеток появляются первые гемоцитобласты. Не исключена возможность доставки в систему сосудов развивающейся печени гемоцитобластов с кровью из желточного мешка. Таким образом, формирование системы микроциркуляции печени с дифференцировкой в стенках капиллярных сосудов эндотелиальных и периваскулярных клеток происходит из мезенхимы под влиянием растущей эндотермы. Желточная вена выполняет при этом лишь роль принимающего коллектора, с которым сосуды печени налаживают прямую связь.

В дальнейшем при переходе печени в definitivoное состояние, сопровождающемся преобразованием эпителиальных тяжей в выводные протоки и концевые отделы, формированием системы балок и межклеточных секреторных путей, перестраиваются также кровеносные капилляры печени. Из-за сужения межбалочных промежутков исчезают вокругсинусные очаги кроветворения и периваскулярные клетки, стенки внутридольковых капилляров становятся однослойными. Образующие однослойную выстилку капилляров клетки по внешнему виду весьма сходны с эндотелиальными, но отличаются интимной связью с гепатоцитами и некоторыми свойствами. Хотя за ними прочно укрепилось название купферовских, по природе их обычно рассматривают как разновидность эндотелия.

Совсем недавно среди морфологически однородных клеток внутридольковых капилляров обнаружены существенные функциональные различия (Widmann, Fahimi, 1976), на основании которых достоверно идентифицируются среди них собственно

эндотелиальные и купферовские клетки. Допустимо предположить, что при переходе печени в definitivoное состояние, в однослойную структуру стенок внутридольковых капилляров вошли и периваскулярные клетки, принявшие форму эндотелиальных, но сохранившие свои прежние свойства.

СЕЛЕЗЕНКА

На основе концентрации мезенхимы закладывается в эмбриогенезе и другой важный орган кроветворения — селезенка. По своему цитохимическому профилю селезенка совмещает миелогенную и лимфоцитогенную функции, относительная активность которых в пренатальный и постнатальный периоды существенно изменяется. В эмбриональной жизни здесь совершается преимущественно миелогенез; селезенка некоторое время выступает как основной орган кроветворения. И все же формирование этого органа происходит сходным образом с лимфатическими узлами. Система кровеносных и лимфатических сосудов в ней образуется в результате исходного скопления мезенхимы мезентерия и непосредственно из ее же клеток. Капиллярные сплетения, включающие мелкие сосуды различного калибра и формы, представляют собой одновременно один из компонентов стромы органа, в которой возникают очаги миелогенеза, а позднее и лимфоидная ткань, сосредоточивающаяся преимущественно в мальпигиевых тельцах и в виде своеобразных муфт вокруг артериол (Lawrence, 1949, 1959; Langevoort e. a., 1963).

КОСТНЫЙ МОЗГ

Самая, пожалуй, представительная часть системы кроветворения в постнатальный период жизни представлена костным мозгом. В эмбриогенезе костный мозг возникает поздно и только в непосредственной связи с энхондральным развитием костной ткани. Очаги миелогенеза в энхондральном процессе всегда формируются на основе кровеносных капилляров и синусов, с которыми теснейшим образом связаны функционирование миелоидной ткани и весь процесс костномозгового кроветворения. Такая структурно-функциональная связь системы микроциркуляции костного мозга и костномозгового кроветворения вытекает как прямое следствие из их генетического единства, поскольку при замещении хряща костью первичные очаги миелоидной ткани образуются клетками, проникающими в хрящевую закладку вместе с врастающими кровеносными сосудами. Таким образом, в миелогенезе встречаемся с третьим типом тканевых взаимоотношений, при котором в провизорный орган мезенхимной природы (хрящевую закладку) с кровеносными сосудами привносится дополнительный мезенхимный клеточный материал, образующий здесь структурную и метаболическую основу тканевой субституции.

Миелогенез позвоночных обычно рассредоточен не только территориально, но и по времени. Даже в пределах одной кости появление костного мозга в диафизарном канале и во вторичных очагах окостенения (эпифизах, апофизах) может быть разделено большим промежутком времени и происходить в различные периоды онтогенеза. Тем не менее в каждом случае процесс этот совершается по единому принципу, независимо от того начинается он еще в утробный период развития или после рождения. Следовательно, в отличие от порядка формирования лимфоидных образований, в развивающейся системе миелогенеза действует другая закономерность, проявляющаяся здесь первичной инвазией в хрящевую закладку кровеносных сосудов и вторичным развертыванием при их непосредственном участии костного и миелоидного гистогенезов. Масштабы и последовательность этих процессов у представителей различных групп позвоночных могут существенно варьировать.

СОСУДЫ И ЭНХОНДРАЛЬНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

При рассмотрении механизмов энхондрального остеогенеза в свое время было отмечено (Мажуга, 1961, 1966), что началу этого процесса всегда предшествует инвазия в хрящевую модель кости кровеносных капилляров с последующей дифференциацией в их распространяющейся системе приносящих (артерии) и уносящих (вены) путей. Строгая последовательность и полная аналогия событий, развертывающихся при первичном энхондральном замещении хрящевой закладки кости и при появлении вторичных очагов окостенения в эпифизах и апофизах, придают им характер эволюционно возникшей и закрепившейся в онтогенезе закономерности замещения хрящевого предшественника костью.

Процикающие в хрящ сосуды существенно влияют на характер и интенсивность метаболических процессов в нем и в то же время приносят с собой новые материальные источники для последующих гистогенезов. Не всякая васкуляризация хряща, однако, является предшественницей и предвестницей его замещения. В хрящевой ткани, в том числе и в гиалиновом хряще, могут находиться кровеносные сосуды в виде капиллярных терминалей (например, в хрящевых коленных менисках, в суставном хряще) или в виде транзитных путей (часто в метаэпифизарной хрящевой пластинке), но на их основе не развертывается тканевая субституция. Для этого необходимы особые условия и наличие своеобразных активно растущих кровеносных капилляров. Такие условия подготавливаются всем ходом развития, роста и дифференцировки хрящевой закладки, а кровеносные капилляры, способные к активной инвазии внутрь хряща, дифференцируются в системе сосудов глубокого слоя перихондра и периоста.

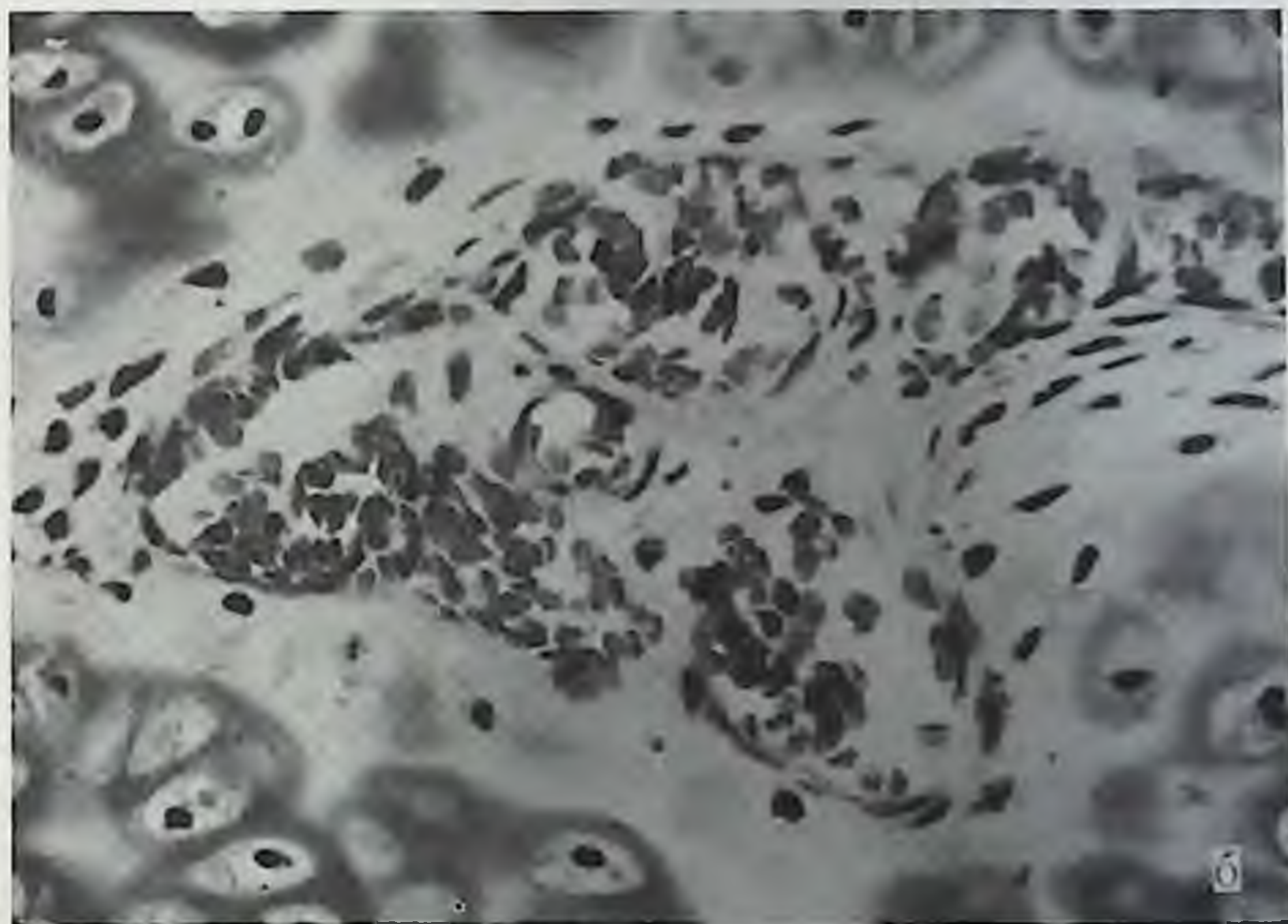


Рис. 1. Врастающие в хрящ кровеносные сосуды образуют в хрящевых каналах густые капиллярные сети, несущие на себе полипотентные периваскулярные клетки:

а — инъецированная тушью капиллярная сеть хрящевого канала плечевой головки теленка (плод 6 месяцев). Просветленный препарат. X 40; б — поперечный срез хрящевого канала дистального эпифиза бедра целдельного кролика. Гематоксилин Майера — тионин — эозин. Об. 20, ок. 15.

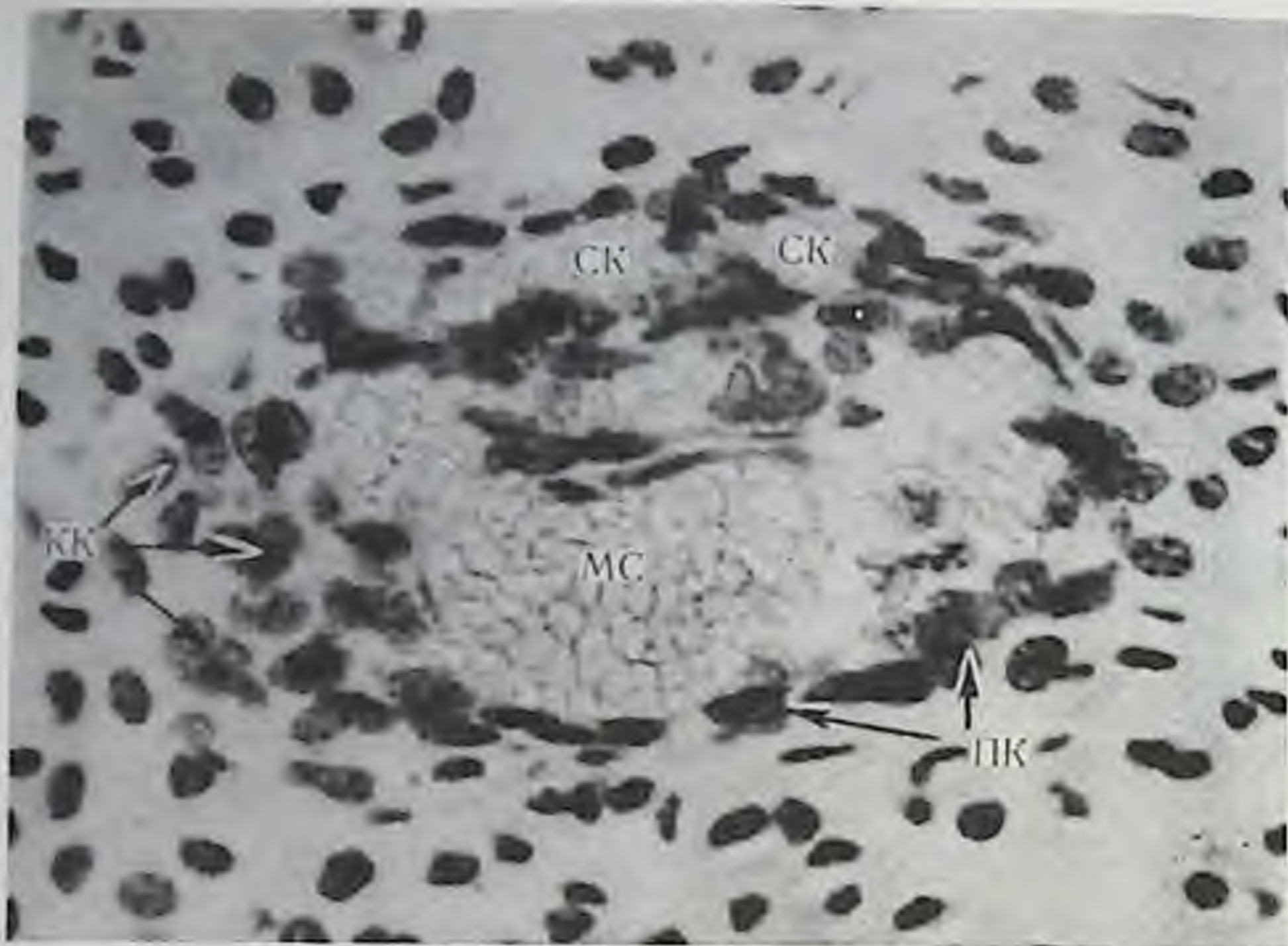


Рис. 2. Срез хрящевого канала дистального эпифиза бедра теленка (плод 6 месяцев). Гематоксилин Делафиньда — розин. Об. 20, ок. 15:

МС — магистральные сосуды; СК — синусоиды и капилляры периваскулярной сети; ПК — периваскулярные клетки; КК — концентрации периваскулярных клеток в до-
кусе подготовки ответвления канала в хряще.

Врастающие в хрящ кровеносные капилляры всегда несут на себе периваскулярные клетки, деятельностью которых и образуются хрящевые сосудистые каналы, выстланные изнутри капиллярной сетью в виде своеобразной муфты (рис. 1). На продольных и поперечных срезах таких образований можно видеть под микроскопом, что периваскулярные клетки располагаются в два-три яруса. Одни из них непосредственно связаны с эндотелием капиллярной трубки, другие имеют прямой контакт с хрящом (рис. 2). Даже в пределах одного отрезка капилляра или его петли среди этих клеток обнаруживаются различия не только топографические, но и по внешней форме и ультраструктуре (Носова, Родиопова, 1975а, б). Границы с эндотелием снабжены обычно цитоплазматическими отростками и по своей внутренней организации выглядят как малодифференцированные клетки (рис. 3). Напротив, прилежащие к хрящу отличаются более крупными размерами при сравнительно низком ядерно-плазменном отношении; в цитоплазме их всегда обнаруживаются неединичные лизосомы и крупные округлые включения, которые являются, по-видимому, фагосомами (рис. 4). По поводу свойств клеток, контактирующих в сосудистых каналах с хрящом, ранее уже высказывалось мне-



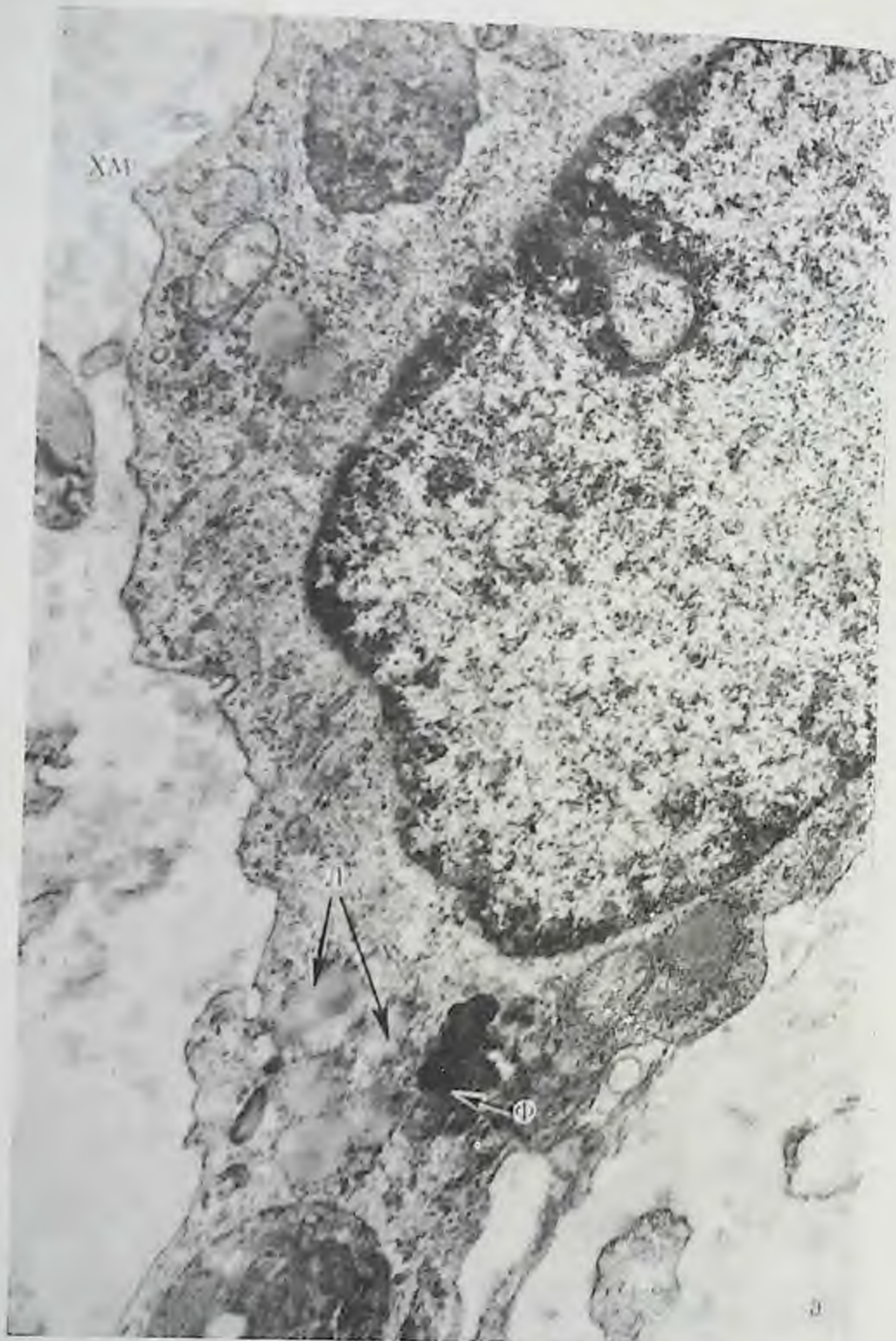




Рис. 3. Клеточные структуры капиллярной сети хрящевого канала. Дистальный эпифиз бедра недельного кролика. Электронная микрофотография. $\times 2500$:

а — периваскулярная (ретикулярная) клетка в ряду клеток, ограничивающих просвет синусоида; *б* — отдельная периваскулярная клетка; *в* — периваскулярная клетка с признаками ретикулярной; ПС — просвет синусоида; ЭК — эндотелиальные клетки; ЭР — эритроциты в просвете синусоида; П(Р)К — периваскулярная (ретикулярная) клетка; ПК — периваскулярные клетки с признаками ретикулярных.

ние (Тонков, 1951; Мажуга, 1966), что они выполняют роль хондрокластов и канализируют хрящ. Наблюдения под электронным микроскопом, проведенные в нашей лаборатории (Носова, Родионова, 1975б; Родионова, Носова, 1976), подтвердили хондролитические свойства этих клеток, с которыми связано наличие в их цитоплазме различного рода лизосомальных телец. Тщательно сопоставляя состояния периваскулярных клеток в различных участках хрящевых каналов, исследователи отметили также появление признаков дифференциации, характерных для остеогенных клеток. В частности, в периваскулярных клетках, не имеющих прямого контакта с эндотелием и хрящом, количественно возрастают структуры эргастоплазмы, комплекс Гольджи, свободные полиса-мы (рис. 5). Такие клетки заметно подготавливаются к активному биосинтезу в связи с ростом капиллярно-синусоидного комплекса и образованием внеклеточного фибриллярного компонента. Описанное выше правило в распределении клеток капиллярных сосудов в хрящевых каналах не без исключений. На электронных микрофотографиях (Носова, Родионова, 1975б) встречаются



2 7-2067

БИБЛИОТЕКА
 Инв. № 261574
 Самарского государственного университета

17

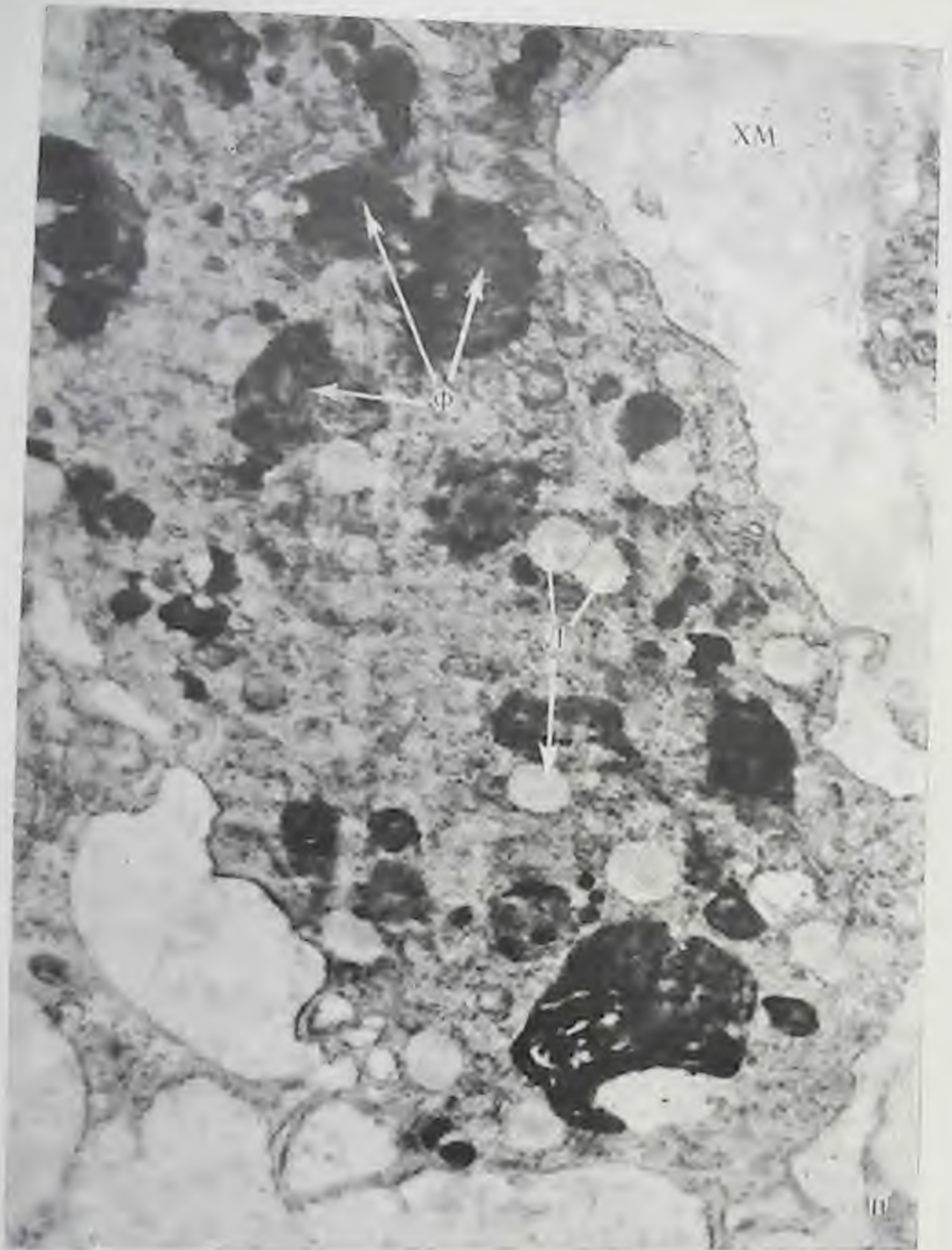
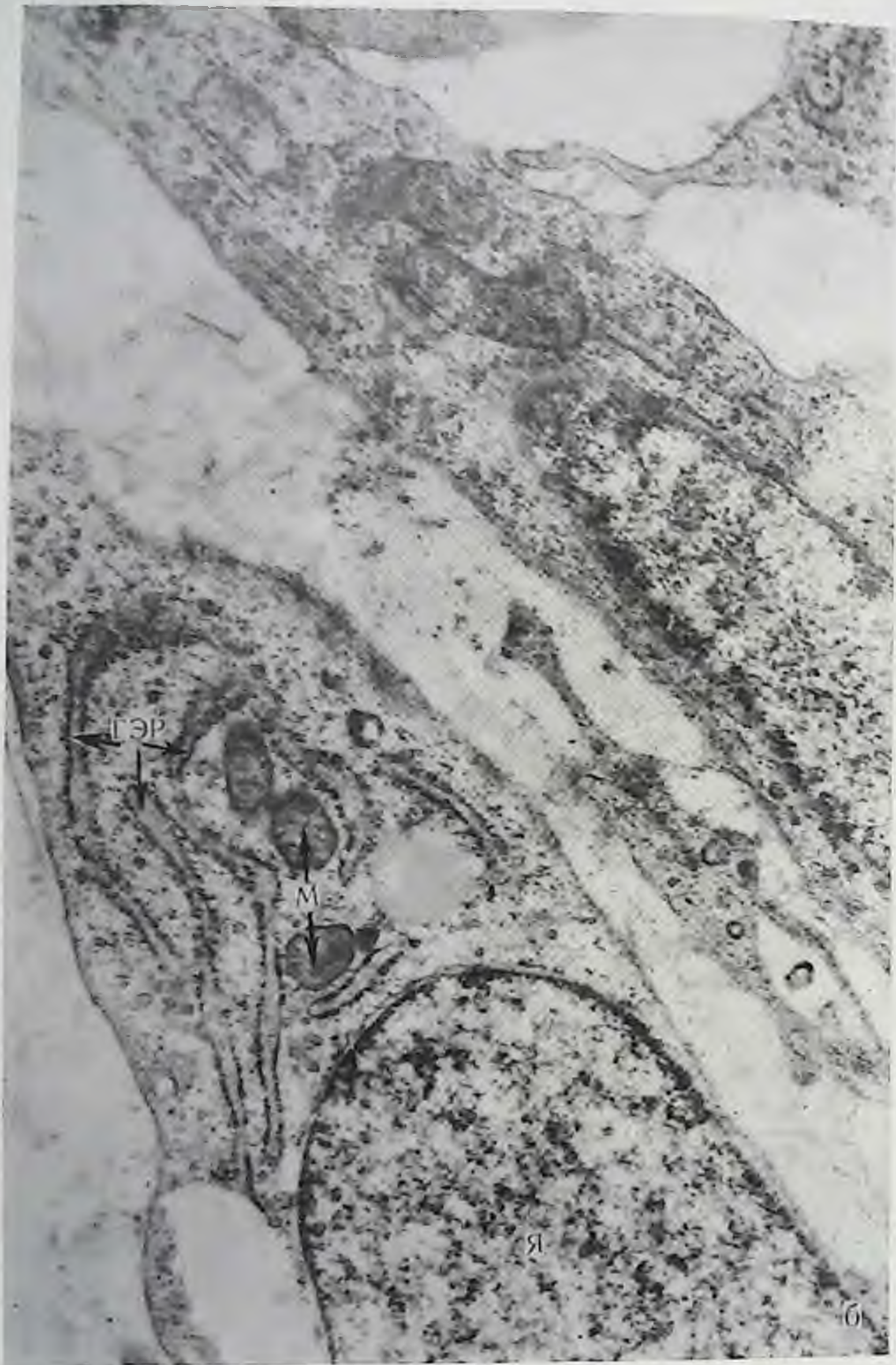
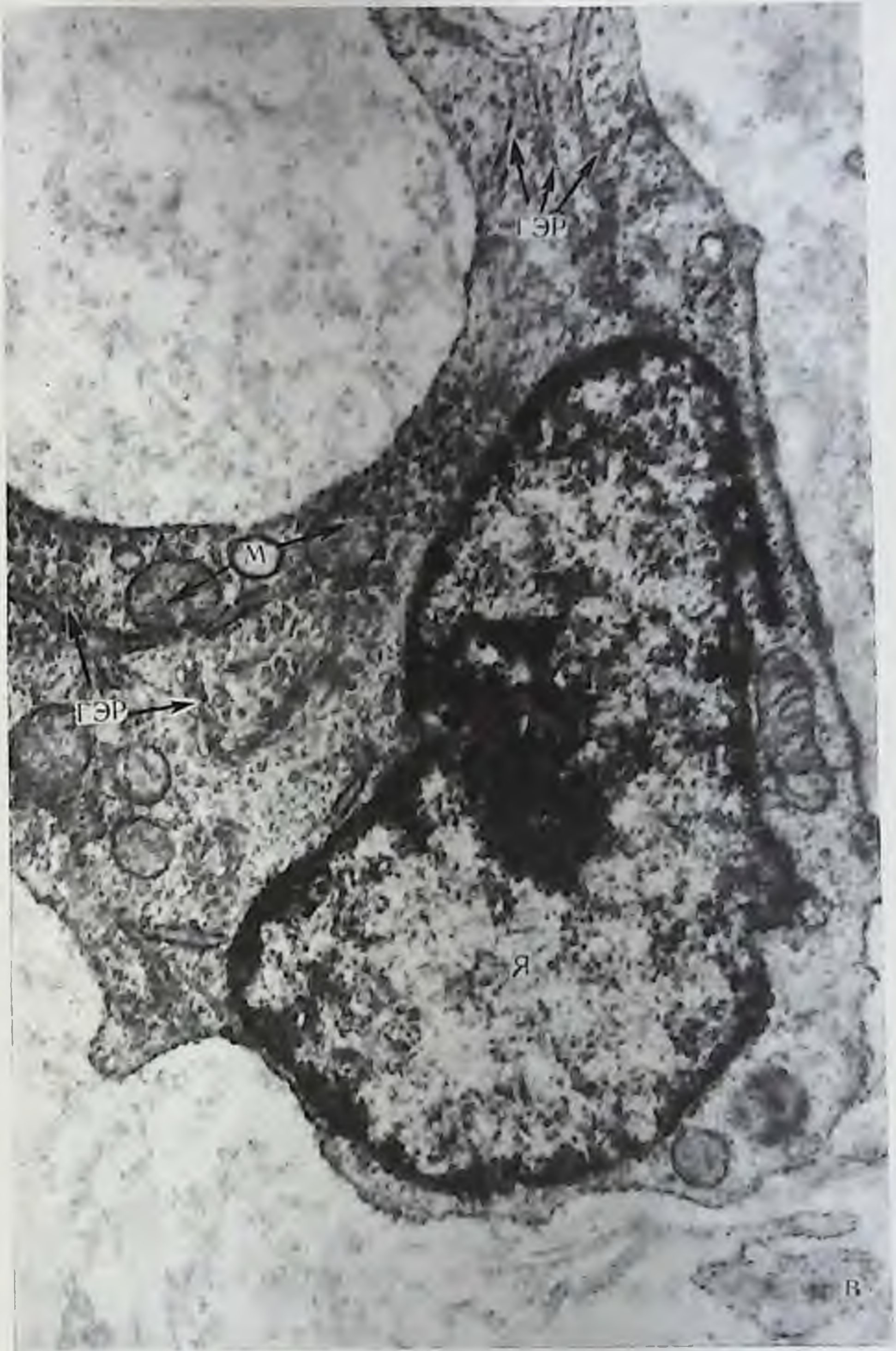


Рис. 4. Последовательные стадии дифференцировки неvascularных клеток в хондрокластические в хрящевом канале дистального эпифиза бедра недельного кролика. Электронная микрофотография. $\times 6800$:

а, б, в — прогрессирующие признаки фагоцитоза и развития лизосомного аппарата в хондрокластических клетках; Л — лизосомы; Ф — электронноплотные фагосомы; ХМ — граница деструкции хрящевого матрикса.







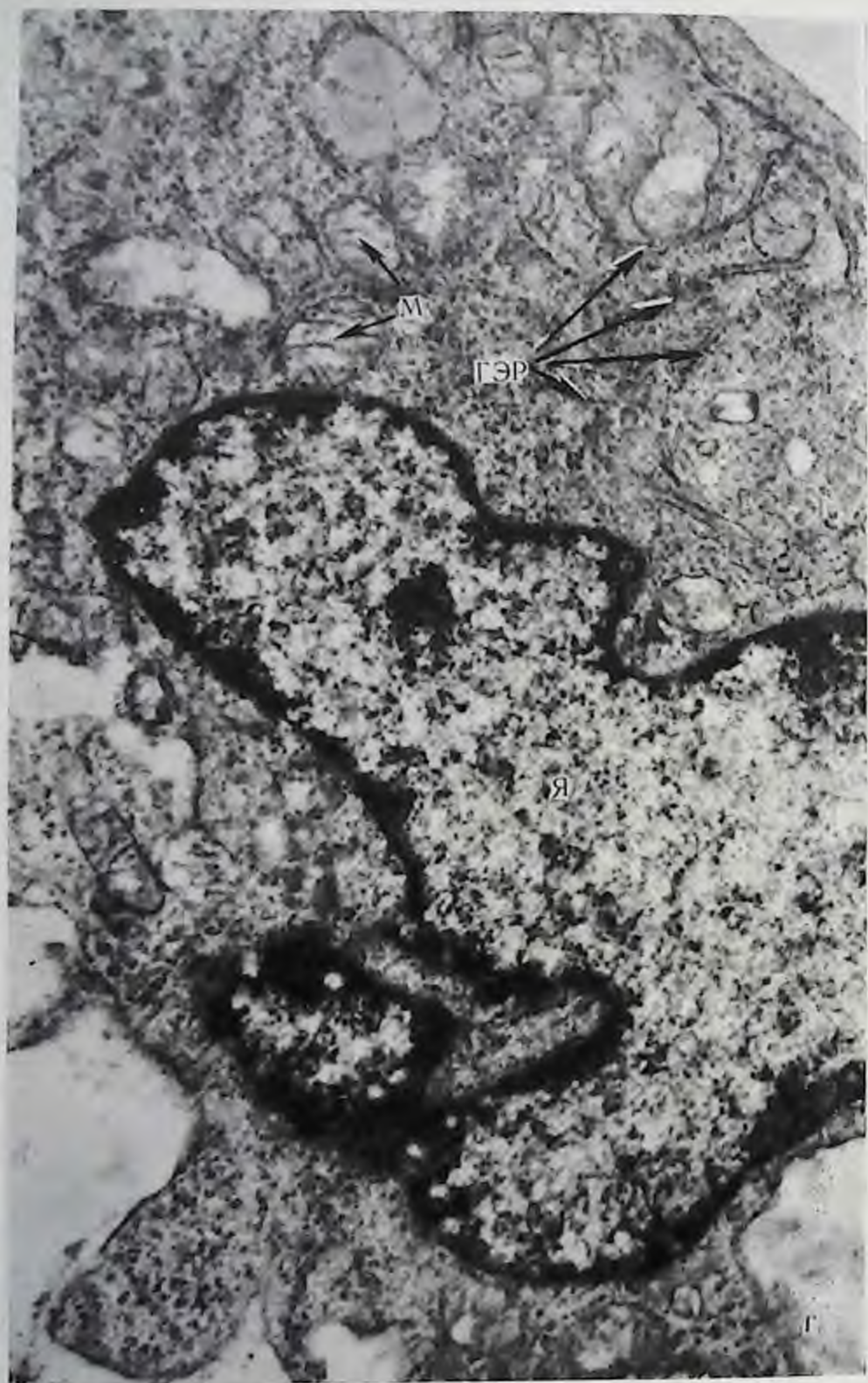


Рис. 5. Последовательная дифференцировка периваскулярных клеток хрящевого канала в активно биосинтезирующие в связи с ростом структур периваскулярной капиллярной сети. Дистальный эпифиз бедра недельного кролика. Электронная микрофотография. $\times 6800$:

a, б, в, г — различные уровни развития оргanelл биосинтеза в клетках; *Я* — ядро; *ГЭР* — гранулярный эндоплазматический ретикулум; *М* — митохондрии.

определенные участки капилляра, не содержащие периваскулярных клеток, и эндотелий оказывается разграниченным с хрящевым матриксом тонковолокнистой прослойкой (рис. 6). Вполне вероятно, что подобные локусы обнаженного эндотелия возникают в связи с активным перемещением периваскулярных клеток в образующемся канале в места наиболее интенсивного хондролиза.

Васкуляризация эпифиза, начавшаяся процикновением отдельных капиллярных петель и клубочков, приводит в конце концов к развитию внутри хряща богатой системы сосудов, капиллярные поля которой концентрируются в пределах хрящевых каналов вокруг артериальных и венозных стволиков в виде периваскулярной капиллярной сети (рис. 7). В диафизе и эпифизах хрящевой закладки васкулярная фаза энхондрального процесса отличается тем, что в диафизе она исходит от сосудов глубокого слоя периоста костной манжетки и является фактически началом энхондрального остеогенеза и миелогенеза, тогда как васкуляризация эпифизов задолго предшествует появлению вторичных очагов окостенения. Следует сразу же оговорить, что ни в диафизарной зоне, ни в хрящевых эпифизах и апофизах закладки кости не удается зарегистрировать среди растающих кровеносных сосудов лимфатические. Лимфатические капилляры никем еще не обнаружены и в хрящевых каналах. Это порождает обоснованное сомнение относительно их участия или присутствия в миелогенезе. Если и будут обнаружены какие-либо представители лимфатической системы в кости и костном мозгу, то их появление здесь может быть объяснено только путем вторичного развития.

Инвазией кровеносных сосудов внутрь хряща привносится новая обстановка и новый клеточный материал, включающий эндотелиальные и периваскулярные клетки. Разумеется, в содержимом кровеносных сосудов тоже находятся клетки и, возможно, некоторые из них поступают в резерв новых гистогенезов. Таковую возможность нельзя исключить хотя бы потому, что в крови могут пребывать в свободном состоянии клетки с общепризнаваемыми камбиальными свойствами (малодифференцированные ретикулярные, лимфоидно-ретикулярные). По своей природе и свойствам они весьма близки клеткам-сателлитам, находящимся на сосудах. Так что точнее говорить не о разновидности привносимого исходного клеточного материала в очаги новых гистогенезов, а о различных путях и способах поступления генетически однородных клеток, отличающихся между собой некоторыми признаками адаптации к этим путям и способам. В действительности подобного



Рис. 6. Эндотелий капиллярной сети хрящевого канала, непосредственно примыкающий к гиалиновому матриксу. Дистальный эпифиз бедра недельного кролика. Электронная микрофотография. $\times 10250$:

НК — просвет капилляра; ЭК — отросток клетки эндотелия; ХМ — хрящевой матрикс; Х — хондроцит.

параллельного механизма легко понять тактический прием природы, гарантирующий в известном смысле надежность системы.

Последующие события, развертывающиеся с появлением очага энхондрального замещения, не оставляют сомнений в том, что именно с кровеносной капиллярной сетью поступает сюда клеточный материал. Периваскулярная капиллярная сеть хрящевых каналов подвергается в энхондральном очаге перестройке, освобождая в большом количестве клетки, структурно связанные с капиллярными сосудами, и клетки содержимого капилляров. Вместе с тем здесь создается локальный гемостаз, необходимый для прогрессирования резорбции хряща и созревания остеобластов, призванных начать созидание костной ткани. Первые очаги миелогенеза появляются через некоторое время, когда в зоне субституции уже имеются сформированные костные балки и микроциркуляторное русло приобретает новую архитектуру, в которой преобладает система синусоидов и лакун, а не однообразная сеть



Рис. 7. Сосудистая система хрящевого эпифиза бедра теленка (плод 6 месяцев). Инъекция тушью; просветленный препарат. $\times 4$.

тончайших капилляров, характерная для хрящевых капалов. На условиях, порождающих новую архитектуру системы капилляров в энхондральном процессе, мы остановимся ниже.

МЕХАНИЗМЫ ЭНХОНДРАЛЬНОЙ РЕЗОРБЦИИ

Гиалиновый хрящ уступает место кости только благодаря активной деятельности своеобразных капиллярных структур, клетки которых выполняют одновременно функцию разрушителей и создателей. Первая функция выражается в последовательной деструкции хондроцитов и резорбции матрикса хрящевого предшественника кости. Созидательной деятельностью приносятся в хрящ клеток развертываются два параллельных гистогенетических процесса — формирование кости и костного мозга. И костный, и миелиновый гистогенезы совершаются поэтому на единой материальной основе, взаимосвязаны топографически, но по времени (по крайней мере, у высших позвоночных) построение энхондральной кости несколько опережает появление очагов миелогенеза.

Инвазия кровеносных сосудов в хрящевую закладку начинается проникновением единичных капилляров, состоящих из эндотелиальных и периваскулярных клеток (Trueta, Little, 1960; Мажуга, 1961, 1966; Schenk e. a., 1968). В подготовленном к замещению хрящевом диафизе хондроциты достигают предельного набухания (Мажуга, 1967). Внедрением в такой хондроцит со стороны перистока капиллярной почки и образуется первый локус энхондрального процесса. Точнее говоря, при возникновении первых локусов замещения и в дальнейшем по всему фронту резорбции хряща происходит не вращение, а прорыв капиллярных терминалей в набухшие хондроциты, чему способствует, с одной стороны, прогрессирующее гидростатическое напряжение внутри гипертрофированных хондроцитов и, с другой стороны, резорбция ограничивающего хондроцит матрикса хряща прилежащими к нему периваскулярными клетками капилляра. Синхронное сочетание взаимонаправленных процессов определяет конкретные места инвазии в хрящ сосудов и скорость их последовательного (от клетки к клетке) распространения, т. е. темпы резорбции. Если в период замещения хрящевой закладки костью инъецировать в ней кровеносные сосуды, включая и капилляры, то по фронту замещения и в подлежащей зоне дифференцирующегося суставного хряща отчетливо выступают сосудистые терминали в виде своеобразных капиллярных клубочков, на поверхности которых всегда имеются почковидные выросты различной длины (рис. 8). Взаимодействие между хрящом и проникающими в него сосудами осуществляется в местах непосредственного контакта с хрящевым матриксом капиллярных клубочков и отпочковывающихся от них выростов.

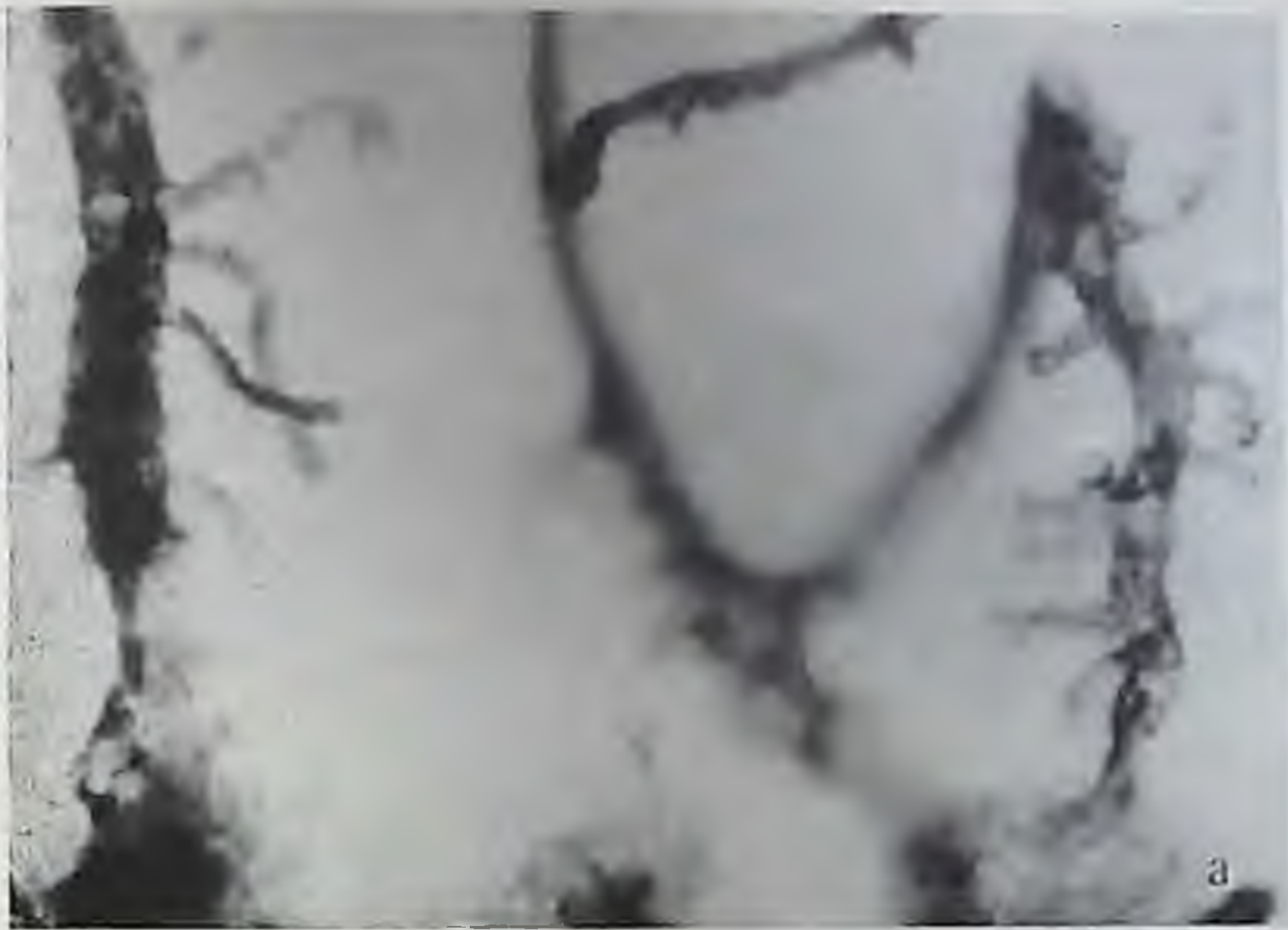


Рис. 8. Образование на сосудах хрящевых каналов отпочкований, резорбирующих и капализирующих хрящ деятельностью периваскулярных клеток вблизи очага окостенения. Просветленный препарат. $\times 50$. Инъекция тушью:
а — локтевой бугор поворожденного теленка; б — таранная кость теленка (плод 6,5 месяцев).

Эффект резорбции хряща достигается не формой или составом капиллярного сосуда, а присутствующими на нем периваскулярными клетками. При наблюдении под электронным микроскопом Р. Шенк с соавторами (Schenk e. a., 1968) выявили у периваскулярных и эндотелиальных клеток отростки типа псевдоподий и связывают их наличие со способностью этих клеток к амебoidalным движениям. Можно предполагать, что количественное перераспределение периваскулярных клеток по капиллярным терминалям и повышенная концентрация их в местах контакта капилляров с хрящом достигается активными перемещениями самих клеток. Стимулы активации периваскулярных клеток к передвижениям исходят, по-видимому, от каких-то продуктов, выделяемых гипертрофированными хондроцитами. Во всяком случае, инвазия капиллярных сосудов в хрящ начинается там, где хондроциты достигают определенного состояния по метаболическому показателю. В других условиях хрящ и соседствующие с ним кровеносные сосуды могут оставаться взаимно инертными неопределенно долгое время. Вполне вероятно, что начало, темпы и масштабы энхондрального процесса определяются качественной и количественной стороной биосинтеза в хондроцитах. В настоящее время можно лишь констатировать, что механизм последовательного продвижения сосудов в глубь хряща формирует архитектуру вновь строящегося кровеносного русла не только в зоне субституции, но и в костном мозгу в целом. Схематически это выглядит следующим образом.

В известный период времени вокруг центральной зоны диафиза хрящевой закладки деятельностью остеобластов периоста образуется костная манжетка. Как сам дифференцирующийся периост, так и создаваемая им костная манжетка содержат в большом количестве кровеносные капилляры, достигающие своими терминалями поверхности хряща (области хрящевой закладки).

Кровеносные терминали в формирующемся периосте несут на себе периваскулярные клетки, которые в местах контакта с хрящом выступают как хондрокласты; они разрушают гиалиновую матрицу. Резорбция хрящевого матрикса, приводящая к разрушению межклеточных прослоек, способствует раскрытию (прорыву) гипертрофированных хондроцитов, внутри которых набуханием уже создано повышенное гидростатическое напряжение (рис. 9). Таким образом, каждая подошедшая от периоста к хрящу капиллярная терминаль разрушает хрящ действием периваскулярных клеток при встречном участии уже подготовленных к этому хондроцитов. Сам процесс заполнения территории хондроцита совершается на чисто физической основе. Для его рассмотрения необходимо, однако, упомянуть о некоторых деталях взаимоотношений хрящевой клетки и подошедшей к ней капиллярной терминали.

Объем гипертрофированного хондроцита в диафизарной зоне хрящевой закладки перед началом энхондрального процесса ра-



Рис. 9. Взаимодействия клеток терминальной лакуны и гипертрофированного хондроцита в зоне замещения хряща. Дистальный эпифиз лучевой кости теленка (плод 5 месяцев). Гематоксилин Деллафилда — эозин. Об. 63, ок. 12:

1 — набухший хондроцит; 2 — гиалиновая перемычка камеры набухшего хондроцита; 3 — периваскулярные клетки терминальной лакуны, разрушающие гиалиновую перемычку хондроцита; 4 — эндотелиальная клетка; 5 — эритроциты, заполняющие полость терминальной лакуны.

вен в среднем около 6000 куб. мкм. Это значительно превосходит размеры кровеносной терминали, достигающей такой клетки со стороны периоста. Даже если учесть, что с хондроцитом контактирует петля капилляра, все же просвет капиллярного канала по отношению к емкости, занимаемой набухшим хондроцитом, составляет малую величину.

Необходимо учесть и второе существенное обстоятельство. Внутри гипертрофированного хондроцита силой гидратации белково-мукополисахаридных субстратов цитоплазмы создается большое напряжение. Насколько значимы силы гидростатического напряжения в гипертрофированных хондроцитах, можно судить по

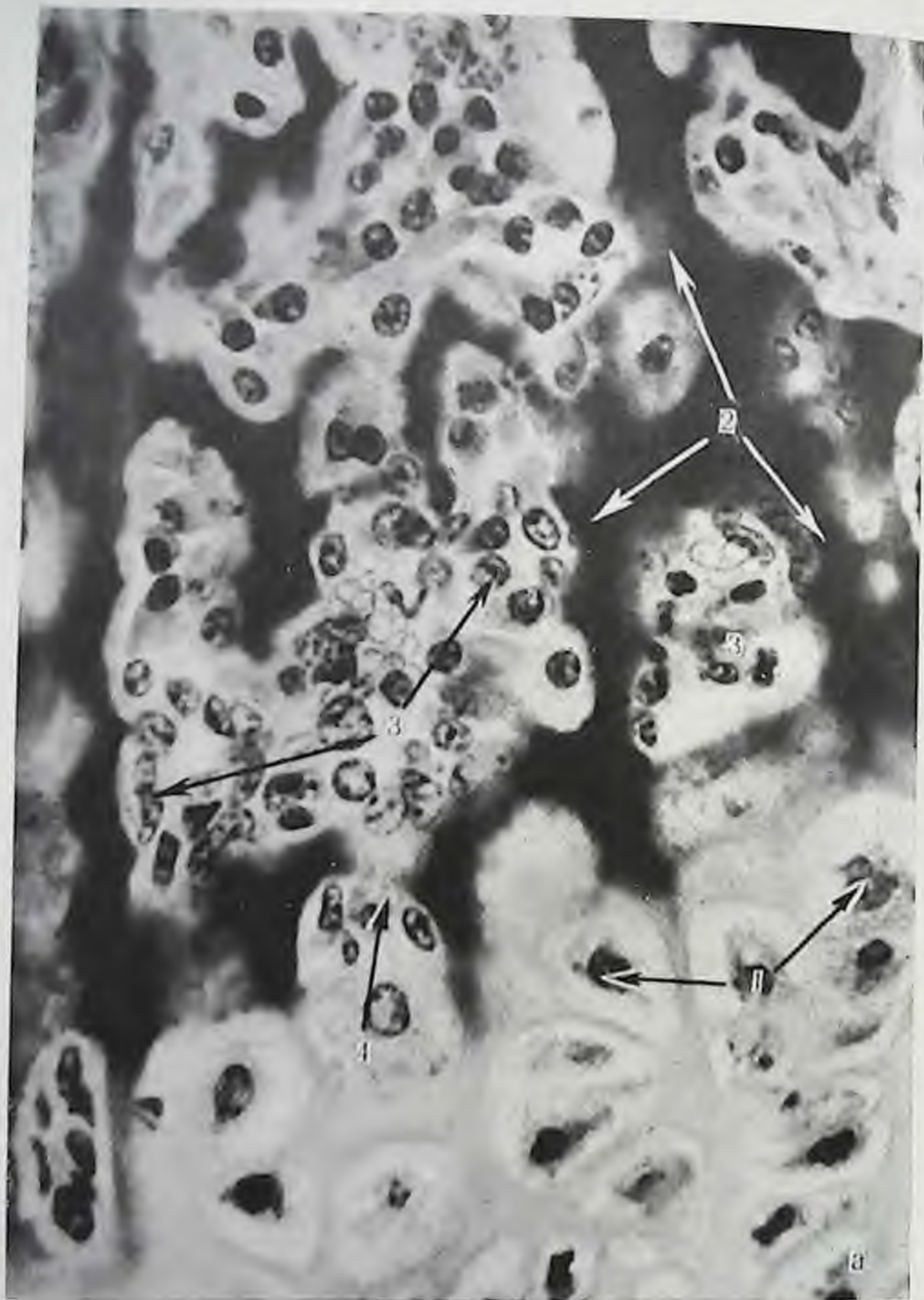


Рис. 10. Процесс заполнения камер набухших хондроцитов клетками крови — эозины. Об. 20, ок. 15:

a — дистальный эпифиз лучевой кости теленка (плод 5 месяцев); *b* — проксималь-остаточные тяжи хрящевого матрикса; 3 — терминальные лакуны с клетками крови для в камеру раскрытого хондроцита.



веносных терминалей в зоне замещения хряща. Гематоксилин Делафиль-
 ный эпифиз той же кости; 1 — гипертрофированные (набухшие) хондроциты; 2 —
 и кровеносных капилляров; 4 — инвазия периваскулярных клеток и клеток эндоте-



Рис. 11. Распределение клеток в камере бывшего хондроцита после заполнения ее содержимым кровеносной терминали. Зона замещения дистального метафиза лучевой кости теленка (плод 5 месяцев). Гематоксилин Делафильда — эозин. Об. 20, ок. 15:

1 — набухшие хондроциты; 2 — остаточные тяжи кальцифицированного хрящевого матрикса; 3 — эритроциты; 4 — эндотелиальные клетки; 5 — периваскулярные клетки; 6 — преостеобласты; 7 — остеобласты; 8 — формирующийся синусоид.

такому показателю. Образующиеся в хряще хондронинсульфаты способны сами по себе связывать до 10 мл воды/г; в комплексе с протейнами эта способность повышается примерно в 100 раз (Budecke, 1964). При разрушении перемычки матрикса, ограничивающей предельно набухший хондроцит, происходит освобождение его содержимого силой гидростатического напряжения и в камере хондроцита образуется довольно обширная полость с пониженным давлением. Капиллярная почка, оказавшаяся у кратера емкости с отрицательным давлением, раскрывается, и в полость (камеру бывшего хондроцита) устремляется поток крови с клетками самого капилляра (рис. 10). Целостность капилляра у полости нарушается, таким образом, двусторонне действующими силами: положительным давлением крови в капиллярной терминали при одновременном всасывающем эффекте полости в момент освобождения из нее содержимого хондроцита. Движимые возникшим потоком клетки раскрытого капилляра занимают в новом пространстве упорядоченное расположение. Камера бывшего хондроцита оказывается предельно заполненной: в середине — эритроцитами, у стенок — эндотелиальными и периваскулярными клетками (рис. 9, 11). Закономерной последовательностью разворачивания событий при замещении хондроцитов выдерживается в каждом случае настолько определенный порядок распределения клеток, что в концевых лакунах линии энхондрального процесса можно легко подсчитать клеточный состав. Следует заметить, что среди массы эритроцитов, заполняющих полости хондроцитов, весьма редко встречаются другие клетки крови. Нет поэтому достаточных оснований рассматривать их как значимый источник клеточного материала в зоне замещения. Количественное соотношение эритроцитов, эндотелиальных и периваскулярных клеток в концевых лакунах линии замещения составляет соответственно 25:1:2. В одной лакуне насчитывается на гистологическом срезе в среднем 150 эритроцитов, 6 эндотелиальных и 14 периваскулярных клеток. В полном объеме каждой лакуны представительство этих клеток возрастает примерно в 10 раз. Если ориентироваться только на гистогенетические потенции оседающих в камерах хондроцитов клеток, то наличие здесь многочисленных эритроцитов может показаться чисто случайным, без особой роли и назначения. Между тем эритроциты отличаются удивительной способностью адсорбировать на своей поверхности различные вещества. Именно благодаря этим свойствам эритроцитов в заполненных лакунах происходит быстрое и эффективное связывание разнооб-

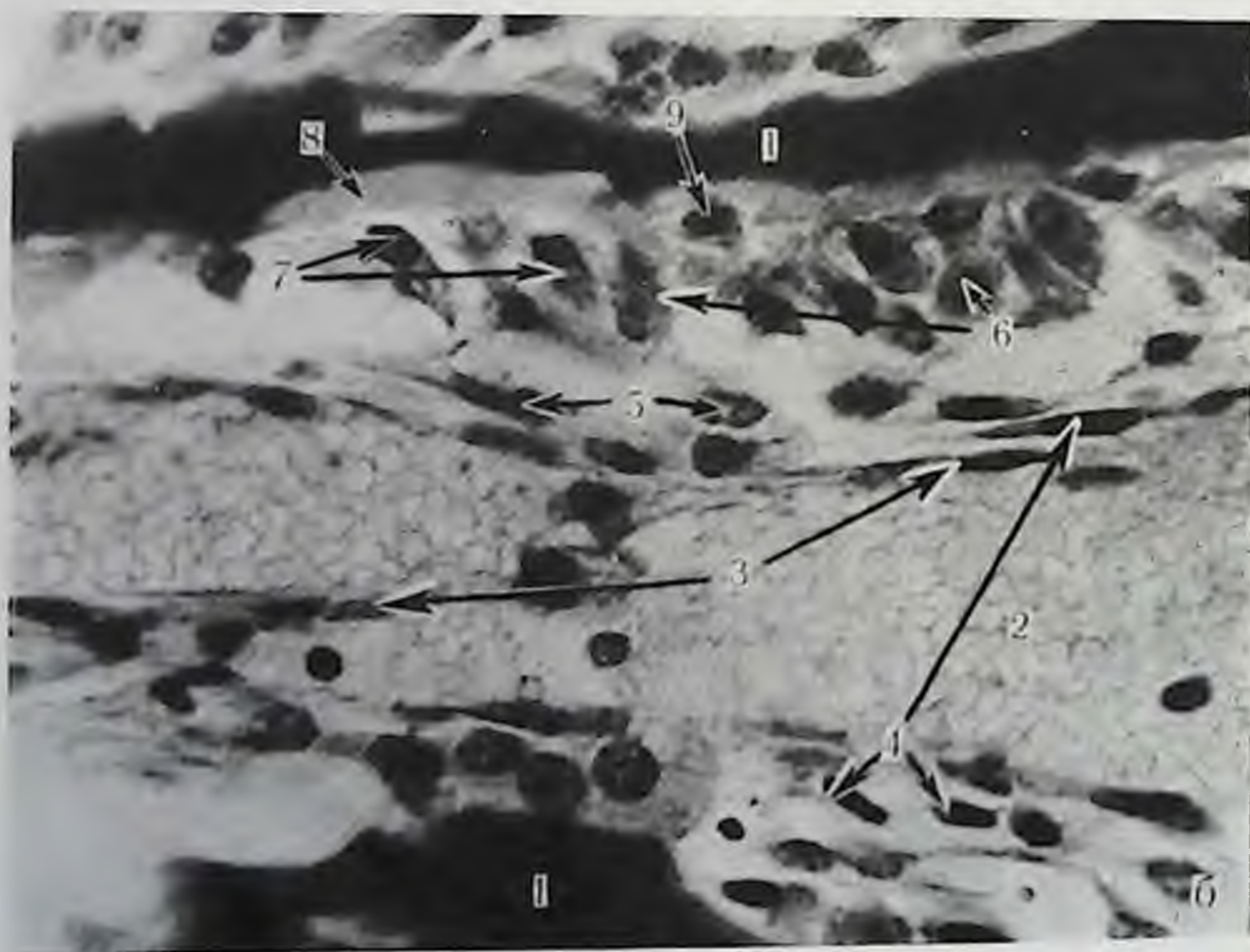


Рис. 12. Формирование клеточно-синусоидальных структур в энхондральном процессе в связи с началом эндостального остеогенеза. Гематоксилин Делафильда — эозин:

а — метафиз плечевой кости теленка (плод 5 месяцев). Об. 40, ок. 15; б — метафиз лучевой кости теленка (плод 5 месяцев). Об. 20, ок. 18; 1 — остаточные тяжи хрящевого матрикса; 2 — кровеносные синусоиды, заполненные эритроцитами; 3 — эндотелиальные клетки; 4 — периваскулярные клетки; 5 — периваскулярные клетки, обособляющиеся от стенки синусоида; 6 — преостеобласты; 7 — остеобласты; 8 — строящаяся костная пластинка; 9 — замуровывающийся первый остеобласт, превращающийся в остеонит.

разных по природе продуктов, освобождающихся при резорбции хряща. Гиалиновая матрица в зоне замещения, как известно, минерализована и кроме белкового и мукополисахаридного компонентов содержит в большом количестве кальций. Этот сложный комплекс органических и минеральных субстратов интенсивно разрушается действием гидролитических энзимов, выделяемых периваскулярными клетками, получившими прямой доступ к хрящу. В результате деструкции хондроцитов и матрикса в лакунах резорбции накапливается детрит, включающий в большом количестве кальций, обломки пептидных, нуклеиновых и полисахаридных макромолекул. Взаимодействие эритроцитов с продуктами деструкции происходит на основе адсорбционной способности их оболочек. По имеющимся данным, мембраны эритроцитов могут удерживать 2—6% магния и от 40 до 86% кальция. На один эритроцит количество мембранносвязанного кальция составляет $1,5—2,6 \cdot 10^{-18}$ моль (Stolty e. a., 1973). Но самой высокой адсорбцией отличаются, оказывается, свободные оболочки эритроцитов — так называемые эритроцитарные тепп, способные связывать до 1000 мкг/атомов Са на клетку-тень, эквивалентную 1 л эритроцитарной взвеси (Long, Mount, 1971). Авторы делают поэтому обоснованный вывод, что кальций адсорбируется не только внешней, но и внутренней поверхностью клеточной мембраны. Довольно активно мембраны эритроцитов адсорбируют также протенны (Li T., Li I., 1974). Е. И. Суслов (устное сообщение) находил под электронным микроскопом в лакунах резорбции на оболочках эритроцитов адсорбированные обрывки коллагеновых волокон. По-видимому, адсорбция белков на мембранах эритроцитов повышается (активируется) в присутствии кальция. Из этого с очевидностью вытекает биологическое значение кальцификации хряща, подлежащего резорбции. Масштабы транспорта продуктов деструкции из зоны резорбции легко себе представить, если учесть, что эритроциты выгодно отличаются относительно большой поверхностью, площадь которой колоссально возрастает в связи с их многочисленностью и большой плотностью распределения в терминальных лакунах.

При наблюдении на гистологическом срезе хрящевой закладки вдоль линии замещения, у раскрытого входа в каждую лакуну, по краю продольных тяжей гиалинового матрикса уже отмечаются единичные остеобласты и преостеобластические стадии их

дифференцировки (рис. 11). Возможно, некоторые остеобласты сдвигаются сюда действием потока при заполнении камеры хондроцитов, так как они в большом количестве имеются уже у строящихся костных балок, расположенных позади лакун. Но более вероятно, что остеобласты дифференцируются непосредственно в терминальных лакунах из периваскулярных клеток, занимающих крайнее положение. Второе предположение более достоверно по ряду показателей. Прежде всего, прямое взаимодействие между капиллярными терминалями и лакунами хондроцитов имеет место только по линии замещения. Действие потока крови из раскрывающихся капилляров должно ограничиваться пределами самих лакун. Между тем основная масса остеобластов наблюдается у строящихся костных балок позади линии замещения, где действие открытого потока на них не распространяется. Другим веским аргументом в пользу развития остеобластов непосредственно в освобождающихся хрящевых лакунах из клеток, поступающих в зону резорбции с кровеносными капиллярами, является тот факт, что именно в лакунах прослеживаются преостеобластические состояния и остеобласты, причем количество остеобластов в каждой лакуне возрастает не сразу после проникновения в нее содержимого кровеносного капилляра, а спустя некоторое время, когда другие клетки сюда уже не поступают, а образовавшаяся синусоидальная полость приобретает вид замкнутого пространства. Периваскулярные клетки в таких синусоидальных образованиях всегда присутствуют в большом количестве и занимают позицию между эндотелиальным пластом и стенкой хрящевой лакуны, где в последующем сосредоточиваются остеобласты (рис. 12). Наконец, развитие остеобластов из периваскулярных клеток в зоне энхондральной резорбции подтверждается также опытами с H^3 -тимидином. Через 1 ч после интраперитонеального введения молодым крысам радиоактивного изотопа в индикаторной дозе в метаэпифизарной зоне бедренной кости обнаруживаются помеченными до 20% периваскулярных клеток терминальных лакун. Судя по этому, периваскулярные клетки по фронту замещения интенсивно пролиферируют. Между тем в последующие сроки возрастает здесь количественный показатель не периваскулярных клеток, а преостеобластов и остеобластов, среди которых через 6—12—24 ч после начала опыта прогрессивно увеличивается число меченных H^3 -тимидином. Это обстоятельство почти однозначно указывает на происхождение преостеобластов и остеобластов из периваскулярных клеток, особенно если учесть слабую способность остеобластов к авторепродукции.

ПРЕОБРАЗОВАНИЕ В ЭНХОНДРАЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ КАПИЛЛЯРОВ В СИНУСОИДНО-КАПИЛЛЯРНУЮ СИСТЕМУ

Энхондральная субституция, начавшаяся с поверхности диафиза хрящевой закладки, продолжается затем на ее глубжележащие зоны и совершается такими же механизмами. Некоторое разнообразие вносится в ситуацию тем обстоятельством, что после замещения поверхностного хондроцита у порога глубжележащего уже оказывается не отпочковывающаяся терминаль кровеносного капилляра, а более обширная лакуна, заполненная эритроцитами, эндотелиальными и периваскулярными



Рис. 13. Цитоархитектоника зоны гипертрофии метаэпифизарного хряща бедренной кости теленка (плод 6 месяцев). Видно продольно ориентированное расположение хондроцитов в изогенных группах. Реакция ШИК. Об. 25, ок. 15.



клетками (рис. 9, 11). Следовательно, с началом резорбции хряща ступенчатым прорывом капиллярных кровеносных терминалей в камеры хондроцитов образуется система взаимосоединяющихся полостей, заполненных кровью. Эндотелиальный покров в полостях восстанавливается в условиях возникшего здесь стаза до очередного продвижения энхондрального процесса на новые территории хрящевой закладки. Такие перестройки в ходе замещения приводят к тому, что последовательно развивающаяся в очаге резорбции система сосудов приобретает своеобразную архитектуру, в которой преобладают расширения в виде синусоидов и лакун, расположенных в межбалочных пространствах (рис. 12). Типичные капилляры в создающейся системе сосудов остаются в межсинусных пространствах, а также образуются вновь как дополнительные пути микроциркуляции в развертывающихся в энхондральном очаге гистогенезах (костном и миелоидном).



Рис. 14. Остаточные тяжи кальцифицированного матрикса хряща в зоне энхондрального процесса, разрушаемые хондрокластами. Гематоксилин — тионин — эозин. Об. 40, ок. 12, 5: а — дистальный эпифиз лучевой кости телят; б — дистальный эпифиз плечевой кости кролика; 1 — остатки хрящевого матрикса; 2 — хондрокласты.

Сущность и последовательность событий, происходящих в первичных и вторичных очагах замещения, не имеют принципиальных отличий, если не считать некоторых чисто морфологических особенностей, обусловленных зональной цитоархитектоникой замещаемого хряща. В диафизарной области хрящевой закладки хондроциты располагаются без упорядоченной ориентировки и разграничены между собой прослойками матрикса примерно равной толщины. Условия для распространения резорбции поэтому более или менее одинаковы во всех направлениях и очаг энхондрального процесса приобретает вид сферы (шара). Несколько другая обстановка складывается в зоне пролиферирующих клеток метафиза и отдифференцировавшейся позже метаэпифизарной пластинке роста. Хондроциты в пределах изогенных групп здесь упорядоченно упакованы в продольные колонки соответственно направлению роста кости в длину. Продольно колонки хондроцитов (так назы-

ваемые монетные столбики) разделены между собой сравнительно толстыми тяжами матрикса, тогда как внутри каждой колонки поперечные межклеточные перегородки представлены тонкими пластинками (рис. 13), которые из-за ничтожной своей массы резорбируются значительно быстрее, чем продольные. По этой причине в столбиках хондроцитов резорбция во фронтальном направлении опережает резорбцию латеральных частей, межколонковые прослойки остаются поэтому позади линии замещения в виде длинных тяжелой хрящевой матрикса и используются как своего рода опорный каркас для строящихся балочек энхондральной кости, после чего остатки хряща интенсивно разрушаются хондрокластами (рис. 12, 14).

По мере распространения энхондрального процесса в складывающейся капиллярно-синусоидальной системе кровеносных сосудов постепенно дифференцируются приносящие и уносящие стволы (артерии, вены). Подобная закономерность формирования кровеносного русла в ходе остео- и миелогенеза не является исключением. И в других зачатках органов и тканей исходная система сосудов обычно представлена индифферентной капиллярной сетью, с возрастанием общей емкости которой дифференцируются артерии и вены. Развитие дополнительных структур в стенках сосудов при такой дифференцировке обеспечивается активным участием их же клеток.

Если рассматривать кровеносную систему трубчатой кости в тотальном плане (в просветленном препарате или на контрастированной рентгенограмме), то нельзя не отметить строго упорядоченного расположения сосудов всех калибров в форме пучка, конусовидно расходящегося от середины диафиза к метафизам и ориентированного по длине кости. Не трудно понять, что такая конфигурация внутрикостного кровеносного русла определена самой последовательностью процесса замещения хрящевой закладки костью по аппозиционным механизмом роста кости, при котором энхондральный процесс начинается в одной точке диафиза, а прибавки кости со стороны метафизов совершаются в продольном направлении и по окружности.

В итоге можно констатировать, что формирование кровеносного русла костномозговой полости происходит по принципу последовательного распространения сосудов в ходе резорбции хряща. Рост внедряющихся в хрящ сосудов и образование их новых емкостей осуществляется за счет клеток самих же сосудов. В генезисе капилляров и синусов кости и костного мозга принимают непосредственное участие и эндотелиальные, и периваскулярные клетки. Взаимоотношения между ними и порядок ориентировки в пределах синуса или капиллярной трубки в значительной мере определяются локальными условиями, создающимися в момент освобождения содержимого разрушающихся хондроцитов и заполнения их камеры кровью. Можно предполагать, что и на последующих этапах онтогенеза в осложнениях, перестройках и физио-

логической регенерации микроциркуляторной системы костного мозга также принимают непосредственное участие эндотелиальные и периваскулярные клетки самих сосудов.

ДРУГИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАПИЛЛЯРОВ

Вопрос о механизмах развития кровеносных капилляров не новый. Разноречивость трактовок по этому поводу общеизвестна и вытекает, по-видимому, из фактического отсутствия единого универсального механизма такого процесса. Сегодня нет оснований отрицать участие в формировании капиллярных сосудов клеток эндотелия (Голубев, 1968; Хлопин, 1961, 1962), клеток адвентиции (Клосовский, 1950, 1963), как и не может вызывать серьезных возражений мнение (Щелкунов, 1935, 1937) о двух последовательных фазах развития капилляра на основе соединительнотканых клеток, если при этом конкретизировать, что под соединительноткаными подразумеваются клетки, топографически связанные с кровеносными капиллярами.

Несомненный интерес представляют наблюдения, проведенные над живыми функционирующими капиллярами с помощью окошек Кларка (Поликар, Колле, 1966). Примененная микротехника позволила проследить образование новых капилляров посредством серии отростков (терминальных и латеральных), исходящих от клеток эндотелия. Заметим здесь, что некоторые фибробласты, по этим наблюдениям, контактируют со стенкой капилляра и преобразуются в эндотелиальные клетки. Д. А. Жданов (1964) также подтвердил, что новообразование капилляра начинается с появления конусовидного или почковидного выроста эндотелия, а не перицитов.

При рассмотрении механизмов развития и роста капилляров нельзя не учитывать одно существенное обстоятельство, которое, нам кажется, часто упускается из виду. Дело в том, что капиллярный сосуд никогда не существует как тупиковый канал или слепой отросток. Подобное состояние исключается самим принципом действия кровеносной системы и факторами, вызывающими ее развитие. Вся система кровеносных сосудов в организме замкнутая и существует для обеспечения однонаправленного кровотока, поэтому любая ее часть или отрезок соединены двумя концами с системой и имеют вход и выход. Невозможно представить себе значение в этой системе какого-то участка, который бы имел только вход и не имел выхода. Даже если допустить одновременное выпячивание навстречу друг другу двух слепых побегов капилляров из различных точек сосуда, то при анастомозировании они создадут сквозной канал для однонаправленного потока и органически войдут в общую систему циркуляции. Не исключено, что именно таким способом могут расти вторичные капилляры кост-



Рис. 15. Митотическое деление (метафаза) эндотелиальных клеток в растущем капилляре хрящевого канала. Видно деление двух рядом расположенных клеток эндотелия. Электронная микрофотография. $\times 2500$.

ного мозга при перестройке и усложнении всей их системы в процессе миелогенеза. Микроциркуляторное русло в костном мозгу довольно лабильно, как и варьирует по локальной интенсивности кроветворение.

Возникновение дополнительных звеньев в капиллярной сети происходит только от предсуществующих путем выростов, ответвлений и обособления параллельных путей в синусах продольными перемычками, в которых принимают участие в силу своего особого положения эндотелиальные клетки. Это не исключает, однако, прямого отношения периваскулярных клеток к образованию капиллярных ветвей. Периваскулярные клетки присутствуют как обязательный компонент в структуре капиллярных сосудов любого ранга. Более того, в капиллярах костного мозга именно периваскулярные, а не эндотелиальные клетки отличаются сравнительно высокими репродуктивными свойствами и, как будет сказано ниже, являются одним из источников физиологического восстановления эндотелия.

Более определенно о начале образования ответвлений в капиллярной сети можно судить на основании уже проведенных наблюдений над сосудами хрящевых каналов (Мажуга, 1961, 1966). Капиллярные каналы в отрастающей почке клеток формируются как межклеточные щели, стенками которых выступают эндотелиальные клетки либо периваскулярные клетки, принимающие на себя роль береговых и приобретающие в связи с этим форму эндотелиальных. В распространении эндотелиальной выстилки на растущие территории капиллярного русла отнюдь нельзя исключать участия клеток самого эндотелия на том основании, будто эндотелий сформированного капилляра в виду его высокой специализации не способен к размножению (Клосовский, 1950). Напротив, в точках роста капилляров клетки эндотелия способны к авторепродукции, и мы не раз находили в таких местах фигуры их митотического деления (рис. 15). Каждое новое отпочковывание капиллярных сосудов в васкуляризуемом хряще (еще до появления очага окостенения) всегда начинается с локальной концентрации периваскулярных клеток (рис. 2). Вслед за внедрением этих клеток в глубь хряща происходит формирование капиллярного канала, имеющего вид петли или клубочка, но не слепого отростка. Только в таком состоянии новый участок сосудистой трубки может испытывать действие гемодинамического фактора и полноценно участвовать в системе микроциркуляции.

В свое время, изучая кровеносное русло синовиальной оболочки (Мажуга, 1964, 1965), мы обратили внимание на механизм формирования в полости сустава синовиальных ворсин. Оказалось, что ворсинки на синовиальной оболочке являются деривата-



Рис. 16. Клубочковидные и конусовидные разрастания капиллярного кровеносного русла синовиальной оболочки в связи с формированием синовиальных ворсин. Просветленный препарат, инъекция тушью:

a — передняя стенка запястного сустава телят. $\times 40$; *1* — капиллярные выросты синовиальных ворсин; *б* — капиллярная основа отдельной синовиальной ворсин. $\times 150$.

ми ее поверхностных сосудов и в основе своей заключают петле-видные и клубочковые выросты капилляров, состоящие из эндотелия и периваскулярных клеток. Каждое нитевидное (внешне слепое) выпячивание синовиального покрова несет в себе замкнутое колено капиллярной трубочки, связанное восходящим и

нисходящим концами с микроциркуляторной системой капсулы сустава (рис. 16). Массой таких сосудистых выростов достигается увеличение активной поверхности полости сустава без изменения ее реального объема.

Наблюдения над развитием капиллярных сосудов проводились исследователями на разных органах и касаются совершенно различных частей сосудистой периферии, поэтому, естественно, отражают особенности, свойственные капиллярам того органа, в котором они наблюдались. Система микроциркуляции, как известно, никогда не существует сама по себе. Напротив, она структурно, функционально и по генезису тесно связана с питаемыми органами (тканями). Не может быть поэтому единого механизма развития деталей микроциркуляторного русла, как и нет единого трафарета их устройства и функционирования.

КАПИЛЛЯРНО-ГЕМОПОЭТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КОСТНОГО МОЗГА

Производные мезенхимы — это сложный комплекс образований порой совершенно различного назначения. Неоправданно поэтому оценивать и свойства отдельных дифференцировок по чисто морфологическому критерию, далеко не всегда отражающему истинные взаимосвязи составляющих данного органа. Теперь может казаться странным, но именно при таком формальном подходе рассматривались как самостоятельные структурные и функциональные системы: сосуды кости и сама кость, сосуды костного мозга и костный мозг, хотя все составляющие этих органов объединены функционально, развились из единого источника и единого материала по общебиологическому принципу дифференциации частей в интегрированном целом. В то же время без достаточных оснований объединяются в единую систему все сосудистые образования организма только потому, что они сходно устроены и как бы служат единой цели. В действительности же сосудистая периферия является в высокой степени многокомпонентной системой, отдельные части которой формируются независимо и в разное время, существенно отличаются своим строением, функциональным назначением, пластическими и другими потенциями. Магистральные артерии и вены тела человека и животного появляются в эмбриогенезе очень рано при дифференцировке первичных потоков мезенхимы, имеют сложное строение стенки и выполняют роль путей притока и оттока крови. Система же сосудов костного мозга развивается в позднем пренатальном периоде и после рождения из врастающих в хрящ дифференцированных капиллярных структур (мезенхимы в ее первоначальном виде в это время уже нет) как составная часть миелиной ткани, органически связанная с ее генезисом, строением и кроветворной функцией.

Насколько существенно сказывается в различных частях сосудистой системы дифференцировка клеток на их свойствах, можно судить по ряду данных. Л. Вейс (Weiss, 1961, 1965) путем экспериментов пришел к убеждению, что синусы костного мозга и ткань, располагающаяся между ними, являются взаимообуславливающими системами, которые в зависимости от гемопоза, кровотока, кровонаполнения и продуцирования клеток могут оставаться в виде синусов или превращаться в гемопозитическую ткань. Такой же вывод вытекает и из результатов иммуноморфогенетического анализа. Исследования на куриных эмбрионах (Stypulkowski, 1972) показали иммунологическое сходство капиллярно-гемопозитических островков, дифференцированных капилляров и гемобластов. В то же время таким анализом не подтверждается генетическая связь капилляров с остальными сосудами, как это следовало из морфофункциональной оценки А. Крога (Krogh, 1927). Исходя из иммунологических свойств считается даже необоснованным и противоречащим сущности онто- и филогенетического развития приращение капилляров костного мозга к общей сосудистой системе; их следует рассматривать как часть единой капиллярно-гемопозитической системы. Изучение взаимосвязи капилляров и гемопозитической системы у человека и в экспериментах на животных подтвердило единство этих структур в морфогенезе и функционировании.

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ КАПИЛЛЯРОВ И СИНУСОИДОВ КОСТНОГО МОЗГА

Система капиллярных сосудов костного мозга включает специфические образования — синусоиды, состоящие из эндотелиальной выстилки и прилежащих снаружи адвентициальных клеток. Сателлитные клетки не образуют сплошного слоя и рассредоточены вдоль капиллярных сосудов неравномерно. По своему строению и ряду свойств они близки к ретикулярным, но поскольку располагаются на поверхности капилляров, получили название периваскулярных клеток (перицитов). Весь комплекс синусоидных образований в костном мозгу настолько тесно связан с его паренхимой, что справедливо эту систему оценивать (Новиков, 1965) как функциональную сеть органа кроветворения, хотя, разумеется, нет никаких оснований исключать из функциональной сети другие присутствующие здесь капиллярные структуры. И истинные капилляры, и синусоиды формируются из общего источника, общими механизмами как составляющие единого целого. Точнее говоря, синусоиды появляются в костномозговой полости как производные капилляров в ходе эпихондрального замещения гиалинового хряща костью.

На особенности устройства микроциркуляторной системы костного мозга морфологи обратили внимание уже давно. Еще

в 60—80-х годах прошлого века среди кровеносных сосудов костного мозга исследователи находили широкие тонкостенные каналы, которые впадают в один общий ствол — центральную вену. Одни (Hojer, 1869) называли их петлистыми каналами, другие (Bizzozero, 1868) — секундарными венами, третьи (Levshin, 1872) — отводящими венами. Позднее расширенные сосудистые каналы костного мозга получили название синусоидов (Штефко, 1935, 1947; Григорова, 1935). Синусоиды обильно анастомозируют между собой и пронизывают всю ткань костного мозга. В то же время было выяснено (Аничков, 1923, 1930), что эндотелий синусоидов и клетки ретикулярной ткани способны поглощать введенные в кровь взвешенные вещества (частицы красителей, туши, чужеродные эритроциты, бактерии). Стенка синусоидов костного мозга проходима даже для частиц грубых взвесей, и это свойство поглощения из крови чужеродных веществ объясняется не только особыми возможностями эндотелия, но и заметным замедлением здесь тока крови, способствующим оседанию взвешенных частиц. Было показано, что стенка синусоидов весьма тонка, высказывалось даже мнение о ее «пористости» (Лавдовский, Овсянников, 1887), что благоприятствует прохождению кровяных элементов из костного мозга в кровяное русло.

П. Брацемарк (Braemark, 1961) в опытах на животных использовал технику прижизненной регистрации сосудов костного мозга и обнаружил, что синусоиды совершают ритмические сокращения. На этом основании предполагалась возможность образования в их стенках «функциональных» отверстий как своеобразных регулируемых шлюзов для прохождения клеток в ток крови.

В последнее время, через полтора десятка лет, наблюдениями в сканирующем и просвечивающем электронном микроскопе костномозговых синусов и трансмуральной миграции кровяных клеток (Masaki, 1976) полностью подтверждено это предположение. Установлено, в частности, что стенка синусов костного мозга молодых крыс состоит из эндотелиального слоя, базальной мембраны и адвентициального слоя. Поверхность эндотелиальных клеток, обращенная в просвет синусов, почти гладкая, цитоплазма их содержит сквозные поры разного калибра. Крупные поры имеют диаметр 1—3 мкм и возникают, по-видимому, транзиторно: через них прослежена миграция кровяных клеток. Мелкие поры диаметром около 0,1 мкм сгруппированы дугообразно. Соседние эндотелиальные клетки тесно прилегают друг к другу, и межклеточного проникновения кровяных клеток не обнаружено. Базальная мембрана в синусах не сплошная; перерывы в ней совпадают с крупными порами в цитоплазме эндотелиальных клеток. Края адвентициальных клеток истончены и между ними имеются межклеточные промежутки различной конфигурации. Обоснованно допускается, что адвентициальные клетки участвуют в регуляции проникновения кровяных клеток через стенку синусов.

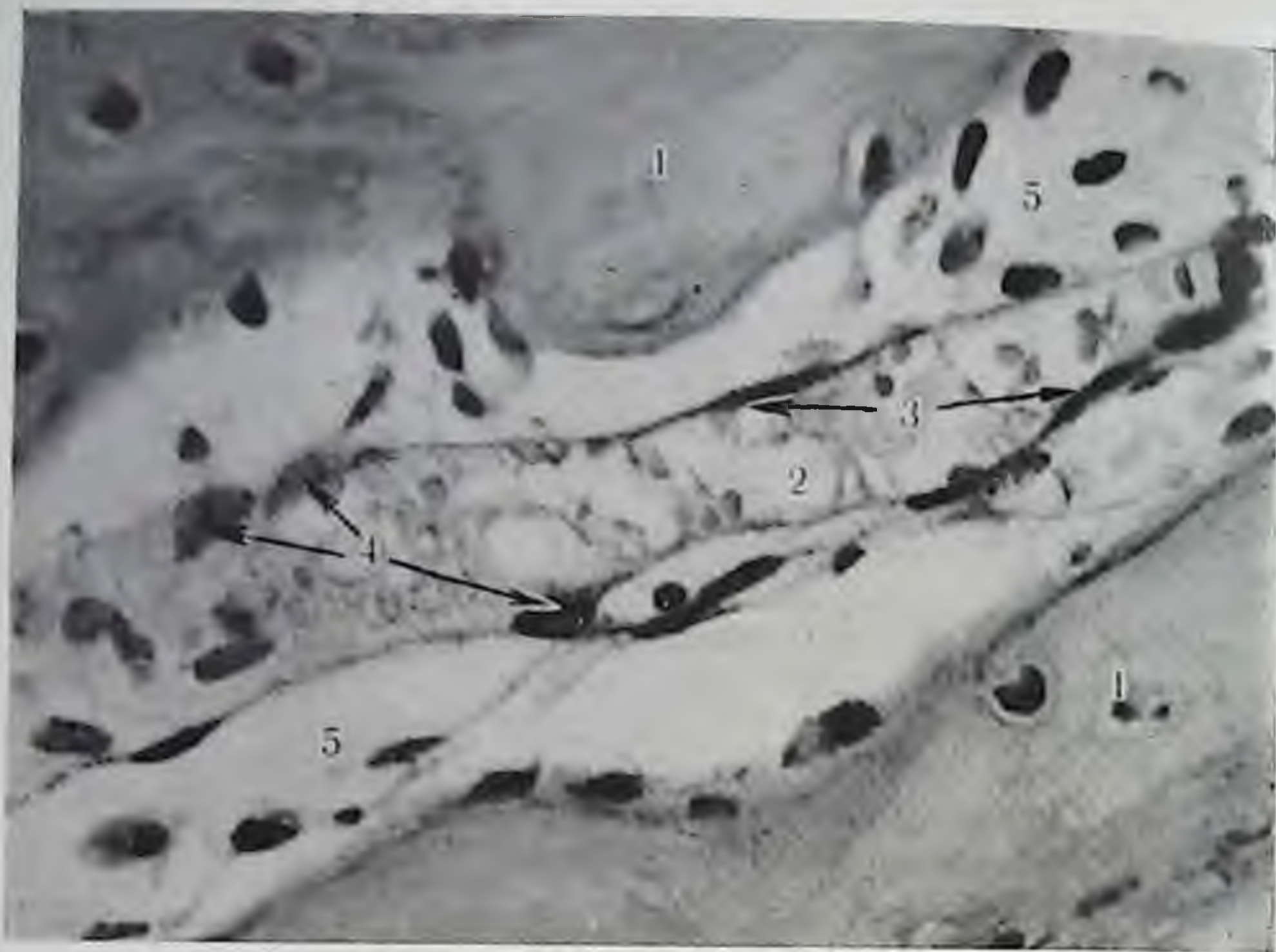


Рис. 17. Синусоид в межбалочном пространстве энхондральной кости. Плечевая кость теленка (плод 4 месяца). Гематоксилин Майера — тионин — эозин. Об. 20, ок. 15:

1 — костные балки; 2 — просвет синусоида; 3 — эндотелиальные клетки; 4 — периваскулярные клетки; 5 — околосинусоидный ретикулум.

Структурное устройство синусоидов было исследовано значительно раньше. Обстоятельные сведения по этому вопросу содержатся в работах А. Крога (1927). Сравнительно недавно появились публикации Л. Вейса (Weiss, 1965) с описаниями в стенке синусоидов трех структурных слоев: ограничивающих клеток (которые принято называть эндотелием), базальной мембраны и слоя адвентициальных клеток. При таком основном структурном типе допускается двухслойное строение, когда в состав стенки синусоида входят: слой ограничивающих клеток и базальная мембрана либо слой ограничивающих клеток и слой адвентициальных клеток. Ограничивающие клетки синусоидов, по мнению Вейса, не являются типичным эндотелием, хотя и подобны ему из-за характерных выпячиваний цитоплазмы и внутриклеточных вакуолей, связанных с транспортом протеинов. И ограничивающие, и адвентициальные клетки могут выполнять фагоцитарную функцию, и те и другие, сообщает Вейс, образуются из ретикулярных клеток. Такую точку зрения можно считать широко распространенной (Zamboni, Pease, 1961; Елисейев, 1961; Takeo, Yoshitaka, 1964; Сушко, Чернышенко, 1966; Campbell, 1967; Новиков, 1967). Все же в работах других авторов ограничивающие клетки безого-



Рис. 18. Тотальный препарат кровеносных капилляров костного мозга теленка (плод 8 месяцев). Видны эндотелиальные и периваскулярные клетки. Реакция Фельгена. Об. 20, ок. 15.

ворочно называются эндотелием, при этом, однако, не исключается, что здесь они менее дифференцированы, чем клетки эндотелия капилляров (Yonosuke, 1965, и др.).

В нашей лаборатории проводились исследования (Носова, 1973—1975) капиллярного русла костного мозга плода коровы в позднем периоде развития. Наблюдения показали, что система микроциркуляции на этом этапе представлена преимущественно синусоидами различного калибра. По форме они могут быть веретенообразными, гексагональными, многолопастными. Полиморфизм синусоидов определяется, с одной стороны, механизмом их образования при лакунарной резорбции хряща и, с другой стороны, постоянными перестройками капиллярно-синусоидальной системы в связи с миелогенезом и кроветворной функцией костного мозга. Полости синусоидов ограничены клетками эндотелия с возможными включениями в их слой, а также во внутрисинусоидные перегородки ретикулярных клеток (рис. 3). На гистологических срезах костного мозга обычно видны профили эндотелиальных клеток; они выделяются веретенообразными контурами, удлиненным плотным ядром и слабо оксифильной цитоплазмой (рис. 11, 12). В действительности, целые клетки имеют уплощенную форму. Их широко распластанная цитоплазма снабжена несколькими

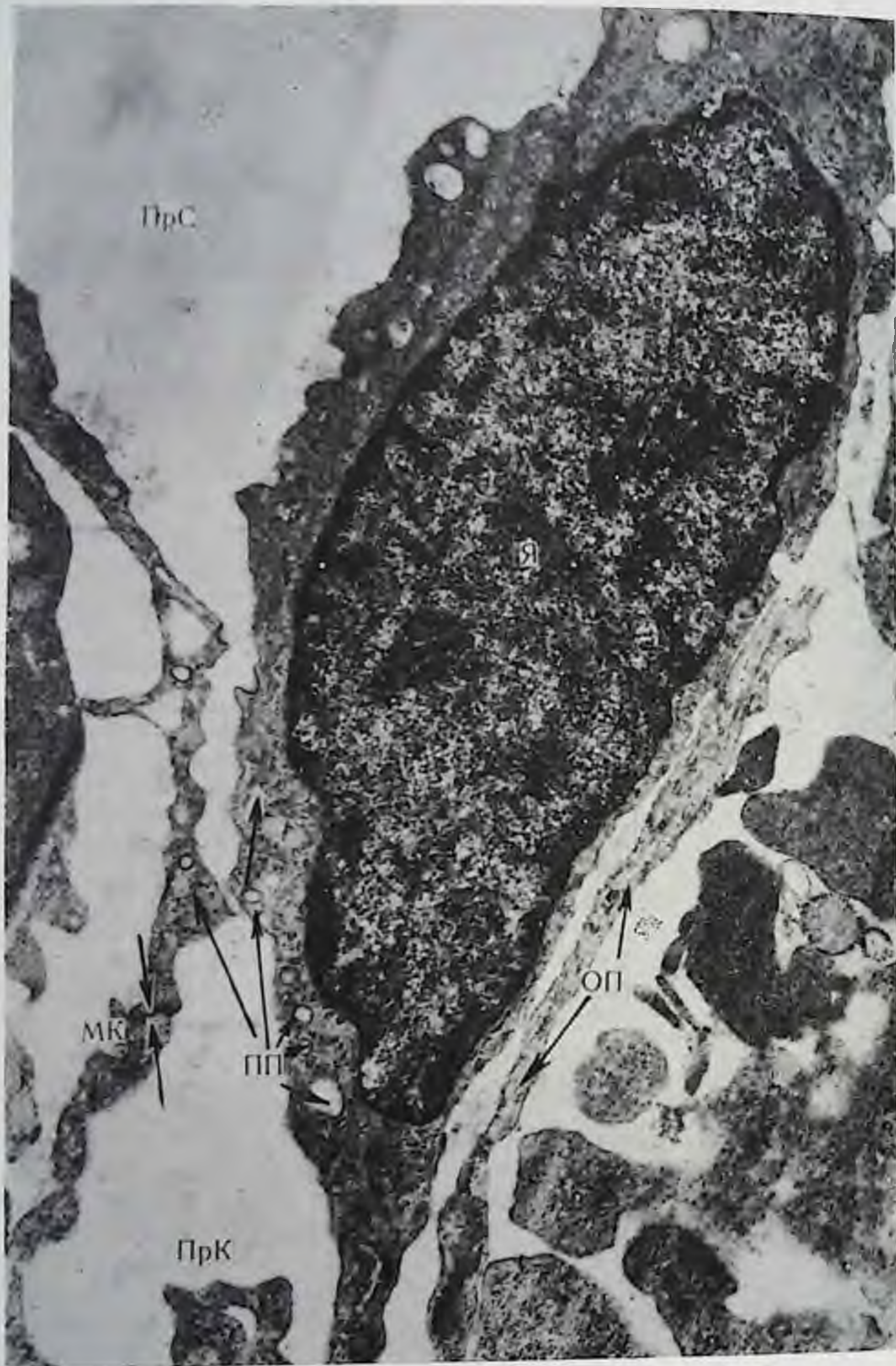


Рис. 19. Участок перехода кровеносного капилляра в синусоид в костном мозгу 10-дневной белой крысы. В центре — эндотелиальная клетка, перекрывающая своим телом устье капилляра. Левая стенка капилляра образована отростками двух эндотелиальных клеток, контактирующих по типу черепицеобразного наложения. Электронная микрофотография. $\times 10200$: *ПрК* — просвет капилляра; *ПрС* — просвет синусоида; *МК* — межклеточный контакт; *Я* — ядро эндотелиальной клетки; *ПН* — пиноцитозные пузырьки; *ОП* — отросток периваскулярной клетки.

тупыми отростками, контактирующими с соседними эндотелиальными клетками. Тело клетки настолько уплощено, что толщиной ядра над ее поверхностью образуется небольшое возвышение (выпячивание). При рассматривании под световым микроскопом поперечных срезов таких клеток создается впечатление, будто масса цитоплазмы в них чрезвычайно ограничена. Из-за распространения цитоплазмы по плоскости расстояние между ядрами соответствующих эндотелиальных клеток может достигать 50 мкм.

Периваскулярные клетки в синусоидах свободны от базальной мембраны и чаще располагаются напротив мест стыкования клеток эндотелия. На гистологическом препарате периваскулярную клетку можно сравнительно легко идентифицировать по крупному нежно структурированному ядру, окаймленному едва различимым ободком слабо базофильной цитоплазмы (рис. 12, 17). Как известно, периваскулярные клетки обычно снабжены длинными тонкими отростками; с помощью которых они прочно удерживаются на стенке синусоида либо капилляра. Сила связи с сосудом настолько значительна, что при изготовлении тотальных препаратов капилляров методом отмывания периваскулярные клетки надежно сохраняют свою топографию, в то время когда другие прилежащие к капилляру клетки легко удаляются напором волосовидной струи микроаспиратора (рис. 18).

По наблюдениям Л. И. Носовой (1975), в костном мозгу молодых крыс в местах перехода артериальных капилляров в синусоиды эндотелиальные клетки образуют выпячивания в просвет сосуда (рис. 19), которые под электронным микроскопом выглядят как своеобразные клапаны. На выпячиваниях плазмолемма эндотелиальной клетки снабжена щеточкой тонких отростков в виде псевдоподий. Все эти особенности устройства дают основания предполагать, что в определении режима гемодинамики и поступления клеток костного мозга в кровь участвуют и эндотелиальные, и периваскулярные клетки. Весьма часто к синусоидам прилегают мегакариоциты различной степени зрелости (рис. 20). Отмечая подобные картины, Л. Вейс (Weiss, 1965) в свое время связывал близкое соседство мегакариоцитов с их способностью выделять тромбоциты непосредственно в просвет синусоидов. Дополнительную ясность в механизм взаимоотношений мегакариоцитов с костномозговыми синусами вносят исследования М. Масаки (Masaki, 1976). В сканирующем и просвечивающем электронном микроскопе Масаки наблюдал отростки мегакариоцитов,

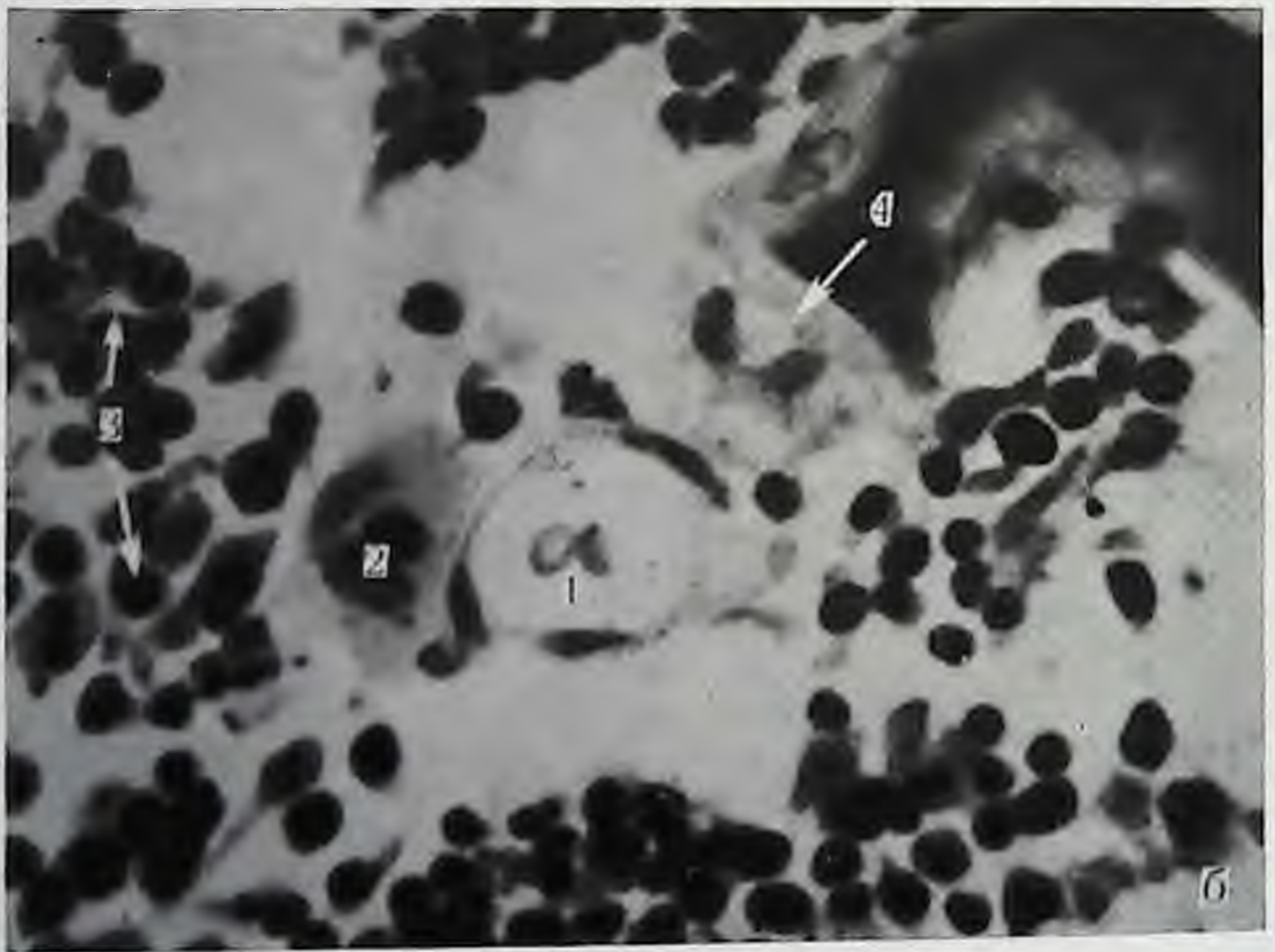
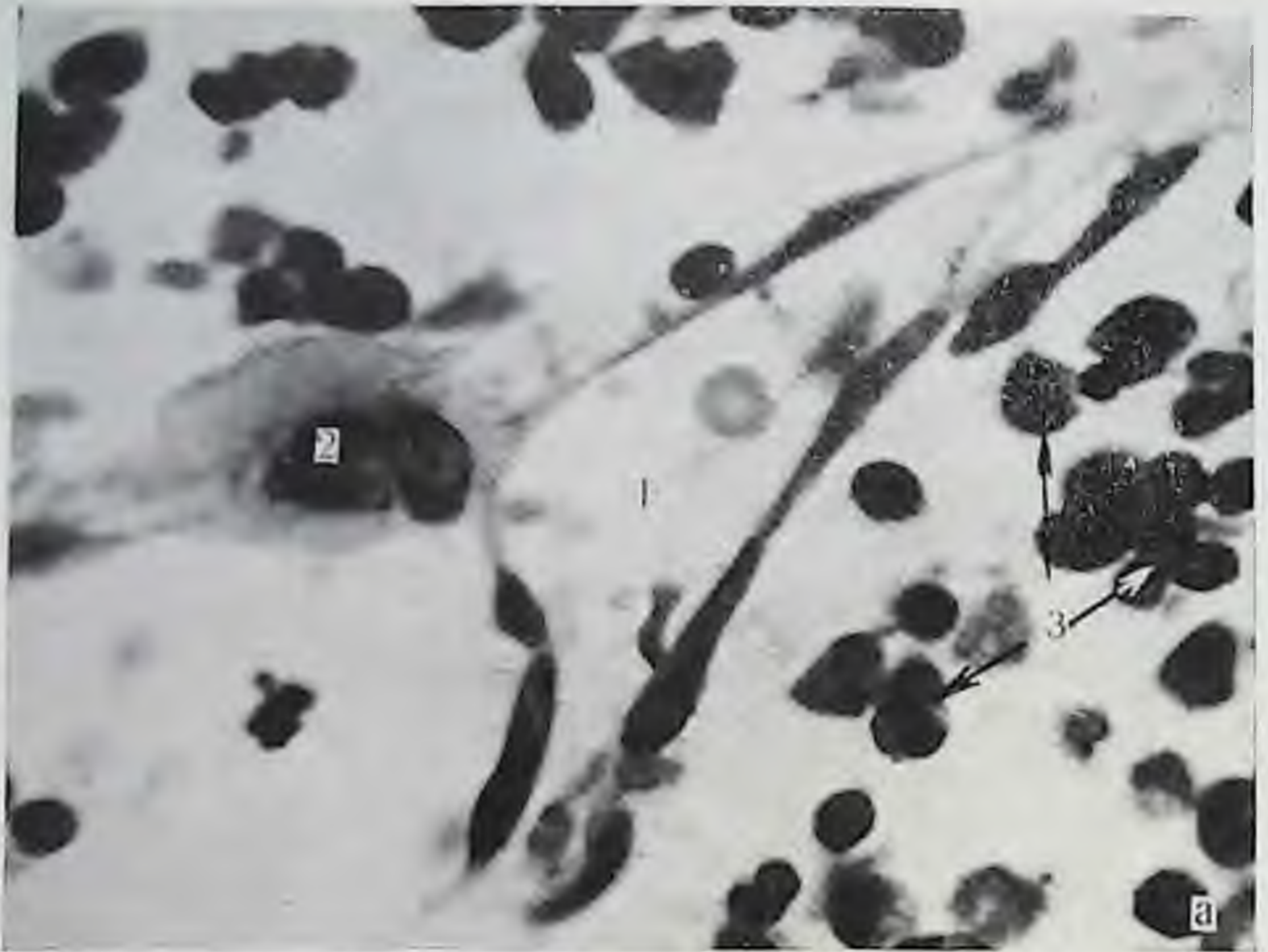


Рис. 20. Структурная связь мегакариоцитов с синусоидами в костном мозгу бедренной кости молодого кролика. Гематоксилин — тионин — эозин:
 а — мегакариоцит, фиксированный к ретикулуму и стенке синусоида. Об. 40, ок. 15;
 б — мегакариоцит, свободно прилежащий к стенке синусоида. Об. 20, ок. 15; 1 — просвет синусоида; 2 — мегакариоцит; 3 — клетки костного мозга; 4 — строящаяся костная балка.

внедряющихся в цитоплазматические поры клеток эндотелия; на отростках были видны повторяющиеся поперечные перехваты, возникающие, как полагает автор, в точках отделения от цитоплазмы тромбоцитов. С синусоидами могут соседствовать также остеокласты (рис. 21). На электронных микрофотографиях встречаются картины, когда одна из стенок синусоида непосредственно прилежит к поверхности костной балки. В этих местах слой эндотелиальных клеток и поверхность балки разделяет тонкая, рыхлая волокнистая прокладка.

Еще до появления работы М. Масаки (1976) нам было известно, что в эндотелиальной выстилке синусоидов имеются щели, которые являются сквозными отверстиями в цитоплазме эндотелиальных клеток, а не межклеточными проходами. Трансэндотелиальные проходы, вероятно, не постоянны; они исчезают и появляются вновь в соответствии с функциональным состоянием микроциркулярной системы (Yonosuke, 1965; Campbell, 1967).

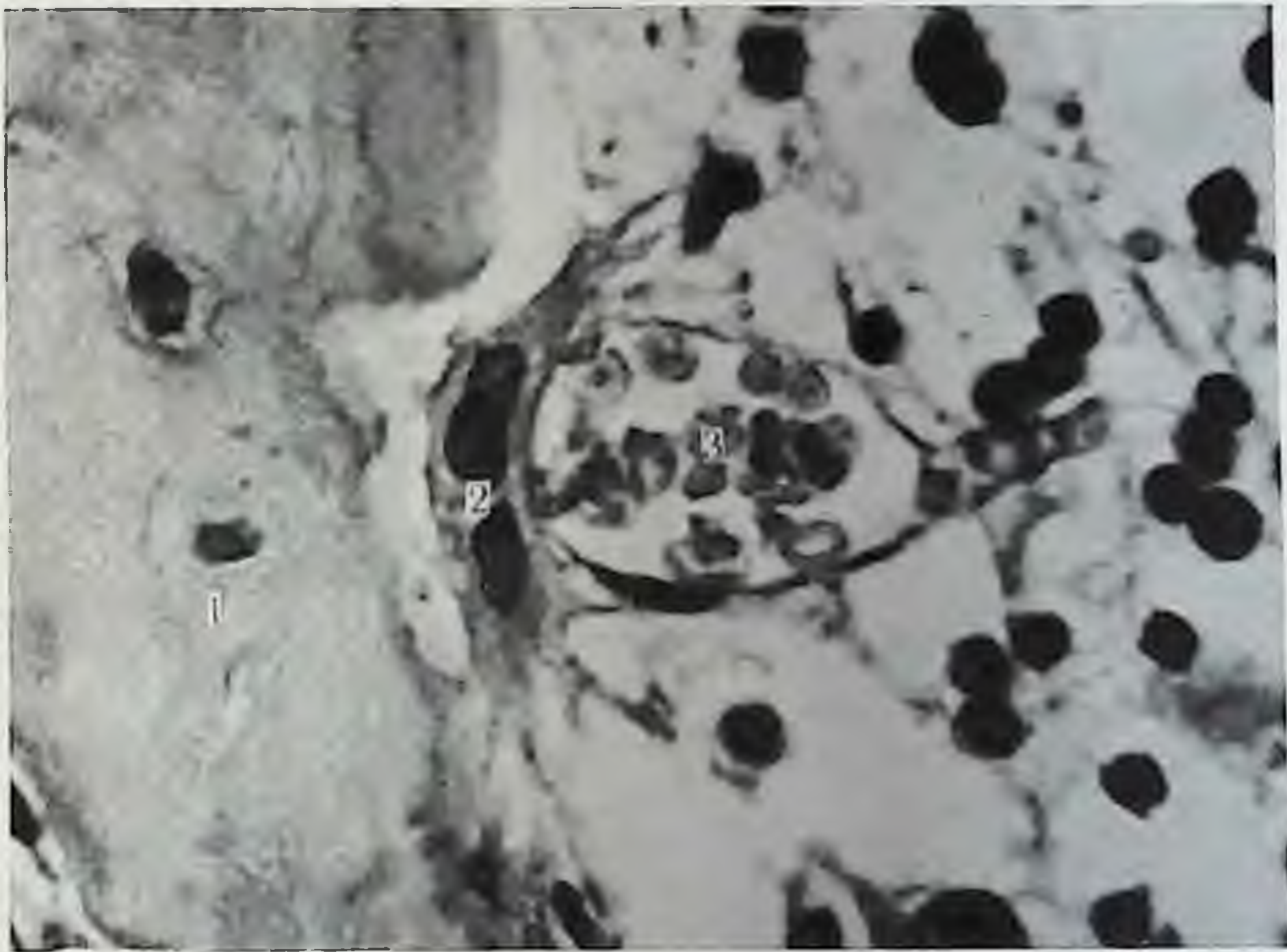


Рис. 21. Связь остеокласта с синусоидом костного мозга бедренной кости молодого кролика. Гематоксилин — тионин — эозин. Об. 40, ок. 15:

1 — костная балка; 2 — остеокласт, резорбирующий край костной балки и связанный со стенкой синусоида; 3 — синусоид с содержащимися в нем клетками крови.

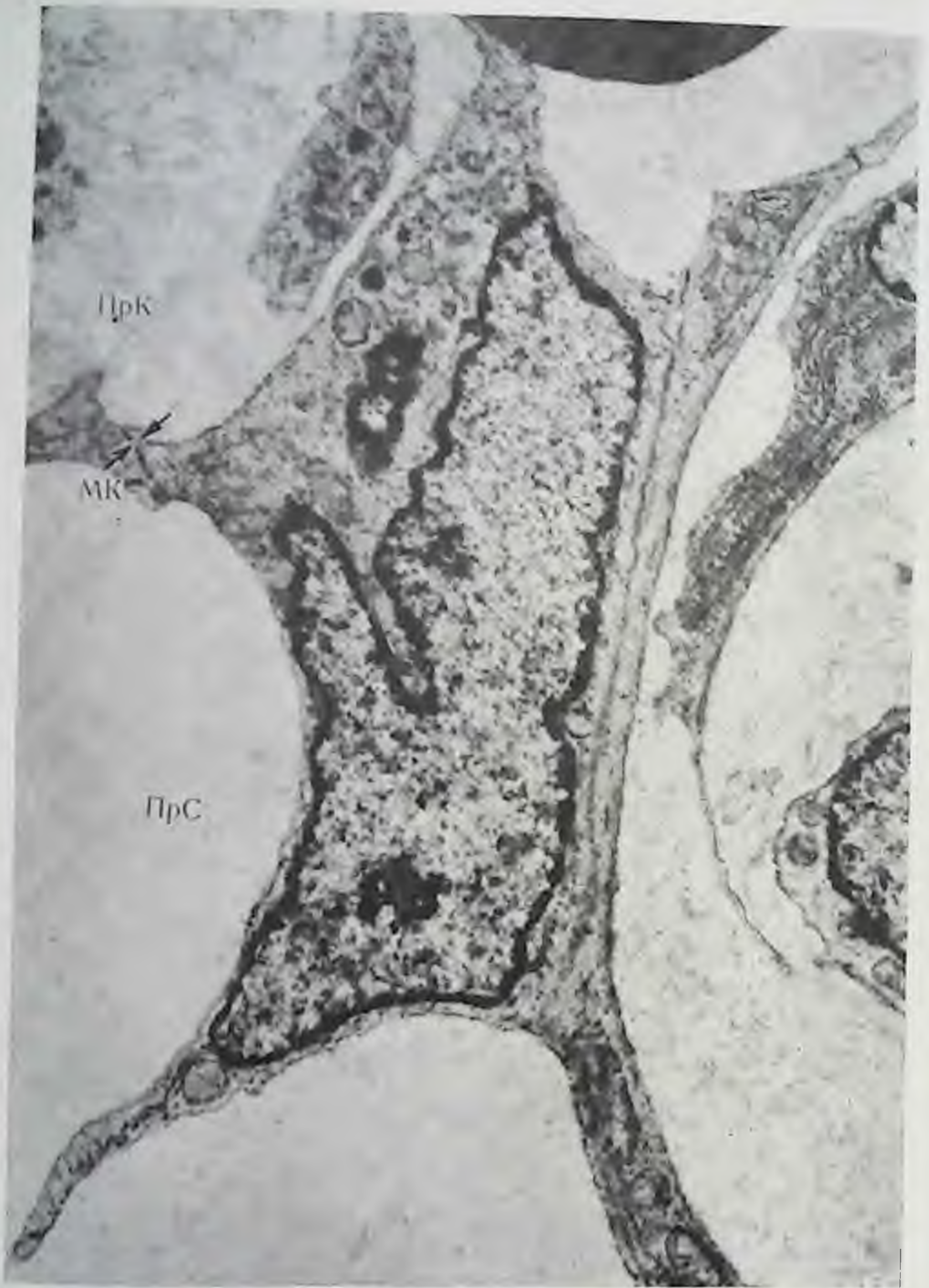


Рис. 22. Литоральная ретикулярная клетка кровеносного синусоида в хрящевом канале дистального эпифиза бедра недельного кролика. Электронная микрофотография. $\times 6800$:

ПрС — просвет синусоида; *ПрК* — просвет капилляра; *МК* — контакт ретикулярной клетки с отростком эндотелиальной, замыкающий просвет синусоида по окружности.

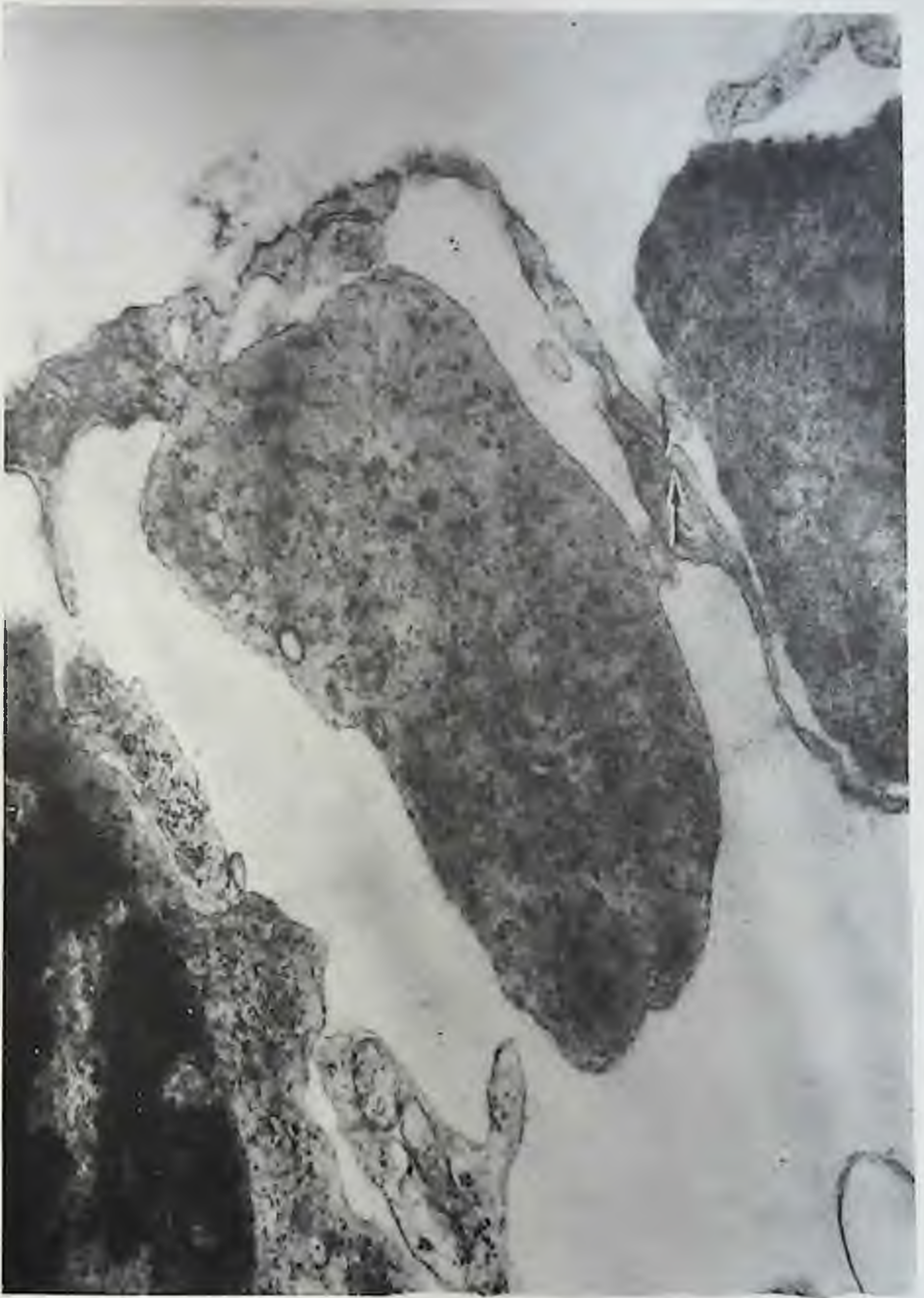


Рис. 23. Фрагмент синусоида костного мозга 7-дневного кролика. Видны нижняя левая и верхняя правая части стенки синусоида, образованные маргинальными участками клеток эндотелия; в правой стенке — межклеточный контакт (стрелки). В раскрытую щель левой стенки проникает выпячивание цитоплазмы миелоидной клетки, мигрирующей в полость синусоида. В просвете сосуда — ретикулоцит. Электронная микрофотография. $\times 10200$.

Среди клеток, образующих стенки синусоидов костного мозга, даже под световым микроскопом отмечается некоторый полиморфизм. Однако на таком уровне точно определить видовую принадлежность каждой из клеток не представляется возможным. Обычно для идентификации пользуются топографическим критерием, по которому все клетки, ограничивающие просвет синусоида, безоговорочно относятся к эндотелию. Существенные уточнения в такой принцип классификации могут внести электронномикроскопические исследования, позволяющие оценивать состояние клетки по ее ультраструктуре и решать вопрос о принадлежности к определенной дифференцировке на основании сопоставлений внутренней организации. На электронных микрофотографиях удается зафиксировать моменты, когда в состав синусоидной стенки включены типичные ретикулярные клетки (рис. 3, 22). Такие синусоиды нелегко дифференцировать от пространств, образуемых клетками ретикулярного синцития костного мозга. Судя по всему, весь клеточный состав миелоидной стромы, в том числе капилляров и синусоидов, представляет собой различные морфофункциональные адаптации единой ретикуло-эндотелиальной системы. Объединение ретикулярных клеток и эндотелия синусоидов в костном мозгу в единую ретикуло-эндотелиальную систему поддерживается в настоящее время многими авторами. Оно основано, в частности, на способности и ретикулярных, и эндотелиальных клеток к фагоцитозу (Брауде, 1966; Hausmann e. a., 1976).

К. Гаусман и другие (Hausmann e. a., 1976) проводили специальные наблюдения над большими с дефицитом железа. Через 1 ч после внутривенного введения коллоидного железа в ретикулярных и эндотелиальных клетках костного мозга, селезенки, печени и концевой отдела двенадцатиперстной кишки гистохимически и под электронным микроскопом обнаружены многочисленные фагосомы с гранулами введенного препарата. Через 7—10 дней коллоидное железо в макрофагах превращается в ферритин. Уместно еще раз вспомнить, что клетки, выстилающие синусы в костном мозгу, морфологически весьма близки к литоральным клеткам лагун лимфатических органов. Для них характерно синцитиально-фибрилярное строение (Кассирский, Алексеев, 1960).

Г. Линдбланд, И. Беркман (Lindbland a. Björkman, 1964), В. Де Бруян с соавторами (De Bruyn e. a., 1966, 1971), Л. Вейс (Weiss, 1970) считают, что прохождение лейкоцитов через стенку синусоидов сопровождается отделением части адвентициальных клеток от их стенок, увеличением пор в стенках синусоидов, а также разрушением лизосом в клетках стенки сосуда в местах прохождения лейкоцитов внутрь синусоидов. На фиксированных препаратах места соединений клеток в стенке синусоидов обычно лишены свободных промежутков. Морфологически они выглядят в виде прямого примыкания краев эндотелиальных клеток друг к другу либо в виде их черепицеобразных наложений (рис. 19, 22,

23). Образований, подобных десмосомам, здесь нет; напротив, соединения клеток лабильны и в живой системе существующие контакты, по-видимому, могут легко разъединяться, образуя проходы в просвет сосуда для клеток костного мозга в процессе кроветворения. Исходя из микроархитектоники синусоидов, нет оснований ограничивать транзит клеток в их просвет из костного мозга только трансэндотелиальными проходами. Нередко на электронных микрофотографиях в эндотелии синусоидов регистрируется прерывистость клеточного пласта. При этом прерывистость выявляется чаще всего в случаях, когда в трансэндотелиальных щелях обнаруживаются клетки крови, проходящие через стенку сосуда (рис. 23).

М. Тавассоли и Л. Вейс (Tawassoli, Weiss, 1971) производили аутотрансплантацию костного мозга под кожу живота крысам и исследовали трансплантаты на 4—12-й день после пересадки. Было отмечено, что до начала кроветворения синусоиды представляют собой сильно разветвленные каналы без базальной мембраны, около 24% поверхности эндотелиальных клеток покрыто адвентициальными клетками, содержащими умеренное количество зернистого эндоплазматического ретикулума, полирибосом и большое количество лизосом. В функционально активном костном мозгу синусоиды обычно заполнены клетками эритроцитарного ряда и другими созревающими элементами миелоидной ткани, являясь депо форменных элементов крови.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Еще в первых работах о развитии мезенхимы (Hertwig O., Hertwig R., 1881; Hertwig O., 1882; Bütschli, 1883) сообщалось, что кровеносная система в ней возникает из межклеточных щелей и полостей. По мере формирования кровеносных капилляров ограничивающие их просвет мезенхимные клетки приобретают характерный вид эндотелиальных, а примыкающие к ним снаружи — периваскулярных. Такова общая схема. Между тем ангиогенез продолжал оставаться предметом исследований и возникающих на их основе споров не столько по вопросу о развитии клеточных и неклеточных структур сосудов, сколько о тканевой природе их внутренней выстилки — эндотелии.

Согласно гипотезе В. Гиса (His, 1901), поддержанной Д. Рюкертом, С. Мольером (Rückert, Mollier, 1906) и Г. Эвансом (Evans, 1911), возникновение клеток крови и эндотелия сосудов связывали со специальным тканевым зачатком — ангиобластом. Гипотеза об ангиобласте была вытеснена работами А. А. Максимова (1914) и А. А. Заварзина (1953), доказавшими возможность возникновения кровяных островков в любом участке мезенхимы.

Мезенхима не является генетически однородной, поскольку ее клетки выселяются из сомитов, из спланхнотомов и, как установил еще в 1883 г. Н. Ф. Кащенко, из ганглиозной пластинки.



Рис. 24. Фрагмент синусоида костного мозга 7-дневного кролика. В поле зрения: перикарион эндотелиальной клетки; виден контакт с соседней эндотелиальной клеткой (стрелки). Между эндотелиальной клеткой и отростком периваскулярной виден участок базального слоя. Электронная микрофотография. $\times 10200$:

ПрС — просвет синусоида; *МК* — межклеточный контакт; *ОП* — отросток периваскулярной клетки; *БС* — базальный слой; *ЯП* — ядерные поры.

По данным А. А. Заварзина (1953), в мезодермальной закладке мезенхима возникает в области спинного сегмента, спланхнотомов и боковых пластинок. Мезенхима, дающая рыхлую соединительную ткань, выполняющую промежутки между органами и другими тканями, выселяется из различных частей мезодермальной закладки и формируется в виде синцития. Мезенхима, выселяющаяся из спланхнотомов (эптомезенхима), является источником дифференциации клеток крови и кровеносных сосудов, соединительнотканной основы многих органов, гладкомышечной ткани внутренностей и, вероятно, принимает участие в образовании части скелета (Кнорре, 1971).

Тем не менее Н. Г. Хлопкин (1961, 1962) считает преждевременным полный отказ от представлений о наличии специального зачатка для образования клеток крови и эндотелия сосудов. По мнению Н. Г. Хлопкина, в составе эптомезенхимы позвоночных имеются два зачатка. Один является исходным для эндотелия сосудистой системы и генетически связанных с ним клеток гемоглобинового ряда. Другой зачаток представлен формами, которые дают лимфоциты, гранулоциты и все многообразие межклеточных тканей.

Мезенхимное происхождение эндотелия обосновывается фундаментальными исследованиями А. А. Максимова (1914, 1927), С. И. Щелкунова (1935, 1937), А. А. Заварзина (1945, 1947, 1953) и в настоящее время признается большинством морфологов.

Первые исследования ультраструктуры эндотелия капилляров были выполнены Г. Паладе (Palade, 1953) и Р. Альтшулем (Altshul, 1954). В их работах подробно описаны эндоплазматический ретикулум и везикулярная система эндотелиальной клетки.

Ультраструктурно в клетке эндотелия принято выделять три зоны: перикарион, периферическую и маргинальную части цитоплазмы (Wolff, Merker, 1966; Шахламов, 1971, и др.). **П е р и к а р и о н** — наиболее утолщенная зона, в которой располагаются ядро и большая часть органелл: комплекс Гольджи, митохондрии, гранулярный и агрегулярный эндоплазматический ретикулум, полисомы (рис. 19, 24). В периферической части цитоплазмы содержатся отдельные полисомы и одиночные рибосомы, иногда митохондрии и везикулы различного калибра, а также включения (рис. 25). В маргинальной цитоплазме обычно регистрируются отдельные рибосомы, а также везикулы и включения. Маргинальные участки цитоплазмы предельно истончены и в эндотелиальных клетках синусоидов костного мозга отличаются



Рис. 25. Поперечный срез кровеносного капилляра, образованного маргинальной частью цитоплазмы эндотелиальной клетки (в просвете капилляра — лейкоцит). В цитоплазме эндотелиальной клетки содержатся многочисленные осмиефильные тельца Weibel — Palade; у верхне-правого края — момент фагоцитоза с образованием инвагинации плазмолеммы эндотелия. Электронная микрофотография. $\times 10200$:

ЯЛ — ядро лейкоцита; *ЦЛ* — цитоплазма лейкоцита; *ЦЭ* — цитоплазма эндотелия; *ПрК* — просвет капилляра; *ОТ* — осмиефильные тельца; *Ф* — локус фагоцитоза.

большой протяженностью. Именно в этих краевых зонах образуются проходы для кровяных клеток; краевыми зонами эндотелиальные клетки соединяются между собой. Межклеточные стыки в эндотелии капилляров устроены разнообразно (Карагапов, 1971, 1972). Периферические участки смежных клеток могут соединяться путем плотного примыкания, наложения, взаимного впячивания и т. д. Д. Фаусет (Fawsett, 1963), Г. Симон (Simon, 1966), И. Пуарье с соавторами (Poirier e. a., 1967) относят соединения эндотелиальных клеток к соединениям типа десмосом. К. Йсхев (Johev, 1970), изучавший межклеточные контакты в эндотелиальном пласте капилляров кроликов различных возрастов, пришел к выводу, что соединения между эндотелиальными клетками в капиллярах новорожденных кроликов осуществляются с помощью хорошо сформированных десмосом, которые затем исчезают и у взрослых животных отсутствуют.

В исследовании, выполненном в нашей лаборатории Л. И. Носовой (1973а, 1974а, б, 1975), в артериальных и венозных капиллярах костного мозга отмечены три наиболее характерных типа взаимных соединений эндотелиальных клеток (названия заимствованы у Карагапова, 1971): прямой контакт; соединение по типу «замка» или пальцеобразных впячиваний; соединение путем черепицеобразного наложения отростков (рис. 19, 22). В некоторых местах по линии контакта отчетливо видны пятна облитерации, иногда они напоминают типичные десмосомы. В ряде случаев две соседствующие эндотелиальные клетки отличаются по плотности цитоплазмы. Подобные различия обычно обусловлены количественным содержанием рибосом в цитоплазме. По состоянию структур, зафиксированном на электронной микрофотографии, можно видеть, что в более «светлой» эндотелиальной клетке происходят деструктивные изменения, а процессы синтеза, судя по малому содержанию рибосом, свернуты. Заслуживает внимания то обстоятельство, что рядом с распадающейся эндотелиальной клеткой расположен перицит в базальной мембране и как бы фиксированный в «ослабленном» месте стенки (рис. 26). Такие картины расположения клеток в стенке капилляров неединичны. Взаимные соединения эндотелиальных клеток в стенке синусоидов морфологически более просты. Края либо отростки цитоплазмы плотно примыкают друг к другу, иногда заходят один за другой (рис. 23, 24). Образований, подобных десмосомам, здесь не наблюдается. Судя по простому устройству межклеточных контак-



Рис. 26. Капилляр костного мозга 10-дневной крысы. Стенки капилляра на данном участке образованы периферическими частями цитоплазмы эндотелиальных клеток, в одной из которых заметны процессы деструкции, в этом же локусе в базальном слое включен перицит. Электронная микрофотография. $\times 6800$:

ПрК — просвет капилляра; ОЦ — отростки цитоплазмы; BC — базальный слой; П — перицит.

тов, в отдельные моменты функционирования они могут легко разъединяться, образуя временные проходы в полость синусоида для форменных элементов крови из очага кроветворения.

Первые наблюдения, выполненные на капиллярах новорожденных грызунов (Palade, Porter, 1952; Palade, 1953, 1956), послужили основанием для заключения, что в эндотелиальных клетках эндоплазматический ретикулум — хорошо развитый органоид. Однако дальнейшие исследования показали, что богато представленная эндоплазматическая сеть свойственна лишь эндотелию сосудов эмбрионов и новорожденных животных. В дефинитивной системе сосудов в дифференцированных эндотелиальных клетках эндоплазматическая сеть обычно развита слабо (Karrer, 1960; Donahue, Pappas, 1961; Nam, 1962; Тарасов, 1965, 1967; Шахламов, 1967, 1972; Зербино, Попов, 1968, и др.).

В наблюдениях Л. И. Носовой (1973б, 1974а, 1975) у кроликов через неделю после рождения агранулярный и гранулярный ретикулум в эндотелиальных клетках капилляров костного мозга представлен в виде удлиненных цистерн, расположенных на некотором расстоянии друг от друга (рис. 24). Иногда от цистерн гладкого ретикулума отходят каналы, открывающиеся в окружающую среду. Рядом с цистернами гранулярного ретикулума нередко располагаются митохондрии, которые в эндотелиальных клетках отличаются светлым матриксом и небольшим количеством крист (рис. 23).

Митохондрии, как правило, концентрируются вблизи ядра; они относительно немногочисленны, на срезах имеют округлую форму с диаметром в пределах 0,01—0,3 мкм.

Наряду с рибосомами, фиксированными к мембранам ЭПР, содержатся рибосомы, свободно рассеянные в цитоплазме в виде цепочек, тетрад и розеток. Количество рибосом невелико, и это подтверждается также цитохимическими данными об умеренном содержании РНК в цитоплазме эндотелиальных клеток (Степанов, 1967; Сапожникова, 1967).

Комплекс Гольджи включает уплощенные параллельно расположенные мембранные структуры в виде извитых трубочек, больших и мелких везикул; мелкие везикулы располагаются преимущественно вокруг цистерн эндоплазматической сети и между большими везикулами (рис. 27).

Г. Паладе (Palade, 1953) одним из первых отметил в эндотелиальных клетках внутриплазменные фибриллы. Эти образования встречаются в виде отдельных филаментов (рис. 24) и собранными в тонкие пучки. В каждом пучке содержится от 5 до 18 фибрилл. О. Цецио (Cecio, 1967) полагает, что цитоплазматические фибриллы обеспечивают контракцию эндотелия; по мнению других исследователей, филаменты выполняют роль цитоскелета.

Ядро в эндотелиальной клетке имеет эллипсоидные контуры, поэтому на поперечном срезе оно выглядит округлым, а на про-



Рис. 27. Капилляр костного мозга 10-дневной крысы. В цитоплазме перicyта виден профиль с уплотненным цитоплазматическим матриксом. В эндотелиальной клетке видны пинцитозные пузырьки. Электронная микрофотография. $\times 6800$.

дольном — вытянутоовальным. Хроматин ядра представлен электронноплотными зернами, диффузно распределенными по всей нуклеоплазме. В отдельных местах встречаются скопления уплотненного гетерохроматина. У внутренней ядерной мембраны хроматин располагается узкой полоской, которая прерывается в местах ядерных пор диаметром около 400 \AA . Если ядерно-плазменная пропорция как количественный показатель свидетельствует о сферах контроля ядра над объемом цитоплазмы (Клишов, 1966), то отношение числа ядерных пор к поверхности ядерной оболочки может быть одним из выражений ядерно-цитоплазматического обмена. Этот признак, отражающий влияние ядра на биосинтез специфических белков (Абрамян, Рейнгольд, 1965), носит качест-

венный характер и может служить критерием дифференцированности клеток (Щелкунов, 1963, 1966). Судя по количеству ядерных пор (рис. 24), для эндотелиальных клеток характерна высокая интенсивность обмена между кариоплазмой и цитоплазмой. Весьма часто в эндотелиальных клетках наблюдаются изгибы и инвагинации ядра, что, по-видимому, связано не только с увеличением активной поверхности ядра, но и с кинетической его функцией (Мажуга, Бондаренко и др., 1970), и с интенсификацией общего метаболизма клетки. Просвет перинуклеарной цистерны колеблется от 200 до 400 Å.

В отдельных участках одна из мембран ядерной оболочки образует изгибы, увеличивающие перинуклеарную цистерну в этих местах до 800 Å. В. Кларк (Clark, 1960) и Е. А. Шубникова (1967) оценивают подобные признаки как морфологическое выражение одного из способов обмена веществ между ядром и цитоплазмой.

Ядрышек в ядрах эндотелиальных клеток капилляров обычно не больше двух. Они неправильной формы, компактные либо рыхлые. Гранулярный компонент ядрышка, как правило, превалирует над фибриллярным.

Плазмолемма эндотелиальных клеток имеет многочисленные инвагинации и пальцеобразные отростки, при смыкании свободных концов которых образуются замкнутые полости — везикулы (рис. 26, 27). Посредством такого механизма осуществляется транспорт веществ в эндотелиальной клетке. С одной стороны, система везикул широко используется эндотелиальными клетками для транспортировки жидкости с растворенными в ней веществами, а также коллоидов и рассматривается как одно из проявлений пиноцитоза (Lewis, 1931; Лагучев, Машинская, Орлова, 1962; Брауде, 1966, и др.). С другой стороны, везикулярная система отражает динамичность мембран в эндотелиальной клетке. Многообразие регистрируемых везикул в эндотелиальных клетках включает шаровидные и колбовидные микропузырьки с открытыми устьями либо закрытыми диафрагмой. Принято считать (Шахламов, 1971), что везикулы с узким устьем пребывают на стадии, следующей за инвагинацией, т. е. они готовятся полностью погрузиться в цитоплазму и отделиться от плазмолеммы. Везикулы же, закрытые диафрагмой, можно рассматривать как подготовившиеся к выделению содержимого за пределы клетки. Кроме того, встречаются везикулы, «окаймленные» шероховатой зоной в виде ореола (рис. 24). Биологический смысл пиноцитоза Г. Хольтер (Holter, 1962) усматривает в образовании обширных внутренних поверхностей, на которых деятельность сил, связанных с активным и пассивным переносом веществ, могла бы проявиться более эффективно, чем на собственно клеточной поверхности. При этом уменьшается риск потери вещества в результате его утечки.

Мультивезикулярные тельца, описанные в эндотелиальных клетках (Шахламов, 1971), представляют собой часть их везику-

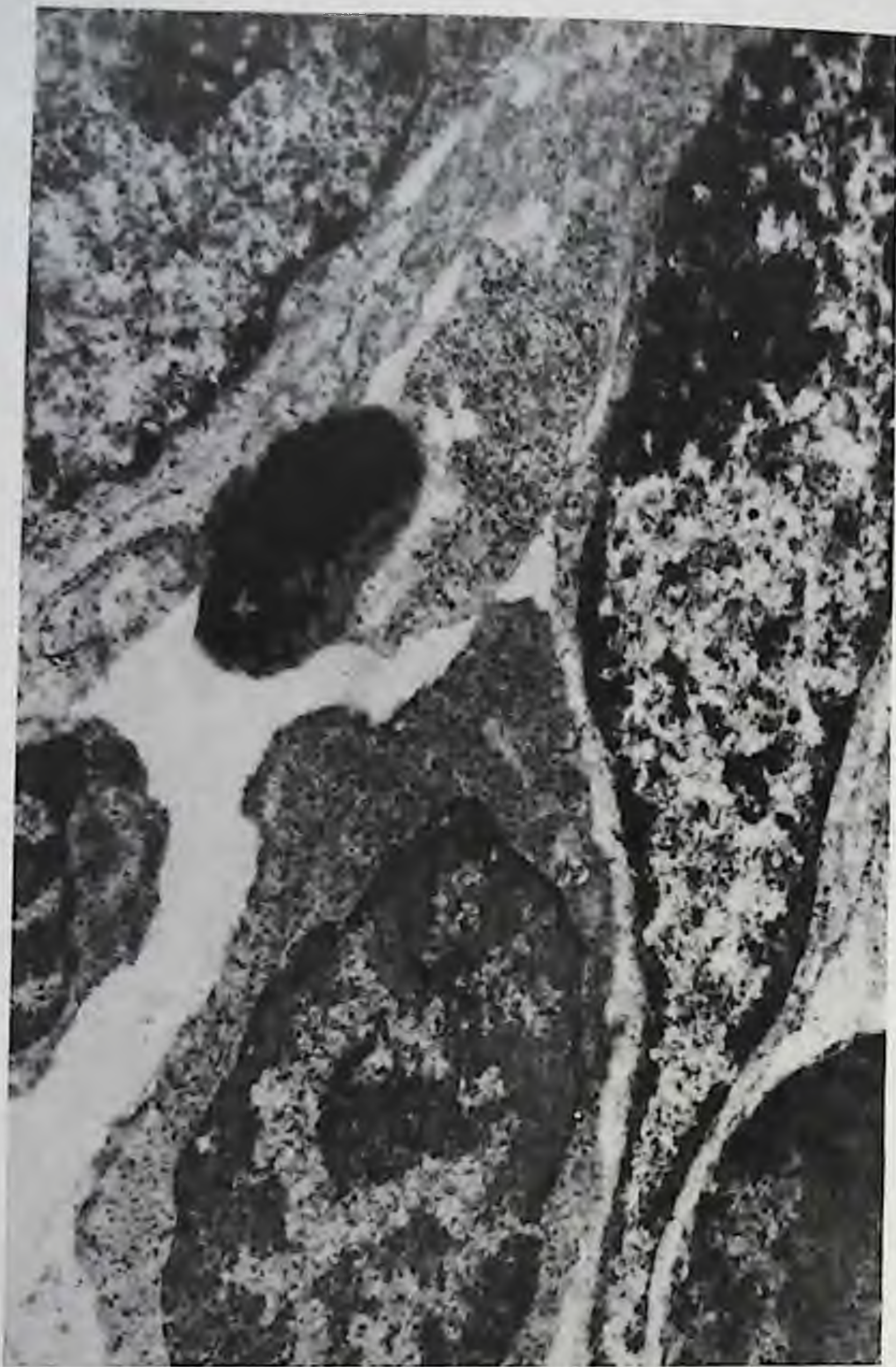


Рис. 28. Фрагмент капилляра костного мозга 7-дневного кролика. В просвете капилляра видны цитоплазматические отростки интрамуральной клетки, захватывающие ядерный детрит. Электронная микрофотография. $\times 6800$.

лярной системы. Это варьирующие по величине эллипсоидные образования, ограниченные липопротеиновой мембраной и включающие мелкие (300—500 Å) пузырьки, или так называемые Гольджи-пузырьки (рис. 27). Ч. Де Дюв (De Duve, Wattiaux, 1958, 1966), А. Войткевич, И. Дедов (1972), Л. Кръстев (1972) относят мультивезикулярные тельца к лизосомам. О других видах лизосом в эндотелиальных клетках данных в литературе нет.

Во многих эндотелиальных клетках обнаруживаются осмиофильные образования без мембран, оцениваемые (Fløgey, 1966) как темные тельца Weibel — Palade (рис. 25). Функция их не ясна. Кроме того, встречаются округлые тельца липоидной природы с вакуолярным содержимым. Подобные образования, которые Л. И. Носова обозначает как липохондрии, описаны Е. А. Шубниковой (1967) в секретирующих клетках, находящихся на стадии редукции осмиофильной субстанции под действием электроплотных вакуолей. Является ли в эндотелиальных клетках продукт липохондрий секретом, остается еще не ясным. К сожалению, недостаточно изучены ранние стадии развития липохондрий. Возможно, существует связь между темными тельцами Weibel — Palade и липохондриями. На основании электронномикроскопических исследований клеток поджелудочной железы К. Куросуми (Kurosumi, 1961) допускает участие митохондрий в образовании липохондрий. Л. И. Носова наблюдала лишь единичные картины, демонстрирующие тесную связь митохондрии с предполагаемой липохондрией.

С явлением фагоцитоза можно связать наличие в эндотелиальных клетках фагосом, инвагинаций и псевдоподий для «захватывания» твердых частиц или ядерного детрита (рис. 28). Внутриклеточное «пищеварение» осуществляется, по-видимому, с участием лизосом. Утверждение о наличии лизосом в изучаемых клетках приобретает достоверность на основании двух критериев: электроно-цитохимического и биохимического (выявление набора ферментов, характерного для лизосом), в случае получения обоими методами согласующихся результатов. В связи с этим структуры, которые по морфологическим признакам (наличие липопротеиновой мембраны, форма, степень плотности, содержимое и др.) напоминают лизосомы, обозначаются нами как лизосомоподобные; пищеварительные вакуоли, цитоллизосомы и остаточные тельца (De Duve, 1958, 1966) мы обозначаем однозначно как остаточные тельца. В общем плане, следовательно, в качестве критериев, определяющих границы понятия «лизосомы», нами принята схема, предложенная В. Тессеновым (Tessenow, 1965), Л. А. Зотиковым и В. Г. Пинчуком (1966).

Нет необходимости останавливаться здесь на сравнении ультраструктуры эндотелиальных клеток артериальных и венозных капилляров, поскольку такие сведения представлены в монографии В. А. Шахламова (1971). Описанные особенности, по-видимому, характерны для кровеносных капилляров всех органов.

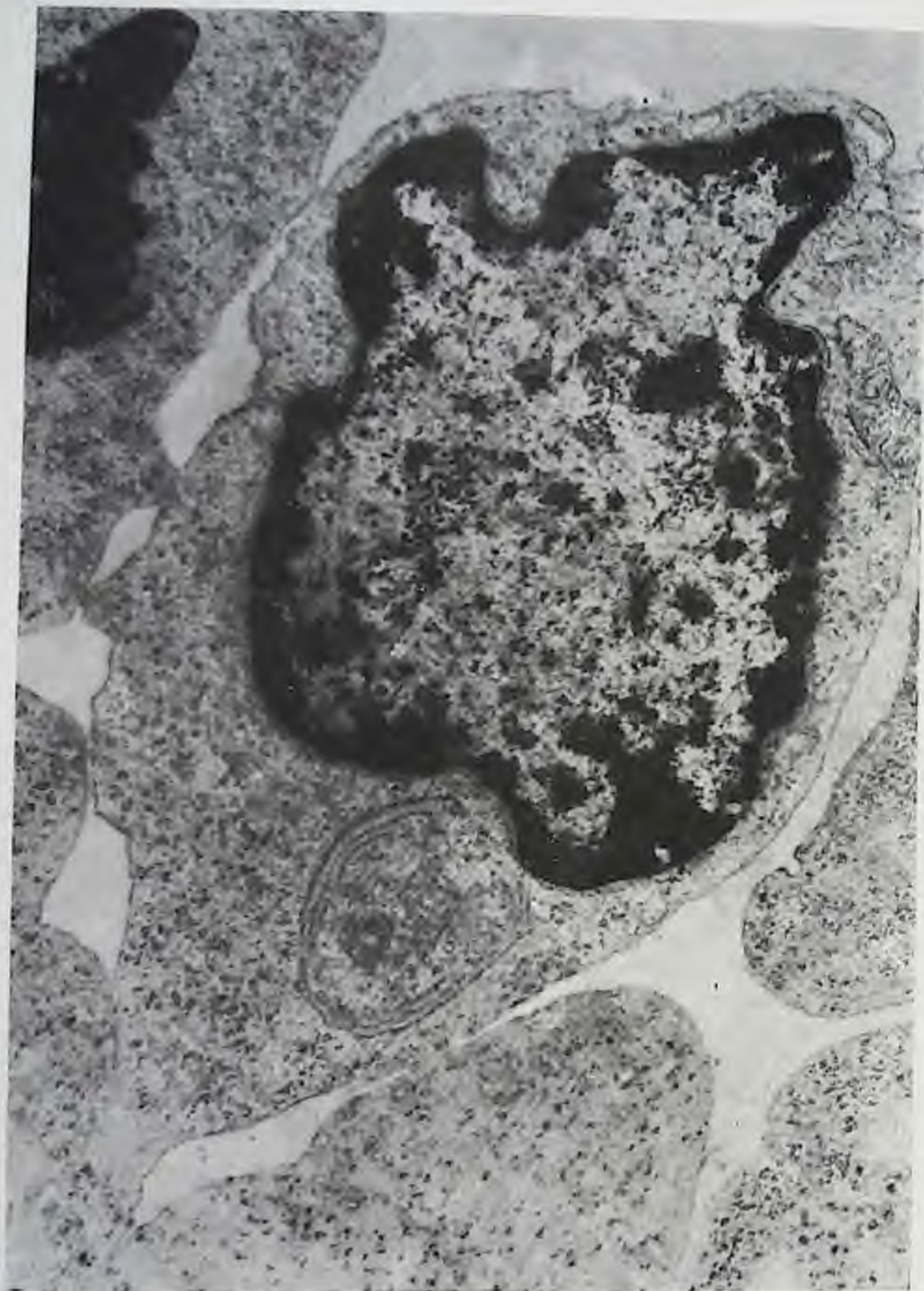


Рис. 29. Ретикулярная (малодифференцированная) клетка костного мозга 7-дневного кролика. Электронная микрофотография. $\times 6800$.



Рис. 30. Ретикулярная клетка — фагоцит костного мозга 7-дневного кролика. Электронная микрофотография. $\times 6800$.

Тем не менее в пределах микроциркуляторной системы костного мозга эндотелиальные клетки синусоидов структурно отличаются от эндотелия капилляров. Одно из главных отличий состоит в картинах комплексования рибосом (характеристика ступеней комплексования рибосом заимствована у Студитского, 1966). В эндотелии истинных капилляров кроме одиночных рибосом и полисом в виде коротких цепочек, тетрад, розеток рибосомы связаны с каналами и цистернами эндоплазматического ретикулула. В эндотелии синусоидов высшей ступенью комплексования рибосом являются полисомные образования на единичных цистернах эргастоплазмы. Кроме того, постоянным компонентом цитоплазмы клеток эндотелия синусоидов являются фибриллы (рис. 24), в эндотелии же капилляров они встречаются редко.

Эндотелиальные клетки синусоидов обнаруживают некоторые черты сходства с недифференцированными (рис. 29) и фагоцитирующими (рис. 30) ретикулярными клетками. Это сходство выражается прежде всего в идентичном распределении хроматина в ядре, в подобии комплексования рибосом, в наличии цитоплазматических включений, которые, по-видимому, можно связать с процессами фагоцитоза.

ПЕРИВАСКУЛЯРНЫЕ КЛЕТКИ

Адвентициальные клетки кровеносных капилляров впервые были описаны А. Е. Голубевым (1868) в капиллярах стекловидного тела глаза лягушки и названы им так из-за топографического сходства с адвентициальной оболочкой стенки артерий и вен. Несколько позднее паружные клетки капилляров описал Ж. Руже (Rouget, 1973), и до настоящего времени они еще нередко называются его именем. Но более часто перикапиллярные клетки описываются как перициты либо периваскулярные клетки. Такое название наиболее соответствует их взаимоотношениям с капиллярными сосудами.

По мере углубления исследований структуры капилляров периваскулярные клетки послужили объектом для специальных наблюдений (Mayer, 1902; Zimmerman, 1923; Максимов, 1926; Krogh, 1927; Нестеров, 1929; Щелкунов, 1937; Заварзин, 1945; Кросовский, 1950; Hirata-Hibi, 1967, и др.).

При описании периваскулярных клеток весьма часто обращается внимание на наличие длинных, сложной формы цитоплазматических отростков, внутри которых можно наблюдать тонкие фибриллы (Brunns, Palade, 1968; Шахламов, 1969, 1971). Исходя из особенностей строения и расположения на капиллярах, Л. Крөг (Krogh, 1927) считал клетки Руже сократительными. Однако в более поздних работах А. И. Нестерова (1929), К. Чамберса (Chambers, Zweifach, 1940), Б. Цвейфаха (Zweifach, 1955) и других при-

водятся доводы против сократительной природы адвентициальных клеток (уже известных тогда под названием клеток Руже, или перицитов).

В последнее время на основании электронномикроскопических наблюдений принято считать, что перициты располагаются в расщеплении базальной мембраны, иными словами, перициты являются клеточным элементом базального слоя капиллярной стенки (Kisch, 1957; Yoffey, 1964; Poirier e. a., 1967; Bruns, Palade, 1968; Войткевич, Дедов, 1969; Шахламов, 1971, 1972; Афанасьев, Виноградов, Хрущов, 1971; Aloisi, Schiaffino, 1971, и др.). По некоторым данным (Poirier e. a., 1967), перициты располагаются в непрерывной базальной мембране капилляров; органоидов в них обычно больше, чем в эндотелиальных клетках, иногда встречаются фагосомы.

В литературе высказываются также предположения об участии перицитов в двигательной иннервации кровеносного сосуда (Шахламов, 1971). Симпатическая иннервация стенки кровеносных капилляров издавна признавалась многими исследователями (Krogh e. a., 1922; Miskolczy, 1926; Rossi, 1928; Glaser, 1928; De Castro, 1930; Жданов, 1952; Григорьева, 1954; Чекулаев, 1958; Иванов, Радостина, 1966; Calvo, 1967a, b). И. И. Новиковым (1965) отмечено, в частности, что при удалении симпатических узлов в брюшной и тазовой областях уже через одну неделю в длинных костях наступают паралитические расширения капилляров и синусоидов с явлениями отека костного мозга. Через месяц развивается атрофия миелиной ткани и ее замена жировой. В костном мозгу молодых кроликов под электронным микроскопом Л. И. Носова (1973б, 1974б) наблюдала срезы отдельных нервных волокон, идущих вблизи стенки капиллярного сосуда. На электронных микрофотографиях иногда регистрируются профили нервных окончаний (терминалей), инвагинирующих в цитоплазму перицитов.

Описания перицитов в работах упомянутых выше авторов касаются лишь кровеносных капилляров. Относительно же адвентициальных клеток синусоидов весь арсенал сведений в специальной литературе ограничивался работами Л. Вейса и М. Тавассоли (Weiss, 1961; Tawassoli, Weiss, 1971). Поскольку адвентициальные клетки синусоидов отличаются особой привязанностью к стенке сосуда, мы называем их периваскулярными. Периваскулярная клетка синусоида имеет крупное полигональное нежно структурированное ядро и слабо базофильную едва различимую на гистологических срезах цитоплазму (рис. 2, 4). Размеры периваскулярных клеток, определяемые в основном по площади ядра, колеблются в пределах от 16 до 50 мкм. На гистологических срезах часто можно видеть зафиксированные состояния, при которых периваскулярная клетка как бы «наплывает» в просвет сосуда. Определение ядерно-плазменного отношения периваскулярных клеток на обычных гистологических препаратах затруднено из-за ограниченной и плохо различимой цитоплазмы. В нашей лаборатории ядерно-

плазменное отношение вычисляли на тотальных препаратах капилляров, окрашенных гематоксилином Майера — тионином — эозином (Мажуга, Вечерская, 1974), на которых периваскулярные клетки сохранялись в интактном состоянии, а контуры их цитоплазмы не маскировались прилежащими клетками миелиной ткани. Ядерно-плазменное отношение в периваскулярных клетках не является строго постоянным и обычно колеблется в пределах от 1 : 0,5 до 1 : 3. Если рассматривать ядерно-плазменное отношение как один из достоверных критериев дифференцировки клеток (Клишов, 1966; Целкунов, 1971), то по поводу периваскулярных клеток синусоидов и капилляров костного мозга определенно можно сказать, что они различаются между собой не только по рассредоточению вдоль капиллярного ложа, но и по функциональному состоянию (степени дифференцировки). Для большинства периваскулярных клеток синусоидов и капилляров костного мозга высокое ядерно-плазменное отношение можно связать с интенсивным метаболизмом ядер. В другой субпопуляции этих клеток наблюдается сдвиг ядерно-плазменного отношения в сторону преобладания цитоплазмы (рис. 5), что, по-видимому, является результатом прогрессирующей их дифференцировки. В таких перицитах под электронным микроскопом регистрируется хорошо развитый эндоплазматический ретикулум с многочисленными каналами и расширениями в виде цистерн.

На тотальных препаратах капиллярных сосудов костного мозга кроликов достоверно удалось установить, что периваскулярные клетки (перициты¹) довольно прочно связаны со стенкой сосуда. При отсутствии тесной связи периваскулярные клетки были бы механически удалены струей воды в процессе подготовки тотальных препаратов, как удалялись во время такой манипуляции другие прилежащие к капиллярам клетки. Фиксация периваскулярных клеток к стенке синусоида либо капилляра обеспечивается посредством тонких цитоплазматических отростков и присущей им избирательной адгезии.

Отростки периваскулярной клетки (их может быть до 6) охватывают сосуд в разных направлениях, что имеет значение для прочности связи с сосудом и в то же время определяет степень распластывания прилежащей клетки. Физическая гипотеза механизма адгезии клеток предполагает, что поверхности, имеющие комплементарные рельефы, притягиваются друг к другу силами Ван-дер-Ваальса — Лондона и отталкиваются друг от друга, если они по конфигурации существенно отличаются (Тринкаус, 1972). Эта гипотеза объясняет адгезию взаимоприлежащих клеток без наличия какого бы то ни было цементирующего вещества. Кроме

¹ Для обозначения периваскулярных клеток, отличающихся структурными взаимоотношениями со стенкой капилляров и синусоидов в костном мозгу, мы употребляем название «перицит», обычно применяемое для клеток, заключенных в базальную мембрану.



Рис. 31. Фрагмент ретикулярной клетки с зафагоцитированным ядром нормобласта. Костный мозг молодого кролика. Электронная микрофотография. $\times 6800$:

ЯР — ядро ретикулярной клетки; *КГ* — комплекс Гольджи; *ЯН* — ядро нормобласта.

упомянутых признаков, периваскулярные клетки отличаются содержанием под плазмолеммой плотного аморфного хлопьевидного материала (рис. 3). К. Йохев (Johov, 1970) проводил наблюдения над новообразованием капилляров после повреждения роговицы и пришел к выводу, что перициты капилляров принимают участие в формировании неклеточного компонента базального слоя сосуда. Такой же точки зрения придерживаются С. Бенкосм с соавторами (Bencosme e. a., 1966), П. Делорме с соавторами (Delorme e. a., 1968) и др.

Все имеющиеся сведения наводят на мысль о том, что в адвентициальном компоненте капилляров и синусоидов мы встречаемся с клетками одной природы и единого типа. В силу функциональной специфики отдельных участков микроциркуляторного ложа они могут приобретать различные состояния и структурные взаимоотношения с сосудистой стенкой и по этим признакам получать различные названия. Исходя из таких соображений, все сателлитные формы клеток в капиллярных сосудах костного мозга, обозначаемые обычно как перициты, адвентициальные, периваскулярные, недифференцированные ретикулярные клетки, мы называем пери-



Рис. 32. Фрагмент ретикулярной клетки с захваченным (фагоцитоз) ядром нормобласта. Костный мозг кролика. Электронная микрофотография. $\times 6800$:
ЯР — ядро ретикулярной клетки; *ЯП* — ядро нормобласта.

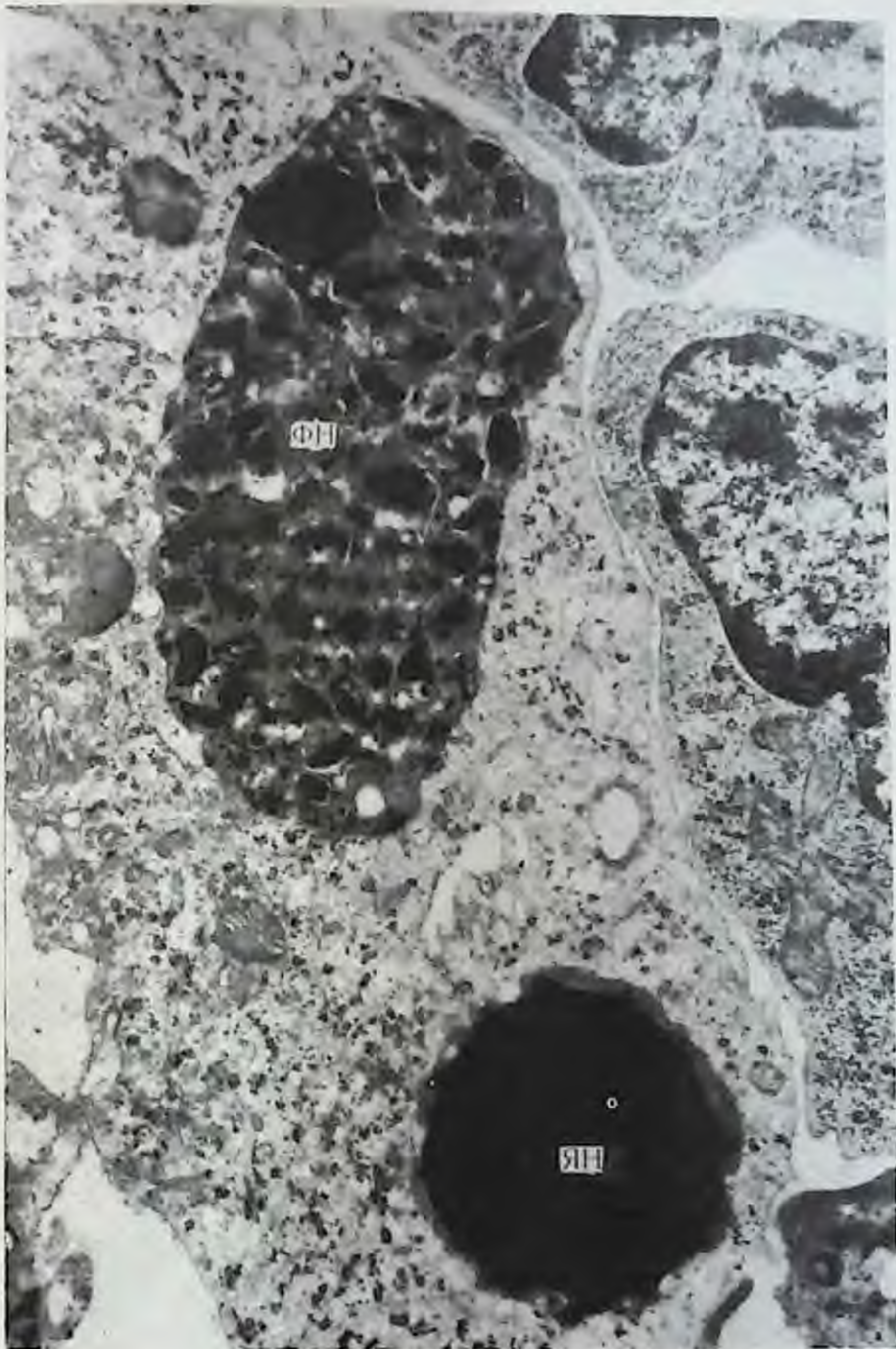


Рис. 33. Фрагмент ретикулярной клетки костного мозга 7-дневного кролика. Внутри видны: никотинизированное ядро прормобласта (ЯИ) и фрагмент нейтрофила (ФИ). Электронная микрофотография. $\times 6800$.

васкулярными клетками, подчеркивая этим их отношения к сосудистому руслу и возможности морфофизиологических адаптаций.

В костном мозгу крыс на отдельных картинах видно, как отростки фагоцитирующей ретикулярной клетки образуют прямой межклеточный контакт с истинным перицитом капилляра; перицит расположен над разрушающейся клеткой эндотелия (рис. 26). По фиксированной картине трудно судить, в каком направлении развивались бы события в будущем, однако несомненно, что такая ретикулярная клетка на уровне световой микроскопии воспринимается как периваскулярная, тем более что и под электронным микроскопом видна ее интимная связь с сосудом. Не исключено, что это одна из периваскулярных клеток, еще не полностью потерявшая связь с сосудом, но отделяющаяся от него и переходящая в ранг ретикулярной. Однако к фагоцитозу способны не только периваскулярные клетки, но и истинные перициты. На одной из электронных микрофотографий удалось запечатлеть фагоцитоз истинным перицитом ядра нормобласта после энуклеации (рис. 28).

БАЗАЛЬНЫЙ СЛОЙ КАПИЛЛЯРНЫХ СОСУДОВ КОСТНОГО МОЗГА

Базальный слой капилляров костного мозга под световым микроскопом и при малых увеличениях электронного микроскопа выглядит аморфно, как умеренно осмиофильная прослойка. Однако при больших увеличениях в нем удается различать фибриллярный компонент и заключенные в базальный слой клетки — перициты (рис. 27). В капиллярах костного мозга базальный слой регистрируется достаточно четко, хотя в мелких капиллярах он часто отсутствует, иногда прерывист. В веретенообразных синусоидах базальные мембраны наблюдаются лишь в отдельных сегментах, в гексагональных синусоидах — отсутствуют совсем. По-видимому, прерывистость базального слоя и полное его отсутствие в некоторых синусоидах определены функциональными особенностями этих синусоидов, в частности необходимостью свободного поступления плазмы в просвет синусоида. Наличие или отсутствие базального слоя, несомненно, отражает также функциональное состояние сосуда, связанное с локальными различиями в гемодинамике и условиями вне сосуда.

В последнее время появились сообщения (Masaki, 1967) о строении синусов костного мозга на основании данных, полученных при помощи сканирующего и просвечивающего электронного микроскопа. Описание костномозговых синусов у молодых крыс вполне согласуется с нашими наблюдениями на молодых кроликах. Сообщается, в частности, что стенка синусов костного мозга у крыс состоит из внутреннего эндотелиального слоя, базальной

мембраны и клеточной адвентиции. Эндотелиальный пласт содержит различного диаметра поры (0,1—3 мкм), базальная мембрана прерывистая в местах, соответствующих крупным порам в цитоплазме эндотелиальных клеток. Соседние эндотелиальные клетки своими краями плотно прилегают друг к другу.

По данным В. Оносуке (Onosuke, 1966), при облучении синусоида могут приобретать вид тупичного капилляра и содержать в базальном слое замурованные перциты. Можно предполагать поэтому, что базальная мембрана в капиллярах и синусоидах появляется при определенных условиях функционирования микроциркулярного русла костного мозга в целом.

Базальную мембрану топографически принято относить к адвентиции, поскольку происхождение ее обоснованно связывают с деятельностью периваскулярных клеток (Bencosme e. a., 1966; Delorme e. o., 1968; Johev, 1970). Тем не менее наличие или отсутствие базальной мембраны на капиллярной трубке (стенке синусоида) не всегда совпадает с соответствующим представительством в таких местах периваскулярных клеток. В капиллярах и синусоидах костного мозга базальная мембрана может встречаться непрерывно на значительном их протяжении, но может быть прерывистой, а в некоторых участках и отсутствовать вовсе. В случаях, когда в адвентиции капилляра одновременно с базальной мембраной обнаруживаются клетки, происхождение мембраны безоговорочно приписывается деятельности периваскулярных клеток. Достаточно вескими и трудно оспоримыми аргументами в пользу таких возможностей периваскулярных клеток являются: во-первых, истинная способность периваскулярных клеток к продуцированию белковых и мукополисахаридных субстанций «на экспорт», доказанная автораддиографией; во-вторых, настолько интимная связь периваскулярных клеток с веществом базальной мембраны, что они нередко оказываются в нем замурованными (становятся истинными перцитами).

Вопрос о происхождении базальной мембраны, пожалуй, мог бы и не возникнуть, если бы не встречались другие случаи, когда она регистрируется в капиллярных образованиях без сопровождения периваскулярных клеток, на что в свое время обратил внимание Л. Вейс (Weiss, 1965). Подобную ситуацию легко пояснить, исходя из способности периваскулярных клеток к активным перемещениям. Такое пояснение, однако, не может быть распространено на ситуации, при которых эндотелий синусоида (капилляра) непосредственно граничит с костной балкой либо с глиновым матриксом хрящевого канала, будучи отграниченным от жесткого основания топкофибрилярной прослойкой (рис. 6). По структуре и положению прослойка вполне идентична базальной мембране, но выполняет в данных условиях несколько иное назначение. В свободном синусоиде базальная мембрана создает дополнительную прочность стенки; в синусоиде, фиксированном к кости или хрящу, она играет роль эластической прокладки. Подобные взаимоотноше-

ния с окружающей тканью описаны Г. Каррером (Karrer, 1960) для капилляров мышц. Стенку их образует слой эндотелиальных клеток, отделяющихся от мышечных волокон базальной мембраной. В описываемых Г. Каррером картинах, как и в случаях прикостных и прихрящевых синусоидов, происхождение базальной мембраны вполне логично связать только с деятельностью клеток эндотелия, поскольку присутствие здесь других клеточных форм исключается самой обстановкой. Вопрос об участии эндотелиальных клеток в образовании базальной мембраны приобретает дополнительный интерес в связи с оценкой их биологических потенций как высокоспециализированных состояний. Именно по таким мотивам эндотелиальную клетку принято считать неспособной к авторепродукции и безучастной к наработке основного вещества. К настоящему времени, однако, появились новые сведения об истинных пролиферативных свойствах эндотелия, имеются также некоторые данные, позволяющие внести корректив в биосинтетическую функцию этих клеток. Даже картины фиксированных состояний эндотелия под электронным микроскопом наводят на размышления, что его клетки отнюдь не лишены способности фибрилlogenеза. Правда, на таких картинах видны цитоплазматические фибриллы, существующие для внутренних нужд, но созданы они, разумеется, возможностями самой клетки. По наблюдениям Г. Аумюллер и других (Aumüller e. a., 1975), шероховатый эндоплазматический ретикулум в эндотелиальных клетках образует большие цистерны и венчики вблизи митохондрий. В их цитоплазме выявляются микротрубочки, микрофиламенты, мультивезикулярные тельца и другие признаки сходства с железистыми клетками. Сходство заметно усиливается после стимуляции адьювантом Фрейнда, вызывающим особенно сильное расширение и наполнение мелкозернистым материалом эндоплазматических цистерн. Стимуляция сопровождается резким возрастанием комплекса Гольджи и скоплением в его зоне многочисленных пузырьков разного размера. По всем показателям клетка вступает в фазу секреции. Достоверные результаты биосинтетической деятельности клеток эндотелия «на экспорт» получены в опытах на монослойных культурах клеток эндотелия роговицы кролика (Perlman, Baum, Kaye, 1974). Методом световой и электронной микроскопии с использованием автордиографии показано, что клетки эндотелия роговицы кролика в монослойной культуре располагаются и ориентируются так же, как и в условиях организма. Электронная микроскопия свидетельствует, что клетки эндотелия синтезируют вещество базальной мембраны, толщина которой увеличивается с возрастом культуры. Вещество базальной мембраны располагается в культуре между базальной областью поверхностной мембраны клеток эндотелия и поверхностью стекла. Автордиографией отмечено включение и гидроксигирование меченного тритием пролина, подтверждающих происходящий в клетках эндотелия синтез коллагена на уровне обычных фибробластов. На последующих сроках наблюдений ра-

диоактивная метка выявлялась в веществе базальной мембраны. Эффект регистрируемого в опыте процесса настолько демонстративен, что авторы статьи рекомендуют использовать эндотелий роговицы кролика в качестве объекта исследования «чисто» эндотелиальной системы, синтезирующей коллаген. В приведенном опыте исследователями спонтанно были воспроизведены условия, аналогичные наблюдаемым в живой системе именно в тех случаях, когда эндотелий синусоида прилежит к костной балке, и нет оснований полагать, что способности эндотелиальных клеток роговицы относятся к категории исключений, а не отражают свойств эндотелия вообще. В данном случае можно лишь говорить об условиях, определивших реализацию биосинтетических потенций эндотелия, которые в других его состояниях остаются нереализованными, что отмечено характерным и для проявления репродуктивных свойств.

Следовательно, имеются косвенные и прямые доказательства непосредственного участия клеток эндотелия в продуцировании вещества базальной мембраны. В капиллярах и синусоидах, свободных от периваскулярных клеток, эту миссию эндотелий принимает, по-видимому, на себя полностью. В капиллярных кровеносных сосудах с периваскулярными клетками базальная мембрана образуется, надо полагать, преимущественно деятельностью периваскулярных клеток, поскольку именно они замуровываются в состав базального слоя. Остаются ли эндотелиальные клетки в таких случаях полностью безучастными или выступают как паритетные партнеры — вопрос, требующий выяснения. Из всего изложенного определенно, однако, вытекает, что эндотелий — полипотентная дифференцировка, реализация возможностей которой определяется локальными условиями гистогенетического процесса.

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СВОЙСТВА КЛЕТОК КАПИЛЛЯРОВ КОСТНОГО МОЗГА

Если в индифферентной мезенхиме пролиферативными способностями паделены в равной мере все клетки, то в ее производных, в том числе и в ретикулярной ткани, функция пролиферации варьирует в различных дифференцировках. Ретикулярные клетки в лимфоидных образованиях, в костном мозгу и в культуре этих органов пролиферируют весьма интенсивно, периваскулярные клетки имеют более низкий показатель пролиферации, тогда как эндотелиальные клетки, до применения новых методов наблюдений, считались вообще не пролиферирующей популяцией. Установить истинные возможности эндотелия к репродукции удалось в исследованиях с применением методов автордиографии и цитофотометрии. Оказалось, что этих свойств не лишены эндотелиальные клетки ни капилляров, ни магистральных кровеносных сосудов, хотя репродуктивный показатель в них различный

и существенно изменяется (угасает) с возрастом. Однако на пролиферацию клеток эндотелия влияют и другие факторы, в частности состояние самого эндотелиального покрова. Зависимость регенеративных свойств эндотелия от состояния его целостности подтверждена экспериментально. В опытах на кроликах, у которых повреждали аорту, П. Шпет и И. Лейникс (Spræt, Lejnicks, 1967) вводили в краевую ушную вену H^3 -тимидин (2 мл в концентрации 0,5 мк/мл) до или вслед за нанесением повреждения. Спустя 48 ч после механического повреждения аорты число меченых клеток значительно возросло по сравнению с аортой интактных животных. Вблизи места травмы регистрировали более 5% меченых клеток. Усиленную пролиферацию отмечали на расстоянии 1 мм от места повреждения, причем меченые клетки обнаруживали главным образом в интимае, в других слоях их было мало.

В опытах с культурами эндотелиальных клеток сосудов человека Ч. Хауденшильд с соавторами (Haudenschild e. a., 1976) установили, что ограниченное количество эндотелиальных клеток синтезирует ДНК и делится до тех пор, пока не сформировался сплошной монослой. После образования эндотелиальной пленки деление эндотелиальных клеток спонтанно прекращается и его не удавалось вызвать добавлением в культуру свежей сыворотки, обычно стимулирующей пролиферацию других клеток. Между тем эндотелиальные клетки в культуре остаются жизнеспособными и, если механически повредить сформированный монослой, то окружающие дефект эндотелиальные клетки не только мигрируют в его зону, но и метятся H^3 -тимидином, т. е. редуцируют ДНК и подготавливаются к делению. Следовательно, наблюдения в организме и в культуре являются еще одним подтверждением значения локальных условий в гистогенетических процессах. Восстановление эндотелиальной выстилки сосуда после повреждения, разрастания эндотелия при отпочковании или арборизации, как и при перестройке внутренней архитектоники синусоидов, происходит прежде всего благодаря локальной репродукции клеток эндотелия, находившихся ранее в состоянии покоя.

Объективное представление о строении капилляров и синусоидов костного мозга, о взаимоотношениях эндотелиальных и периваскулярных клеток в пределах стенки капилляра и репродуктивных свойствах обоих видов клеток можно получить из наблюдений над капиллярами в их интактном состоянии. Тотальный препарат капиллярного сосуда при подобных наблюдениях, несомненно, более полноценный, чем гистологический срез. Ориентируясь именно на такое преимущество, мы применили технику гидравлического микропрепарирования капилляров костного мозга, гарантирующую сохранение их целостности. Оперировав волосяной струей воды (или фиксирующей жидкости) и регулируя ее напряжение, из предварительно извлеченного свежего кусочка костного мозга под водой осторожно удаляли все клетки, не связанные структурно со стенкой капиллярных сосудов. Манипуля-

ция совершается с визуальным контролем под бинокулярным микроскопом. Освобожденные таким образом от прилежащих к ним клеток кровеносные капилляры перенесли на предметные стекла и затем подготавливали для микроскопического анализа как обычные гистологические препараты. Но в отличие от срезов на тотальных препаратах была сохранена целостность самого капилляра и клеток его стенки. Такой метод дает одновременно возможность объективно установить связь периваскулярных клеток со стенкой капилляров.

Подсчетом количества эндотелиальных и периваскулярных клеток на тотальных препаратах установлено, что их соотношение в стенке капилляров выражается как 1:0,6, т. е. на каждые 10 клеток эндотелия приходится 6 периваскулярных. Казалось бы, соответственно более высоким или, по крайней мере, равным должен быть и репродуктивный показатель для клеток эндотелия, поскольку на единицу длины капилляра количество этих клеток всегда превышает количество перипитов.

Между тем в действительности митотический индекс для клеток эндотелия ($\approx 0,2\%$) оказался в 2 раза ниже, чем для перипитов ($\approx 0,46\%$). Добытый результат не оставлял сомнений в отношении репродуктивной способности клеток эндотелия и в то же время наводил на два предположения: либо низкая репродукция эндотелия отражает истинные масштабы физиологической регенерации капилляра, либо естественная гипоплазия эндотелия (результат адаптивной специализации) компенсируется пополнением его клетками из более интенсивно пролиферирующей популяции. Удовлетворительную ясность в возникшие сомнения внесли результаты специальных опытов, поставленных на белых крысах и кроликах с применением радиоактивного маркирования H^3 -тимидином, на описании которых мы остановимся ниже. Здесь необходимо упомянуть еще об одном обстоятельстве, определившемся на тотальных препаратах капилляров. Периваскулярные клетки, воспринимаемые визуально на гистологических срезах как лежащие рядом с капилляром, в действительности с ним структурно связаны; они не удаляются под напором волосовидной струи воды при отмывании капилляра, тогда как от других клеток костного мозга он полностью освобождается.

РАДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК КАПИЛЛЯРОВ КОСТНОГО МОЗГА

С целью выяснения пролиферативных свойств клеток, способов их репродукции, клеточных циклов и взаимоотношений между собой и клетками окружающих тканей были проведены радиографическое исследование с введением H^3 -тимидина (Мажуга, Носова, 1975), а также цитофотометрический анализ (Носова и др., 1974) содержания ДНК в ядрах клеток стенки капилляров и синусоидов костного мозга кроликов и крыс.

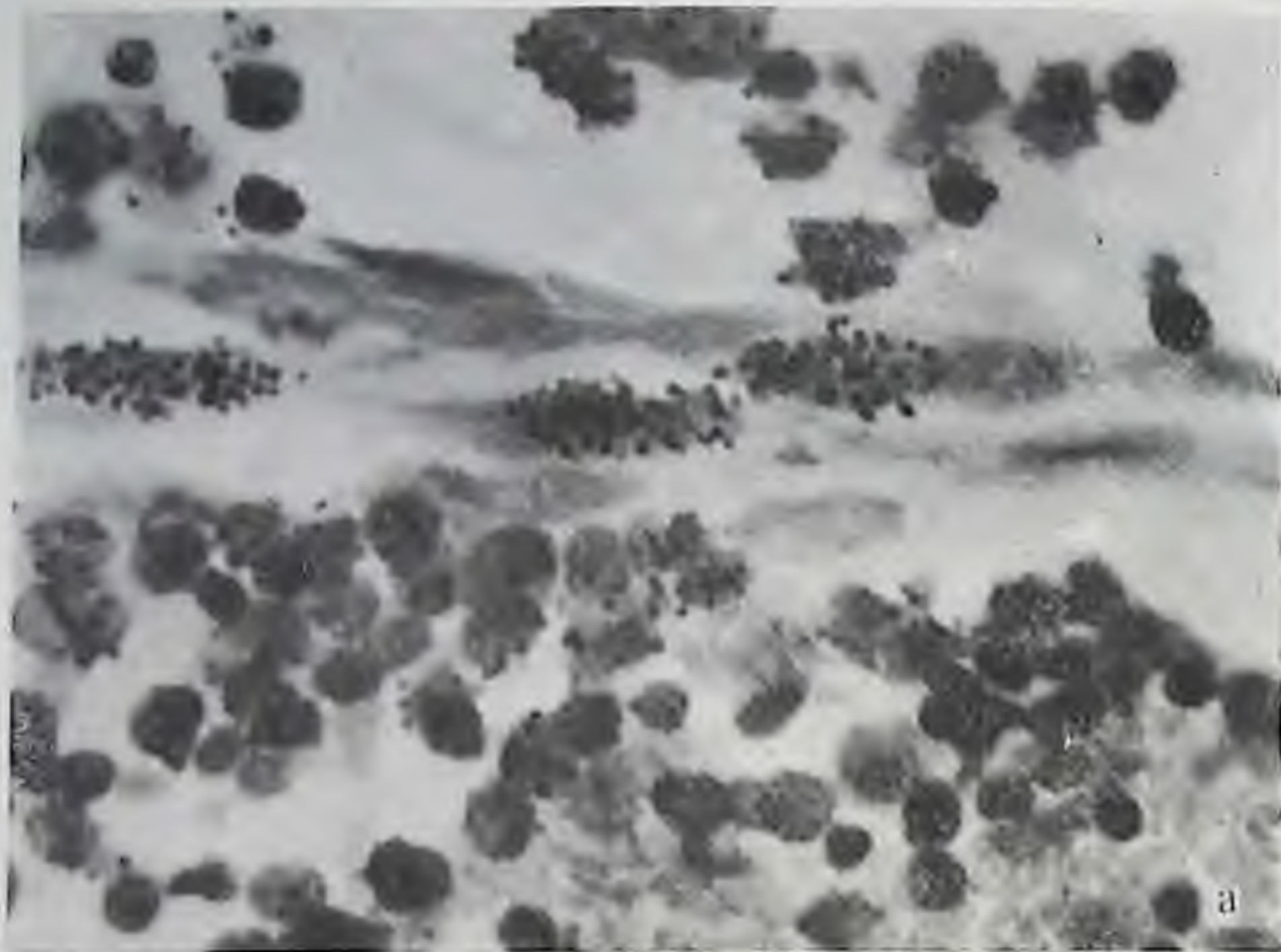




Рис. 34. Распределение метки H^3 -тимидина в клетках капилляров костного мозга бедренной кости кролика. Радиоавтограф. Гематоксилин Майера — тионин — эозин. Об. 40, ок. 15:

a — через 1 ч после введения изотопа видна метка в ядрах периваскулярных клеток; *b* — через 24 ч среди меченых встречаются клетки эндотелия; *в* — через 72 ч индекс мечения для периваскулярных и эндотелиальных клеток почти выравнивается.

В опыте на кроликах, которым внутрибрюшинно инъецировали однократно индикаторную дозу предшественника ДНК — H^3 -тимидина, вычисляли индексы мечения эндотелиальных и периваскулярных клеток, ассимилировавших H^3 -тимидин в течение 1 ч после его введения (т. е. за все время циркуляции H^3 -тимидина в организме), а затем была прослежена судьба меченых клеток в течение 72 ч (рис. 34, 35). При анализе результатов опыта были использованы данные экспозиций (1, 24, 36, 72 ч), отразивших динамику радиоактивной метки и меченых клеток в капиллярных сосудах костного мозга бедренной и плечевой кости (табл. 1). Динамика распределения метки в изучаемых структурах через 2, 3, 5, 14 ч являлась критерием для учета первых меченых митозов с целью определения продолжительности постсинтетического периода G_2 . Оказалось, что в эндотелиальных клетках этот период равен 2 ч, в периваскулярных клетках — 1—2 ч.

Для сравнительной оценки индексов меченых клеток использован критерий χ^2 , который показал хорошее совпадение показа-

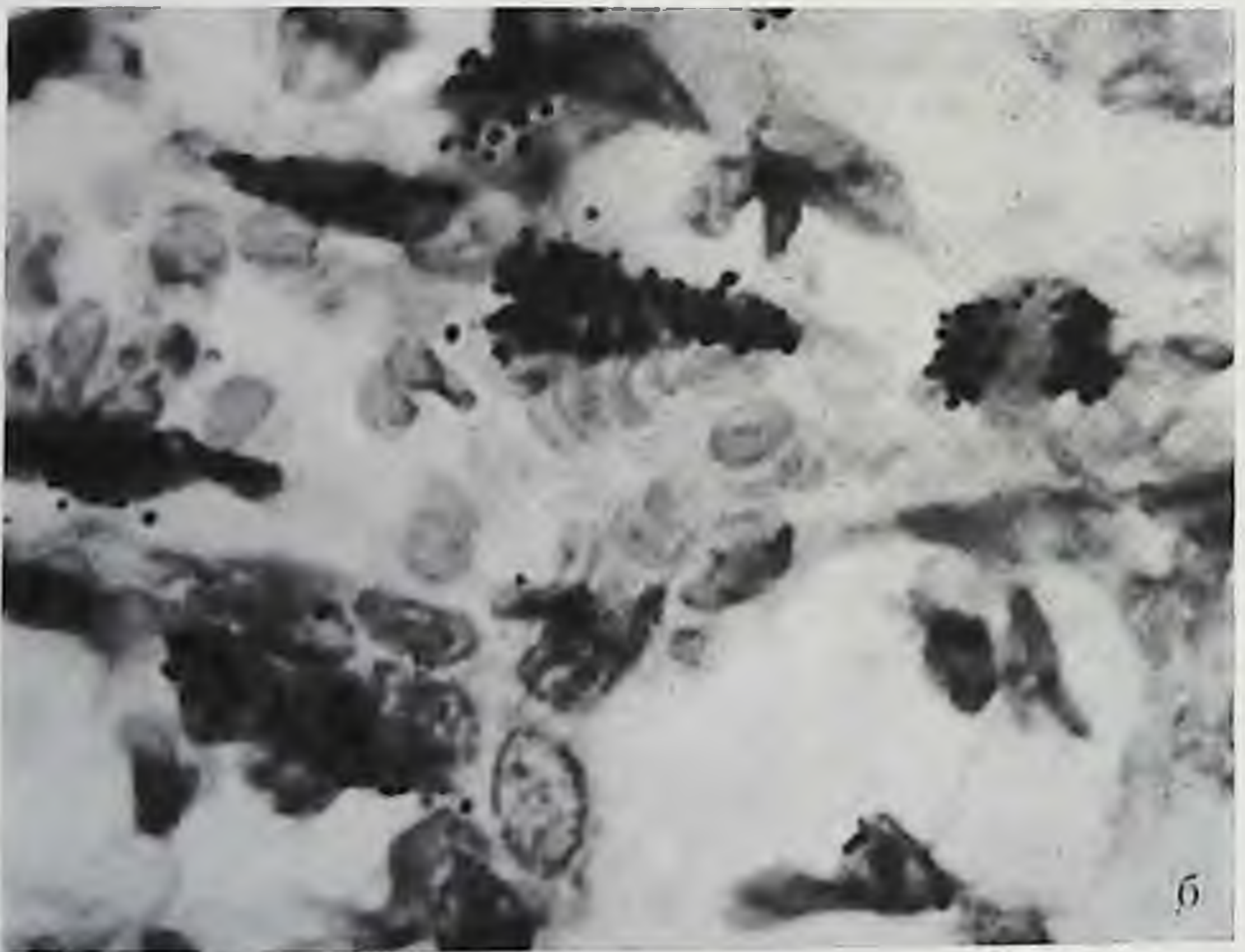
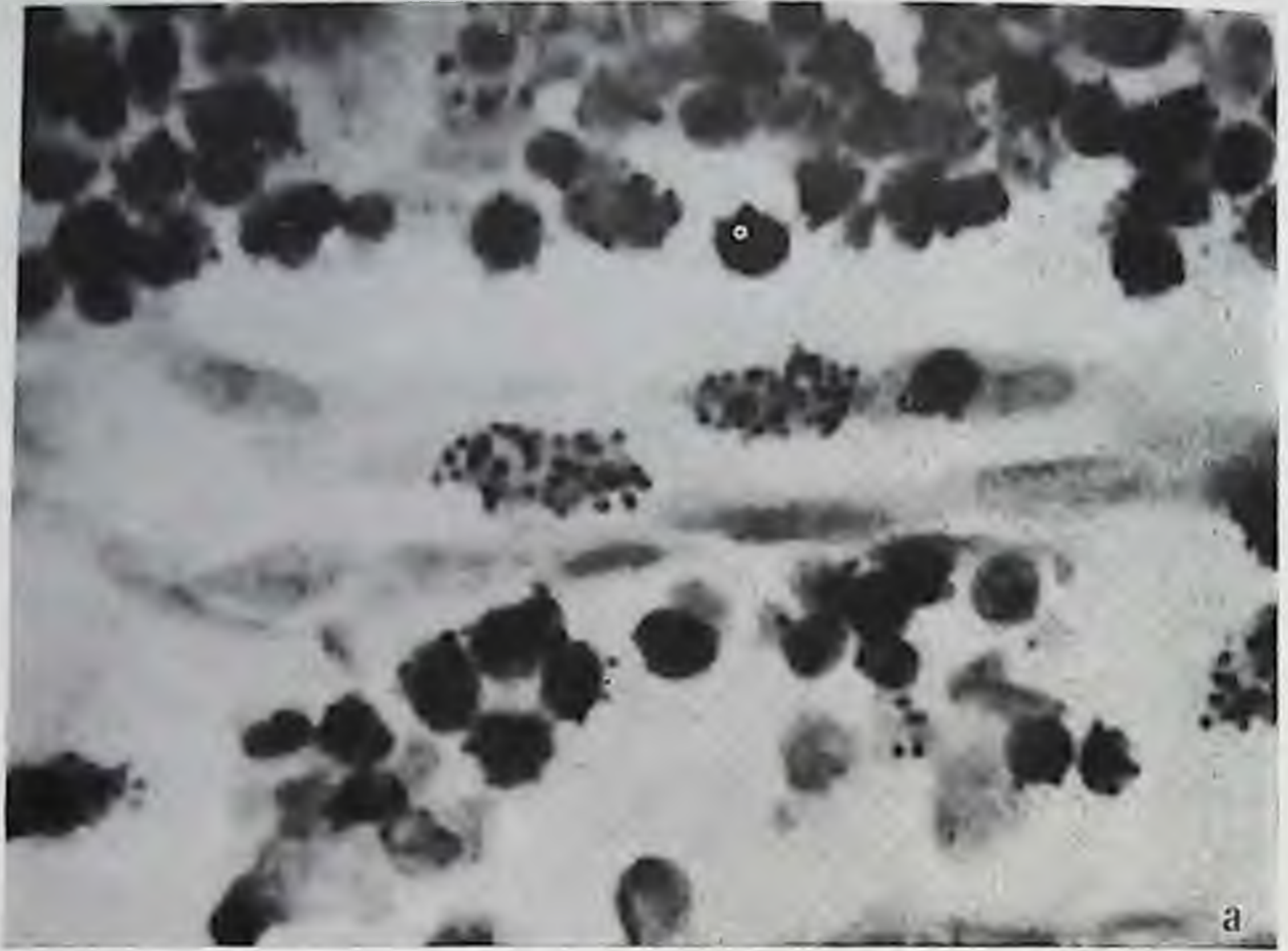




Рис. 35. Распределение радиоактивной метки H^3 -тимидина в клетках стенки синусоидов костного мозга бедренной кости кролика. Радиоавтограф. Гематоксилин Майера — тионин — эозин Об. 20. ок. 15:

а — через 1 ч после введения H^3 -тимидина преобладают интенсивно меченые периваскулярные клетки; *б* — через 24 ч среди периваскулярных клеток зарегистрированы меченые митозы; *в* — через 72 ч неединично встречаются меченые эндотелиальные клетки.

телей опыта с ожидаемыми. Так, по регистрируемым экспозициям для эндотелиальных клеток по индексу метки при $p=0,05$ критическое $\chi^2=11,1; 9,5; 7,8; 9,5$; соответственно фактическое $\chi^2=3,9; 0,7; 3; 3,2$; для периваскулярных клеток критическое $\chi^2=12,6; 9,5; 6,0; 9,5$; фактическое $\chi^2=1,9; 3,3; 0,29; 0,2$ соответственно.

Показатели индексов меченых эндотелиальных клеток через 1 и 24 ч значительно различались ($p=0,01$: при критическом $t=3,25$ фактическое $t=9$). В нашем опыте имело место достоверное увеличение числа меченых клеток. Однако интенсивность метки значительно не изменялась ($t < 3$). Через 36 ч индекс меченых клеток в эндотелии не изменился, т. е. наметившиеся различия недостоверны ($p=0,01$: критическое $t=3,5$; $p=0,1$: критическое $t=1,9$, фактическое $t=1,5$). Интенсивность метки также сохранилась на прежнем уровне ($t < 3$). К 72 ч опыта индекс меченых клеток эндотелия достоверно увеличился ($p=0,01$: при критическом $t=3,5$ фактическое $t=4,2$). Кроме того, отмечено достоверное уменьшение интенсивности метки ($t=3$).

Таблица 1

Динамика индекса мечения и интенсивности радиоактивной метки в эндотелиальных (ЭК) и периваскулярных (ПК) клетках капилляров костного мозга 7-дневных кроликов после импульсного введения H^3 -тимидина

Показатель	Время экспозиции, ч			
	1		24	
	ЭК	ПК	ЭК	ПК
Индекс метки				
%	3.2 ± 0.5	34.2 ± 1.6	6.0 ± 0.5	30.6 ± 1.5
доверительный интервал при $p = 0.95$	3.2 ± 1.3	34.2 ± 3.9	6.0 ± 1.4	30.6 ± 4.1
Интенсивность метки				
%	6.7 ± 0.6	9.0 ± 0.2	5.9 ± 0.4	7.0 ± 0.1
доверительный интервал при $p = 0.95$	6.7 ± 1.2	9.0 ± 0.3	5.9 ± 0.8	7.0 ± 0.25

Показатель	Время экспозиции, ч			
	36		72	
	ЭК	ПК	ЭК	ПК
Индекс метки				
%	5.1 ± 0.25	22.5 ± 1.7	7.0 ± 0.8	8.5 ± 0.7
доверительный интервал при $p = 0.95$	5.1 ± 0.8	22.5 ± 4.7	7.0 ± 2.2	8.5 ± 1.9
Интенсивность метки				
%	7.8 ± 0.8	8.6 ± 0.5	4.8 ± 0.3	4.4 ± 0.2
доверительный интервал при $p = 0.95$	7.8 ± 1.6	8.6 ± 0.9	4.8 ± 0.6	4.4 ± 0.4

В то же время среди периваскулярных клеток индекс меченых клеток к 24 ч достоверно не изменился ($p=0,01$: при критическом $t=3,2$ фактическое $t=2,3$), хотя заметным стало некоторое разбавление метки ($t>3$). К 36 ч индекс метки изменился незначительно ($p=0,01$: при критическом $t=3,70$ фактическое $t=3,78$), интенсивность метки сохранилась на уровне 24 ч экспозиции. И только к 72 ч опыта различия достоверны ($p=0,1$: при критическом $t=3,70$ фактическое $t=11,0$), т. е. индекс меченых периваскулярных клеток за 3 суток резко уменьшился; достоверно уменьшилась и интенсивность метки ($t>3$).

Из табл. 1 видно, что к 24 ч среди эндотелиальных клеток увеличилось, а среди периваскулярных убавилось число клеток с максимальной меткой: при таких изменениях для обеих популяций заметен сдвиг гистограммы влево, так как в каждой из них возросло число клеток с минимальной меткой. По-видимому, популяция эндотелиальных клеток (учитывая значительное увели-

чение индекса мечення) пополнилась за счет каких-то интенсивно меченых клеток. Периваскулярные клетки в данном случае не исключаются. Вполне возможно, что возрастание индекса мечення среди эндотелиальных клеток произошло также за счет реутилизации ими ядерного материала, освобожденного при деструкции других клеток.

По распределению меченых клеток в стенке капилляров и по интенсивности мечення гистограмма 36-часовой экспозиции существенно не отличается от гистограммы 24-часовой экспозиции, за исключением того, что к 36 ч опыта уменьшилось количество меченых периваскулярных клеток с минимальной меткой. И хотя критерием достоверности улавливаются незначительные различия, все же можно констатировать наметившуюся тенденцию к миграции периваскулярных клеток (по убыли имевших минимальную метку). К 72 ч опыта наблюдается резкое уменьшение индекса меченых клеток и интенсивности метки в обеих популяциях клеток (эндотелиальные и периваскулярные) (см. табл. 1). Потеря в интенсивности мечення среди периваскулярных клеток отражает происшедшее деление, тогда как количественная убыль меченых клеток однозначно указывает на выход их за пределы своей популяции. Следует учесть при этом, что индекс мечення снижается на фоне убывающей интенсивности метки, т. е. на фоне пролиферации клеток, от чего миграционный показатель приобретает еще большую значимость.

В то же время в популяции эндотелиальных клеток, судя по разведению метки и увеличению к 72 ч индекса меченых клеток, также произошло их деление.

Опыт с импульсным введением H^3 -тимидина впоследствии был повторен на крысах и его результаты показали, что и к концу вторых суток (к 48 ч опыта) произошла количественная убыль меченых клеток и частичное разведение метки.

Митотический индекс в норме для эндотелиальных клеток капиллярных сосудов костного мозга, по данным опыта на кроликах, составляет $\approx 0,2\%$, а для периваскулярных клеток $\approx 0,46\%$, т. е. уровень митотической активности исследуемых клеток относительно низок. Это кажется особенно странным в отношении периваскулярных клеток, среди которых индекс меченых ядер через 1 ч после инъекции H^3 -тимидина составляет $34,2\%$, что должно свидетельствовать об их высокой пролиферативной активности. В связи с полученным расхождением по этим показателям возникла необходимость оценивать продолжительность митоза по накоплению в течение опыта числа делящихся клеток за счет прицельного блокирования их деления в метафазе митоза введением колхицина (Епифанова, 1967). Из данных эксперимента следует, что статмокинетический индекс для эндотелиальных клеток через 3 ч после инъекции колхицина равен $0,4\%$, через 5 ч — $6,0\%$. За это же время для периваску-

лярных клеток соответственно: 2,2 и 5,0%. Если вычислить продолжительность фазы митоза по формуле

$$t_m = \frac{[m]t}{(N_b)} \quad (\text{Дондуа и др., 1966}),$$

где t_m — время митоза, $[m]$ — митотический индекс, t — время действия колхицина, (N_b) — индекс заблокированных метафаз, то для эндотелиальных клеток она составит 1,6 ч, для периваскулярных — 0,5 ч.

Численный показатель прохождения митотического цикла, который выражается количеством поделившихся клеток в единицу времени, можно определить из отношения числа клеток, одновременно находящихся в какой-либо фазе цикла, к продолжительности этой фазы: $\frac{N_m}{t_m} = \frac{N_s}{t_s}$ (Hoffman, 1949; Уткин, 1958; Quastler, Sherman, 1959). Вычисленный по уже известному нам митотическому индексу N_m численный показатель оказался равным: для эндотелиальных клеток 0,12% в час и 2,88% в сутки; для периваскулярных — 0,92% в час и 22,1% в сутки. Такой показатель прохождения цикла клеткам при низком их митотическом индексе наводит на мысль о возможном выходе части эндотелиальных клеток и большинства перипитов из цикла репродукции на более или менее продолжительное время и о пребывании их в полиплоидном состоянии.

Располагая уже имеющимися данными, можно определить (Жинкин, 1962) гипотетическое время, в течение которого произойдет полное обновление исследуемых клеточных популяций, и таким образом получить условную характеристику их физиологической регенерации. Такая условная характеристика необходима в данном случае, чтобы на ее основании более объективно выразить потенциальные свойства клеток, по крайней мере по их пролиферативным показателям. Для этого обычно пользуются простыми расчетами. Если из подсчитанных нами 2500 эндотелиальных клеток делятся 0,2%, а средняя продолжительность митоза равна 1,6 ч, то все 100% клеток разделятся через 33 суток. Если из 1500 периваскулярных клеток делятся 0,46%, а средняя продолжительность митоза равна 0,5 ч, то все 100% клеток разделятся через 4,5 суток. Вычисленное гипотетическое время полного обновления популяции периваскулярных клеток, в частности, весьма определенно характеризует их потенциальные возможности и позволяет рассматривать периваскулярные клетки как реальный полиплоидный клеточный резерв костного мозга, который способен при первой необходимости и в короткие сроки реализовать свои потенциалы.

Если бы эндотелий и периваскулярные клетки являлись равновесными популяциями, то по известной формуле

$$\frac{N_m}{t_m} = \frac{N_p}{T}$$

можно было бы определить генерационное время с учетом их пролиферативного пула N_p . Проллиферативный пул принято выражать долей клеток, отличающихся относительно коротким временем генерации, или так называемых быстроделящихся клеток; определяется он по максимуму меченых клеток в процессе насыщения меченым предшественником ДНК (Туманишвили, 1972). В опытах с повторяющимися многократно инъекциями H^3 -тимидина установлено, что пул пролиферирующих эндотелиальных клеток составляет около 8%; предельное насыщение, судя по максимуму интенсивности мечения, наступает между 48 и 72 ч опыта. Проллиферативный пул периваскулярных клеток составляет около 44%; при повторных инъекциях H^3 -тимидина через каждые 6—7 ч насыщение наступает между 24 и 48 ч опыта.

При таких величинах обоих показателей генерационное время для эндотелиальных клеток должно было бы равняться 64 ч, а для периваскулярных клеток — 47,8 ч. Однако эти величины можно рассматривать лишь как приближенные по следующим обстоятельствам: а) популяция как эндотелиальных, так и периваскулярных клеток не является равновесной, о чем свидетельствует несоответствие митотического индекса индексу меченых клеток; популяция эндотелиальных клеток все же более близка к равновесной; б) обе популяции асинхронны и неоднородны по показателям пролиферации и продолжительности фаз генерационного цикла (известная фракция клеток пребывает в фазе покоя); в) возможность деления клеток из резерва полиплоидных без дополнительного синтеза ДНК, а также необязательный митоз клеток после синтеза ДНК в связи с переходом в полиплоидное состояние тоже искажают истинное положение. По этим причинам не представилось возможным достоверно определить все параметры митотического цикла эндотелиальных и периваскулярных клеток, поскольку предложенные для таких расчетов формулы применимы лишь к равновесным или экспоненциально растущим популяциям.

ЦИТОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ДНК В КЛЕТКАХ КАПИЛЛЯРОВ КОСТНОГО МОЗГА

В автораднографическом исследовании эндотелиальных и периваскулярных клеток капилляров было установлено значительное превышение числа меченых над количеством делящихся клеток, особенно среди периваскулярных. Отмеченный факт может свидетельствовать в пользу того, что интенсивный и экстенсивный синтез ДНК в периваскулярных клетках связан не только с их делением, но и с образованием полиплоидного клеточного резерва с большой потенцией к пролиферации и дифференцировке. Насколько это предположение соответствует действительности, можно было проверить специальным исследованием

Таблица 2

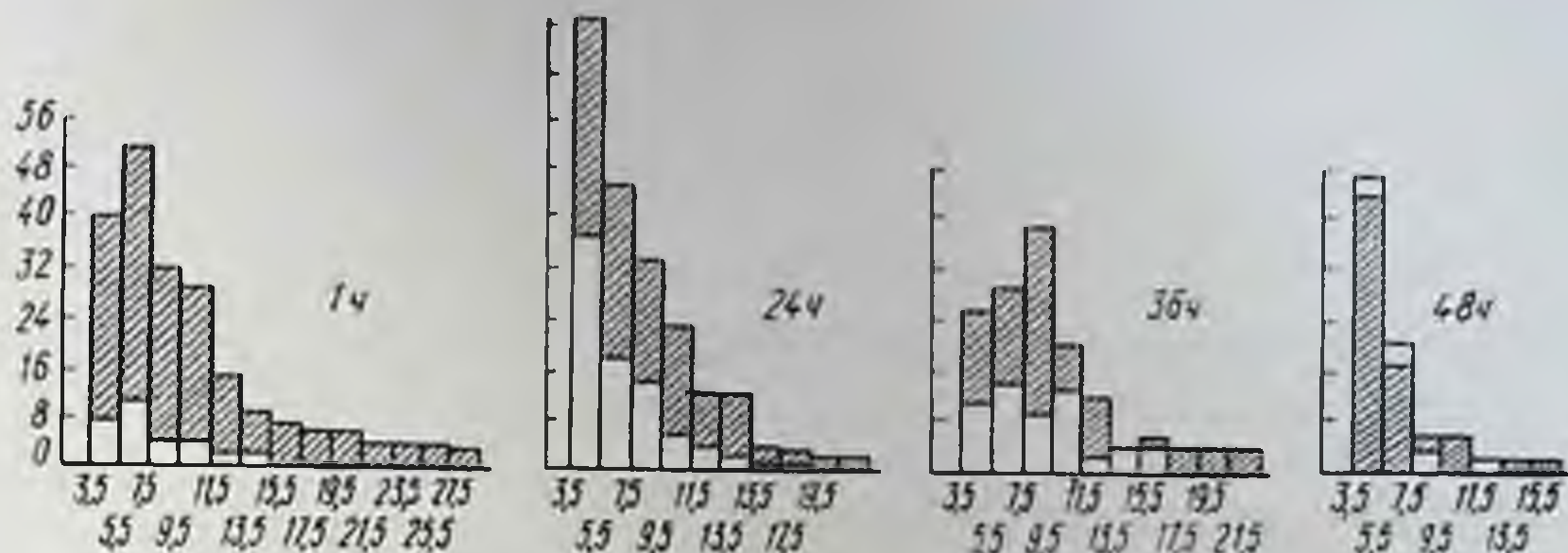
Распределение эндотелиальных и периваскулярных клеток капиллярных сосудов костного мозга молодых кроликов по содержанию ДНК (m)

Плоидность клеток, усл. ед.	Эндотелиальные клетки		Периваскулярные клетки	
	%	средняя плоидность	%	средняя плоидность
$m < 2n$	8,6	$1,0 \pm 0,08$	—	—
$m = 2n$	24,2	$2,0 \pm 0,01$	13,6	$2,0 \pm 0,01$
$2n < m < 4n$	31,0	$3,1 \pm 0,04$	9,1	$3,6 \pm 0,02$
$m = 4n$	3,5	$4,0 \pm 0,02$	4,5	$4,0 \pm 0,02$
$4n < m < 8n$	27,5	$5,6 \pm 0,17$	54,6	$5,9 \pm 0,2$
$m = 8n$	—	—	—	—
$8n < m < 16n$	5,2	$9,4 \pm 0,03$	18,2	$10,4 \pm 1,1$

состояния клеток кровеносных капилляров по их плоидности с одновременным выяснением ее биологического значения: связано ли повышение плоидности с премитотической редупликацией ДНК клетками или они переходят в состояние истинной полиплоидии? С этой целью проведен цитофотометрический анализ эндотелиальных и периваскулярных клеток капиллярных сосудов костного мозга молодых кроликов (Носова и др., 1974). Количественное содержание ДНК в периваскулярных и эндотелиальных клетках капиллярных сосудов костного мозга кроликов определяли на препаратах, окрашенных по Фельгену, используя для этой цели мазки костного мозга и тотальные препараты капилляров. Составленный на основании данных цитофотометрии график плоидности эндотелиальных клеток (табл. 2) имеет вид, несколько отличный от типичных гистограмм содержания ДНК в тканях с митотически делящимися клетками. В ядрах значительной доли клеток эндотелия количество ДНК действительно соответствует диплоидному набору хромосом ($2n$). Однако диплоидный класс все-таки уступает численно классу клеток содержащих ДНК в количестве между $2n$ и $4n$, в которых, по-видимому, на время опыта происходила редупликация ДНК. Клетки, содержащие ДНК в количестве $4n$, фактически подготовлены к делению. В популяции эндотелия они составляют 3,5%. Встречаются клетки с количеством ДНК меньше $2n$ и больше $4n$, некоторые из них статистически отличаются от реальных значений ($\sigma = 0,2n$). Однако были зарегистрированы клетки с количеством ДНК меньше $1,4n$ и больше $4,6n$. В. Я. Бродский и Н. Г. Хрущов (1962) в аналогичном случае предполагают наличие клеток, поделившихся амитозом.

Среди исследованных эндотелиальных клеток встретилось несколько двуядерных. В двух случаях они по плоидности распределялись следующим образом: в одной из двуядерных клеток

ядра имели плоидность $2,1n$ и $1,8n$, в другой — $3,1n$ и $3,2n$. Можно предположить, что дочерние ядра образованы амитотически и что во втором случае после амитоза в обоих ядрах происходит синтез ДНК. Однако на этом утверждении настаивать не приходится, поскольку наблюдения единичны, но в литерату-



Изменение средней интенсивности радиоактивной метки в эндотелиальных и периваскулярных клетках капилляров костного мозга 7-дневных кроликов после импульсного введения H^3 -тимидина:

по вертикали — меченые клетки; по горизонтали — средняя интенсивность меченых клеток (количество зерен); заштрихованы периваскулярные клетки; не заштрихованы эндотелиальные клетки.

ре имеются сведения в пользу такой возможности (Бродский, Хруцов, 1962; Малюк, 1970).

Кроме перечисленных классов плоидности, есть значительный по численности класс эндотелиальных клеток (27,5%), которые, будучи тетраплоидными ($4n < t < 8n$), продолжают синтезировать ДНК. Максимальная зарегистрированная плоидность эндотелиальных клеток составляла $10n$.

В представленной здесь гистограмме распределение периваскулярных клеток по плоидности свидетельствует о более высоком уровне последней. Диплоидных клеток и клеток, находящихся по количеству ДНК между $2n$ и $4n$, сравнительно мало, но около 60% клеток относится к классам гипертетраплоидных (между $4n$ и $8n$) и гипероктаплоидных (между $8n$ и $16n$) и, надо полагать, пребывают в периоде S .

Для выяснения взаимозависимости между размером ядра и его плоидностью проведен регрессионный анализ. По корреляционной решетке установлено наличие некоторой положительной связи между величиной (площадью) ядра и его плоидностью (для обеих популяций клеток). Следовательно, и среди эндотелиальных, и среди периваскулярных клеток имеет место истинная полиплоидия. Однако распределения анализируемых величин на графике (при построении корреляционной решетки) образуют несколько изогнутые фигуры, что свидетельствует о наличии также и криволинейной зависимости между сравниваемыми величинами. В связи с этим дополнительно определяли коэффи-

циенты корреляционного отношения и суммарный коэффициент криволинейной зависимости (Лакин, 1968):

$$\eta_{x/y} = \frac{\sigma_x^0}{\sigma_y^0},$$

где

$$\sigma_y^0 = \frac{\sqrt{\sum [p_x(y^0 - \bar{y})^2]}}{n}; \quad \sigma_x^0 = \frac{\sqrt{\sum [p_y(x^0 - \bar{x})^2]}}{n};$$

$$r_\eta = \sqrt{\eta_{y/x} \cdot \eta_{x/y}};$$

σ_y^0 , σ_x^0 вычислены с поправкой Шеппарда. Ошибка корреляционного отношения определялась по формуле

$$m_\eta = \frac{1 - \eta^2}{\sqrt{n}}.$$

Для эндотелиальных клеток $\eta_1 = 0,1 \pm 0,02$; $\eta_2 = 0,4 \pm 0,11$, т. е. сопряженность признаков в большей степени выражена в зависимости величины ядра от его плоидности (при $p = 0,05$ критическое $t = 2,57$, фактическое $t_1 = 65,0$, $t_2 = 3,6$; коэффициенты корреляционного отношения достоверны). Суммарный коэффициент $r_\eta = 0,2$ отражает слабую зависимость между величиной ядра и плоидностью и свидетельствует в данном случае о пребывании клеток в митотическом цикле.

Коэффициенты корреляционного отношения в периваскулярных клетках: $\eta_1 = 0,2 \pm 0,16$; $\eta_2 = 0,7 \pm 0,06$, т. е. величина ядра зависит от плоидности в значительно большей степени, чем плоидность — от величины ядра (при $p = 0,05$ критическое $t = 2,0$, фактическое $t_1 = 1,3$, $t_2 = 11,6$). Первый коэффициент сомнителен, второй — достоверен. Коэффициент криволинейной корреляции для периваскулярных клеток $\approx 0,4$, что отражает более сильную зависимость (по сравнению с эндотелиальными клетками) величины ядра от плоидности. Тем не менее и в популяции периваскулярных клеток тоже можно констатировать наличие не только истинной полиплоидии, но и полиплоидизации, связанной с происходящей редупликацией ДНК.

Подтверждением тому, что наряду с полиплоидизацией в связи с редупликацией ДНК в обеих популяциях имеет место и истинная полиплоидия, могут служить следующие факты. Измерение ядер эндотелия позволило выделить в их составе несколько классов по размерам, средние значения которых соответствовали арифметической прогрессии с коэффициентом 3. Р. И. Степанов (1967) считает, что подобная закономерность может свидетельствовать о соматической полиплоидизации клеток при росте эндотелия. Так как митотический индекс эндотелиальных и периваскулярных клеток весьма низок, то и на этом основании можно предполагать среди них состояния соматической полиплоидии. По-видимому, соматическая полиплоидия выступает в качестве

вспомогательного механизма физиологической регенерации сосудов.

При сопоставлении данных автордиографии и цитофотометрии становится заметным большое количественное несоответствие между ДНК-синтезирующими эндотелиальными клетками по показателю включения H^3 -тимидина (индекс меченых ядер равен 3,2%) и ДНК-синтезирующими клетками, определяемыми цитофотометрическим анализом (31% — между $2n$ и $4n$; 27,5% — между $4n$ и $8n$; 5,2% — между $8n$ и $16n$).

В работах других исследователей (Бродский, Хрущов, Куш, 1964) уже отмечалось, что при цитофотометрировании обычно регистрируется больше ДНК-синтезирующих клеток, чем можно было бы ожидать на основании автордиографического анализа. Следует учесть, что введенный в индикаторной дозе меченый тимидин конкурирует при включении в ДНК с немеченым эндогенным тимидином, синтезируемым в самом организме, причем собственного тимидина в тканевой системе вполне достаточно для обеспечения редупликации ДНК в ее клетках. Правомерно допустить поэтому, что меченый экзогенный тимидин может ассимилироваться не всеми клетками, синтезирующими ДНК, а в некоторых из них включения столь незначительны, что не достигают порога чувствительности метода и не выявляются на радиоавтографах. Кроме того, при цитофотометрии обычно анализируются целые ядра, тогда как на гистоавтографах наблюдению доступны только их срезы.

Не исключено, что численность полиплоидных состояний среди эндотелиальных клеток возрастает также за счет перехода в их популяцию с соответствующей морфофункциональной адаптацией полиплоидных периваскулярных клеток. Наиболее вероятна такая возможность в синусоидах костного мозга, поскольку преимущественное большинство эндотелиальных клеток синусоидов имеет высокоплоидные ядра при таком же значении митотического индекса, как и в эндотелии капилляров.

Результаты цитофотометрического исследования периваскулярных клеток в большой степени совпадают с данными автордиографии. Индекс меченых H^3 -тимидином среди них равен 34,5%, цитофотометрически среди периваскулярных клеток определяется: 9,1% — между $2n$ и $4n$, 54,6% — между $4n$ и $8n$, 18,2% — между $8n$ и $16n$. В литературе (Фактор, Урываева, 1972) есть данные о том, что ди- и тетраплоидные клетки имеют одинаковую продолжительность митотического цикла и его фазы S вне зависимости от состава клеточной популяции по уровню плоидности. Действительно, из наших опытов также следует, что после импульсного введения H^3 -тимидина метку приобретают диплоидные, тетраплоидные и октаплоидные клетки. Это наводит на мысль, что в клетках таких состояний может выпадать фаза митоза (митотический индекс равен 0,46%) и они без деления повторно вступают в пресинтетический период, а затем в период

синтеза на более высоком уровне плоидности. Способность тетраплоидных периваскулярных клеток к повторной редупликации ДНК показывает, с одной стороны, что их полиплоидия является истинной и, с другой стороны, что полиплоидные формы в данной клеточной популяции сохраняют пролиферативные свойства. Эти возможности периваскулярные клетки, вероятно, сохраняют за собой после перехода в эндотелиальные либо в ранг ретикулярных.

Выше уже упоминалось, что среди периваскулярных клеток цитофотометрией регистрируется лишь небольшая фракция пребывающих в периоде G_2 (4,5% клеток содержит $4n$). Аналогичные явления обнаруживаются также автордиографически (первые меченые митозы появляются через 1—2 ч после введения H^3 -тимидина). Но все же большинство периваскулярных клеток переходит в полиплоидное состояние, не теряя при этом ни функциональной активности, ни способности к повторной редупликации ДНК. В конечном результате такое состояние приводит либо к делению, либо к появлению клеток повышенной плоидности. Иначе говоря, в популяции периваскулярных создается постоянный фонд клеток, готовых в любой момент к репродукции. Из этого следует, что периваскулярные клетки являются истинным клеточным резервом для роста и физиологической регенерации самих сосудов и, возможно, для топографически смежных гистогенезов — миелоидного и костного.

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ И ПЕРИВАСКУЛЯРНЫХ КЛЕТОК В КАПИЛЛЯРАХ ДРУГИХ ОРГАНОВ

Распределение эндотелиальных и периваскулярных клеток в капиллярных структурах других тканей и органов не всегда выступает в таком виде, в каком оно наблюдается в синусоидах и капиллярах костного мозга по той простой причине, что устройство и функциональная роль капиллярного русла в различных органах имеют свои существенные особенности. В некоторых железах, где взаимоотношения между секреторными клетками паренхимы и кровеносными капиллярами имеют наиболее интимный характер, исключая всякое посредничество, стенки капилляров обычно состоят из одного слоя клеток, принимающих предельно уплощенную форму. В печени, например, внутридольковые кровеносные капилляры образуются слоем уплощенных клеток, которые отчетливо сочетают в себе свойства эндотелия и свойства ретикулярных клеток синусов лимфатических узлов и костного мозга (Заварзин, Щелкунов, 1954). Они образуют ретикулярные волокна, способны перемещаться из одного места на другое, отделяться от стенки капилляра и переходить в ток крови, фагоцитировать продукты деструкции клеток, бактерии,

жировые и твердые частицы. Клетки внутридольковых капилляров печени рассматривались долгое время как особое состояние эндотелия и получили название купферовских. Между тем в этой кажущейся морфологической однородности специальными исследованиями теперь дифференцируются два структурно-функциональных состояния, настолько выраженные и определенные, что в составе единого слоя капиллярной трубочки обоснованно выделяются как отдельные виды купферовские и эндотелиальные клетки.

В опытах на крысах при сочетании световой и электронной микроскопии с цитохимией И. Видман и Г. Фахими (Widman, Fahimi, 1976) обнаружили, что мононуклеарные фагоциты печени — клетки Купфера отличаются в едином слое от рядом расположенных эндотелиальных клеток содержанием в эндоплазматической сети активной пероксидазы и исключительной способностью захватывать крупные частицы латекса. Кроме частиц латекса, в их цитоплазме обнаруживаются крупные фаголизосомы и фагоцитированные клетки крови. В обычных условиях введенном вибластине для блокирования митозов в капиллярах печени удается выявить единичные делящиеся клетки с положительной и отрицательной реакцией на пероксидазу. Неясным оставалось, к какому виду относятся делящиеся клетки. По захватыванию частиц латекса было установлено, что пероксидаза имеется только в купферовских клетках как в интерфазе, так и во время митоза, но размножаться могут и эндотелиальные, и купферовские клетки. После инъекции крысам-самцам эстрогена митотическая активность эндотелиальных и купферовских клеток печени возрастала максимально на 3-й день с возвратом к исходному состоянию на 6-й день. Результаты упомянутых экспериментов, кроме уточнения функциональных особенностей специализированных капилляров печени и пролиферативных свойств их клеток, представляют большой интерес для оценки масштабов морфофункциональной адаптации клеток ретикуло-эндотелиальной системы и возможных вариантов их структурных отношений и взаимосвязей. Полученные новые доказательства позволяют с большим основанием считать, что эндотелиальные и периваскулярные клетки являются обязательными и взаимодополняющими компонентами кровеносных сосудов системы микроциркуляции. Не представляют собой исключения из общего правила и внутридольковые капилляры печени, в которых пространственное расположение эндотелиальных и периваскулярных клеток приобретает особую форму из-за предельно ограниченных межбалочных промежутков и непрерывного секретирования печеночных клеток в кровеносное русло. На примере внутридольковых капилляров печени самой природой как бы поставлен эксперимент, подтверждающий возможность сочетания функционально разнородных клеток в однослойной выстилке капиллярной трубки, решая этим одновременно несколько задач, непосильных одному эндотелию. Осо-

бенность строения интерлобулярных капилляров печени на конкретном примере демонстрирует ситуацию, когда периваскулярные клетки переходят в расположение эндотелиальных, одновременно принимая на себя миссию сосудистой выстилки. Чрезвычайно важно выяснить при этом, насколько периваскулярные клетки в новом состоянии остаются сами собой и в течение какого времени они сохраняют свои свойства.

Для полного познания биологии ретикуло-эндотелиальной системы из описываемых явлений вытекает и другая необходимость — выяснить масштабы распространения структурных и функциональных взаимоотношений и взаимодополнений эндотелия и периваскулярных клеток в пределах микроциркуляторной системы: всегда ли клетки внутренней выстилки капилляров и синусоид являются столь однородными, как их принято считать по чисто морфологическому критерию. То, что отдельные периваскулярные клетки в синусоидах костного мозга способны перемещаться в эндотелиальный пласт, подтверждено уже достоверными наблюдениями, тем не менее сам такой факт не раскрывает дальнейшей судьбы переселившихся клеток и истинной их роли в сфере эндотелия. Вряд ли в подобных случаях полипотентные периваскулярные клетки выполняют простую миссию «подставного игрока», тем более что сам эндотелий в рассматриваемой системе не лишен репродуктивных свойств. Когда будут получены ответы на возникшие вопросы, придется, по-видимому, серьезно пересмотреть всю генеалогию ретикуло-эндотелиальной системы и механизмы субординации ее составляющих.

РЕТИКУЛЯРНЫЕ КЛЕТКИ

Ретикулярными принято называть сравнительно крупные клетки звездчатой формы с отростками различной длины, слегка базофильной цитоплазмой и крупным ядром преимущественно центральной локализации. Ядро имеет хорошо окрашивающуюся структуру с сетчатым размещением хроматина и может содержать от одного до нескольких ядрышек (рис. 36). Описанный наиболее характерный тип ретикулярной клетки имеет несколько вариантов с отклонениями в форме, размерах, восприимчивости красителей, ядерно-плазменном отношении и по ряду других признаков. Такая морфологическая «многоликость» дополняется широтой сфер распространения ретикулярных клеток в пределах производных мезенхимы, где они сплошь да рядом встречаются и как основной структурный элемент, и как сателлитные формы. Кроме различий в строении ретикулярные клетки могут отличаться избирательностью локализации, способностью к фагоцитозу, пристрастием к контакту с другими клетками, большей или меньшей подвижностью. В цитоплазме ретикулярных клеток всегда обнаруживаются в большом количестве свет-



Рис. 36. Активно фагоцитирующая ретикулярная клетка первичной культуры лимфатического узла белой крысы. В цитоплазме находятся лимфоцит и около 15 обломков ядер лимфоцитов. Дженнер — Гимза. Об. 60, ок. 12, 5.

лые пузырьки разного размера, отчего в световом микроскопе она имеет пенный вид. Рыхлая структура цитоплазмы особенно хорошо выступает при рассматривании живых клеток в фазовом контрасте. В этих случаях представляется возможным наблюдать в цитоплазме фазовоположительные гранулы, сосредоточенные преимущественно в перинуклеарной зоне, частицы фагоцитоза, длинные (до 15 мкм и более) нитевидные митохондрии. Митохондрии в живых клетках пребывают в постоянном движении, образуя во многих местах ответвления, изгибы и спиралевидные закручивания (Мажуга, Михайловская, 1975а, б). На электронных микрофотографиях в цитоплазме ретикулярных клеток обычно выявляется слабо развитый гранулярный эндоплазматический ретикулум, мультивезикулярная структура комплекса Гольджи, многочисленные свободные полисомы в виде цепочек и розеток и неединичные лизосомы. При внимательном рассмотрении этих клеток в культуре обращает на себя внимание прогрессирующее к краям истончение цитоплазмы, где она почти сходит на нет и видна как тонкий парус, как бы растянутый между далеко распространяющимися отростками. Такая особенность хорошо заметна в культуре потому, что клетки, соверша-

ющие в зоне роста поступательное передвижение по твердой фазе питательной среды, оказываются предельно распластанными и приобретают вид тонких пластинок, в прозрачной цитоплазме которых отчетливо выступают все детали структуры. Самими условиями существования клетке придается здесь максимально развернутое состояние, выигрышное для наблюдения и микрофотографирования в фазовом контрасте.

ВИДЫ И СОСТОЯНИЯ РЕТИКУЛЯРНЫХ КЛЕТОК

Реально регистрируемые среди ретикулярных клеток различия в морфологии и некоторых функциональных проявлениях послужили основанием для деления их на ряд групп, оцениваемых иногда как самостоятельные виды ретикулярных клеток. Однако при таком делении используются обычно различные, порой неадекватные критерии, поэтому выделяемые группы выглядят трудно сопоставимыми и неравноценными. По внешним размерам, например, различают большие и малые ретикулярные клетки (Кассирский, Алексеев, 1970), а по степени зрелости, способности к фагоцитозу и некоторым иным показателям выделяют еще четыре группы: юные ретикулярные клетки; фагоцитирующие ретикулярные клетки — макрофаги; лимфоидно-ретикулярные клетки; гемогистиобласты и гемогистиоциты — клетки Феррата (Яновский, Чепелева, 1967). При этом одна и та же группа клеток у разных авторов может иметь различные названия. Юные ретикулярные клетки иногда называют недифференцированными, или малыми лимфоидно-ретикулярными клетками, а большие ретикулярные клетки — большими лимфоидно-ретикулярными (Кассирский, Алексеев, 1970). В более ранних работах ретикулярные клетки оценивались как малодифференцированные прямые потомки эмбриональной мезенхимы, присутствующие в различных органах и тканях, за что и получили название гистиоцитов (Ashoff, Kiyono, 1913). А. Максимов и В. Блюм (1957) определяют их как «полибласты» — источники развития разнообразных клеток тканей внутренней среды. Сюда же относятся и «стволовые» клетки, происхождение которых связывается с малодифференцированными ретикулярными клетками, способными под влиянием определенных стимулов превращаться в кроветворные клетки. Некоторые авторы выделяют группу ретикулярных клеток — макрофагов (Ehrlich, 1956; Яновский, Чепелева, 1967). Этот же тип клеток встречается в несвободном состоянии, ограничивая синусы лимфоидных органов, где они обозначаются уже как береговые, или литоральные, клетки (Поликар, 1965). По выраженному свойству накапливать витальные красители, считают, что сидячие формы специализировались к фагоцитозу, потеряв способность к превращениям в другие состояния.

Ориентируясь на морфофункциональные особенности, А. А. Максимов (1928) выделял два типа ретикулярных клеток. Одни

клетки, по его мнению, характеризуются способностью к фагоцитозу и образуют основу ретикуло-эндотелиальной системы, другие же — встречаются в виде лимфоидных скоплений без свойств фагоцитоза, но выполняют лимфоцитоподобную функцию. Мнение о двух формах ретикулярных клеток поддерживается некоторыми исследователями и в настоящее время (Афанасьев, Виноградов, Хрущов, 1971); происхождение их в данном случае не рассматривается.

РЕТИКУЛЯРНЫЕ КЛЕТКИ В КУЛЬТУРЕ

Связь ретикулярных клеток с волокнистым каркасом в кроветворных органах не является постоянной, хотя на гистологических препаратах они выглядят всегда фиксированными. При пересадке ткани этих органов в искусственные условия ретикулярные клетки легко освобождаются от волокнистой основы, перемещаются в границах эксплантата и мигрируют за его пределы (Бондаренко, 1967; Мажуга, Бондаренко, 1968; 1969 а, в, 1970; Михайловская, 1973; Ковтун, 1969, 1972). Активным выходом ретикулярных клеток в питательную среду и образуется фактически начальная зона роста в первичных культурах (рис. 37).

Перемещение клеток среди мембранно-волокнутого каркаса и за его пределы нельзя рассматривать как исключительное свойство культуры ткани. В условиях культуры, разумеется, клеточные миграции более доступны для наблюдений, поэтому масштабы перемещения кажутся преувеличенными. В действительности регистрируемые явления в культуре отражают биологические свойства клеток стромы ретикулярной ткани, поддерживающих известное равновесие и постоянство системы при большой ее лабильности. К тому же лабильность характерна не только для клеток, но и для волокнистых образований, подверженных большой изменчивости в зависимости от различных физиологических и патологических состояний (Lennert, 1961; Поликар, 1965). Среди клеточного компонента стромы динамичность еще более заметна. Сложные перемещения клеток, по данным Г. Лангевурт с соавторами (Langevoort e. a., 1963), происходят непрерывно из белой пульпы селезенки в красную и, как сообщает Г. Сенте-Мари (Sainte-Marie, 1958, а, в), — из коркового слоя тимуса в мозговой слой. На основании гисторадиографических исследований, проведенных в нашей лаборатории, можно определенно говорить о сложных и разнонаправленных перемещениях клеток стромы костного мозга.

Выше упоминалось уже об активной миграции ретикулярных клеток в первичных культурах костного мозга и лимфатического узла, чтобы отметить их способность терять связь с фибриллярным каркасом стромы, но отнюдь не действительную последовательность появления клеток в зоне роста. Первыми здесь появляются лимфоциты и бластные (лимфоцитоподобные) клетки



Рис. 37. Зона роста первичной культуры костного мозга белой крысы. Дженнер — Гимза. Об. 20, ок. 15.

костного мозга, дружный выход которых всегда является надежным предвестником хорошего роста культуры. Сами по себе ретикулярные клетки никогда не открывают фронт роста, но всегда обязательно следуют за лимфоцитарным авангардом. При выраженной способности к поступательному передвижению лимфоциты мигрируют за пределы эксплантата поодиночке, независимо от других клеток. При этом каждый из мигрирующих лимфоцитов может удаляться на различное расстояние от материнского кусочка. Густота их распределения в зоне роста поэтому оказывается равномерно убывающей к периферии. Если судить по движениям, регистрируемым кинематографом в живой культуре, то скорость активных перемещений лимфоцитов составляет 8 мкм/мин. И все же в течение 5 суток лимфоциты способны удаляться от материнского кусочка культивируемого органа на расстояние не более 0,9 мм, поскольку им не свойственно прямолинейно-поступательное передвижение. Напротив, большую часть времени лимфоциты совершают разнонаправленные перемещения, привязываясь к определенной территории, отчего у наблюдающего создается впечатление, будто они постоянно что-то «ищут». За 5 суток регистрации, удалившийся на 0,9 мм от эксплантата лимфоцит, из-за непрерывных «поисков» фактически преодолел расстояние около 0,5 м (точнее, 573,2 мм).

Выход ретикулярных клеток в зону роста в первичных культурах лимфатического узла начинается где-то через 30—40 ч после эксплантации. Миграция их совершается путем «переползания» по твердому субстрату (фибриновой сети плазменного сгустка) питательной среды и настолько медленно, что сам момент передвижения нельзя установить даже при умеренном центрифуге микроскопической. Зато факт передвижения определенно заметен при наблюдении через сравнительно длительные промежутки времени. Чтобы точнее представить темпы миграции ретикулярных клеток в зоне роста, приведем расчеты, сделанные при наблюдениях в тех же культурах, в которых регистрировалась скорость движения лимфоцитов. За 2 суток, мигрируя по прямой, ретикулярные клетки преодолели расстояние около 0,3 мм. Отсюда скорость их перемещения находится в пределах 7 мкм/ч. Однако к ретикулярным клеткам показатель скорости можно относить лишь условно, учитывая при этом тот факт, что распространение потока ретикулярных клеток происходит не только путем прямого перемещения отдельных единиц, но и путем роста и размножения всего их комплекса.

Миграция и рост в культуре ретикулярных клеток всегда связаны с твердым основанием. Не обязательно, чтобы это была фибриллярная сеть; перемещаться они могут по стеклу, по целлофановой или слюдяной пластинке. Плотной прилегая к твердому основанию и посылая цитоплазматические отростки в разные стороны, ретикулярные клетки оказываются предельно распластанными, отчего размеры их по площади становятся большими, а сами клетки из-за чрезмерной уплощенности выглядят совершенно прозрачными. Уплощается не только цитоплазма, но и ядро, приобретая широкие контуры, а хроматиновый компонент в нем — вид рассредоточенной точечной сети. В таком состоянии внутренние структуры клетки хорошо доступны для наблюдений в фазовом контрасте и на люминесцирующих окрашенных препаратах (Мажуга, Бопдаренко, 1968, 1970). Внутриклеточные органеллы в живых ретикулярных клетках оказываются более подвижными, чем сами клетки. Содержимое цитоплазмы пребывает в постоянном перемешивании, удачно сравниваемом другими исследователями с кипением. Действительно, характер перемещений в цитоплазме напоминает кипение, в непрерывные завихрения которого вовлечены эндоплазматическая сеть, вакуолярные структуры и митохондрии.

Выше уже упоминалось, что митохондрии в ретикулярных клетках единичны, имеют вид разветвленных трубочек, рассредоточенных своими ответвлениями по всей цитоплазме. О стабильном расположении этого трубчатого комплекса в живой клетке говорить не приходится, поскольку он пребывает в постоянном движении, совершая своими ответвлениями часто повторяющиеся изгибы, повороты, плавательные колебания и пр. В митохондриях живых клеток нет заметных вздутий или булавовидных

утолщений, трубчатый профиль их остается равномерным на всем протяжении. На этом основании можно сомневаться в полноценности картин, наблюдаемых на ультратонких срезах, где по контурам отдельных срезов органоида судят обычно о форме, состоянии, количественном содержании и даже способе размножения митохондрий. В заблуждения по поводу количественного представления митохондрий в клетке уже внесен существенный корректив новейшими данными, полученными на живых клетках и электронной микроскопией. Трехмерной реконструкцией серийных срезов клеток дрожжей (Hoffman, Avers, 1973), хламидомонад (Grobe, Arnold, 1975), трипаносом (Paulin, 1974), некоторых насекомых (Noirot-Timothee, Noirot, 1974) и лимфоцитов млекопитающих (Rancourt, McRee, Pollack, 1975) с использованием обычной и высоковольтной электронной микроскопии показано, что отдельные профили митохондрий являются поперечными срезами одной (или единичных) разветвленной трубчатой структуры. Аналогичного корректива логично ожидать также в представлении, сложившемся на основании картин ультратонких срезов, относительно нормальной формы митохондрий, так как силуэты вздутый и утолщений, регистрируемые на электронных микрофотографиях, во многих случаях, судя по всему, являются ответным результатом структуры на острые и грубые воздействия в момент подготовки объекта к исследованию. Не исключено, что в живых клетках митохондрии могут изменять свою форму в ответ на различные воздействия и при некоторых состояниях. В этой связи можно сослаться на достоверные электронномикроскопические данные, характеризующие циклические изменения структуры и функции митохондрий при летальном воздействии на клетку (Гинзбург, 1976), при аминокислотной недостаточности радиопа (Манухина, 1976) и при состояниях гипоксии (Аксенова, 1976).

В цитоплазме живых ретикулярных клеток в фазовом контрасте видны контуры эндоплазматической сети, а также вакуолярные и гранулярные образования. После обработки таких клеток акридиновым оранжевым под люминесцентным микроскопом в местах концентрации гранул видно яркое оранжево-красное свечение, свидетельствующее, по-видимому, об их рибонуклеопротеиновой природе (Мажуга, Бондаренко, 1969б, 1970б). Количество гранулярного компонента в цитоплазме отдельных клеток варьирует.

В постоянном движении в ретикулярных клетках пребывает ядро, совершая круговые повороты и перемешивая свое содержимое, что хорошо заметно по перемещению ядрышек. Нередко наблюдаются такие картины, когда ядро образует одно-два широких выпячивания в виде лопастей и даже перемещается с одного места в клетке на другое. Кинематографом удалось зафиксировать в двуядерной ретикулярной клетке взаимное перемещение ядер, которые не только поменялись своими местами, но разошлись на более значительное расстояние, чем находились

прежде. Двухядерность в ретикулярных клетках не редкое явление, причем ядра могут быть различных размеров и совершать сепаратную подвижность, приобретая в одно и то же время различные контуры. Даже при взаимном перемещении ядер в вышеупомянутом случае одно из них оставалось малоподвижным, тогда как другое мигрировало более активно. Механизм перемещения ядер в клетке пояснить трудно, особенно если учесть прямую связь его наружной оболочки с каналами эндоплазматического ретикулума, как принято считать по электронным микрофотографиям. При наблюдениях за живыми клетками под микроскопом и на ленте кинематографа создается впечатление, что ядро свободно плавает в цитоплазме и может перемещаться без внешне заметных препятствий. Как и с помощью чего регулируются взаимодействия между органоидами в клетке при перемещениях, остается неясным. Наблюдения над живыми клетками с помощью кинокамеры убеждают в том, что кинетическая функция ядра является постоянным его свойством (Мажуга, Бондаренко, Родионова, Ройтман, 1970). В клетках, способных к поступательным движениям (лимфоциты, макрофаги), содержимое ядра совершает направленные потоки, сопровождающиеся частыми изменениями формы самого органоида и ориентированным его перемещением к фронту (переднему краю) движущейся клетки. Создается впечатление, будто именно ядро определяет направление (траекторию) перемещения клетки, тогда как цитоплазма находится в подчиненном состоянии. В клетках слабо подвижных (ретикулярные, фибробласты) ядро совершает лишь многоосное вращение без заметного изменения его формы и топографии. В клетках, пребывающих в фиксированном (прикрепленном) состоянии (гемоцитобласты, эндотелиальные, периваскулярные, сидячие ретикулярные клетки), ядро периодически пульсирует с образованием лопастей, грибовидных выпячиваний, массивных отростков. В условиях прямой связи нуклеолеммы с эндоплазматической сетью при наличии каналов, цистерн, вакуолярной системы пульсирующие сокращения ядра неизбежно будут вызывать перемещение в них содержимого и окружающей гиалоплазмы, выполняя роль своеобразного насоса. С помощью такого механизма в клетке создается прямая зависимость между сокращениями ядра и интенсивностью циклоза, наблюдаемого в фазовом контрасте.

СВЯЗИ РЕТИКУЛЯРНЫХ КЛЕТОК

В костном мозгу и лимфоидных органах ретикулярные клетки обычно соединены между собой отростками либо прикреплены к ретикулиновому остову и кровеносным капиллярам (рис. 3, 29, 38). Взаимными связями ретикулярных клеток образуется фактически единая система, в которой каждая клетка все же сохраняет свою индивидуальность и вместе с тем



Рис. 38. Ретикулярная клетка костного мозга молодого кролика. Видны контакты отростков соседствующих ретикулярных клеток. Электронная микрофотография. $\times 6800$.

возможность к обособлению и повторным связям. Как доказывалась электронной микроскопией (Fressen, 1961; Поликар, Колле, 1966), в ретикулярном синцитии между клетками нет прямых переходов цитоплазмы и соединения плазматических отростков построены по принципу своеобразных контактов.

Такой характер межклеточных связей подтверждается также исследованиями структуры эндотелиального покрова и перицитов в капиллярных сосудах (Moore, Ruska, 1957; Fawcett, 1963; Simen, 1966; Poirier e. a., 1967; Караганов, 1971, 1972; Носова, 1974a). В клетках одной природы, следовательно, сохраняется более или менее постоянный принцип взаимодействий даже в условиях различных их адаптаций.

И все же отрицать сегодня возможность появления прямых цитоплазматических связей между клетками не приходится. Дело в том, что применявшиеся методы для исследования взаимосвязей клеток, в том числе и электронная микроскопия, основаны на наблюдениях фиксированных структур с регистрацией какого-то определенного момента. Но по фиксированному мгновению, даже если оно отражает деталь действительного состояния, не всегда можно раскрыть всю последовательность событий, характеризующих данное явление. Истина эта совершенно понятна, и именно поэтому исследователи искали и продолжают искать способы наблюдения и регистрации биологических явлений в динамике. В настоящее время для наблюдения за поведением живых клеток и их взаимодействиями успешно используется микрокинематограф в цейтрафферном режиме съемки. Многочисленные кадры, полученные в нашей лаборатории (Ковтун, 1969, 1972; Михайловская, 1973, 1975) методом цейтрафферной микрокиносъемки, не оставляют сомнений в том, что ретикулярные клетки в органической культуре способны не только создавать прямые цитоплазматические связи, но и сливаться в многоклеточные образования, перемещаться из одного такого комплекса в другой, выходить из его состава и приобретать прежнее состояние клеточной индивидуальности. Рассмотрим кратко каждое из этих состояний в отдельности.

В характерной для ретикулярных клеток взаимной связи цитоплазматическими отростками наблюдаются такие состояния, когда на кадрах кинематографа, снятых в фазовом контрасте, ясно видно переливание по соединенным отросткам содержимого цитоплазмы из одной клетки в другую. Обмен содержимым между двумя клетками сопровождается заметным изменением их формы и размеров. Клетка, отдающая содержимое своей цитоплазмы, уменьшается в объеме и приобретает более округлую форму. Изменение объема, естественно, будет происходить за счет округления тела клетки, поэтому уменьшение ее размера может быть непропорционально потере содержимого. Но само по себе приобретение округлой формы является, по-видимому, одним из вспомогательных механизмов обмена содержимым между

клетками, имеющими цитоплазматическую связь. Округляющаяся клетка как бы сокращается и отправляет часть своего содержимого в образованный слившимися отростками канал под некоторым давлением. Скорость и направление движения содержимого из одной клетки в другую свидетельствуют о том, что в данном случае действует принудительная, а не самоточная система. Еще одним достоверным критерием, подтверждающим возможность прямой цитоплазматической связи между ретикулярными клетками, является автордиографическая регистрация ориентированной потоком метки в цитоплазматических отростках.

Регистрируемые в опытах на живых культурах факты представляют интерес не только для доказательства возможности прямых цитоплазматических связей между клетками, но и для установления природы продукта, которым способны обмениваться клетки.

Прямые цитоплазматические связи хотя и наблюдаются часто между ретикулярными клетками, они отнюдь не являются только их видовым свойством. Для ретикулярных клеток, из-за малой их подвижности и тенденции к объединению в ретикулярный синцитий (рис. 36), межклеточные связи и контакты являются более постоянными. Но цитоплазматические связи описаны и среди лимфоцитов (De Bruyn, 1944, 1945; Schelton, Rise, 1958; Sundberg, 1960; Klein *et al.*, 1966). По имеющимся данным, тяжи цитоплазмы, соединяющие два лимфоцита, могут достигать значительных размеров и содержать ядерный материал (Сура, Черняховская и др., 1967). Что помогает клеткам легко ориентироваться в огромных их скоплениях и безошибочно определять соседствующую форму, остается тайной, в которой заключен, по-видимому, большой биологический смысл.

КИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РЕТИКУЛЯРНЫХ КЛЕТОК И МАКРОФАГИ

Для клеток соединительной ткани факт возможного перехода от неподвижного состояния к миграции описан Реклингаузеном еще в 1863 г. Ретикулярные клетки также обладают свойством перемещаться с места на место, сохраняя связь с мембранно-фибрилярным каркасом стромы, либо, отделяясь от него, переходить в свободное состояние. В свободной клетке цитоплазма становится более текучей, клетка легко и сравнительно быстро меняет форму, совершая непрерывно поступательное передвижение. Литоральная клетка синусоида костного мозга или лимфатического узла может вдруг оказаться в его просвете, отделившись от своих «соседей». Поскольку процесс отделения сопряжен с перемещением и сокращением цитоплазмы и ядра, клетка приобретает пную форму. Феномен перехода ретикулярных клеток от «сидячего» к подвижному состоянию сплошь и рядом можно наблюдать в культуре ткани и зафиксировать его на киноленту

(Мажуга, Бондаренко, 1969а; Ковтун, 1969, 1972; Михайловская, 1973, 1975).

В первичных культурах лимфатического узла ретикулярные клетки нередко трансформируются в макрофаги, чему предшествует фагоцитоз ретикулярными клетками погибших малых лимфоцитов или обломков их ядер. Процесс трансформации выглядит следующим образом. Сначала разрываются цитоплазматические перемычки между отдельными ретикулярными клетками, при этом заметно, как по растянутой перемычке словно по шлангу содержимое цитоплазмы из одной клетки переливается в другую. Клетки втягивают образовавшиеся после разрыва перемычек отростки, приобретая округлую форму, характерную для макрофагов (Мажуга, Михайловская, 1976). Освободившиеся от связи с соседними клетками либо от фибриллярного каркаса ретикулярные клетки способны снова устанавливать ее на новом месте и даже сливаться в многоядерные агрегаты. Такую работу они продолжают хотя и медленно, но довольно часто. При наблюдении на экране картин, фиксированных кинематографом, приходится каждый раз убеждаться в том, что установившаяся и как бы застывшая структура ретикулярной ткани на гистологическом срезе в действительности пребывает в непрерывном движении с перемещением входящих в ее состав клеток. Известная доля мобильности этой системы обеспечивается участием ретикулярных клеток.

В ретикулярных клетках заметно выделяются две формы подвижности: медленная и быстрая. Медленное передвижение является обязательным свойством всех ретикулярных клеток, которые принято считать «сидячими», или неподвижными. Оно совершается различными путями: а) перемещением клетки по твердому субстрату или по сети, состоящей из других ретикулярных клеток; б) путем медленного сокращения клетки и частичного отделения ее от мембранно-фибрилярного каркаса; в) слиянием в единый симпласт с соседними клетками; г) высвобождением из симпласта, частью которого она являлась; д) сменой местоположения в клеточном ретикулуме; е) полным отделением от клеточного ретикулума и переходом в свободное состояние. Скорость таких видов перемещения ретикулярных клеток по подсчетам на ленте кинематографа составляет в среднем 7 мкм/ч.

Быстрое передвижение совершается путем направленного переливания содержимого цитоплазмы, отчего движущаяся клетка всегда приобретает вытянутую форму с булавовидным утолщением в месте расположения ядра. Часто в сторону движения клетка образует в виде щупалец большей или меньшей длины тушые, но весьма подвижные отростки. При наблюдении на экране за такой движущейся клеткой создается впечатление, будто цитоплазматические отростки выполняют роль своего рода сенсорных образований. Клетка непрерывно как бы прощупывает пространство впереди себя. Однако выбрасывание щупалец — хотя

и частое, но не постоянное явление даже в одной и той же клетке. Поведение движущейся клетки в различные моменты определяется какими-то условиями, по поводу которых сказать еще нечего, так же как и совершенно неизвестными остаются силы или факторы, ориентирующие движения клетки по определенной траектории. Само собой разумеется, что клетки совершают строго упорядоченные, а не хаотичные движения и при этом прекрасно «ориентируются» в весьма сложной и, кажется, до предела насыщенной обстановке, избегая каким-то образом столкновений и не мешая движению других клеток. С такой упорядоченностью, точностью и изяществом в непрерывном перемещении великого множества различных и вполне самостоятельных единиц вряд ли может сравниться какая-либо искусственная система, созданная до сих пор человеком.

Среди ретикулярных клеток быстрая форма передвижения свойственна только перешедшим в свободное состояние. Есть в поведении клетки не объяснимый еще момент, когда она начинает проявлять скрытые до сих пор возможности. Новое состояние клетки настолько отличает ее от прежнего, что в ряде случаев ее можно принять (и не раз принимали) за другую клетку. Смену состояний ретикулярной клетки при ее переходе к свободному перемещению допустимо сравнить со взлетом птицы, только что медленно бродившей по сухому пространству в поисках пищи. Для малонаблюдательного человека парящая в воздухе птица покажется непохожей на ту, которую ему приходилось видеть когда-то сидящей. Ошибка здесь является следствием разобщенности времени наблюдений. А ведь гистолог, изучающий цельную структуру по отдельным микротомным срезам, почти всегда оказывается в положении наблюдателя, видевшего одну и ту же птицу в разное время и в различном состоянии. Неудивительно, что нередко один и тот же вид клеток принимается за два различных только потому, что представителям этого вида природой вовсе не суждено пребывать постоянно в застывшем состоянии, в какое ее определил гистолог всеми своими средствами и стараниями. Чтобы избавиться себя от подобных ошибок, гистолог и цитолог должны использовать новые средства и технические приемы, которые позволили бы видеть клетку и структуру такой, какая она есть, а не в состоянии, до которого ее обычно доводят искусственно. Сейчас можно считать достоверно известным, что ретикулярные клетки, связанные со стромой лимфоидного органа, могут приобретать свободное состояние, т. е. переходить от медленной к быстрой форме подвижности. Свободная ретикулярная клетка, кроме передвижения на повышенной скорости, проявляет и еще некоторые новые качества; с этого момента ее обычно принимают за моноцит, макрофаг, полибласт, гистиоцит, плазматокит в зависимости от обстановки, в которой она обнаруживается. Из этого вовсе не следует, что «многоликие» и вездесущие формы клеток обязаны своим происхождением единственному

источнику — ретикулярным клеткам кроветворных органов. Но, по всей видимости, принципы их образования едины, хотя источники могут быть различными при весьма сходной природе исходных форм по генезису и потенциальным свойствам.

МЕЗЕНХИМНАЯ ПРИРОДА РЕТИКУЛЯРНЫХ КЛЕТОК

Ретикулярные клетки являются одним из обязательных компонентов клеточного комплекса лимфоидных образований, тимуса и кроветворных органов. Происхождение ретикулярных клеток в лимфоидной и миелоидной ткани определено связывается с мезенхимой, и только в тимусе природа их до сих пор вызывает разногласия. Поскольку в зачаток тимуса реально входят клетки эктодермы, энтодермы, а позже и мезенхимы, мнения об эпителиальной природе ретикулярных клеток (Поликар, 1965; Гроллман, 1969) можно считать столь же логически обоснованными, как и трактовки, допускающие возникновение лимфоцитов из эпителия (Mauger, 1886; Stöhr, 1906; Dustin, 1913; Gregoire, 1932); при этом за мезенхимой оставляется формирование стромы органа. Более того, Д. Миллер, и П. Дукор (1967) выделяют в ткани тимуса ретикулярные клетки двойного происхождения. По их мнению, большинство ретикулярных элементов имеют эпителиальное происхождение, возникают из энтодермы глоточного кармана и лишены межклеточных ретикулярных волокон. Другие ретикулярные клетки оказываются типичными макрофагами мезенхимного происхождения. Попытки внести в решение этого вопроса более достоверные доказательства постановкой специальных опытов (Auerbach, 1961, 1963) не дали, к сожалению, ожидаемых результатов. До сих пор никак еще не разработан метод, который бы позволил проследить судьбу отдельных клеток в развивающемся зачатке тимуса. Если ориентироваться на косвенные доказательства, то следует тут же оговорить, что зачаток тимуса не получает и, естественно, не содержит эпителиальных клеток. В его закладку поступают лишь клетки зародышевых листков еще до дифференцировки гистологических признаков эпителия. Содержимое зачатка после утраты связи с исходной тканью и с пополнением его мезенхимным компонентом теряет свои первоначальные свойства и, по-видимому, это существенно сказывается на потенциях клеток, реализуемых в их качественно новых состояниях. Заслуживает особого внимания то обстоятельство, что поступление мезенхимы в зачаток тимуса происходит не путем миграции окружающих его клеток, а путем врастания кровеносных сосудов, сопровождаемых специальными клетками мезенхимного происхождения, получившими из-за оксососудистой локализации название периваскулярных. Такой способ внесения разнообразия в обстановку развития является характерным для многих эмбриональных гисто- и органогенезов. Мезенхима при этом выступает как вполне определившийся

гистологический комплекс, клетки которого отличаются широкими пределами пластических и репродуктивных возможностей.

Проявление свойств мезенхимных клеток во многом зависит от локальных условий гистогенезов, поэтому даже в пределах однородной закладки органа приходится констатировать среди них признаки структурной и функциональной дивергенции. Показательным примером в этом отношении могут служить хрящевые закладки скелета. На территории одной растущей закладки, но в различных ее зонах хондроциты заметно отличаются по интенсивности пролиферации, плотности распределения, форме, размерам, ядерно-плазменному отношению, качественным и количественным показателям специфического биосинтеза (Мажуга, Житников, Харчук, 1970; Мажуга, 1971; Мажуга, Черкасов, 1971, 1974). И хотя закладка представлена фактически единой клеточной популяцией, локальные особенности развития настолько существенно сказываются на проявлении свойств хондроцитов, что структурно они выглядят гетерогенными, и на этой основе в первоначально индифферентной хрящевой закладке морфологически дифференцируются области, соответствующие будущим диафизу, метафизам и эпифизам. Тем не менее все клетки в процессе хондрогенеза, несмотря на различные уровни дифференцировки, приобретают свойственные только хондроцитам признаки, четко выделяющие их среди клеток других производных той же мезенхимы.

Аналогичное явление наблюдается и среди клеток ангиогенного и лимфогенного ростков. В большом многообразии дифференцирующихся структур ретикулярные клетки приобретают локальные особенности, сохраняя при этом характерные для них общие признаки. В последние годы интерес к ретикулярным клеткам возрос не только в связи с продолжающимися исследованиями гемо- и лимфопоэза, но и в связи с широко начатым изучением структурной основы микроциркуляторной системы. Возникает, в частности, необходимость выяснения источников развития ретикулярных клеток в миелогенезе.

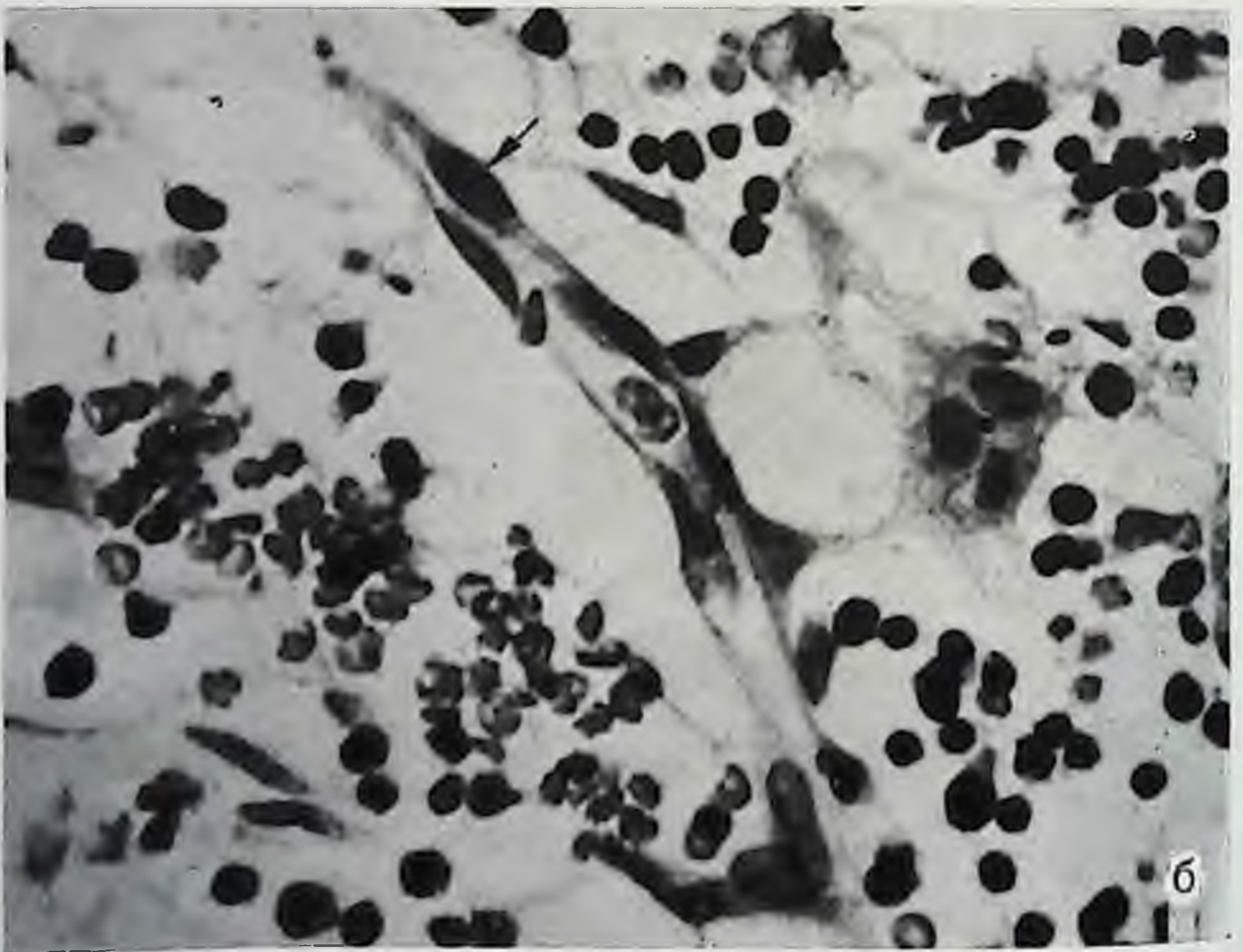
ПРОИСХОЖДЕНИЕ РЕТИКУЛЯРНЫХ КЛЕТОК В МИЕЛОГЕНЕЗЕ

Вскоре после образования очага эпихондрального процесса вблизи развивающихся в нем синусоидно-капиллярных конструкций кровеносного русла появляются ретикулярные клетки. Внешне и по цитоморфологическим признакам ретикулярные клетки весьма сходны с периваскулярными. Отличаются они, однако, независимой от кровеносных капилляров топографией и преимущественной концентрацией в межбалочных пространствах эпихондральной кости, где обычно разворачиваются очаги миелогенеза.

Вместе с тем ретикулярные клетки не лишены сходства с клетками эндотелия. В частности, в литоральных ретикулярных

клетках синусов лимфатических узлов А. Поликар (1965) находит большую аналогию с эндотелиальными клетками, поясняя процесс их сдувания как адаптивный переход некоторых из ретикулярных клеток в лимфу, затем в кровь и их трансформацию в большие мононуклеары. Сходство между эндотелиальными, периваскулярными, ретикулярными клетками настолько заметно, что даже специалистам-гематологам подчас трудно разобраться и достичь единого мнения по поводу клеточной структуры капиллярных сосудов кроветворной ткани. По этой причине уплощенные клетки, выстилающие в лимфатическом узле стенки синусов, одни (Rusznyak e. a., 1957) расценивают как модифицированный эндотелий лимфатических сосудов, другие (Чепелева, 1962) — как дериват общего ретикулярного сплнцтия узла.

В связи с рассмотрением источников появления в энхондральном очаге ретикулярных клеток уместно еще раз сослаться на сообщения (Malloy, 1914; Foot, 1925; Поликар, 1965; Поликар, Колле, 1966), допускающие возможность высвобождения клеток из общего эндотелиального пласта, перехода их в кровь с последующей трансформацией в новые формы. И все же происхождение ретикулярных клеток в развивающемся костном мозгу с большим основанием следует связывать с периваскулярными формами по ряду показателей. Во-первых, ретикулярный остов появляется позади зоны резорбции хряща, где уже имеется сеть капиллярных сосудов и освобождающиеся от нее периваскулярные клетки (рис. 39). Во-вторых, периваскулярные клетки в энхондральном очаге отличаются высоким репродуктивным показателем, первыми включают радиоактивный H^3 -тимидин, фиксируя в себе импульсную метку (рис. 34, 35), которая позже регистрируется среди остеобластов и ретикулярных клеток. Если учесть, что во время введения тимидина в начинающемся очаге этих видов клеток еще не было, то происхождение остеобластов и ретикулярных клеток объяснимо только трансформацией уже пометившихся периваскулярных клеток. В-третьих, высвобожденные эндотелиальных клеток реально имеет место в лакунах замещаемых хондроцитов при раскрытии капиллярных терминалей зоны резорбции. За пределами этой зоны для эндотелиальных клеток нет прямого доступа в ретикулярную строму. В-четвертых, масштабы репродукции эндотелиальных клеток весьма ограничены; маловероятно поэтому, чтобы клетки с низким репродуктивным потенциалом являлись источником для возникающей здесь самой массовой популяции ретикулярных клеток. Периваскулярные клетки в этом отношении имеют явные преимущества перед эндотелием (рис. 35, 39). В-пятых, периваскулярные и ретикулярные клетки весьма сходны между собой морфологически и функционально; они имеют аналогичную ультраструктуру, те и другие способны к фагоцитозу (рис. 27, 31—33). Отличаются периваскулярные клетки и тесной связью с капиллярами, поэтому освобождающаяся от капилляра их единицу легко



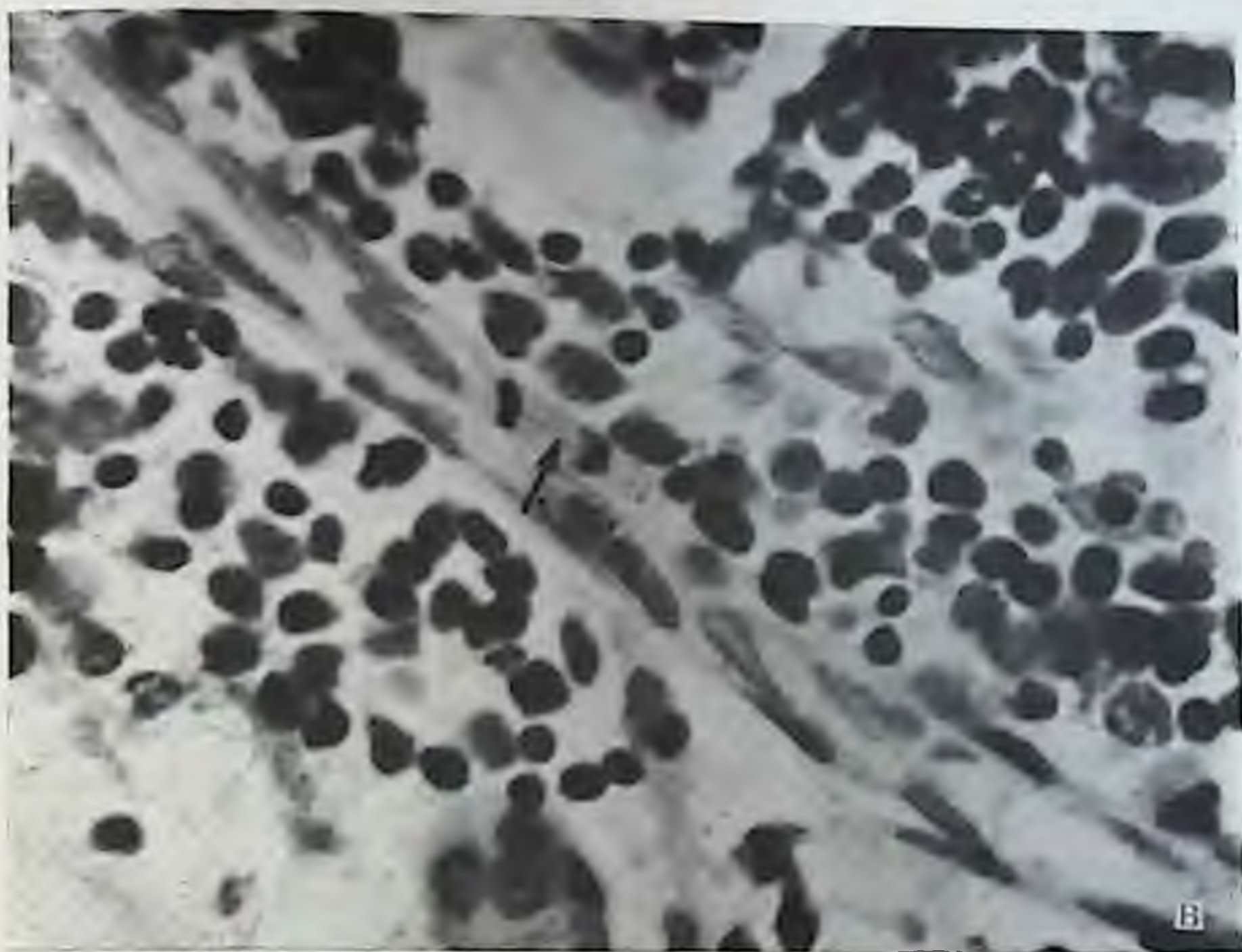


Рис. 39. Фрагмент капиллярно-синусоидной системы развивающейся ретикулярной основы миелопоэза в бедренной кости молодого кролика. Гематоксилин — тионин — эозин. Об. 20, ок. 15:

а — ретикулярный синцитий в межбалочном пространстве образуется периваскулярными клетками, отделяющимися от капилляров и синусоидов; *б* — отдельные из периваскулярных клеток, переходящие в ретикулярный синцитий, еще не потеряли связи со стенкой капилляра. Стрелкой показана двуядерная эндотелиальная клетка; *в* — среди периваскулярных клеток капилляров в очагах миелопоэза нередко встречаются делящиеся митозом (показано стрелкой).

принять за ретикулярную клетку (рис. 3). Следовательно, инвазия кровеносных капилляров в зачатки органов в раннем онтогенезе (равно как и васкуляризация репаративного регенерата в постпатальном периоде) привносит не только новые условия метаболизма, но и резервный материал в виде малодифференцированных полипотентных клеток, связанных с самими сосудами.

Если в зачатке тимуса еще до внедрения в него сосудов имеются клетки, которые иногда рассматриваются как предшественники ретикулярных, то в развивающихся лимфатических узлах никаких других клеток кроме мезенхимных нет и дифференцировка составляющих его структур происходит на автохтонном материале. Ретикулярные клетки и клетки системы капилляров, лакуи и синусоидов возникают здесь из мезенхимы как прямое следствие органогенеза. Различия между ними иногда столь мало заметны, что многие морфологи выделяют особый тип литоральных клеток, связанных с синусоидами, которые в

других случаях безоговорочно определяются как перициты. Еще более ограниченная обстановка, в смысле клеточного резерва, создается при энхондральном замещении хрящевых закладок скелета костью. В первичные и вторичные очаги замещения исходный клеточный материал доставляется только врастающими кровеносными капиллярами, в структуру которых входят два вида клеток: эндотелиальные и периваскулярные. На основе такого ограниченного выбора создаются, как известно, две тканевые системы — костная и миелиодная с богатым и разнообразным клеточным составом. Для появления ретикулярных клеток здесь нет каких-то особых источников; они образуются из привносимых универсальных форм как основа миелиодной ткани.

ФАГОЦИТАРНЫЕ СВОЙСТВА

Из всех функций ретикулярных клеток самой очевидной и, пожалуй, самой постоянной является способность к захватыванию твердых и жидких частиц из омывающей их среды. Эта способность определяется общепринятыми терминами: фагоцитоз, пиноцитоз и рофеоцитоз (микропиноцитоз). Нельзя не обратить внимания на то обстоятельство, что свойство ретикулярных клеток к захватыванию субстратов проявляется на фоне сравнительно высокой их пролиферации и интенсивного метаболизма (рис. 40). Первое заметно по митотическому показателю, достигающему для ретикулярных клеток в культуре лимфатического узла 2,4—2,8%, второе — по активной ассимиляции ретикулярными клетками *in vivo* и *in vitro*, даже на коротких экспозициях опыта, предшественников нуклеиновых кислот, протенинов и полисахаридов. На первых порах создается впечатление, будто фагоцитоз имеет прямую связь с питанием этих клеток и отражает потребность в стремительной репродукции. Однако, хотя явлений реутилизации в живых системах отрицать не приходится, фагоцитоз в ретикулярных клетках имеет более широкое значение, выходящее за пределы их собственных потребностей. С той же активностью, с какой они потребляют предшественников органического синтеза, ретикулярные клетки захватывают мертвые и чужеродные частицы, которые не могут быть использованы ни ими, ни другими клетками организма. Уже через 20 мин после введения в лапку кролика коллоидальное золото обнаруживалось в ретикулярных клетках мозгового вещества подколенного лимфатического узла (Sörenson, 1961). В клетках кортикальной зоны вводимое вещество (золото, кармин, тушь, липиды и пр.) обнаруживается позже. Такая последовательность фагоцитарной реакции определяется прежде всего структурными особенностями самих лимфоидных органов. Литоральные ретикулярные клетки синусов и лакуп в лимфатическом узле расположены непосредственно на пути афферентных потоков и открыты для

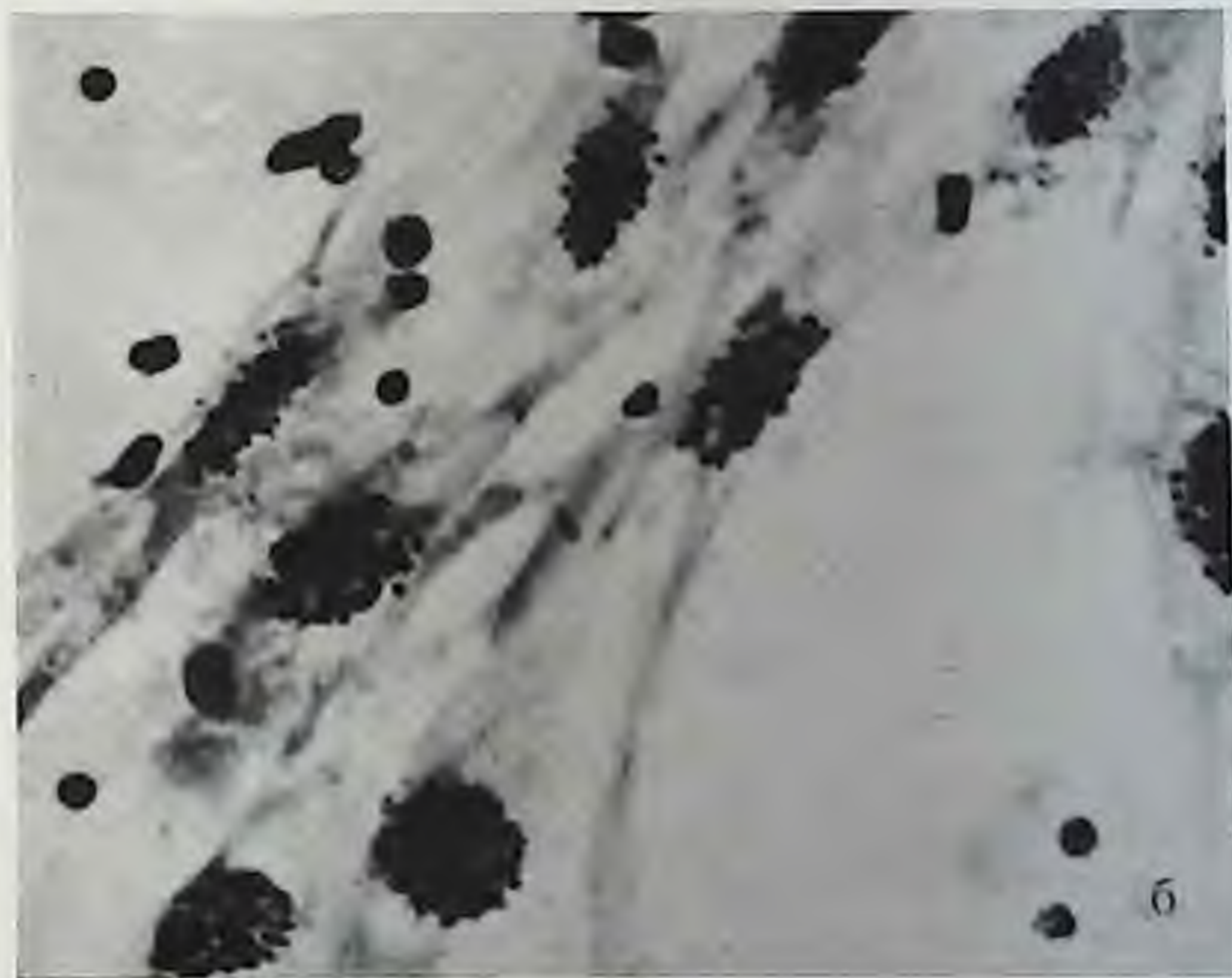


Рис. 40. Ретикулярные клетки в первичной культуре лимфатического узла белой крысы. Джешпер—Гпмза:
 а — лимфоцит в цитоплазме митотически делящейся ретикулярной клетки. Об. 60, ок. 10; б — включение ^3H -тимидина ретикулярными клетками зоны роста. Об. 40, ок. 10.

прямого доступа к частицам, взвешенным в лимфе. При умеренном содержании чужеродного продукта фагоцитарной активности этих клеток обычно достаточно для полного освобождения лимфы от его присутствия, поэтому в других зонах узла и в узлах за пределами регионарного вводимые однократно в лимфу частицы не обнаруживаются либо обнаруживаются только через более продолжительное время.

Свойство фагоцитоза в литоральных ретикулярных клетках является постоянным, и степень его проявления определяется количеством подлежащего захватыванию продукта, приносимого лимфой (Baillif, 1951). При следовом содержании взвешенных частиц они становятся добычей ретикулярных клеток, стоящих первыми на пути афферентного потока. Клеткам более глубокой паренхимы достаются лишь единичные частицы, от чего складывается впечатление, будто ретикулярные клетки идентичной локализации в пределах одного лимфатического узла существенно различаются фагоцитарной активностью. Явление это фиксировалось довольно часто и было в свое время основанием для постановки специального вопроса о механизмах стимуляции фагоцитоза (Поликар, 1965; Поликар, Колле, 1966). Основным механизмом эффективности фагоцитарной реакции заложен, разумеется, в самой структуре лимфатических органов. Ячеистая архитектура с расположенными по всему периметру ячеек ретикулярными клетками обеспечивает, с одной стороны, необходимое замедление лимфотока и, с другой стороны, максимальную площадь контакта протекаемой лимфы с фагоцитирующими клетками. Способность фагоцитоза в них настолько доминирует над другими свойствами, что при изменении обстановки (усиление потока, затянувшийся стаз и др.) ретикулярные клетки, отделяясь от стромы, выпячиваются в просвет лакуны, образуя дополнительные активные поверхности контакта. Эти картины наблюдаются в лимфатическом узле в организме, так они ведут себя и в условиях культуры.

На определенных стадиях развития первичных культур лимфатического узла в зоне роста появляются пространства, ограниченные по периметру удлиненными ретикулярными клетками, связанными между собой отростками (рис. 41). Эти детали архитектуры растущей культуры получили почему-то название «полостей разжижения», хотя лизиса здесь фактически нет, но появляется своеобразное ограниченное пространство, в пределах которого заметно изменяется обстановка, появляются формы и состояния клеток, которые не наблюдаются непосредственно в зоне роста. Подобно тому как в синусоиде костного мозга, лимфатического узла выходом ретикулярных клеток образуются дополнительные перемычки, в «полостях разжижения» первичных культур ретикулярные клетки строят перегородки (рис. 41). Не вызывает сомнений то обстоятельство, что ретикулярные клетки, размещенные в синусоидах и лакунах лимфатических образований, находятся в состоянии активности к фагоцитозу, пиноцитозу и

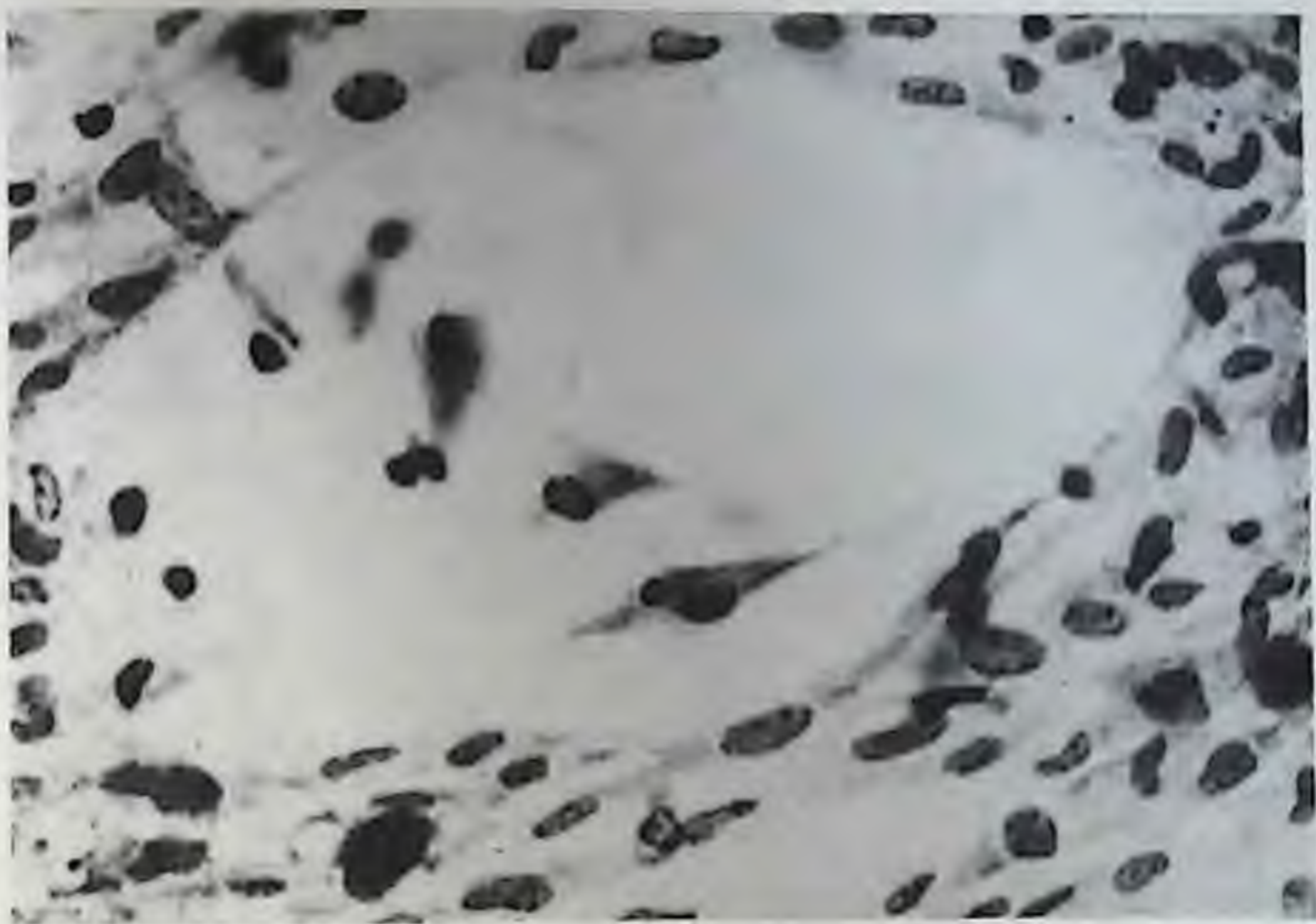


Рис. 41. Формирование замкнутых пространств («полостей разжижения») цепочкой ретикулярных клеток в зоне роста первичной культуры лимфатического узла белой крысы. Дженнер — Гимза. Об. 20, ок. 7.

рофеоцитозу. К сожалению, не все эти явления одинаково доступны для наблюдений. Фагоцитоз регистрируется обычно по факту нахождения частиц в цитоплазме клетки. Пиноцитоз и микропиноцитоз лишь предположительно определяются по последовательным моментам изменения наружного контура цитоплазмы. Если учесть, что ретикулярные клетки постоянно пребывают в движении и это условие совершенно необходимо для фагоцитоза, то припятый косвенный критерий определения пиноцитоза нельзя признать надежным и абсолютно достоверным. Для регистрации явлений пиноцитоза целесообразнее применять индикаторы, позволяющие обнаруживать присутствие их в клетках.

Выделяя среди ретикулярных клеток два типа, А. А. Максимов (1927) в свое время показал, что фагоцитарный тип способен совмещать функцию фагоцитоза с проявлением других потенций. В настоящее время справедливость этой оценки можно подтвердить дополнительными наблюдениями в культуре. И все же клетки, делящиеся митозом, эту способность теряют (Поликар, 1965). Делящиеся клетки могут содержать в своей цитоплазме ранее захваченные частицы, но не проявлять активный фагоцитоз (рис. 40). Обстоятельство это заслуживает внимания в смысле оценки состояния самих клеток и условий, влияющих на пока-

затель фагоцитарной активности. Если в опыте приходится регистрировать неравномерное распределение включений вводимого вещества среди клеток определенного локуса, то следует учитывать возможность пребывания известной доли их в этот период в состоянии деления, тем более что репродуктивный показатель среди ретикулярных клеток может быть сравнительно высоким.

Показатель фагоцитоза определяется его экстенсивностью (количеством фагоцитирующих клеток) и интенсивностью (количеством захваченных частиц каждой клеткой). Оба явления, отражающие количественную сторону процесса, взаимозависимы. От количества клеток, участвующих в данный момент в фагоцитозе, будет зависеть степень их насыщения. Однако возможность поглощения у отдельной клетки не беспредельна. Достигнув определенного объема наполнения, клетка становится неактивной и выбывает из фракции фагоцитирующих, влияя этим самым на показатель фактической экстенсивности фагоцитоза. Избыточное количество объекта фагоцитоза в омывающей среде приводит к быстрому насыщению клеток первого барьера, и оставшийся непоглощенный продукт получает возможность распространения за его пределы. Такая ситуация в организме приведет к появлению признаков фагоцитоза в клетках фолликулов коркового вещества регионарного лимфатического узла и в лимфоидных образованиях за его пределами. Этим самым расширятся границы первичного фагоцитарного эффекта. Однако присутствие продукта фагоцитоза в клетках фолликулов и других далеко отстоящих органов чаще сопряжено с явлениями вторичного фагоцитоза.

ВТОРИЧНЫЙ ФАГОЦИТОЗ

В условиях обильного присутствия в околоклеточной среде чужеродных частиц (бактериальных, пылевых или вводимых искусственно) литоральные клетки кортикальных синусоидов узла захватывают их в большом количестве и через некоторое время оказываются уже неспособными к фагоцитозу. Чужеродные частицы, как правило, кумулируются в цитоплазме клетки, но не перерабатываются, поэтому потеря фагоцитарной активности является необратимой. Такая клетка в конце концов погибает и подвергается деструкции. Но еще до этого ретикулярная клетка, потерявшая фагоцитарную активность, отделяется от стенки синусоида и, либо собственной подвижностью, либо уносимая током лимфы, оказывается за его пределами, уступив место молодому пополнению. Ведь система барьера должна быть действенной, несмотря на понесенную потерю, легко восстанавливаемую постоянной репродукцией «тыловых» (не занимающих краевой позиции) ретикулярных клеток. Видимо, по этой причине репродуктивная активность ретикулярных клеток в лимфатическом узле при различных состояниях заметно варьирует. Легко допустить, что обстановка интенсивного и экстенсивного фагоцитоза стиму-

лирует в лимфатическом узле репродуктивные свойства ретикулярных клеток не только мозговых тканей, но и фолликулов. Явлением упрежденного ухода со своей позиции клеток, потерявших фагоцитарную способность, создаются условия для одновременной реализации двух возможностей: а) регенерирования защитного клеточного барьера и фактического восстановления фагоцитарной активности системы; б) включения в защитную реакцию новых сфер (территориально близких и далеких) путем вторичного фагоцитоза¹.

Перешедшие в свободное состояние ретикулярные клетки, наполненные продуктом фагоцитоза, вскоре разрушаются. Их обломки вместе с чужеродным содержимым разносятся током лимфы и крови и захватываются встречающимися на пути ретикулярными клетками лимфоидных образований и других органов. Отложения вторичного фагоцитоза поэтому регистрируются в ретикулярных клетках селезенки, купферовских клетках печени и, по данным В. Флемминга (Flemming, 1884), даже в клетках светлых центров фолликулов лимфатических узлов.

УСЛОВИЯ ФАГОЦИТОЗА

В специальной литературе поднимался вопрос о факторах, стимулирующих фагоцитоз. Высказывалось даже предположение, что его началу должно предшествовать изменение состояния цитоплазмы клетки, особенно периферической ее зоны (Поликар, 1965), и что фагоцитарная реакция становится более активной пропорционально протекающему времени (Baillif, 1951). Мы имели возможность наблюдать многочисленные случаи фагоцитоза среди ретикулярных клеток в первичных культурах лимфатического узла. Сопоставления культур различных сроков инкубирования и фагоцитирующих клеток в пределах одной зоны роста не дают основания для положительного высказывания по поводу каких-либо заметных изменений в состоянии самих клеток, их цитоплазмы или хотя бы типичных свойств. Напротив, создается определенное убеждение, что фагоцитировать способна любая ретикулярная клетка, хотя многие из них отличаются между собой размерами, количеством и формой цитоплазматических отростков, формой и размерами ядра и даже плотностью расположения в ретикулярном синцитии. Исключение представляют, как уже упоминалось выше, клетки, находящиеся в состоянии митотического деления. Эти клетки выделяются округлой формой, обособленным расположением, их краевая цитоплазма не совершает ундулирующих и колебательных движений, характерных для неделящихся клеток. Клетки во время митоза не фагоцитируют.

¹ Мы не рассматриваем здесь всех механизмов защитного фагоцитоза и, в частности, участия в них тканевых макрофагов. Это большая самостоятельная проблема, которая затронута здесь лишь в связи с рассмотрением некоторых биологических свойств ретикулярных клеток.

Для включения в фагоцитирующее состояние других клеток кажется достаточно присутствия объекта фагоцитоза, и он становится добычей ближайшей клетки. Если объект фагоцитоза рассеян в культуральной среде неравномерно, то по правилу ближайшего «соседа» он будет захвачен клетками определенных территорий, из-за чего у наблюдавшего уже фиксированные состояния может создаться неверное представление о неодинаковой фагоцитарной активности их единиц в пределах одной культуры. Необходимо, однако, иметь в виду возможность нахождения в зоне роста клеток, переживающих и разрушающихся, отношении которых к фагоцитозу особое. Разрушающиеся клетки в молодых культурах встречаются единично; они хорошо заметны по изменению подвижности, потере обычной четкости структуры, формы и связи с соседними клетками. В переживающих клетках (т. е. находящихся в состоянии, предшествующем скорой гибели) кинетические свойства явно повышены. Судя по активации внутренней динамики, усиленной подвижности митохондрий и других цитоплазматических органоидов, регистрируемых кинематографом, в клетках таких состояний повышен и метаболизм. Видимо, с этим обстоятельством связана также интенсификация их фагоцитарной реакции. Подобные наблюдения не исключение, а скорее правило, так как и другими исследователями (Baillif, 1951) активация фагоцитоза отмечалась в клетках не в начальную его фазу, а в последующие периоды, когда возможности клетки приближаются к пределу и она уже находится фактически на пороге гибели. В последние минуты жизни клетка как бы стремится наверстать упущенное, выполняя работу за короткое время больше, чем она делала ее за такое же время раньше. Предположительно можно допустить, что активация функций в погибающих клетках связана с внутренним высвобождением ряда ферментных систем и ослаблением механизмов, регулирующих их действие.

СПЕЦИФИЧНОСТЬ И ФАГОЦИТОЗ

Для многих защитных реакций организма характерна специфичность, которая бывает даже весьма строгой. Это никак не относится к фагоцитозу. Его постоянное проявление во времени и в широких масштабах обязано прежде всего неспецифичности. Способная к фагоцитозу клетка может захватывать весьма далекие по природе и свойствам продукты тогда, когда она получает к ним доступ. Поэтому различные продукты могут фагоцитироваться одной и той же клеткой одновременно и порознь, независимо от того, имеет ли место первичный или вторичный фагоцитоз. В кажущейся потере разборчивости заключен, по всей вероятности, большой биологический смысл и широкие возможности. Во-первых, захватывая по принципу ближайшего соседа все, что является лишним, клетки предельно сокращают срок освобождения системы от ненужного и чужого. Реакция фагоцитарной защиты

достигает таким образом предельной эффективности. Во-вторых, отсутствие фагоцитарной избирательности позволяет клетке использовать механизм фагоцитоза для собственных потребностей, так как не все захватываемое оказывается вредным. Не менее важно и третье обстоятельство. Сам факт фагоцитоза — не всегда гарантированная защита. Иногда совершенно неожиданно попадает такое вещество, которое нельзя ни употребить, ни «припрятать» как инертный балласт. Но в организме есть другие клетки, с иными полномочиями. Их необходимо «поставить в известность» о возникшей опасности и подключить в начавшуюся борьбу, поскольку сами они чужеродных продуктов не захватывают. Следовательно, в явлении фагоцитоза кроются пусковые звенья сложного механизма передачи между клетками биологической информации, являющегося основой защитных иммунных реакций организма.

Неспецифичность фагоцитоза сказывается также в том, что ретикулярные клетки наряду с веществами экзогенного происхождения массово потребляют продукты, образующиеся в самом организме как побочные либо в результате распада гибнущих клеток (рис. 32, 33). Чтобы яснее представить масштабы своего рода издержек производства, возникающих в процессе жизнедеятельности организма в нормальных условиях, сошлемся только на некоторые наиболее известные факты.

В организме взрослого человека обычно содержится около $33 \cdot 10^{12}$ эритроцитов. Исследованиями с использованием «меченых» атомов железа и тяжелого изотопа азота установлено, что срок жизни эритроцита равен в среднем 130 дням. Из этого следует, что в организме ежедневно погибает 250 млрд. эритроцитов и, по условиям численного постоянства, столько же рождается. Каждый час в нормально живущем организме обновляется примерно 10-миллиардное поколение этих клеток. Даже при весьма мелких размерах общая масса гибнущих эритроцитов получается весьма внушительной, особенно если учесть, что содержимое их тщательно перерабатывается и в значительной мере используется другими клетками. В селезенке и особенно в печени из остатков разрушенных эритроцитов извлекается такой лимитированный элемент, как железо, запасы которого в составе ферритина постоянно поддерживаются для построения молекул гемоглобина. Другие продукты распада эритроцитов используются в печени для образования жизненно важных продуктов — желчных пигментов (билирубина и биливердина). Возможность каждого из этих процессов непосредственно сопряжена с явлением фагоцитоза, которым заняты ежедневно только в печени и селезенке десятки миллионов клеток. Неспецифичность фагоцитоза в данном случае проявляется в отсутствии выбора клетками какого-то определенного продукта распада. Естественно, судьба освобождающегося продукта (например, железа гемоглобина) зависит от того, будет ли он предметом фагоцитоза и для каких клеток.

Масштабы постоянного разрушения всех видов лейкоцитов в организме также довольно внушительны. По подсчетам К. Рора (Rohr, 1949), сделанным при введении людям радиоактивного фосфора, костный мозг ежедневно восстанавливает потерю примерно 50% всех циркулирующих гранулоцитов (т. е. около 20 млрд.). М. А. Ясиновским установлено наличие в ротовой полости постоянного процесса эмиграции нейтрофилов из кровеносных сосудов слизистой оболочки на ее поверхность. Только этим путем уходит из организма 360 млн. лейкоцитов в сутки. По-видимому, некоторая доля из циркулирующей популяции лейкоцитов уходит через другие слизистые оболочки. Основная же их масса, исчисляемая миллиардами, разрушается в тканях организма и утилизируется посредством активно фагоцитирующих клеток. С каждым гибнущим гранулоцитом кроме содержимого цитоплазмы в сферы утилизации поступает также ядерный материал, судьба которого во многом еще остается неясной, хотя факты фагоцитоза остатков их ядер другими клетками сомнений не вызывают.

Продолжительность жизни лимфоцитов в организме точно не установлена. Вряд ли здесь может быть применим какой-то единый стандарт времени, так как само определение «лимфоциты» является сборным. Эта большая группа морфологически идентичных форм включает клетки, различные по происхождению, биологическим свойствам и, естественно, по срокам жизни. Вовсе не исключено, что даже идентичные лимфоциты могут существенно отличаться по срокам жизни, поскольку в силу своей мигрирующей природы они часто оказываются в неадекватных условиях в смысле выживания. Оценить дифференцированно продолжительность жизни каждой формы лимфоцитов пока не представляется возможным, поэтому были сделаны небезуспешные попытки рассмотрения общей их популяции. По данным Ц. Бантинга (Bunting, 1921), С. Дриккера и Д. Джофффея (Drinker, Joffey, 1941), из грудного протока в кровь поступает новообразованных лимфоцитов больше, чем их содержится во всей массе крови. По количеству поступающих этим путем лимфоцитов В. Адамс с сотрудниками определили у кошек, собак и крыс, что лимфоциты крови обновляются 2—2,5 раза в сутки. Следовательно, продолжительность их жизни равна 10—12 ч. И хотя эти сведения сейчас можно обоснованно оспаривать, по крайней мере для значительной доли фракции лимфоцитов, следует все же признать, что гибель лимфоцитов постоянно происходит в широких масштабах, причем погибают они массово там, где и образуются, — в зародышевых центрах лимфоидной ткани. Продукты их деструкции становятся добычей преимущественно сидячих фагоцитов — ретикулярных клеток. Феномен фагоцитоза ретикулярными клетками остатков лимфоцитов настолько распространен и очевиден, что послужил поводом для обоснования специальной гипотезы о реутилизации (Hamilton, 1956; Trowell, 1957, 1965; Sundberg, 1960), которая во многом уже подтверждена фактическими данными.

Явления физиологической деструкции в организме не ограничиваются только упомянутыми выше сферами, тем не менее разрушение всегда создает условия для процесса созидания и в качестве одного из опосредствованных механизмов связи этих, казалось бы, взаимоисключающих явлений выступает фагоцитоз. Способность захватывать и перерабатывать частицы из окружающей среды — свойство, широко распространенное в мире одноклеточных. У высших животных и человека эту способность сохранили только клетки, адаптированные эволюционно к защите организма. Однако свойство фагоцитоза они используют и в чисто внутренних интересах организма, как бы стараясь отнять у смерти все, что может понадобиться для жизни.

ПРЕДСТАВИТЕЛИ И СОСТАВЛЯЮЩИЕ ЕДИНОЙ СИСТЕМЫ

Когда Л. Ашоф и вслед за ним Ландау и МакНей обратили внимание на общность функций у ряда морфологически неидентичных клеток, рассредоточенных по всем почти органам и тканям организма, они объединили связанные многими исследователями под различными названиями разрозненные элементы в единую ретикуло-эндотелиальную систему, подчеркивая этим самым основную их связь со структурами кроветворных органов и кровеносных сосудов. Реальность системы, как и логичность обосновывающей теории, получила всеобщее признание, несмотря на объективно существующие затруднения для ее защиты. Ведь сама система разнородна по составляющим, далеко не всегда обнаруживающим структурные взаимосвязи, а теория фактически ограничилась констатацией явления без убедительных доказательств истинного родства входящих в ее состав элементов, источников и способов их развития. Дискуссия о природе различных клеток, отнесенных в состав ретикуло-эндотелиальной системы, больше продолжала предложенную теорию, нежели ей предшествовала. Не закончена дискуссия и до сих пор. О происхождении моноцитов, например, среди гематологов нет единого мнения сегодня, как его не было 60 лет тому назад.

Каковы же принципиальные особенности строения и свойств рассматриваемой системы, ориентируясь на которые можно было бы попытаться разобраться в природе и происхождении ее составляющих? Оценивая ее с таких позиций, нельзя не заметить, что ретикуло-эндотелиальная система представлена комплексом структур, которые внешне легко различаются по ряду признаков.

— Она объединяет ретикулярную ткань (основу кроветворных органов во всем ее разнообразии), эндотелий (основу великого множества и разнообразия сосудов) и рассредоточенные по всем органам и тканям особые клетки, способные к активному фагоцитозу (описываемые как блуждающие клетки в покое, моноциты, гистиоциты, полибласты, макрофаги и пр.).

— Она состоит из структур стабильных (отличающихся большим или меньшим постоянством и объединенных топографически) и структур лабильных (пребывающих непрерывно или периодически в движении и не связанных строго с определенной локализацией).

— Все входящие в ее состав клетки в большей или меньшей степени способны к фагоцитозу, однако одни из них настроены на пассивную форму контакта с фагоцитируемыми продуктами (продукты доставляются к этим клеткам омывающей их средой), другие активно разыскивают предмет фагоцитоза, направленно мигрируя в места его локализации.

— Почти в каждом случае и в каждой ситуации эта система действует объединенными усилиями различных своих представителей, которые способны к перевоплощениям и приобретению новой формы.

Действенность и истинные свойства ретикуло-эндотелиальной системы связаны, таким образом, с широкими возможностями входящих в ее состав клеток изменять в определенных пределах форму и переходить в другие состояния в связи с постоянно протекающим структурным и функциональным восстановлением самой системы и эффективности ее защитных реакций в организме как целом. Для рассмотрения свойств этой системы с таких позиций в настоящее время имеется достаточно оснований.

Если в недалеком прошлом некоторые исследователи с полным убеждением выделяли только среди ретикулярных клеток три, а иногда и пять форм, стараясь подчеркнуть их разнородность, то теперь под влиянием новых фактов даже сторонникам старой традиции приходится признавать ретикулярную клетку как универсальную форму, да еще приобщать к ее разряду клетки некоторых капиллярных структур. Не так давно во время состоявшейся дискуссии по вопросу о номенклатуре клеток крови И. Барта (1960) предложил причислять к ретикулярным, или в широком понятии к ретикуло-эндотелиальным, клеткам большие и малые лимфоидные ретикулярные клетки, гистиоциты или макрофаги, плазматические клетки, клетки эндотелия синусоидов, жировые клетки и фибробласты. В этой же дискуссии Е. А. Кост (1960), признавая за индифферентной ретикулярной клеткой роль родоначальной формы в кроветворении, сочла необходимым причислить к ретикулярной ткани клетки эндотелия синусов так называемые береговые или ограничивающие клетки, которые отделены морфологически и функционально от более дифференцированного эндотелия капилляров. Этим намерениям вполне импонирует попытка рассматривать адвентициальные клетки как совокупность разнообразных соединительпотканых элементов: зрелых фибробластов, малодифференцированных мезенхимных клеток, различных гистиоцитов и макрофагов, жировых, плазматических и тучных клеток (Мчедlishvili, 1957, 1958).

Значительное место в системе макрофагов занимают клетки, происходящие из моноцитов. Поскольку вопрос об источниках развития моноцитов широко дискутируется и о природе их высказываются самые противоречивые мнения (Яновский, 1951), порождаются сомнения в генетическом единстве всех форм клеток в системе макрофагов и в прямой причастности к ретикулярной природе моноцитов. Ведь подавляющее большинство гематологов связывают развитие моноцитов с большими лимфоцитами. Некоторую ясность в этот вопрос вносят патологические ситуации, характеризующиеся усиленной гиперплазией моноцитов, избытком (до 74%) их зрелых форм в периферической крови при непомерно развитых очагах моноцитоза. Впервые такое состояние под названием моноцитарной лейкемии описано Г. Решадом и В. Шиллингом в 1913 г. (Reschad, Schilling-Torgau, 1913). Впоследствии было установлено, что гистоморфологическая картина при этом заболевании характеризуется усиленной пролиферацией ретикулярных клеток (в виде островков и синцития) в лимфатических узлах, печени, селезенке и костном мозгу (Дульцин, 1954). Явления ретикулярной пролиферации настолько очевидны, что само страдание — моноцитарную лейкемию — многие (Арицкии, 1946; Абрикосов, 1949; Яновский, 1951, и др.) склонны рассматривать как один из вариантов ретикулеза. Если исходить из общепризнанной истины, что патология развертывается на нормальных структурах, то придется допустить, что и в физиологических условиях ретикулярные клетки имеют прямое отношение к генезису моноцитов. В настоящее время ни у кого, пожалуй, нет больших сомнений относительно разнообразия свойств и скрытых возможностей этих клеток, реализовать которые они могут в различных направлениях. По своему происхождению и действительному состоянию ретикулярные клетки и особенно их тканевые комплексы близки к мезенхиме, широкое гистогенетические возможности которой общеизвестны.

СТРОМА КОСТНОГО МОЗГА

С внедрением кровеносных сосудов в хрящ и с развитием в ходе его резорбции спусондно-капиллярной системы начинается эпихондральный остеогенез и создаются условия для появления очагов кроветворения — первой структурно-функциональной основы костного мозга. Такие очаги возникают не вслед за линией резорбции хряща, а несколько позже и на известном удалении от нее, поскольку гемопоэз требует особых условий, на подготовку которых уходит некоторое время. Размножение и дифференцировка кроветворных клеток всегда сопряжены с локальной концентрацией их свободных форм, что возможно только при наличии стромального фибриллярного каркаса, выполняющего роль механической опоры и своеобразной упаковки.

Основа ретикулярной ткани начинает создаваться уже с момента появления в хряще кровеносных сосудов, с которыми приходят сюда и сопровождающие их клетки. В начинающемся очаге резорбции механическую функцию продолжают нести остатки хрящевого матрикса, сохраняющиеся некоторое время в виде различной длины тяжей и перемычек (рис. 10—12, 41). Вскоре, однако, вблизи сосудов появляются ретикулярные клетки и вслед за ними постепенно выстраивается густой пятчатый каркас, представляющий собой трехмерную сеть ретикулиновых волокон (рис. 38, 41). Первичная популяция ретикулярных клеток в подготавливаемом очаге миелогенеза образуется обособляющимися от капилляров периваскулярными клетками. Их высокие репродуктивные свойства реализуются в новом состоянии для создания структурной основы костного мозга.

Таким образом, миелоидный гистогенез начинается с формирования ретикулярного остова, включающего кровеносные сосуды (артериолы, капилляры, синусоиды, венулы), ретикулярные клетки и ретикулиновые волокна. Входят в состав этой сложной и разнокалиберной «арматуры» также нервы.

Судя по имеющимся единичным сообщениям (Calvo, 1967a, b; Calvo, Haas, 1969), первые волокна и окончания в костном мозгу всегда сохраняют топографическую связь с кровеносными сосудами; назначение их, по-видимому, ограничивается ролью клеточной трофики и вазомоторных регуляторов.

Известная аналогия в устройстве стромы наблюдается и в других кроветворных органах (селезенке, лимфатических узлах, фолликулах). Однако в капсуле и трабекулах лимфатических узлов и селезенки содержатся коллагеновые и гладкомышечные волокна, а лимфатические узлы к тому же богаты еще эластическими волокнами (Lennert, 1961).

Природа ретикулиновых волокон долгое время оставалась неясной. По сравнению с коллагеновыми они тоньше, не разрушаются при обработке пепсином, не набухают в кислой среде, импрегнируются серебром, но не окрашиваются пикрофуксином; при окраске по Ван-Гизон ретикулиновые волокна приобретают желтый цвет. Специальными наблюдениями волокнистого каркаса методами серебрения существенно уточнены сведения о фибриллярной архитектонике ретикулярной ткани и обнаружены значительные вариации в ее плотности, связанной, как полагают, с функциональным состоянием и возрастными особенностями лимфатических узлов. Структурный состав ретикулярного остова стал более или менее известен после выполненных электронномикроскопических исследований и особенно обстоятельного анализа, проведенного Г. Соренсоном (Sörenson, 1961). Дополненные некоторыми гистохимическими наблюдениями, эти исследования позволили установить, что ретикулиновые волокна по своей химической природе идентичны коллагеновым. Они состоят из совершенно аналогичных коллагеновым протофибрилл с периодиче-

ской поперечной исчерченностью в 640 Å, которые связаны между собой несколько иной, чем в коллагеновых волокнах, мукополисахаридной упаковкой. Допускаются различия в группировке протофибрилл (Поликар, 1965), хотя вероятность такой возможности сомнительна.

Изучение химической природы ретикулиновых фибрилл не приблизило, однако, к выяснению источников их образования. Если допустить, что в структуре лимфатического узла они могут сохраниться как остатки мезенхимного ретикулула, то костный мозг подобного остатка от своего предшественника не получает. Кроме того, мезенхимный синцитий образован клетками без дополнительных волокнистых связей.

Вопрос о ретикулиновом остове кроветворных органов не является чисто морфологическим, поскольку строма тесно связана с их гистофизиологией. Известно, в частности, что плотность лимфатических узлов в норме и при патологических состояниях больше зависит от количества и состояния фибрилл в их пульсе, чем от содержания в ней клеток.

Каковы же источники образования фибриллярного компонента стромы костного мозга?

В настоящее время ни у кого, пожалуй, не возникает сомнений относительно того, что структурированное межклеточное вещество в каждом гистогенезе образуется деятельностью клеток. В ретикулярной ткани, в том числе и в миелогенезе, исходный материал для построения волокнистого каркаса продуцируется, надо полагать, ретикулярными клетками. Прямых данных о секреторной деятельности ретикулярных клеток мало, зато можно представить достаточно косвенных доказательств.

1. К волокнистому ретикулиновому каркасу в костном мозгу, селезенке, лимфатическом узле и других лимфоидных образованиях всегда непосредственно примыкают только ретикулярные клетки, способные к фагоцитозу. Никому не удавалось обнаружить здесь фибробласты. Нет поэтому оснований связывать построение волокнистого каркаса с деятельностью фибробластов.

2. По имеющимся данным, во время развития лимфатического узла ретикулиновые волокна появляются вслед за лимфоидными клетками. Первыми в формирующихся лимфоидных органах, как известно, обнаруживаются ретикулярные клетки, им же суждено заниматься созданием остова будущего органа.

3. Продуцирование компонентов межклеточного вещества — свойство преимущественного большинства видов клеток производных мезенхимы, ретикулярные клетки не являются исключением из этого правила.

4. Как *in vivo*, так и *in vitro* ретикулярные клетки всегда интенсивно включают меченые предшественники коллагена (глицин, пролин). В начальные сроки опыта радиоактивная метка накапливается в цитоплазме ретикулярной клетки, а затем распространяется за ее пределами. В поздние сроки наблюдений

метка регистрируется в межклеточном веществе. Последовательность перемещения меченого продукта почти однозначно указывает на источники его образования и сферы использования.

5. Образование фиброзного скелета узла и ретикулиновой сети его пульпы происходит в перпод, когда в нем численно преобладают ретикулярные клетки. Легко понять, почему синусы лимфатических узлов ребенка, как отметил К. Леннерт (Lennert, 1961), более богаты ретикулиновыми волокнами, чем синусы взрослого.

6. Фибриллярный каркас в органах кроветворения подвержен изменчивости в связи с возрастом и функциональными состояниями (Lennert, 1961; Поликар, 1965); его лабильность находится в связи с изменением клеточного состава. Прямая взаимосвязь ретикулярных клеток и фибриллярного каркаса в кроветворных органах столь очевидна, что невольно возникает вопрос: определяется ли расположение ретикулярных клеток архитектурой волокнистого скелета или этот скелет зависит от ситуации, определяемой клетками?

При анализе этой взаимосвязи необходимо исходить из факта активного перемещения ретикулярных клеток и их способности путем взаимных соединений образовывать своими телами и отростками сеть без участия волокон. Подобные клеточные агрегаты (синцитий) возникают в период формирования мезенхимы и закладок лимфоидных органов. В более ограниченных масштабах клеточные сетчатые агрегаты могут возникать в уже функционирующих органах: в мозговом веществе лимфатических узлов, в пульпе диффузных лимфоидных образований, в селезенке и костном мозгу, что приводит к локальной перестройке участков микроциркуляторного русла (синусоидов, лакун). Морфологически они представляют собой выходящую в просвет синусоида (лакуны) цепочку ретикулярных клеток, соединенных между собой своими отростками. Сохраняя связь со стенкой синусоида, цепочка из двух и более отделившихся клеток создает основу для образования дополнительной перемычки фибриллярного каркаса, который здесь же может образовываться деятельностью самих ретикулярных клеток.

На фоне всех имеющихся данных о структурной перестройке стромальных компонентов кроветворных органов сомнение вызывает не столько вопрос об источниках их формирования, сколько вопрос о судьбе уже построенных деталей каркаса. Разрушаются ли они в местах перестроек теми же ретикулярными клетками, или для этого имеются какие-то особые механизмы? Решение этого вопроса непосредственно сопряжено с дальнейшим выяснением функциональных потенций ретикулярных клеток. В свое время Леннерт выделял даже два типа ретикулярных клеток с высокой и низкой энзиматической активностью. И хотя в дифференциацию обоих типов была сделана попытка внести морфологический критерий, в действительности речь шла, по-видимому, о клетках различных функциональных состояний.

ОБРАЗОВАНИЕ РЕТИКУЛЯРНОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА МИЕЛОГЕНЕЗА

При описании клеточных механизмов энхондрального процесса уже упоминалось о том, что по фронту замещения хряща в терминальных лакунах на продольных тяжах остатков хрящевого матрикса образуются первые пластинки энхондральной кости деятельностью остеобластов, следы развития которых ведут прямо к периваскулярным клеткам. Здесь же в терминальных лакунах действием гидродинамических сил во время заполнения камеры гипертрофированного хондроцита периваскулярные клетки занимают упорядоченное расположение у стенок лакуны и в их ряду можно наблюдать последовательно появляющиеся признаки остеобластов (рис. 11, 12). Созидание балочек энхондральной кости сопровождается прогрессирующей резорбцией остатков хрящевого матрикса хондрокластами (рис. 14), в результате чего освобождаются многочисленные межбалочные пространства, в которых формируется ретикулярная ткань. Клеточная основа новой тканевой формации создается отделяющимися от кровеносных капилляров и синусоидов периваскулярными клетками, приобретающими по мере освобождения размеры и форму ретикулярных с характерным сетчатым (синцитиальным) расположением (рис. 17, 39, 42). Масса и плотность ретикулярного синцития в межбалочных пространствах на некотором удалении от линии замещения заметно возрастает как за счет интенсивной авторепродукции ретикулярных клеток, так и за счет их очередных поступлений от популяции периваскулярных, пролиферативный индекс которых в зонах ретикулогенеза составляет не менее 34%. Выделившиеся в ретикулярный синцитий клетки имеют еще более высокий пролиферативный показатель, достигающий 92%. В межбалочные пространства энхондральной кости могут проникать клетки из крови, однако установить это по гистологическим картинам невозможно. Зато в формирующемся ретикулярном синцитии прослеживаются все последовательные стадии его становления от первых отделяющихся периваскулярных клеток, сохраняющих связь своими отростками со стенками синусоида, до образования типичного ретикулума, состоящего из ретикулиновых волокон и ретикулярных клеток (рис. 39, б; 43). На равных этапах ретикулогенеза других клеток здесь нет (рис. 43, а).

Для познания механизма ретикулогенеза интерес представляет происходящий метаморфоз освобождающихся периваскулярных клеток и появление фибриллярного каркаса. Ведь по внешним признакам большинство ретикулярных клеток отличается массивным ядром с несколькими ядрышками (2—6) и хорошо просматривающейся под световым микроскопом хроматиновой структурой: они снабжены массивной цитоплазмой с вакуолярным аппаратом, митохондриями, системой гранулярного эндоплазматического ретикулума. Ретикулярные клетки часто содер-



Рис. 42. Фрагмент зоны резорбции энхондрального процесса. Проксимальный метафиз лучевой кости теленка (плод 5,5 месяца). Гематокселин Делафилда — эозин. Об. 20, ок. 15:

1 — остаточные тяжи кальцифицированного матрикса хряща; 2 — кровеносные синусоиды, заполненные эритроцитами; 3 — «выселяющиеся» периваскулярные клетки в ретикулярный синцитий; 4 — строящиеся балочки эндостальной кости, 5 — остеообласты.

жат включения и, как правило, имеют цитоплазматические отростки, которыми связываются между собой, со стенками кровеносных капилляров (синусоидов), с ретикулиновыми волокнами и клетками эндоста (рис. 38). Многих из этих признаков исходные периваскулярные формы лишены, они приобретаются в процессе трансформации. Судя по ультраструктурному состоянию органелл внутриклеточного аппарата биосинтеза, а также по интенсивной ассимиляции меченых предшественников нуклеинового, белкового и углеводного метаболизма, ретикулярные клетки строящегося ретикулума в энхондральных пространствах способны синтезировать в относительно больших количествах продукты, используемые для внутренних пластических нужд, для авторепродукции и для построения межклеточного фибриллярного каркаса. Более того, как показывают наблюдения над первичными культурами лимфатических узлов и костного мозга, ретикулярные клетки выделяют синтезированные продукты белковой и нуклеиновой природы в окружающую среду для потребления другими клетками. Процесс последовательного распространения меченого продукта в ретикулярных клетках и передачи его лимфоцитам удалось зарегистрировать в специальных опытах при сочетании методов автордиографии и микрофотоъемки (Мажуга, Михайловская, 1975а). Если первичные культуры лимфатического узла на 1 ч перенести в среду, содержащую прибавку радиоактивного H^3 -метионина или H^3 -уридина, то в течение такого срока инкубирования помеченными оказываются только ретикулярные клетки. При дальнейшем выращивании культуры в среде без радиоактивных анаболитов через 5—6 ч в зоне роста регистрируются меченые макрофаги, образующиеся здесь путем некоторого метаморфоза и перехода в свободно-странствующее состояние ретикулярных клеток. В данном случае приобретенная ретикулярной клеткой радиоактивная метка сохраняется в прежней интенсивности при трансформации в макрофаг. На этом этапе наблюдений интерес представляет не столько судьба радиоактивной метки, сколько возможность с ее помощью выявить источники происхождения макрофагов — свободно-странствующих элементов ретикуло-эндотелиальной системы, описываемых обычно под различными названиями. На более поздних экспозициях опыта меченый продукт не только распространяется в маргинальную зону цитоплазмы ретикулярных клеток, но и выходит (выделяется) за их пределы. Обычно в эти сроки наблюдений (12 ч после переноса культуры в среду без радиоактивного изотопа)

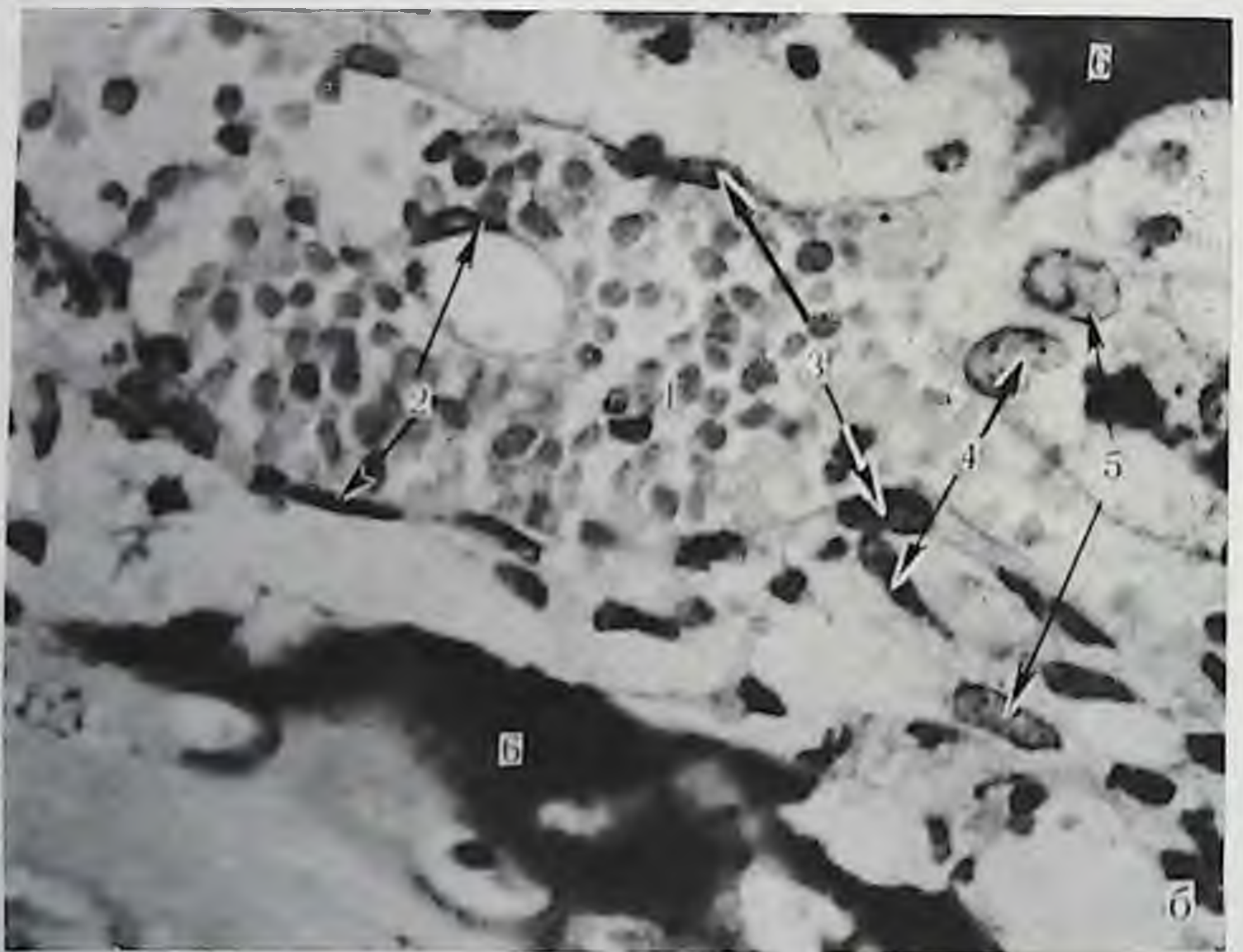
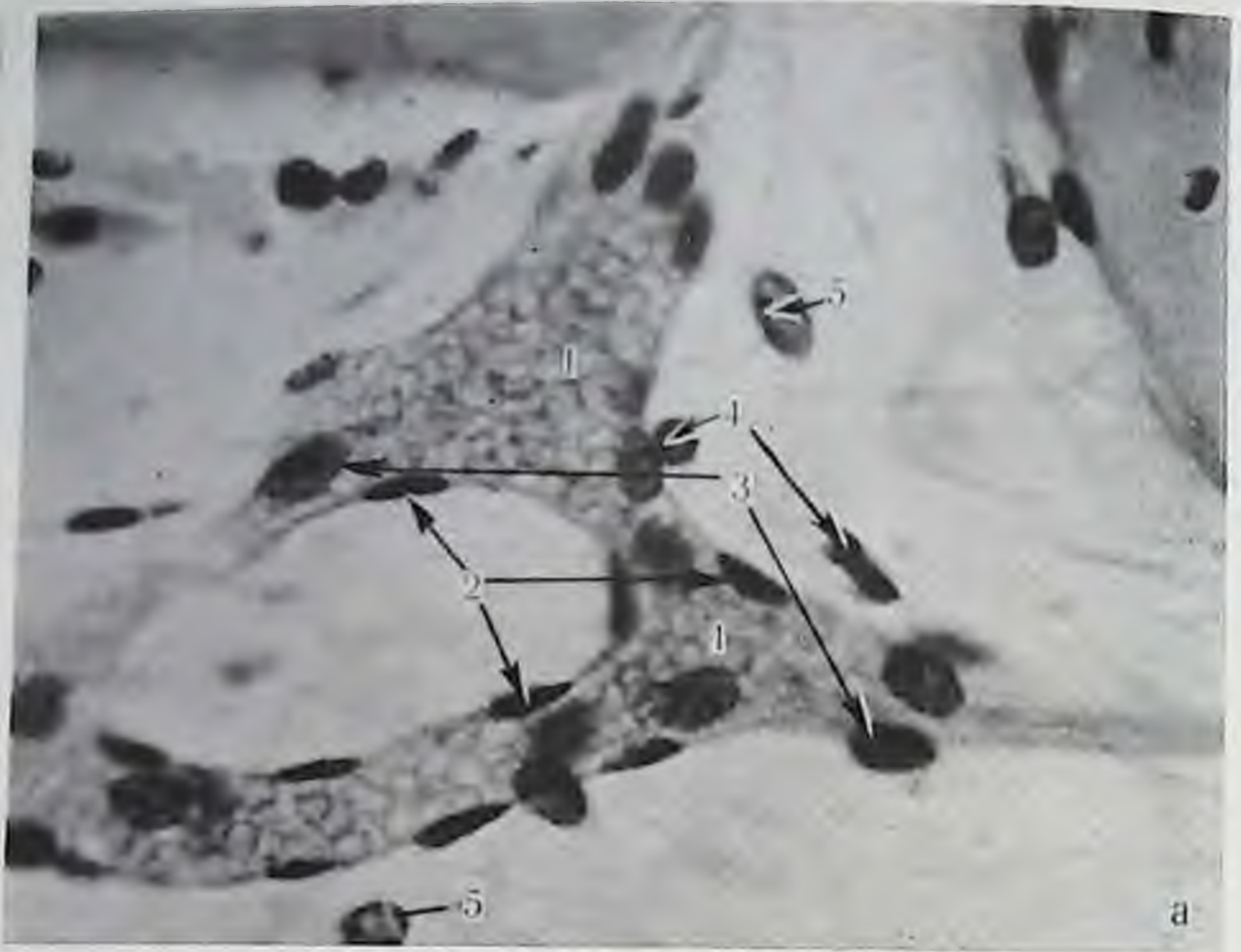


Рис. 43. Формирование ретикулярного синцития в межбалочных пространствах энхондрального процесса отделяющимися периваскулярными клетками синусов. Локтевая кость теленка (плод 6 месяцев). Гематоксилин Делафиляда — эозин. Об. 20, ок. 15:

a — начальный этап появления ретикулума; *b* — более зрелая стадия ретикулогенеза; 1 — синусонд, наполненный эритроцитами; 2 — эндотелиальные клетки синусов; 3 — периваскулярные клетки, связанные со стенкой синусонда; 4 — освобождающиеся периваскулярные клетки; 5 — периваскулярные клетки, перешедшие в состояние ретикулярных; 6 — остатки хряща с пристроенными костными балочками.

метка обнаруживается над единичными малыми и средними лимфоцитами, но через сутки в зоне роста помеченной оказывается вся популяция лимфоцитов. При анализе всех явлений и фактов, отмечаемых в опыте, складывается убеждение, что лимфоциты приобрели радиоактивную метку, потребляя продукт, нарабатываемый ретикулярными клетками и макрофагами. Здесь нет возможности останавливаться на масштабах и биологическом значении отмеченного феномена, поэтому ограничимся лишь доказательствами его реальности.

Как на один из аргументов в пользу опосредствованного приобретения малыми лимфоцитами радиоактивной метки можно сослаться на общезвестный факт, что в этих клетках предельно редуцирован собственный аппарат биосинтеза и в условиях организма, как и в условиях культуры (кроме случаев индуцированной бласттрансформации), малые лимфоциты метаболически инертны; они поэтому самостоятельно не ассимилируют предшественников нуклеиновых кислот и белка.

Достаточно известно также и другое свойство лимфоцитов. В органотипических культурах на средних и поздних сроках инкубирования они обычно сосредотачиваются вблизи ретикулярных клеток и макрофагов, из-за чего зона роста таких культур приобретает гнездную структуру. Регистрируя поведение клеток в группах макрофаг — лимфоциты с помощью микрокиносъемки, можно видеть, как лимфоциты (малые) стремятся к непосредственному контакту с макрофагами и как бы по своей инициативе образуют с ними кратковременные, но часто повторяющиеся цитоплазматические мостики. У наблюдающего создается впечатление, будто лимфоциты отростками своей цитоплазмы «прощупывают» поверхность макрофага. В связи с рассматриваемым феноменом перемещения на гистоавтографах радиоактивной метки вполне резонно предположить, что малые и средние лимфоциты используют запасы продуктов фагоцитов как своеобразные кормушки. Возможно, что именно масштабами прямого доступа малых лимфоцитов к макрофагам количественно определяются фракции короткоживущих и долгоживущих лимфоцитов в организме.

Не менее веским доказательством перемещения радиоактивной метки в лимфоциты с продуктом, выделяемым фагоцитами, является то обстоятельство, что первые метки обнаруживаются

над лимфоцитами, находящимися в непосредственной близости с макрофагами. В последующие сроки опыта, когда радиоавтографы уже имеются практически над всеми единицами популяции лимфоцитов, количественно метка оказывается распределенной довольно неравномерно, причем наиболее интенсивная метка, а значит, и наибольшее количество радиоактивного продукта выявляется в лимфоцитах, расположенных вблизи макрофагов.

Рассмотрение метаболических взаимосвязей в ряду лимфоидных клеток имеет больше отношения к решению вопросов, связанных с механизмами обмена между клетками биологической информацией, со способами иммунологической настройки и выяснением функциональной роли различных элементов лимфоидной системы. Здесь была частично затронута эта сфера только с целью характеристики свойств ретикулярных клеток, одним из которых является наработка продуктов «на экспорт» и секретирование их в межклеточное пространство.

Насколько проявляются секреторные свойства ретикулярных клеток в энхондральном ретикулогенезе, до настоящего времени известно очень мало. Определенно же можно утверждать, что вся фибриллярная архитектура миелиной стромы является результатом деятельности ретикулярных клеток. Нельзя, разумеется, исключить, что участие в секреторной функции этих полipotентных представителей ретикуло-эндотелиальной системы, как и природа нарабатываемого ими продукта, определяется в каждом случае конкретной обстановкой и условиями гистогенетического процесса. Ведь сами клетки могут пребывать в различных состояниях, и от этого в значительной мере зависит их функциональная настройка. Вместе с тем функциональная настройка сказывается на структурном состоянии клеток.

СТРУКТУРНЫЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И ИСТОЧНИКИ ИХ ПОПОЛНЕНИЯ

В стромальной основе миелиной ткани постоянно присутствуют три вида клеток: эндотелиальные, периваскулярные и ретикулярные, появляющиеся здесь в общем гистогенетическом процессе. Имеется достаточно оснований для объединения упомянутых клеток в единой системе не по морфологическому сходству, а, скорее, вопреки ему, по их действительной генеалогии и сохраняющейся в течение онтогенеза во многих случаях определенной преемственности. Способности к взаимным превращениям клеток даже в пределах близкородственной группы следует рассматривать с большой осторожностью. Пределы трансформации клеток далеко не всегда определяются степенью их родства. Обычно специализированные или вступившие на путь

специализации формы не способны возвращаться к исходному состоянию и явления так называемой дедифференцировки имеют, может быть, гораздо более ограниченные масштабы, чем о них иногда пишут. Тем не менее потенции клеток, по крайней мере в пределах ретикуло-эндотелиальной системы, почти никогда не исчерпываются одним состоянием и в этом плане сведения о взаимных превращениях не заслуживают скептического отношения. Столь же аргументированы сведения (Клосовский, 1950; Мчедlishvili, 1958; Weiss, 1970) о развитии эндотелия из адвентициальных (периваскулярных) клеток, как и сведения (Поликар, 1965; Поликар, Колле, 1966) о возможности освобождения эндотелиальных клеток и переход их в разряд других форм.

Синусоиды в ретикулярной ткани, образованные слоем эндотелия с примыкающими к нему снаружи периваскулярными клетками, мало отличаются от так называемых лакун, встречающихся в лимфоидных образованиях, пульпе селезенки и в костном мозгу и ограниченных по периметру слоем ретикулярных клеток также с примыкающими к ним снаружи (как бы находящимися во «втором эшелоне») ретикулярными клетками. Если в синусоидах и других капиллярных сосудах костного мозга на 10 эндотелиальных клеток приходится 6 периваскулярных, то и в лакунах лимфатического узла ретикулярные клетки первого и второго рядов находятся примерно в таких же количественных соотношениях.

В синусах костного мозга некоторые исследователи (Weiss, 1965; Tavassoli, Weiss, 1971) вообще не принимают литоральные клетки за истинный эндотелий и считают, что ограничивающие, как и адвентициальные клетки, образуются из ретикулярных. Подобная точка зрения, хотя и не в столь категоричной форме, высказывалась уже раньше (Zamboni, Pease, 1961; Елисеев, 1961; Takeo, Yoshitaka, 1964; Campbell, 1967, и др.). Обстоятельно доказывалось даже (Хлопин, 1961), что при выключении отдельных синусоидов из кровотока их эндотелий приобретает сетевидное строение, т. е. приобретает вид ретикулярной стромы. Обратная аналогия наблюдается в первичных культурах лимфатического узла, когда формирование «полостей разжижения» в зоне роста происходит путем отграничения небольших территорий барьером из ряда ретикулярных клеток, принимающих характерную удлиненную форму (Мажуга, Бондаренко, 1968, 1969в, 1970). На этом фоне несколько странно выглядит то обстоятельство, что краевые клетки в синусоидах костного мозга принято определять как эндотелиальные, а в синусоидах лимфатического узла — как ретикулярные, при фактическом отсутствии достаточно объективных критериев для идентификации ретикулярных клеток в различных состояниях.

В связи с рассмотрением аналогии в структурной организации синусов и лакун в ретикулярной ткани нельзя не отметить выраженную способность их краевых клеток к активному фаго-

цитозу. Ограничивающие клетки кровеносных синусов по этим свойствам мало уступают ретикулярным клеткам лакун; они способны поглощать введенные в кровь взвешенные частицы: красители, чужеродные эритроциты, бактерии и пр. (Анпчков, 1923, 1930; Брауде, 1966). Необходимо, однако, учесть различные условия циркуляции жидкого содержимого в синусах костного мозга и синусах и лакунах лимфоидных образований, что может существенно сказываться на интенсивности фагоцитоза даже при равнозначных способностях клеток. Фагоцитарные потенции эндотелиальных клеток, как известно, существенно варьируют в различных дифференцировках сосудов одного региона или органа (Кричинская, 1961; Поликар, Колле, 1966).

Уместно еще раз вспомнить о возможности перехода «сидячих» ретикулярных клеток лакун и синусов в свободное состояние с приобретением ими новой формы. Подобные явления перехода клеток в свободное состояние весьма часто наблюдаются в условиях культуры и, несомненно, они отражают их истинные свойства. Присуще ли это свойство клеткам эндотелия? По-видимому, да. Обсуждая эту проблему, А. Поликар (1965) отмечает, что фактически освобождение эндотелиальных клеток и их преобразование в большие мононуклеары крови никогда не было доказано, но и никогда не была исключена возможность для некоторых эндотелиальных клеток переходить в кровь и проявлять там свои потенции. Сейчас, как и раньше, при рассмотрении таких явлений исследователи оказываются в затруднительном положении в оценке источников происхождения клеток, потерявших связь с материнским субстратом и перешедших в свободное состояние, так как сам момент обособления зафиксировать практически невозможно. В то же время исходные и финальные состояния трудно интерпретировать в смысле развивающегося или предшествовавшего процесса. Пожалуй, самой надежной формой доказательства является регистрация поведения клеток с помощью микрокиносъемки в культуре, хотя в искусственных условиях не удастся воспроизвести ситуацию, полностью соответствующую обстановке в организме.

В микроциркуляторном русле костного мозга обращает на себя внимание то обстоятельство, что в состав стенок кровеносных синусоидов, построенных из одного слоя клеток, могут входить клетки, заметно отличающиеся между собой по форме и структуре ядра. Цитоплазма в таких клетках предельно уплощена и выявляется на окрашенных препаратах лишь в виде слабой тени. В одной из двух соседствующих клеток ядро плотное, удлиненное с правильно очерченными контурами; как сама клетка, так и ее ядро имеют вид, характерный для эндотелия. В другой рядом расположенной в составе стенки синусоида клетке ядро имеет угловатые контуры, бледно окрашено, с отчетливо выделяющимся ядрышком и рассредоточенными глыбками хроматина. По всем признакам такая клетка имеет гораздо больше сходства с

ретикулярной и встречающимися здесь периваскулярными клетками, чем с клетками эндотелия (рис. 3, 22). В синусоиде она занимает место эндотелиальной, а по виду и строению выглядит как ретикулярная. Подобные картины в синусоидах костного мозга молодых животных встречаются неединично. Чтобы выяснить взаимоотношения между эндотелиальными и периваскулярными клетками, а также источники роста и физиологической регенерации капилляров и синусоидов в своем исследовании мы использовали методы электронной микроскопии, автордиографии и цитофотометрии. Критерии, на которые мы ориентировались для идентификации клеток и оценки их состояний, каждый раз убеждали в наличии черт сходства между эндотелиальными клетками синусоидов и ретикулярными клетками. В тех и других отмечается идентичное распределение хроматина в ядре, подобие в комплексовании цитоплазматических рибосом, признаки активного фагоцитоза. В условиях костного мозга особенно часто наблюдается фагоцитоз освободившихся ядер нормобластов, остатки которых обнаруживаются в ретикулярных и периваскулярных клетках. Сходство между периваскулярной и ретикулярной клеткой настолько значительно, что фагоцитирующую периваскулярную клетку на всех уровнях наблюдений можно принять за ретикулярную, если бы не прямая связь периваскулярной клетки со структурами синусоида или капилляра. В то же время не всегда обнаруживается полное сходство среди клеток самого эндотелия. Эндотелиальные клетки синусоидов, как уже упоминалось, отличаются от эндотелия капилляров ступенями комплексования рибосом, наличием цитоплазматических фибрилл, прерывистостью эндотелиального слоя. Точно так же нет единого стандарта и в структуре периваскулярных клеток. Для большинства перницитов характерно высокое ядерно-плазменное отношение, тогда как у некоторых явно преобладает масса цитоплазмы с хорошо развитой эндоплазматической сетью.

У наблюдавшего подобные явления возникает обоснованное предположение о возможной в каких-то пределах взаимной трансформации этих клеток, связанной с большой структурной и функциональной лабильностью как самой кроветворной ткани, так и богато представленного в ней микроциркуляторного русла. Определение «трансформация» включает здесь состояние, связанное с дифференцировкой клеток либо с их функциональной настройкой.

Переходы клеточных состояний предусматривают, естественно, и топографические сдвиги клеток в пределах рассматриваемой системы, сопряженные с постоянным физиологическим восстановлением структуры или с изменением характера и интенсивности функциональной активности. Например, адвентициальная клетка лимфатического синусоида становится более фагоцитарно активной после перемещения в литоральную позицию. Р. Шенк, И. Вейнер и Д. Спиро (Schenk, Weiner, Spiro, 1968) доказывают электронной микроскопией способность эндотелиальных и

периваскулярных клеток к амёбодным перемещениям по наличию в их цитоплазме отростков типа псевдоподий. Прямые доказательства смены клетками позиций и изменения их состояний удалось получить только в культуре методом микрокипорегистрации. О подобных явлениях в организме сведений, даже полученных методом косвенных регистраций, еще очень мало, а без них не обойтись при решении давнишних споров о природе эндотелия, исходных формах кроветворения, источниках так называемых стволовых клеток, биологической роли и потенциальных свойствах ретикулярных клеток.

В опытах, поставленных в нашей лаборатории на крысах и кроликах с применением маркированного тимидина, по распределению радиоактивной метки проведен учет перемещения клеток в пределах стенок капилляров и синусоидов костного мозга. После однократного внутривенного введения H^3 -тимидина в пидикаторной дозе за время циркуляции изотопа в организме (1 ч) оказались помеченными в капиллярах и синусоидах (в усредненных данных) 3,2% эндотелиальных и 34,2% периваскулярных клеток. В дальнейшем, в течение 36 ч при неизменяющейся средней интенсивности метки количество меченых эндотелиальных клеток возросло до 5,1%. За это же время индекс меченых периваскулярных клеток снизился до 22,5%. К 72 ч опыта индекс меченых среди эндотелиальных клеток увеличивается до 7% (т. е. более чем в 2 раза по сравнению с исходным), а процент меченых периваскулярных убывает до 8,5 (т. е. в 4 раза к исходному) при снижении интенсивности метки только в 2 раза. Следовательно, на протяжении времени опыта (3 суток) явно увеличивается количество меченых клеток среди эндотелиальных при одновременном снижении индекса и интенсивности мечения среди периваскулярных. Падение средней интенсивности метки указывает на происшедшие деления среди меченых периваскулярных клеток, что при стабильной локализации должно было бы привести к возрастанию их количества. В действительности же количество меченых периваскулярных клеток заметно убавилось, и это явно свидетельствует о выходе значительной их доли из своей популяции. Куда же «переселились» периваскулярные клетки? Можно с уверенностью констатировать, что многие из них оказались в числе эндотелиальных, среди которых прибавилось количество меченых при некотором даже возрастании интенсивности радиоактивной метки¹. Разумеется, «переселяться» способны не только меченые периваскулярные клетки, и реальное пополнение эндотелия, возможно, произошло в более широких масштабах, чем регистрируемое по приросту индекса мечения.

¹ Возрастание средней интенсивности метки среди клеток эндотелия связано с поступлением в их популяцию периваскулярных, исходное мечение которых в 1,5 раза превышало интенсивность мечения эндотелия ($9,0 \pm \pm 0,2$ и $6,7 \pm 0,6$ зерен серебра на меченую клетку соответственно).

Среди перемещающихся форм доля меченых не так уж велика, если судить по индексу исходного маркирования (34,2%), но именно по ним можно регистрировать само явление и направление перемещений. Из этого отнюдь не следует, что миграционные способности периваскулярных клеток ограничены только возможностью смещения их в эндотелиальный пласт с последующей соответствующей морфологической трансформацией. По крайней мере, убыль меченых перицитов за 36 ч значительно больше прибыли меченых клеток среди эндотелия. Имеются основания поэтому полагать, что периваскулярные клетки перемещаются и в иных направлениях, поступая в резерв других гистогенезов. Отсюда вытекает оценка их истинных потенциальных возможностей, которые могут быть реализованы в различных направлениях в зависимости от гистогенетической ситуации, в которую ходом самого процесса развития определяется такая полипотентная клетка.

В свое время на основании хотя и косвенных, но весьма достоверных показателей мы уже высказывались по поводу поступления периваскулярных клеток в резерв остеогенеза и дифференциации их в остеогенные клетки. Это предположение нашло подтверждение в специальных опытах по изучению начальных стадий энхондрального развития кости (Мажуга, Родионова, Вечерская, 1974; Мажуга, Вечерская, 1977). С помощью радиоактивных маркеров были прослежены последовательные стадии появления остеобластов эндоста, возникающих из периваскулярных клеток.

В растущем периосте (во внутреннем его слое) дифференциация периваскулярных клеток кровеносных капилляров в преостеобласты и остеобласты прослежена в нашей лаборатории с помощью гисторадиографии и электронной микроскопии (Мажуга, Родионова, Вечерская, 1974; Родионова, 1973, 1974а, б).

Клетки-сателлиты, как известно, не являются исключительной особенностью кровеносных капилляров костного мозга. Для такого ранга микроциркуляторной системы они являются обязательным компонентом и описывались под другими названиями, поскольку в различных органах само капиллярное русло и его структурная основа имеют свои отличия. В лимфатических узлах им соответствуют ретикулярные клетки, образующие структурную основу микроциркуляторной системы. Занимая литоральную позицию в лакунах и синусоидах, ретикулярные клетки выступают в роли эндотелия. Размещаясь во «втором эшелоне» сосудистых образований, они фактически ничем не отличаются от периваскулярных клеток. Подобно тому, как периваскулярная клетка в костном мозгу может перейти во внутреннюю выстилку капилляра или синусоида и приобрести типичный вид эндотелиальной клетки, в синусоиде лимфатического узла ретикулярная клетка со второго ряда способна перейти в краевую позицию и проявить себя в функциональном отношении как эндотелиальная. Литоральная клетка лимфатического синусоида, эндотелиальная клетка

кровеносного синусоида, как и купферовская клетка печени при фагоцитарной реакции, способны переходить в свободное состояние, превращаясь в макрофаги, совершенно идентичные по форме, поведению и свойствам. Все это свидетельствует, с одной стороны, о единстве этих структур в системе защиты организма, с другой стороны — об их генетическом родстве и возможных способах физиологического пополнения.

РЕТИКУЛЯРНЫЙ СИНЦИТИЙ И ИСТОЧНИКИ КЛЕТОЧНОГО ПОЛИМОРФИЗМА

Хотя нет оснований отрицать возможность поступления в очаги образования ретикулярного синцития клеток из кровеносного русла, тем не менее такой источник внесения разнообразия в клеточный состав нового гистогенеза не единственный и даже не главный. Основная роль в создании структурной основы миелогенеза принадлежит периваскулярным клеткам, «пробравшимся» сюда вместе в кровеносными сосудами и давшим начало массовой популяции ретикулярных клеток. С присущими им свойствами к взаимным связям ретикулярные клетки в освобождающихся от хряща пространствах образуют архитектуру, напоминающую эмбриональную соединительную ткань (рис. 39, а, 42), что и послужило в свое время поводом называть зачаточное состояние костного мозга в энхондральном процессе мезенхимой (Dantschakoff, 1909а, б; Maximov, 1909, 1910; Burkhardt, 1964). В действительности клетки начальных стадий миелогенеза являются лишь далекими потомками мезенхимных, сохранившими некоторые свойства своих предков и, как бы по опыту участия в ряде уже совершившихся событий, приобретшими много новых свойств. В отличие от мезенхимных, для ретикулярных клеток характерным является активное участие в фагоцитозе, переход в свободно-странствующее состояние и изменение в связи с этим внешней формы, способность к продуцированию и секретированию различных макромолекул при соответствующем развитии аппарата внутриклеточного биосинтеза, более широкие, чем у предковых форм, сферы участия в построении межклеточного вещества, в том числе ретикулиновой сети, и, пожалуй, самое важное, что все эти качества ретикулярные клетки в зависимости от обстановки используют как возможность для ревероплощения в другие состояния и для перехода в стабильные и основные дифференцировки кроветворных тканей. В энхондральном процессе обстановка складывается весьма своеобразная в связи с непрерывной сменой событий, в которые вовлечены многие структуры, и в связи с концентрацией здесь специфических продуктов резорбции хрящевого матрикса, деструкции хондроцитов и других клеток (в частности, эритроцитов), оказавшихся перед фактом неизбежного разрушения.

Сдвиги в форме и состоянии периваскулярных клеток становятся заметными в местах доступа капиллярных терминалей перихондра и периоста к хондроцитам. Они выражаются в повышении пролиферации, отделении клеток от стенки капилляра для образования второго (наружного) слоя адвентиции, увеличении массы цитоплазмы и общего объема клеток наружного слоя, появлении в них субмикроскопических включений и лизосомальных вакуолей. Все это сопровождается повышенной концентрацией периваскулярных клеток по фронту контакта капиллярных терминалей с хрящом (рис. 2, 10).

Глубина и характер последующих изменений в гиалиновом хряще, поведение и даже судьба сопровождающих кровеносные капилляры клеток, как и основной результат процесса инвазии сосудов в хрящ, зависят от того, в каком состоянии (по уровню дифференцировки и метаболизма) находятся хондроциты, которых достигают капиллярные терминали. Малодифференцированные клетки поверхностной зоны хрящевой закладки, еще не вступившие на путь специализации по биосинтезу протеогликанов и не имеющие их запасов в цитоплазме, обычно не подвергаются атаке со стороны периваскулярных клеток, а ограниченная такими хондроцитами область хрящевой закладки остается неуязвимой для кровеносных сосудов. По этой причине, по-видимому, продолжительное время сохраняется аваскулярным перихондр, так же как и недоступны инвазии капилляров до определенного периода зрелости части хрящевой закладки (эпифизы, апофизы), замещающиеся вторичными очагами окостенения, в то время когда в диафизарной ее области уже происходит эпихондральное замещение.

Все имеющиеся на сегодня данные, полученные в нашей лаборатории, укрепляют в убеждении, что хондролитические свойства периваскулярных клеток проявляются под действием веществ, накапливаемых зрелыми хондроцитами, и прежде всего глюкозаминогликанов.

Вторичная васкуляризация провизорных органов всегда сопряжена с активной инвазией капиллярных сосудов за счет частичной уступки васкуляризируемой структуры. Врастающее в до сих пор аваскулярную ткань микроциркуляторное русло не имеет возможности распространяться по уже готовым каналам или щелям, поскольку их просто нет. Инвазирующие структуры в новой обстановке проделывают пути для себя сами, проявляя при этом известную агрессивность. Если учесть, что капиллярный компонент в каждом случае более или менее однообразен, а взаимодействовать ему приходится с тканями различной природы и свойств, то для эффективной инвазии характер агрессии сопровождающих сосудов клеток должен быть соответственно адаптированным. Трудно допустить, чтобы каждая периваскулярная клетка заведомо была оснащена всеми видами средств и «оружия» на всякий случай, тем более что даже при самом тща-

тельном исследовании подобный арсенал в ней не обнаруживается. Но, при относительной простоте, вездесущие периваскулярные клетки в любых их модификациях и полномочиях прекрасно пользуются свойствами фагоцитоза и утилизации.

В периваскулярных клетках, контактирующих с гиалиновым матриксом в хрящевых каналах, закономерно гипертрофируются органеллы, ответственные за белковый биосинтез, в цитоплазме появляются несдвинутые фагосомные и лизосомные образования. Судя по природе этих образований и локальному хондролиту, краевые периваскулярные клетки в образующемся хрящевом канале приобрели свойства хондрокластов и, по всей вероятности, только благодаря прямому соседству с субстратами, способными индуцировать такие свойства. Хондроитинсульфаты, которыми богаты клетки и межклеточное вещество зрелого хряща, являются, как известно, продуктами, образующимися в брадитрофных аваскулярных тканях в условиях гипоксии. Макромолекулы хондроитинсульфата состоят из окисленных остатков гексоз, к тому же обильно подкислены еще ионами сульфата. Попавшая в близкое соседство с таким продуктом периваскулярная клетка, самой природой привязанная к кровеносному сосуду и условиям оксигноза, не может оставаться инертной. На появившийся необычный фон и реальный раздражитель клетка отвечает контрдействиями, нарабатывая энзимы, разрушающие чуждый для нее субстрат. Однако, приступив к такой работе, клетка не только не избавляется от нежелательного окружения, но, напротив, оказывается по-настоящему повязанной в детрите начавшегося хондролита. На возросший раздражитель периваскулярная клетка отвечает усилением ферментативной активности, используя одновременно присущие ей механизмы захватывания и утилизации (фагоцитоза) всего, что рядом оказалось дезагрегированным. На электронных микрофотографиях в цитоплазме периваскулярных клеток с хондрокластическими свойствами рядом с лизосомами обнаруживаются поэтому включения конденсированных продуктов хрящевого матрикса (рис. 4). Разумеется, выполнение подобной работы сопряжено с повышением трофики клетки, ее энергетического и пластического обмена, что в сумме с приростом аппарата биосинтеза хондролитических ферментов приводит к общей гипертрофии и постепенному приобретению клеткой новой формы, существенно отличающей ее от исходного состояния. Описываемые здесь события лишь в грубо приближенной схеме отражают процессы, происходящие в клетках в связи с их морфофункциональной адаптацией. Употребление подобной схемы допустимо лишь для иллюстрации на конкретном примере и в конкретной обстановке одного из возможных способов появления полиморфизма в первично однородной популяции периваскулярных клеток.

Несколько иные возможности открываются для периваскулярных клеток капилляров и синусоидов, оказавшихся в энхондраль-

ном очаге позади фронта резорбции в межбалочных пространствах. Территория таких пространств увеличивается с ростом кости и вследствие прогрессирующей резорбции остатков (тяжелой) хрящевого матрикса. В промежутках спонгиозы архитектоникой распределения самих костных балочек и пластин образуется сложная система взаимосоединенных полостей, занимающих большой объем и заполненных тканевой жидкостью, представляющей собой экссудат с примесями продуктов деструкции хондроцитов и клеток крови, преимущественно эритроцитов. В энхондральном очаге создается таким образом значительная емкость с превосходной питательной средой и находящимися в ней уже сформированными синусоидами, капиллярами, венами, артериолами. В условиях жидкого биологического субстрата все клетки расположенного в нем микроциркуляторного русла принимают участие в обмене состава среды, поддержании в ней гомеостаза. Однако наибольшей активностью отличаются периваскулярные клетки, использующие свои свойства адсорбции, пиноцитоза, рофеоцитоза и фагоцитоза, на фоне заметно повышенного метаболизма и соответствующего ему увеличения массы ядра и цитоплазмы. В благоприятной обстановке продолжает сохраняться высокая пролиферация периваскулярных клеток и из возрастающей их популяции отдельные «выселяются» в жидкую среду, сохраняя связь цитоплазматическими отростками между собой и со стенкой капилляра или синусоида.

Переход периваскулярных клеток в свободное состояние определяется не только их количественным приростом, хотя сама по себе эта возможность лимитирована весьма ограниченной площадью капиллярного сосуда. Следует учитывать также то обстоятельство, что в фиксированном состоянии периваскулярные клетки, да еще при возрастании их численности, имеют более ограниченный доступ к субстратам омывающей жидкости, чем свободные клетки. Активизируя свой метаболизм и наращивая объем, периваскулярная клетка фактически превращается в ретикулярную со всеми ее качествами и возможностями. Миграция периваскулярных клеток в жидкий субстрат с метаморфозом в ретикулярные в очаге энхондрального процесса по источникам, механизмам и ближайшим результатам не отличается от выхода их в зону роста в условиях первичных культур костного мозга, если не считать заведомо различных масштабов такого процесса. В энхондральном очаге он служит одним из способов появления новой клеточной формы и приводит к образованию первичного клеточного ретикулума миелогенеза.

НАЧАЛО МИЕЛОГЕНЕЗА

В большинстве предложенных до сих пор схем кроветворения исходной формой для кроветворной ткани и всех видов клеток крови представлена мезенхимная клетка. Истина эта является неоспоримой лишь при рассмотрении начальных стадий эмбрионального кроветворения у амниот, когда в мезенхиме желточного мешка зародыша, до развертывания гисто- и органогенеза, появляются очаги дифференцировки первичных кровяных клеток, получившие названия кровяных островков. Элементы крови образуются здесь путем обособления из синцития и округления мезенхимных клеток, а стенки первичных кровеносных капилляров и синусоидов в виде эндотелиальных выстилок синусоидов — путем уплощения таких же клеток мезенхимы, ограничивающих кровяные островки. На этой стадии развития в самом эмбрионе и его провизорных органах других источников кроветворения нет и его мезенхимная природа вполне доказана. Однако у сформированного плода во второй половине утробной жизни мезенхимы как таковой уже нет, а ее производные в результате происшедшей дифференцировки приобрели различные гистотипические и органотипические свойства, существенно (порой до неузнаваемости) отличающие их от исходного материала. Не поступает, разумеется, мезенхима в ее первоначальном виде и в энхондральные полости замещающегося хряща. Нет поэтому оснований при анализе клеточных источников миелогенеза снова возвращаться к мезенхиме. Другое дело, что в ходе подготовки развития костного мозга пришедшие сюда вполне дифференцированные структуры в виде кровеносных сосудов вместе с периваскулярными клетками создают в новых условиях ретикулярную основу, напоминающую по своей принципиальной архитектонике и некоторым свойствам мезенхиму. Это отнюдь не означает, что клетки возникающей дефицитивной тканевой формации снова возвращаются к эмбриональному состоянию. Но это означает, что клетки формирующегося миелогенного ретикулума, располагая известным запасом потенций репродукции, роста и функциональной адаптации, реализуют их в направлениях, определяемых самой ситуацией гисто- и органогенеза. Нет поэтому ничего удивительного в том, что поступающий в полости резорбции хрящевого предшественника внешне однообразный клеточный материал в развертывающихся событиях дает начало остеогенному и миелогенному росткам с последующей дифференцировкой и первого, и второго на ряд самостоятельных структурно-функциональных форм. При этом следует заметить, что генетическая взаимосвязь энхондрального остеогенеза и миелогенеза заключается не только в том, что они имеют общее клеточное начало, но также и в том, что эндостальное развитие кости создает необходимую обстановку для кроветворения и становления костного мозга.

Появление очагов кроветворения в энхондральном остеогенезе

отличается определенной последовательностью по времени и характеру, точнее, по видовому составу созревающих клеток крови. В общей форме момент зрелости формирующейся основы миелопоэза для выдачи первых кровяных клеток зависит от степени развития самого энхондрального процесса. Поэтому даже в топографически близких зонах растущей кости кроветворение начинается не одновременно. Более того, оно может существенно отличаться количественно (по числу образующихся клеток за определенное время) и качественно (по числу видов созревающих клеток) в различных зонах миелопоэза. Возникает, естественно, вопрос: можно ли уже сейчас в какой-то мере разобраться в условиях и факторах, определяющих последовательность появления кроветворной функции в миелопоэзе, точнее говоря, последовательность начального созревания основных рядов клеток крови?

По поводу временной очередности появления зрелых клеточных дифференцировок в энхондральном процессе и в связи с вступлением в активное функционирование костного мозга уже высказывались многие авторы. А. А. Максимов (1910, 1926, 1927) и В. Данчакова (Dantschakoff, 1909а, б, 1916), оставляя за мезенхимными клетками роль исходного материала, поступающего в хрящ из перихондра, в составе первичного костного мозга у млекопитающих и птиц выделяют веретенообразные и звездчатые индифферентные клетки, образующиеся из них остеобласты по краям костных пластинок и остеокласты. Из всех дифференцированных клеток популяция остеобластов настолько доминирует количественно, что это послужило поводом даже для выделения особой, остеобластической стадии развития костного мозга (Бродовская, 1957а, 1957б, 1962, 1968). Веретенообразные и звездчатые индифферентные клетки оцениваются А. Максимовым как прямые представители эмбриональной соединительной ткани, способные приобретать форму больших и малых лимфоцитов.

Теперь можно лишь подтверждать, что внутрихрящевое развитие кости действительно начинается дифференцировкой остеобластов из внедрившихся с кровеносными сосудами клеток, которые, однако, отнюдь не являются ни клетками перихондра, ни мезенхимными. К сказанному следует прибавить также, что остеобласты эндоста, хотя и появляются в лакунах резорбирующегося хряща в большом количестве, выполняют здесь миссию эндостального развития кости и прямого отношения к миелопоэзу не имеют ни в начальный его период, ни в будущем.

Следовательно, первые специализированные дифференцировки в энхондральном процессе связаны непосредственно с распространением костной субституции с поверхности хрящевой закладки на ее внутреннюю (среднюю) область и фактически продолжают и дополняют периостальный остеогенез. В начальный период подготовки костномозговой полости не удается обнаружить даже признаков формирования миелоидной основы, в то время как остеобласты здесь налицо.

Как уже упоминалось, началу миелогенеза предшествует организация клеточного ретикулума в пространствах, подготовленных резорбцией хряща и ограниченными отложениями эндостальной кости (рис. 42). Именно здесь, в этих пространствах, ходом тканевой субституции создаются особые условия, благоприятствующие интенсивной репродукции клеток и появлению их новых дифференцировок.

Гемопоэтическая функция костного мозга рассматривалась обычно без анализа конкретных условий и факторов, влияющих на распределение этой функции в пределах органа и на появление того или иного вида клеток крови. Однако на чисто визуальных принципах оценки доступно регистрировать отдельные факты и порой трудно понять общую закономерность, поэтому даже по вопросу о последовательности созревания основных клеточных рядов в гемопоэзе нет единого мнения. Достоверно известно, что в раннем эмбриогенезе в сосудах желточного мешка кроветворение начинается с образования первичных эритробластов, создающих путем усиленной авторепродукции исходную популяцию для развития первичных эритроцитов. При этом часть первичных кровяных клеток островков кроветворения переходит в свободно-блуждающее состояние, расселяется по всей соединительной ткани зародыша и, по мнению сторонников теории гемобласта (выделяющих в мезенхиме особый кроветворный зачаток), выполняет роль родоначальников всех дальнейших кроветворных процессов. Клетки с потенциями гемопоэза А. Феррата (Ferrata, 1912) в свое время удачно назвал гемоцитобластами. Название это прочно вошло в специальную литературу и широко принято для обозначения исходных кроветворных клеток костного мозга сторонниками почти всех теорий кроветворения, т. е. термином «гемоцитобласт» обозначается только определенное состояние клетки, а не ее происхождение.

Несколько иначе обстоит дело с оценкой начальных стадий гемопоэза в костном мозгу. По исследованиям, выполненным в разное время и на различных объектах (Григорова, 1935; Sabin *et al.*, 1936; Котиков, 1947; Fand, Gordon, 1957; Ермакова, 1960), ведущей функцией в развивающемся костном мозгу является эритропоэз и в меньшей степени продуцируются гранулоциты. Поскольку развитие эритроидного ростка в этот период доминирует, усиленной пролиферацией эритробластов и молодых нормобластических стадий создаются довольно плотные гнезда эритропоэза, тогда как миелоидные клетки занимают сравнительно небольшие территории и развитие их происходит медленнее. В работах других авторов (Бродовская, 1957а, 1957б; Grundboeck, 1962; Шевченко, 1967, 1968, 1969, 1971 а, б), напротив, сообщается о преобладании в раннем миелогенезе гранулопоэтической функции. Делается даже попытка оценки по этому показателю вступления формирующегося костного мозга на путь активного кроветворения.

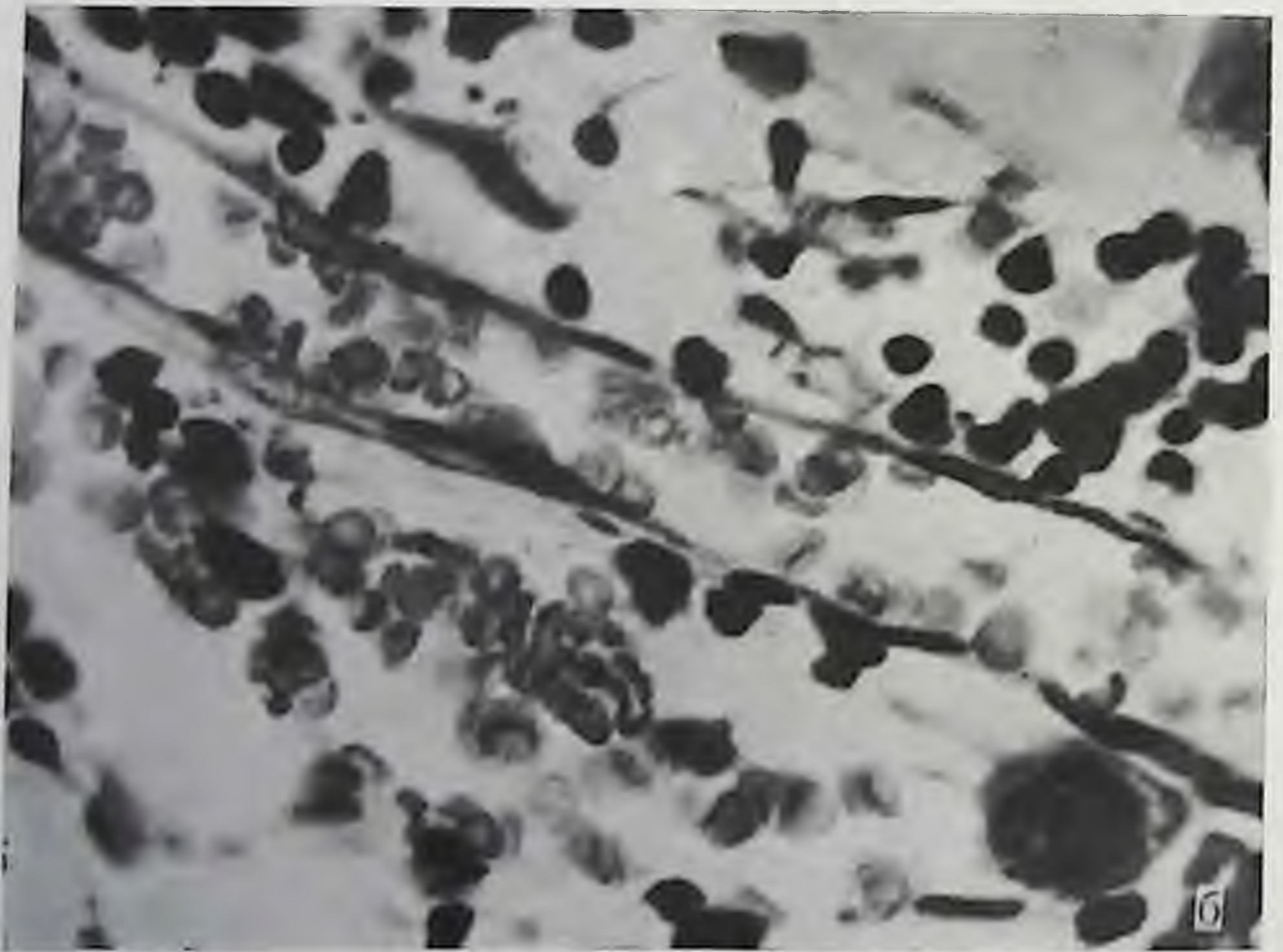
Если ориентироваться только на фиксированные картины гистологических срезов и препаратов — отпечатков костного мозга, содержание которых часто зависит от многих случайностей и технических причин, подобные разногласия и основанные на них споры могут продолжаться бесконечно. Для обоснованной оценки цитопоэза развивающегося костного мозга необходимо использовать более достоверные критерии, отражающие причинно-следственную сторону явлений, особенности складывающихся в миелогенезе условий и определяемый этими условиями результат.

Одним из существенных факторов, определяющих выбор полипотентной клеткой пути дифференцировки, являются условия метаболизма. Во время субституции хряща в силу последовательного ползучего распространения резорбции метаболический фон оказывается не только лабильным, но и довольно своеобразным. Напомним вкратце, что масштабной резорбцией гиалинового матрикса и массовой деструкцией гипертрофированных хондроцитов в энхондральных полостях обильно накапливаются биологические субстраты, содержащие в большом количестве нуклеиновые, белковые, углеводные и минеральные компоненты, вполне доступные для потребления клетками, способными к фагоцитозу и пиноцитозу. Этими свойствами отличаются все присутствующие здесь живые представители ретикуло-эндотелиальной системы и незамедлительно включают их в действие. Наиболее демонстративно выступает фагоцитарная реакция ретикулярных клеток при наблюдениях в первичных культурах лимфатического узла и костного мозга, инкубируемых продолжительное время без смены питательной среды. Такие условия вызывают массовую гибель лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, остатки которых становятся достоянием фагоцитирующих ретикулярных клеток. Вблизи эксплантата лимфоидной ткани нередко встречаются клетки, цитоплазма которых включает до 15 обломков ядер лимфоцитов (рис. 36). Продукты ранее свершившегося фагоцитоза зарегистрированы даже в ретикулярных клетках, пребывающих в состоянии митотического деления (рис. 40, а). В обстановке обильного фагоцитоза некоторые из ретикулярных клеток разрывают связи с соседними и округляются. В цитоплазме их исчезает зернистость, появляется базофилья при наличии еще остатков пикнотизированных ядер лимфоцитов. Ядро самой ретикулярной клетки становится компактнее, заметно уплотняется ядерный хроматин, число ядрышек сокращается до 1—2, зато размеры их увеличиваются. Среди клеток с признаками метаморфоза встречаются формы с ядром, по структуре напоминающим ядро большого лимфоцита. Происходящие изменения всеми признаками свидетельствуют о превращении ретикулярной клетки в бластовое состояние, при котором она сохраняет и даже активизирует свойства репродукции, сокращая генерационное время.

Весьма широко распространены явления фагоцитоза и реутилизации в условиях организма в ходе замещения хрящевой заклад-



a



b

Рис. 44. Появление первых эритробластических дифференцировок вблизи кровеносного синусоида из клеток ретикулярного сицития, утилизирующих продукты массового распада эритроцитов. Бедренная кость новорожденного кролика. Гематоксилин Майера — тионин — эозин. Об. 40, ок. 15: а — начальный период формирования очага эритробластов; б — выход эритроцитов из синусоида и их деструкция в межбалочном пространстве.

ки костью. Массовый фагоцитоз с концентрацией его включений в цитоплазме периваскулярных клеток, как упоминалось, регистрируется на ультраструктурном уровне уже на начальных стадиях канализации хряща кровеносными сосудами (рис. 4). Как постоянное свойство периваскулярных клеток фагоцитоз выражен по всему фронту замещения в энхондральном процессе. Продолжают использовать механизм фагоцитоза также ретикулярные клетки после отделения от стенки синусоидов и выхода в лакунарные пространства. Иначе говоря, формирование миелоидного ретикулума в полостях резорбции осуществляется благодаря естественному стремлению периваскулярных клеток к использованию продуктов деструкции хрящевой ткани, максимальный доступ к которым они получают, переходя в свободное состояние и превращаясь таким образом в ретикулярные клетки (употребляя распространенный термин, в данном случае можно говорить о переходе в состояние гемогистиобластов). Как только активным выходом периваскулярных элементов создается в полостях резорбции клеточный ретикулум, в нем вблизи кровеносных синусоидов вскоре сосредоточиваются округленные клетки с плотным интенсивно окрашивающимся ядром и небольшой массой легко базофильной цитоплазмы (рис. 44). В миелогенной зоне энхондрального процесса такие клетки закономерно располагаются гнездами, которые вскоре превращаются в очаги эритропоэза (рис. 45, 46). Гнездная структура каждого очага формируется на фоне усиленной пролиферации ретикулярного сицития и особенно включенных в него с плотными ядрами свободных форм, которые здесь и в таком виде появляются как первые «вестники» начинающегося кроветворения, поэтому назывались и называются гемоцитобластами. Наступил, таким образом, момент, когда к уже сложившемуся в энхондральном процессе клеточному составу прибавилась еще одна форма, представленная здесь, пожалуй, наиболее распространенной и почти неиссякаемой популяцией гемоцитобластов. Как появилась эта форма и где ее источники, — самый дискуссионный вопрос, несмотря на многочисленные попытки исследователей внести в него ясность.

Сторонники теории гемобласта и ангиобласта, объясняющие развитие кроветворных органов и системы сосудов во всем их разнообразии и представительстве за счет расселения клеток соответствующих ростков первичной внезародышевой мезенхимы, в равной мере правы, как и правы сторонники других концепций, признающие ведущую роль в этих процессах за эндотелиальными и ретикулярными клетками, возникающими в результате локальных дифференцировок мезенхимы самого зародыша. И внезародышевая,

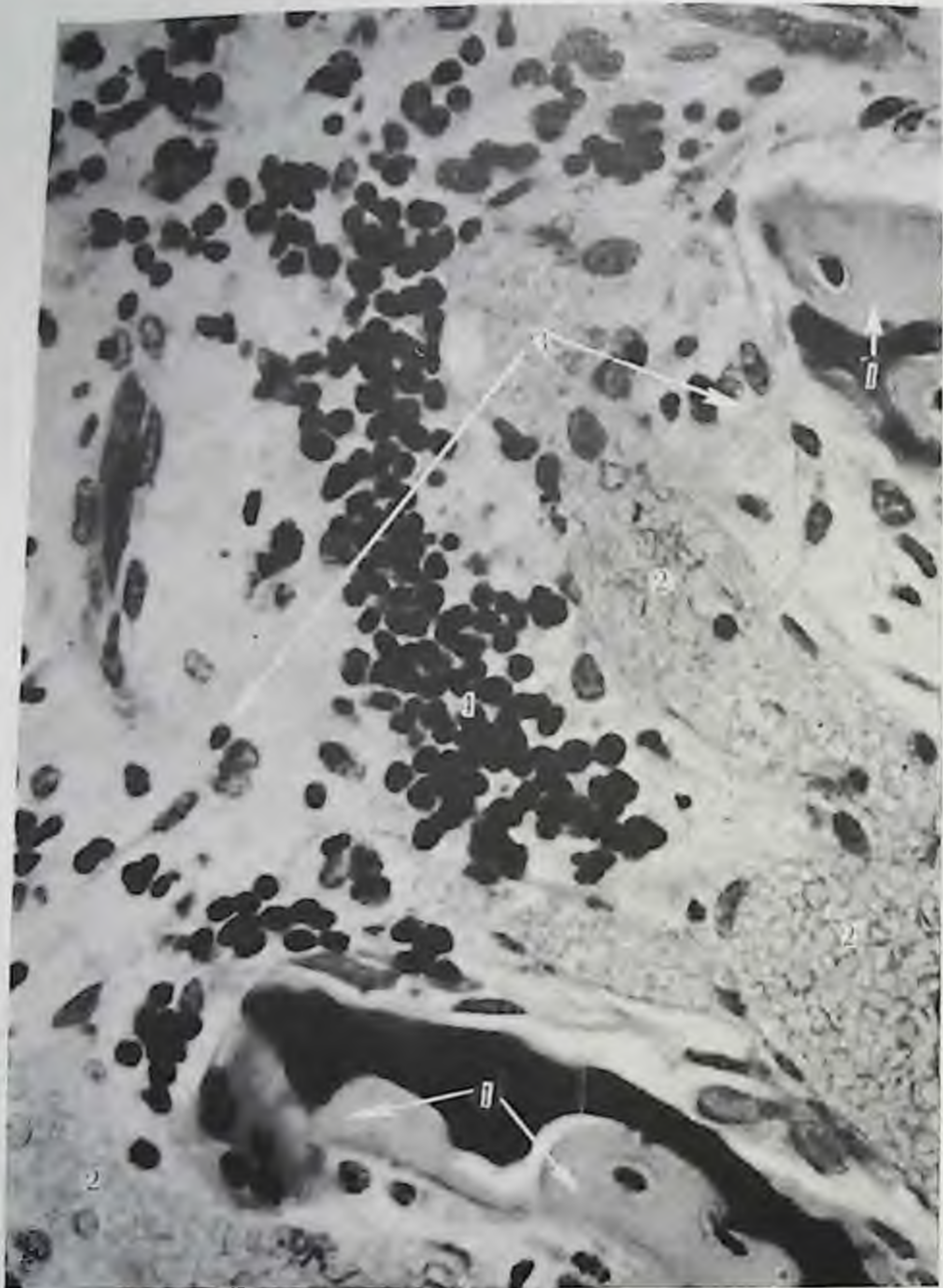


Рис. 45. Формирование очага эритропоэза в миелогенном ретикулуме вблизи кровеносных синусов, обильно заполненных эритроцитами. Метафиз локтевой кости теленка (плод 4 месяцев). Гематоксенлин Делафильда — эозин. Об. 20, ок. 15:

1 — остатки хряща с пристроенными костными балками; 2 — синусоиды, заполненные эритроцитарной массой; 3 — ретикулярный синусит; 4 — гемоцитобласты в эритробластические их стадии.

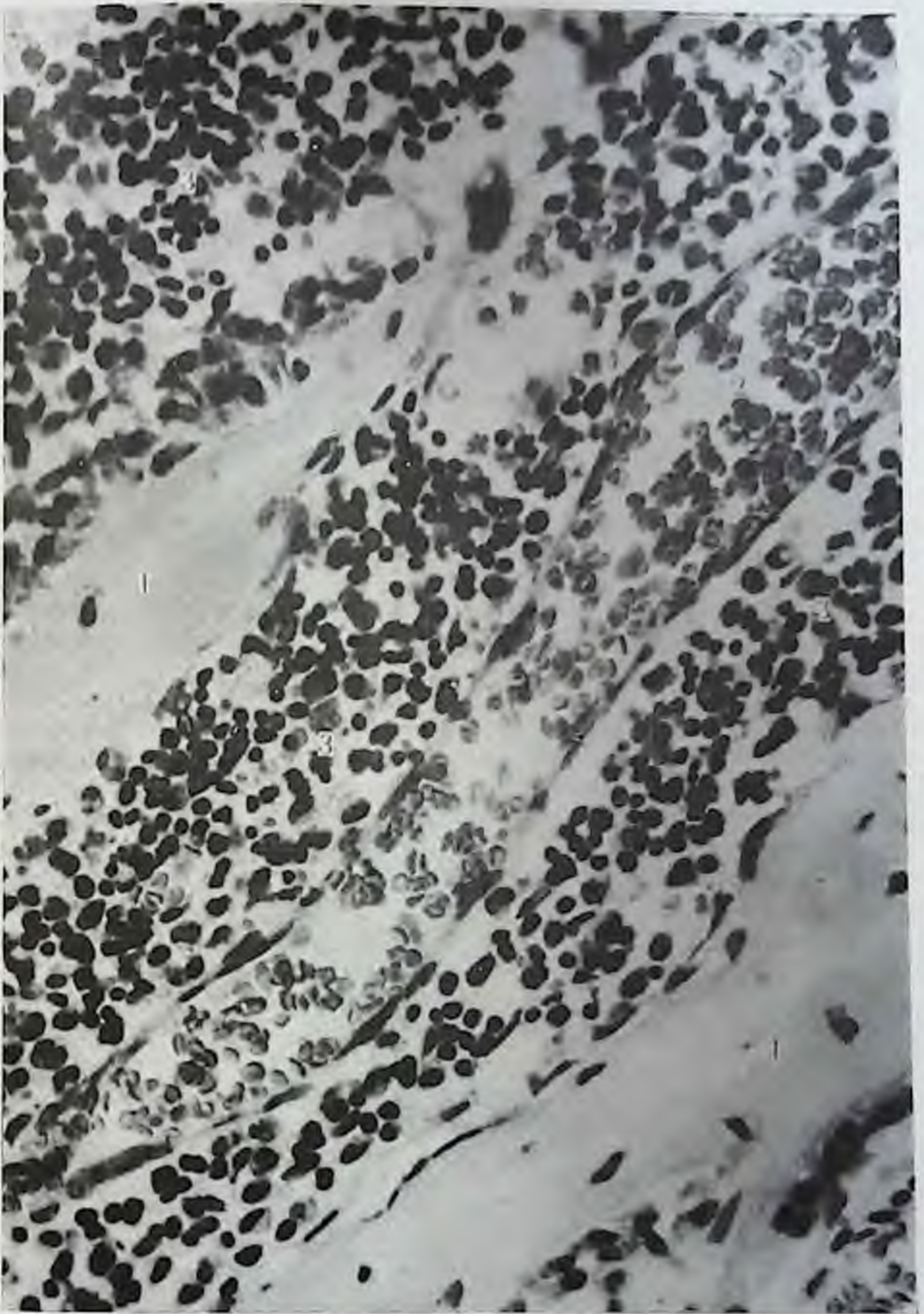


Рис. 46. Созревающие очаги эритропоэза вокруг кровеносного синусоида в межбалочном пространстве эндостальной кости. Бедренная кость 7-дневного кролика. Гематоксенлин Майера — тионин — эозин. Об. 20. ок. 15:

1 — балки эндостальной кости; 2 — синусоид, наполненный эритроцитами; 3 — очаги эритропоэза.

и внутризародышевая мезенхима реально представляет в онтогенезе, и все дело в том, до какой глубины искать корни того или иного явления. Если за источниками любой структуры отправляться только вглубь, то такой путь приведет в конце концов к зародышевым листкам. Но в том-то и состоит основная сущность развития, чтобы не просто перетасовывать, как колоду карт, первичный набор клеток и пытаться обойтись ими во всех случаях, а, напротив, благодаря непрерывным изменениям, усложнениям, взаимодействиям, умножению и росту, постоянно создавать что-то новое. Новое, разумеется, исходит от предшествующего, но не далекого прошлого, а лишь предшествующей стадии, которая сама по себе была высшим этапом в цепи происходящих до нее изменений.

Если допустить, что начальными стадиями развития создаются какие-то структуры впрок для обихода на всех последующих этапах (хотя это и противоречит самому содержанию развития), то сразу же окажешься почти перед непреодолимым затруднением представить себе этот запас в системе (организме), сформировавшейся и существующей по строгим законам дифференциации и интеграции. Равным образом трудно понять, если только отступить от сплошных случайностей и удач, какими сплами и способами созданные когда-то запасы из гипотетических тайпиков распределяются по необходимым местам (в одном случае взрослого, в другом — развивающегося организма) и именно в пужный момент, порой настолько критический, что любая оплошность может свести на нет все предшествующие старания. Все это упрощается, как только начинаешь анализировать ситуацию, выходя за пределы системы кроветворения и соединительной ткани. Ведь никто сейчас не пытается пояснить развитие в дифференцированном организме мышц, железистых или покровных тканей за счет запасов, созданных когда-то в виде индифферентных эмбриональных клеток. Для развития же костного мозга такая возможность почему-то не только допускается, но нередко признается как единственная. Весь секрет, по-видимому, в том, насколько очевидным и насколько пояснимым остается тот или иной гистогенетический процесс на сегодня.

Эволюционно созданная и структурно закрепленная онтогенетическим развитием ретикуло-эндотелиальная система выполняет в организме сложные трофические и защитные функции постоянным участием своих многоликих и вездесущих представителей. Природой самого назначения этой системе определена предельная лабильность и мобильность, так как в другом виде она просто оказалась бы несостоятельной. Но из этого отнюдь не следует, что на любом этапе развития организма ретикуло-эндотелиальная система по своим клеточным резервам остается архаичной и консервативной, цепко удерживая в себе те составляющие, которые когда-то образовались еще в желточном мешке. Напротив, миссия генеральной трофики и защиты дифференцирующихся частей в разви-

вающемся целом постоянно ставит всю ретикуло-эндотелиальную систему и отдельных ее представителей перед необходимостью непрерывного усложнения и совершенствования, налаживания с развивающимися тканями и органами таких взаимоотношений, которые бы соответствовали их новым условиям и новым состояниям. По этой, видимо, причине в растущем организме непрерывно моделируется архитектура всех звеньев кровеносного русла, поэтапно сменяются сферы кроветворения, корректируется с возрастом численное представительство отдельных видов клеток в циркулирующей крови и, наконец, создается мощная рассредоточенная система дефинитивного кроветворения в виде костного мозга с широкими потенциями его клеток. Разобраться в становлении этой системы и механизмах реализации ее возможностей — значит, прежде всего разобраться в условиях, складывающихся в миелогенезе и действующих в уже сформировавшейся миелоидной ткани.

ЯВЛЕНИЯ РЕУТИЛИЗАЦИИ И ИХ СВЯЗЬ С ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ КЛЕТОК

В живой системе, да еще развивающейся и растущей, внешне заметной выступает лишь созидательная сторона биологического процесса, поскольку она в каждом случае отражена видимым определенным результатом. И хотя развитие — явление в общем своем выражении действительно созидательное, тем не менее все события, связанные с созданием нового, прямо или косвенно затрагивают имеющиеся структуры, фактически совершающие или обслуживающие этот процесс. Ведь созидание предусматривает, с одной стороны, активных созидателей и, с другой стороны, его материальную основу. В растущем организме обе эти стороны представлены живыми структурами, судьба которых порой оказывается совершенно противоположной по той простой причине, что укрепление одних структур обеспечивается в известной мере разрушением и гибелью других. При этом разрушение и гибель, в каком бы физиологическом масштабе они происходили, настолько полно маскируются созиданием, что их часто или не замечают вовсе, или просто не принимают во внимание. А между тем деструкция всегда и на всех уровнях происходит там, где живет и восстанавливается структура и в этом заключается одно из проявлений диалектики. Даже в сферах обычного секретирования, для того чтобы обеспечить нормальную жизнь другим, клетка жертвует собой либо частью своей структуры.

Наиболее очевидным сочетанием двух, казалось бы, взаимоисключающих явлений выступает в процессе развития костного скелета, при котором прогресс новых гистогенезов (костного и

миелондного) возможен только при условии деструкции хрящевого предшественника. Смысл и значение этого условия вовсе не ограничивается тем, что устаревшее уходит и уступает место новому (как часто думают). Закономерной сменой гистологических систем на одной и той же территории эволюционно выработано рациональное использование новым всего того, что было достигнуто предшественником. Развитие не допускает расточительства; оно основано на гармоничном сочетании преемственности, согласованности и биологической рациональности.

Содержание событий, происходящих в связи с замещением хрящевого скелета костным, выходит далеко за пределы обсуждаемой нами темы, поэтому здесь ограничимся рассмотрением вопросов, имеющих отношение только к сферам миелогенеза. Принципиально важно выяснить, в первую очередь, что могут извлечь клетки развивающегося костного мозга из разрушающегося хряща и какое значение могут иметь высвобождаемые энхондральным процессом продукты для кроветворения.

Нет, пожалуй, ничего нового в том, что клетки ретикуло-эндотелиальной системы, и в частности клетки формирующейся ретикулярной ткани костного мозга, широко пользуются фагоцитозом с целью устранения и утилизации всего лишнего и чужого. Поставленный здесь вопрос касается свойств этих клеток не в таком глобальном плане. Ведь при разрушении хрящевых и других клеток, которые становятся жертвами энхондрального замещения, высвобождаются в большом количестве продукты своих же клеток. Среди них имеются макромолекулы, имеющие важное биологическое значение, на биосинтез которых клетке приходится расходовать энергию, много времени и материалов, не говоря уже о том, что, занявшись такой работой, клетка вынуждена отойти от своей обычной функции и какое-то время практически заниматься только собой. Насколько это важно для состояния всей системы, можно судить хотя бы на основании двух показателей. По имеющим данным (Laitha, 1963), период синтеза ДНК в клетках костного мозга при их подготовке к делению обычно продолжается в течение 6 ч. Если учесть, что в миелогенном ретикулуме пролиферативный пул клеток составляет более 90%, то легко представить себе величину, характеризующую потерю для системы активного фонда клеток. Само собой разумеется, что сокращение периода синтеза ДНК только на 2 ч дало бы всей популяции клеток значимый выигрыш во времени без снижения интенсивности пролиферации. В складывающейся ситуации такой выигрыш можно предполагать за счет потребления пролиферирующими клетками готовых продуктов ДНК, освобождаемых другими клетками при разрушении. Биологическое значение подобной возможности тем более очевидно, что пролиферирующие и дифференцирующиеся клетки развивающегося костного мозга испытывают острую необходимость не только в синтезе ДНК.

В последнее время все настойчивее и определеннее высказываются мнения по поводу значения продуктов физиологической деструкции клеток для развития, обновления и восстановления тканевых систем и отдельных клеточных популяций в организме. Поставка подготовленных нуклеиновых кислот интенсивно пролиферирующим клеткам различных тканей и органов расценивается как одна из основных функций малых лимфоцитов (Hamilton, 1956; Trowell, 1957; Hill, 1959; Bryant, 1962, 1963a, b; Поликар, 1965). На таком подходе, как известно, построена теория реутилизации, согласно которой даже направление дифференциации ретикулярных клеток определяется их отношением к остаткам погибших лимфоцитов.

В опытах на мышах М. Хилл (Hill, 1962) установил, что лимфоциты донора, меченные P^{32} , переносят свою ДНК к клеткам костного мозга реципиента. Этот вывод был затем подтвержден в опытах с лимфоцитами, мечеными H^3 -тимидином. Мышам-реципиентам, предварительно облученным X-лучами, вводились гомологичные лимфоциты, меченные H^3 -тимидином *in vivo*. Через 1, 3, 6, 18 и 24 ч в костном мозгу реципиента М. Хилл обнаружил меченые ретикулярные клетки, большие и малые мононуклеары, гранулоциты и мегакариоциты. Явления реутилизации ДНК в организме вызвали вполне понятный интерес у многих ученых и послужили предметом специальных исследований, в которых удалось получить ответы на ряд вопросов. Сам факт использования клетками меченой ДНК, освобождающейся в результате распада других клеток, включивших H^3 -тимидин, уже не вызывал сомнений. Надо было, однако, выяснить, появляется ли меченый продукт локально при разрушении лейкоцитов вблизи клеток потребителей, или же он попадает в плазму крови независимо от областей их разрушения.

Лучшим объектом для подобных наблюдений (Bryant, 1962) была избрана регенерирующая печень, отличающаяся бурным тканевым ростом и высоким уровнем синтеза ДНК в клетках по сравнению с нормальной печенью взрослого. Оказалось, что синтезирующие ДНК клетки печени реутилизировали меченый продукт ДНК, освобожденный при распаде другими клетками, и что большая часть этого продукта появлялась локально в печени в результате распада меченых лейкоцитов, действующих как треноциты ДНК. Подтверждение было получено в экспериментах с введением изологичных лимфоцитов с предварительно помеченой ДНК *in vitro*, при этом у реципиентов с регенерирующей печенью обнаруживались меченые ядра клеток печени. Однако потребляли высвобождаемые продукты меченой ДНК интенсивно пролиферирующие клетки также в других органах, в частности эпителий кишечника, где следы реутилизации после введения меченых лимфоцитов всегда регистрировались в глубоких (регенерирующих) зонах крипт. В лимфоидных образованиях (пейеровых бляшках) и селезенке радиоактивная метка ограни-

чивалась небольшим числом интенсивно меченых лимфоцитов и несколько большим количеством слабомеченых ретикулярных клеток. Однако после введения лимфоцитов, поврежденных нагреванием, интенсивно меченые лимфоциты отсутствовали в лимфоидных органах, хотя в печени и эпителии кишечника меченые оставались идентичными.

Полученные результаты (Bryant, 1963a, b) позволили предположить, что реутилизированная ДНК происходит из отмерших клеток, распадается она преимущественно до нуклеозидов и нуклеотидов (обычных предшественников ДНК) и в лимфоидных органах реутилизация происходит менее активно, чем в кишечнике и регенерирующей печени. Последнее обстоятельство свидетельствовало в сущности об отсутствии меченого предшественника ДНК в плазме крови и подтверждало таким образом интерпретацию предыдущего опыта (Bryant, 1962) в том отношении, что тимидин ДНК лейкоцитов реутизируется главным образом локально.

Оставалось тем не менее неясным, насколько широки возможности реутилизации продуктов распада других клеток, поскольку до сих пор для исходного маркирования использовались только лейкоциты. Для решения такой задачи Б. Бриант (Bryant, 1963a, b) поставил весьма остроумный опыт с индуцированной гибелью клеток печени под действием четыреххлористого углерода. На первом этапе опыта гепатэктомированными мышам через 36 ч после операции (т. е. во время максимального синтеза ДНК в печени) внутрибрюшинно вводился H^3 -тимидин (2 мкКи/г живой массы). Проллиферирующие клетки, пребывающие на момент введения H^3 -тимидина в фазе *S*, приобрели метку на более или менее продолжительное время. Спустя 5 месяцев, когда метка в других тканях уменьшилась, на втором этапе опыта животные были разделены на две группы: контрольную и опытную. Всех животных контрольной группы убивали, а другим (опытная группа) подкожно вводили 0,1 мл 40% CCl_4 в оливковом масле и убивали через 2 дня (4 мыши) и через 8 дней (2 мыши). Из срезов семенников, селезенки, печени и дуоденум готовились гистоавтографы обычным способом. Радиографический контроль показал, что на время введения CCl_4 метка фактически отсутствовала в клетках семенника и кишечника. В селезенке обнаруживались единичные (2—3%) слабомеченые (2—3 зерна) клетки. Зато через 2 дня после введения CCl_4 в семеннике помечались 15—20% сперматогоний (2—10 зерен на клетку) и в дуоденум до 86% клеток крипт (2—8 зерен) и до 90% эпителиальных клеток ворсин (у основания крипт по 2—15 зерен). В селезенке отмечено небольшое увеличение метки в контроле. Через 7 суток после введения CCl_4 меченые в семеннике и кишечнике возвратилось, по существу, к уровню контроля, свидетельствуя об обновлении клеточного состава уже в отсутствие меченого предшественника ДНК. Автор обоснованно считает, что единствен-

ным вероятным источником поставки меченого предшественника ДНК в плазму являлись клетки печени. Гистологическим контролем обнаружен выраженный центральный лобулярный некроз в 40% ткани печени. Кроме того (что весьма важно), интенсивно меченые (15 зерен) 35—40% гепатоцитов в контроле отсутствовали в некротизированных регионах.

В ряде опытов, проведенных на мышах, И. А. Зеленица (1966) изучала повторное использование H^3 -тимидиновой метки клетками регенерирующей поджелудочной железы. Как и предыдущие авторы, И. А. Зеленица отметила, что в регенерирующем органе повторно использовался H^3 -тимидин, ранее включенный в ДНК других клеток. Достоверность реутилизации вытекала из того факта, что в условиях отсутствия в организме свободного тимидина прогрессивно увеличивался индекс мечения ацидозных клеток при одновременном возрастании интенсивности метки. Поскольку радиоактивные включения закономерно регистрировались над ядрами новообразующихся трубочек и отсутствовали в клетках переживающих ацинусов поджелудочной железы, опыты И. А. Зелениной подтверждали выводы других исследователей (Bryant, 1962, 1963a, b; Rieke, 1962) о том, что повторное радиоактивное мечение свойственно пролиферирующим клеткам. В регенерирующей поджелудочной железе И. А. Зеленица, однако, не наблюдала лимфоидной инфильтрации, но всегда видела скопление и массовую гибель гранулоцитов. Надо полагать, что эти гранулоциты и были в данном случае основными поставщиками меченого ядерного детрита, как и любые другие разрушающиеся клетки.

РЕУТИЛИЗАЦИЯ ДНК КЛЕТКАМИ КОСТНОГО МОЗГА

Поскольку способность реутилизации ДНК свойственна преимущественно высокопролиферирующим популяциям клеток, прямой интерес для нас представляет, насколько такое свойство используется клетками костного мозга в условиях их непрерывного расходования и пополнения в связи с кроветворением. Локальные возможности для реутилизации здесь обеспечиваются самой природой эпихондрального процесса, сопровождающегося массовым разрушением хондроцитов, ядерный материал которых попадает в полости резорбции. Равным образом заслуживает внимания и тот факт, что при созревании наиболее многочисленной популяции клеток крови — эритроцитов их полуфинальная стадия теряет ядро вместе с содержащейся в нем ДНК. В костном мозгу естественным способом гибнут и другие клетки. Предположительно допустимо альтернативное поступление освобождающейся ДНК в кровь, как и потребление клетками костного мозга на месте.

Определенные данные по этому поводу получены в специальных исследованиях (Cottier e. a., 1963; Feinendegen e. a., 1966; Heiniger e. a., 1971). Уместно еще раз напомнить об опыте (Hill, 1962), в котором облученным мышам вводили меченные H^3 -тимидином гомологичные лимфоциты. В костном мозгу реципиента в течение суток обнаруживались меченые ретикулярные и другие клетки. Общим биохимическим анализом клеточной популяции костного мозга (Feinendegen e. a., 1962; Heiniger e. a., 1971) было установлено, что у крыс и мышей около 40% фиксированного тимидаина поступает в резерв реутилизации. Подчеркивалось также, что количество реутилизированного тимидаина в костном мозгу определяется условиями, специфичными для отдельных органов. Тот же результат подтвержден автордиографией на отдельных клетках эритроидного, мегакариоцитарного и лимфоидного рядов костного мозга крысы (Heiniger, e. a., 1971). При этом реутилизация тимидаина отмечена лишь в клетках, синтезирующих ДНК, представленных в костном мозгу преимущественно бластовыми состояниями. Избирательное отношение ДНК-синтезирующих клеток к реутилизации тимидаина, образующегося после катаболизма ДНК погибших клеток, связано с содержанием в них активных тимидиновых кипаз (Cleaver, 1967; Feinendegen, 1967; Дэвидсон, 1968). Подсчет на радиоавтографах включений реутилизированного продукта показал, что 40—60% тимидаина в бластовые формы поступает от ДНК погибших клеток. Пул эндогенного тимидаина в тканях крайне невелик и подвергается обмену в течение 2—4 мин, поэтому вводимый меченый H^3 -тимидин в организме крыс и мышей (Feinendegen e. a., 1962; Potter, 1959), как и у человека (Rubini e. a., 1960), за короткое время примерно на 50% используется клетками в синтезе ДНК, остальной же быстро разрушается (Potter, 1959; Rubini e. a., 1960, 1962).

Отмеченный Г. Хаинигером (Heiniger, 1971) факт, что реутилизация в костном мозгу может наблюдаться в течение 24 ч после однократной инъекции H^3 -тимидаина, хорошо согласуется с тем, что меченые ядра, выходящие из ортохроматических промобластов и фагоцитируемые ретикулярными клетками (Cottier e. a., 1963), являются основным поставщиком тимидаина реутилизированного клетками костного мозга (Feinendegen e. a., 1966). Из этого с очевидностью следует, что в костном мозгу имеется общий пул тимидаина, удовлетворяющий все клетки гетерогенной популяции, способные к синтезу ДНК. Г. Хаинигер рассматривает костный мозг как почти замкнутую систему в отношении путей реутилизации тимидаина.

Предельное ограничение резерва эндогенного тимидаина в организме имеет, по-видимому, весьма существенное значение как для регулирования редупликации ДНК, так и в смысле влияния на сферы реутилизации ДНК в живых системах. Испытывая при синтезе генетических макромолекул дефицит в особо специфиче-

ском компоненте, пролиферирующие клетки поставлены перед необходимостью потреблять готовый продукт, освобождающийся из других клеток. Поскольку деструкция клеток в организме происходит постоянно, реутилизация освобождающихся продуктов, как теперь известно, имеет большие масштабы. В усложнении путей биосинтеза и ограничении эндогенного фонда производных тимидина при широких возможностях реутилизации катаболитов ДНК природа, по всей вероятности, создала один из эффективных механизмов саморегулирования важнейших по своему существу и значению процессов репродукции и дифференцировки клеток. Это предположение хорошо согласуется с результатами, полученными в эксперименте на животных с продолжительной трансфузией немеченого тимидина (Robinson, Brecher, 1963). В конкурентных условиях показатели реутилизации меченого катаболита ДНК в организме были значительно ниже по сравнению с контролем. Включение в состав молекулы ДНК уникального звена в виде тимидинового нуклеотида с усложненными путями биосинтеза и ускоренным катаболизмом эволюционно определено отбором, поставившим ДНК в ранг структур, не имеющих себе равных ни по строению, ни по биологическому назначению. Такая исключительность молекул ДНК дополнена придающим стабильность двуспиральным строением, в определении которого тимидиновое звено сыграло не последнюю роль. В других нуклеиновых кислотах подобного звена нет. Производные аденина, гуанина, цитозина и урацила являются более универсальными веществами, так как их роль в клетке не ограничивается только участием в построении молекул нуклеиновых кислот.

РЕУТИЛИЗАЦИЯ ДНК И ПОКАЗАТЕЛИ РЕПРОДУКЦИИ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА

В сформированном костном мозгу с уже установившимся кроветворением клеточный состав весьма неоднороден по видовому составу (гемопоэтическим рядам) и по степени зрелости (дифференциации) различных клеточных форм в каждом ряду. Естественно, в такой гетерогенности клетки существенно отличаются свойствами репродукции и отношением к синтезу ДНК, а значит и к реутилизации ее катаболитов. По данным Г. Хапнигера с соавторами (Heiniger e. a., 1971), реутилизация тимидина заметно выступает в незрелых бластических формах. После введения H^3 -тимидина уже в течение 24 ч среди них метятся практически 100% клеток, тогда как зрелые формы, не синтезирующие ДНК, остаются немечеными. Появление среди них с меткой в более поздние сроки объясняется созреванием за время экспозиции ранее пометившихся исходных и переходных форм.

Обстановка по пролиферативному показателю выглядит несколько иной в ранний период миелогенеза, когда для будущего костного мозга закладывается фактически лишь ретикулярная основа. Входящие в ее состав ретикулярные клетки образуют популяцию почти со 100%-ной пролиферацией. Все они фагоцитарно-активны, синтезируют ДНК и реутилизируют соответствующие катаболиты, которые для них в избытке подготовлены здесь из массово разрушающихся хондроцитов. Как уже упоминалось в предыдущем разделе, предельно ограниченный в тканях фонд тимидина является одним из факторов, лимитирующих время, скорость и масштабы синтеза ДНК. Здесь же в лакунах резорбции хряща для клеток миелогенного ретикулума возможности в этом отношении практически не ограничены. Фагоцитируя в большом количестве клеточный детрит, ретикулярные клетки получают ядерный материал со всеми компонентами (в том числе и тимидиновым), необходимыми для построения новых молекул ДНК. В формирующемся ретикулярном синцитии, как и в зоне роста первичных культур костного мозга и лимфатического узла, где ретикулярным клеткам доступен ядерный материал от погибших клеток, все они активно синтезируют ДНК (рис. 40, б). Но фрагменты ядер с целыми или частично дезагрегированными молекулами ДНК — это еще не ее катаболиты, пригодные к реутилизации, тем более что в остатках ядер погибших клеток ДНК не бывает в чистом виде: она всегда связана с белками. В связи с этим могут возникнуть сомнения относительно способности фагоцитирующих клеток использовать захваченный ДНК-протеиновый продукт по катаболическому пути.

При разрешении подобных сомнений следует учитывать ультраструктурные особенности фагоцитирующих ретикулярных клеток и их исходных состояний, а также уже имеющиеся некоторые экспериментальные данные. Во-первых, напомним, что ретикулярные клетки обеспечены богато представленным лизосомным аппаратом, развитие которого происходит еще в периваскулярных предшественниках, особенно в связи с резорбцией хряща (рис. 4). Во-вторых, на отдельных клетках суспензионной культуры фибробластов *L*-линии электронной микроскопией и цитохимически была прослежена судьба фагоцитированных ДНК-протеиновых частиц (Bensch, Gordon, Miller, 1964). С этой целью в суспензионную культуру фибробластов прибавляли специфические протеиновые коацерваты ДНК в виде шариков от 1000 до 5000 Å в количестве примерно 10 частиц на клетку. Прибавление частиц в культуру не только не влияло губительно на рост клеток, но показало, что клетки млекопитающих могут фагоцитировать ДНК-протеиновые коацерваты. Фагоцитоз коацерватов фибробластами происходил тотчас же после прибавления их в культуральную среду. На поверхности клеток, вступающих в контакт с ДНК-протеиновыми частицами, образуются крупные псевдоподии и инвагинации цитоплазмы. После захватывания одна

или несколько частиц обнаруживаются в каждой фагоцитарной вакуоле. Прогрессирующие изменения, происходящие в частицах и фагоцитарных вакуолях, свидетельствуют о разрушении коацерватов и распаде молекул протенна и ДНК. Цитохимически в фагоцитарных вакуолях выявлены активные энзимы (неспецифическая эстераза, кислая фосфатаза и нуклеозидная фосфатаза), способные обеспечить полный гидролиз фагоцитированного нуклеопротенна с разрушением ДНК до нуклеозидных единиц. В опытах с коацерватами ДНК, меченой тритием, показана также реутилизация клеткой части фагоцитированного продукта.

Связь всех описываемых явлений с репродуктивным потенциалом клеток появляющегося очага миелогенеза самая непосредственная. Поставленные ситуацией гистогенетического процесса в условия неограниченного потребления дефицитных продуктов, фагоцитирующие клетки получают возможность преимущественного синтеза ДНК, используя освобождающиеся нуклеозиды при ее гидролизе. Занявшись реутилизацией, клетки в большем объеме синтезируют материал ядра, чем цитоплазмы. Поскольку повторные синтезы ДНК в такой обстановке могут наступать через более короткие интервалы времени и проходить быстрее, при каждом последующем делении масса цитоплазмы будет прогрессивно убывать, тогда как масса ядра по количеству содержания ДНК в очередных поколениях сохраняется прежней. Несколько последовательных делений такой клетки приведут в конце концов к появлению диплоидов с предельно ограниченной цитоплазмой, поэтому внешне напоминающих лимфоцит. В действительности такой морфологический аналог лимфоцита сохранил многие биологические потенции ретикулярных клеток, хотя приобрел иную форму и фактически перешел в другое состояние — гемоцитобласта. Так схематически можно представить себе механизм метаморфоза исходных клеток миелогенного ретикулума, в результате которого появляются вблизи синусоидов гнезда однощипных округлых клеток с плотным ядром и ограниченной массой цитоплазмы — группы гемоцитобластов (рис. 43—45). «Упаковку» появляющихся потомков в стандартную округлую форму можно объяснить чисто физической адаптацией распределения ограниченного количества цитоплазмы вокруг массивного ядра. Подобный компромисс используется клетками и в других случаях, в частности в лимфоцитогенезе, поэтому и появляются в различных системах клетки — морфологические близнецы (аналоги), долгое время принимавшиеся за генетически однородные формы.

Однако количественное умножение клеточных единиц в нормальном миелогенезе не может быть беспредельным даже в условиях преимущественного синтеза ДНК, благоприятствующего репродукции. Во-первых, репродукция ограничивается небольшой численностью клеточных единиц, входящих в состав первичного миелогенного ретикулума в межбалочных пространствах (рис. 43). Во-вторых, на первых порах популяцию ограничивают размеры

(объем) самих межбалочных лакун; они в последующем увеличиваются за счет продолжающейся резорбции остатков хряща и роста кости в целом. В-третьих, локальная клеточная репродукция должна регулироваться реальными возможностями и темпами клеточного метаболизма и реутилизации. Подготовка каждого очередного деления клетки даже в весьма благоприятных условиях требует известного времени. Тем не менее начавшийся процесс репродукции фактически (т. е. по своему биологическому смыслу) должен подготовить материальную основу гемопоза именно на фоне и возможностях обстановки, складывающейся в ходе резорбции хряща, которая также является сравнительно быстро проходящей. Упустив такой момент, наверстать упущенное, пожалуй, трудно, и природа эволюционно выработала способ создания активного резерва клеток без значимого увеличения их численности.

Выработанный способ не является уникальным для системы кроветворения, но здесь он имеет большое значение в микрорегионах миелогенеза и обслуживающих их капиллярных образованиях (капиллярах и синусоидах), где каждая клеточная единица занимает отдельную территорию, выполняет определенные полномочия и как бы состоит на особом учете. Создание большого резерва потенций достигается путем перехода клеток в полиплоидное состояние, при котором каждая их единица становится физиологическим эквивалентом двух и более клеток. Процесс этот происходит еще в исходной популяции периваскулярных клеток и продолжается в клетках ретикулярного синцития особенно интенсивно в период резорбции хряща и начала миелогенеза. Выше, в соответствующих разделах книги мы уже останавливались на анализе явления полиплоидии на основании данных гисторадиографии и цитофотометрии. Оба метода показали совпадающие результаты, подтверждающие переход значительной доли популяции периваскулярных клеток в состояние истинной полиплоидии с сохранением потенций к репродукции. При этом периваскулярные клетки способны приступать к повторным синтезам ДНК, минуя стадию деления, и таким образом могут достигать высокой плоидности. Из табл. 2 видно, что у молодых кроликов в капиллярах уже функционирующего костного мозга периваскулярные клетки диплоидного состояния составляют всего лишь 13,6%. Более 9% их повторно синтезируют ДНК для перехода в тетраплоидное состояние, 54,6% — к октаплоидии и свыше 18% достигли октаплоидии и выше. Следовательно, почти $\frac{3}{4}$ популяции периваскулярных клеток пребывают в состоянии повышенной плоидности (свыше $4n$) и практически готовы к делению. Если принять в расчет даже самый высокий репродуктивный индекс (5% периваскулярных клеток), вычисленный в условиях заблокированных митозов, то он составит сравнительно небольшую величину для всей их популяции, фракция диплоидных форм в которой составляет всего лишь 13,6%. Следует учесть и другое обстоя-

тельность. Убыль меченых из популяции периваскулярных клеток, достигающая (к 36 ч опыта) почти 12% (сравнительно к исходному), происходит за счет предварительно неопределенных клеток (содержащих интенсивную метку) (см. табл. 1).

А это значит, что в фонд других популяций поступает пополнение, потенциально подготовленное к репродукции. Таким образом, высокий темп количественного прироста зачатка миелинового ретикулула вокруг кровеносных капилляров в эпихондральном процессе обеспечивается как за счет поступления клеток из интенсивно пролиферирующей популяции периваскулярных, так и за счет деления клеток из числа полиплоидного пополнения.

РЕУТИЛИЗАЦИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

В опытах по изучению реутилизации Г. Ханнигер с соавторами (Heiniger e. a., 1971) использовали два специфических предшественника ДНК: H^3 -тимидин и 5-йодо (I^{125})-2 дезоксиуридин, конкурентно включающиеся в полинуклеотидную цепь ДНК. Если бы в процессе реутилизации происходил межклеточный обмен полинуклеотидных цепей, то он не должен был привести к различию в распределении этих двух предшественников. Действительный же результат опыта показывал, что реутилизация ДНК происходит на уровне нуклеозидов.

В исследовании других авторов (Bensch e. a., 1964) с применением ДНК-протеиновых коацерватов также было установлено, что фагоцитированные клетками коацерваты гидролизуются и вводимая в их составе ДНК не оказывает какого-либо генетического эффекта. Чтобы добиться трансформации клеток млекопитающего в инкубируемой системе, необходимо было, по мнению авторов, защитить ДНК от энзиматической дегградации и найти средство, способствующее транспорту ее целых молекул через мембрану фагоцитарной вакуоли. Из всего сказанного следует, что реутилизированные катаболиты ДНК не оказывают специфического действия на клетку и не могут поэтому рассматриваться как индукторы или факторы дифференцировки.

Сферы реутилизации в живых системах не ограничиваются только повторным использованием катаболитов ДНК. Подобная же участь постигает и продукты распада РНК. В опытах с применением РНК, меченой C^{14} , установлено, что основания РНК включались клетками многих органов, причем в активно пролиферирующих клетках (эпителий крипт тонкой кишки) включения регистрировались преимущественно в ДНК, а в успешно метаболизирующих клетках (печень, почки, поджелудочная железа) — в РНК. По-видимому, продукты гидролиза ДНК используются другими клетками также для пополнения всех классов нуклеиновых кислот, что можно было бы уточнить, если бы

регистрация реутилизации проводилась не выборочно по специфическому предшественнику ДНК — H^3 -тимидину.

Широко используются другими клетками продукты распада лимфоцитов (Trowell, 1957; Bryant, 1962; Поликар, 1965, и др.), гранулоцитов и эритроцитов. В связи с имеющимися сообщениями особый интерес при рассмотрении условий дифференциации клеток гемопоэтической ткани представляет вопрос, связанный с реутилизацией продуктов деструкции эритроцитов. Освобождающийся хромопротеид селективно потребляется созревающими клетками эритроидного ряда и, судя по всему, его присутствие в среде в свободном виде может определять исходное направление дифференцировки клеток. Переход относительно индифферентных гемоцитобластов в эритробласты как исходное состояние эритрогенеза начинается с обогащения их цитоплазмы железосодержащим предшественником гемоглобина — ферритином. Сам гемоцитобласт ферритин не синтезирует, но способен настраивать свой аппарат биосинтеза на продуцирование гемоглобина при поступлении в его цитоплазму готового ферритина как своеобразной заправки. Необходимая заправка, определяющая запуск специфического биосинтеза в подготовленных клетках очага миелогенеза, образуется в доступной для реутилизации форме в лакунах резорбции и кровеносных синусоидах при массовом разрушении эритроцитов. Фагоцитирующие ретикулярные клетки выступают в этом процессе биологическими посредниками. Поэтому ретикулярный синцитий очага миелогенеза является не только источником исходных бластовых форм клеток, но и выполняет известную роль в самом гемопоэзе.

Серией исследований клеток костного мозга под электронным микроскопом (Bessis, 1958, 1959; Bessis, Breton-Gorius, 1956, 1957, 1962) установлено, что физиологическая деструкция эритроцитов сопровождается фагоцитозом и перевариванием их остатков ретикулярными клетками. Железосодержащий катаболит гемоглобина концентрируется в цитоплазме в виде зерен. Путем обратного ретроцитоза из ретикулярных клеток глыбки ферритина выводятся и приходят в контакт с рядом расположенными гемоцитобластами. Оболочка гемоцитобласта в локусе контакта с глыбкой образует инвагинации, и ферритин попадает в его цитоплазму. Гемоцитобласты, окружающие клетки с запасами ферритина, вступают на путь эритропоэза.

В суспензионных культурах клеток костного мозга, инкубируемых по модификации Лайта, Е. Майр (Mylre, 1964 a, b) наблюдали два пути метаболизма ассимилированного клетками радиоактивного железа: часть его включается непосредственно в гем, другая часть кумулируется внутриклеточно в негеминном состоянии как резерв, используемый постепенно для синтеза гема. Синтезирующие гемоглобин клетки, таким образом, создают запасы железа впрок и, естественно, выступают как активные потребители железосодержащего катаболита разрушающихся эритроцитов.

НАЧАЛЬНЫЙ ЭРИТРОПОЭЗ

Ретикулярный синцитий в полостях резорбции хряща образуется обособлением периваскулярных клеток от капилляров и синусоидов и выходом их в среду, насыщенную продуктами деструкции хондроцитов. Побуждающим моментом к метаморфозу периваскулярных клеток в ретикулярные выступает их фагоцитарное свойство, эволюционно закрепленное за клетками ретикуло-эндотелиальной системы, выполняющими в организме роль утилизаторов и санитаров. Свойство фагоцитоза ретикулярные клетки используют в создавшихся благоприятных условиях для наработки в избытке генетического материала, ускорения репродукции, создания полиплоидных состояний и метаморфоза в гемоцитобласты. Фагоцитоз и реутилизация создают также метаболическую основу образования эритробластов и начала гемопоэза.

Последовательность появления кроветворных ростков (рядов гемопоэза) в развивающемся костном мозгу определена ходом предшествующих событий, создающих обстановку для дифференцировки эритроидного ряда клеток. Вступление костного мозга в фазу функционирования начинается поэтому активным продуцированием эритроцитов. В литературе уже давно появились сообщения о стимулирующей роли продуктов распада эритроцитов для эритропоэза (Ужанский, 1949).

При описании клеточных механизмов энхондрального процесса мы упоминали о том, что в терминальных лакунах по фронту замещения и в формирующихся на их основе синусоидальных полостях условиями локального гемостаза накапливается огромное количество эритроцитов (рис. 2, 9, 43). В каждой терминальной лакуне (топографически соответствующей одной изогенной группе хондроцитов), где периваскулярные клетки сосредоточены наиболее густо, количество эритроцитов в 10—25 раз превышает количество этих клеток. Оседающие здесь красные кровяные клетки адсорбируют на своих мембранах освобождаемые хрящом соли кальция, протенины и сами подвергаются вскоре массовому разрушению. В синусоидах и смежных с ними полостях уже на некотором удалении от линии замещения появляются в избытке продукты распада эритроцитов, которые и представляют в данной обстановке основной предмет фагоцитоза ретикулярных клеток. Реутилизация множественных остатков эритроцитов приводит к накоплению в цитоплазме ретикулярных клеток ферритина, который, попадая затем в гемоцитобласты, используется для синтеза гемоглобина с естественной дифференцировкой клеток по эритроцитарному пути. Интенсивной переработке продуктов деструкции эритроцитов в очагах миелогенеза соответствует массовая продукция молодых эритроцитов, знаменующая собой начало кроветворения в новой ткани. В это же время в исходных клетках и начальных дифференцировках накапливаются запасы ферритина.

Развивающаяся кость растет, увеличивается в несколько раз объем костномозговой полости и масса миелиной ткани, однако рано отдифференцировавшиеся эритроидные ростки по-прежнему сохраняют гнездную структуру.

В настоящее время разногласия могут возникнуть не столько по вопросу о том, с чего начинается кроветворение в костном мозгу, сколько по другому вопросу — где локализуется эритропоэз: вне кровеносных синусоидов или внутри их. В. Дачакова (Dantschakoff, 1909 a, b) при изучении эмбрионального костного мозга у птиц, А. Максимов (Maximov, 1910) и Сабин с соавторами (Sabin e. a., 1936) — развивающегося костного мозга млекопитающих описали в свое время интраваскулярный эритропоэз. Более подробно картина внутрисосудистого созревания клеток эритроидного ряда представлена Ч. Феррелем (Ferreel, 1967) на основании наблюдений под световым и электронным микроскопом. При этом внутри сосудов обнаруживались клетки с крупным ядром и базофильной цитоплазмой, которые оцепивались как морфологический эквивалент исходных форм в ряду развития эритроцитов. Рядом с ними, также внутри сосудов, находились базофильные эритробласты, а ближе к середине — полихроматофильные эритробласты. Нормобласты и эритроциты располагались в центральных зонах сосудов. В большинстве же сообщений других исследователей (Pease, 1956; Луценко, 1959; Burkhard, 1964, и др.) и в учебной литературе в развивающемся костном мозгу описывается только экстраваскулярный эритропоэз.

Дискуссия по этому поводу не может быть решена абсолютным признанием одной из точек зрения. Правы в известной мере как сторонники интраваскулярного, так и сторонники экстраваскулярного кроветворения, если рассматривать этот процесс в самом начальном периоде его развития. Следует, однако, сразу же оговорить, что даже в начале функционального созревания костного мозга масштабно преобладает экстраваскулярное созревание вторичных эритроцитов путем последовательной направленной дифференцировки клеток миелогенного ретикулула. Рассмотренная выше схема касается именно экстраваскулярного эритропоэза; она вовсе не исключает поступления дополнительного клеточного материала с содержимым кровеносных сосудов. Достаточно вспомнить возможность перехода ретикулярных клеток и клеток внутренней выстилки капилляров и синусоидов в свободно-существующее состояние, повсеместное распространение макрофагов, чтобы представить себе реальность переселения их на пассивных, а может быть даже и активных началах в очаги миелогенеза. Подобная прибавка клеток свидетельствует лишь о путях доставки, а не о генетической разнородности исходного материала.

Какова же клеточная основа и каковы условия наведения интраваскулярного эритропоэза в эмбриональном костном мозгу? На вторую часть вопроса можно ответить сразу: внутри синусо-

идов действуют те же условия и факторы дифференцировки эритробластов, что и за их пределами. Ведь большинство эритроцитов концентрируется именно в системе синусоидов зоны резорбции хрящевой закладки. Здесь же происходит массовое разрушение эритроцитов и освобождение их содержимого в доступном для фагоцитоза виде. Для того чтобы запустить процесс, аналогичный экстравааскулярному, необходимо только присутствие активно фагоцитирующих клеток. Недостатка в них здесь не должно быть, так как все клеточные структуры капилляров и синусоидов являются представителями ретикуло-эндотелиальной системы. Однако, поскольку для клеток эндотелия возможность утилизации гемина до ферритина никем не доказана, прямое участие их в подготовке эритропоэза, по-видимому, надо исключить. Более реальная основа может образоваться приходом в синусоиды свободных форм ретикулярных клеток. Следует все же учитывать условия стаза в терминальных синусоидах, при которых циркуляция крови в капиллярном русле весьма ограничена, поэтому поступление сюда свободных форм клеток может быть ненадежным и недостаточным. Закономерный же биологический процесс развертывается всегда не на возможной, а на вполне реальной и гарантированной основе. Такая гарантия обеспечивается здесь исходной структурой самих капилляров и синусоидов миелогенеза.

В опытах на кроликах и белых крысах гисторадиографически в нашей лаборатории не только подтверждена высокая пролиферация периваскулярных клеток капилляров и синусоидов костного мозга (см. табл. 1), но и специальным анализом показана их способность переходить в эндотелий и в популяции клеток смежных гистогенезов. При этом для пополнения фонда других популяций (в том числе и эндотелия) уходят, как правило, периваскулярные клетки повышенной плоидности, т. е. в состоянии гипертрофии. Адаптируясь к обстановке внутренней выстилки синусоида, перешедшая периваскулярная клетка приобретает форму и внешний вид эндотелиальной (такой процесс не требует много времени и особой переделки), но сохраняет свои прежние свойства и ведет себя как сидячая ретикулярная клетка, ничем не отличаясь в этом отношении от периваскулярных клеток, перешедших в состав миелогенного ретикулула. Она может фагоцитировать остатки эритроцитов и накапливать ферритин, может высвобождаться из эндотелиального пласта (будучи замещенной аналогичной) и переходить в просвет синусоида, приобретать состояние эритробласта и, используя собственные запасы ферритина, налаживать синтез гемоглобина вплоть до превращения в нормобласт и эритроцит. Процесс дифференцировки, отражающий уровень и степень специфического биосинтеза (гемоглобина) на стадиях полиплоидного эритробласта (так как полиплоидной была исходная форма), будет сопровождаться рядом последовательных делений, в которых возрастет фонд более специализированных

форм и в конечном счете — выход эритроцитов. Описываемая здесь картина вполне согласуется с уже упоминавшимися выше данными Ч. Феррела (Ferrel, 1967) по внутрисинусоидному эритропоэзу, полученными с помощью световой и электронной микроскопии.

В связи с анализом интраваскулярного эритропоэза и обсуждением значения в нем присутствующих в эндотелии ретикулярных клеток уместно коснуться здесь роли этих клеток в более широком плане. Ведь эритропоэз внутри синусоидов является процессом непостоянным и проявление его ограничивается начальным периодом функционального созревания костного мозга, точнее говоря, периодом использования запасов эритроцитов в синусоидах и лакунах, накопленных в энхондральном процессе.

Какова же роль ретикулярных клеток, «встроенных» в эндотелиальную выстилку капиллярных сосудов в последующем в зрелом костном мозгу? В общей форме их присутствие здесь должно оцениваться как повышение действенности и всесторонней эффективности системы биологической защиты организма. По отношению же к кроветворной функции, и в частности к функции эритропоэза костного мозга, ретикулярные представители в эндотелии продолжают выполнять исключительную и даже незаменимую роль. Дело в том, что в эритропоэзе (к сожалению, другие стороны гемопоэза изучены меньше) во все периоды жизни постоянная потребность в железе в значительной мере удовлетворяется за счет реутилизации гемина, освобождающегося при разрушении эритроцитов. В этом продукте железо находится в наиболее легко усвояемой форме и реутилизируется до ферритина ретикулярными клетками. Известная доля такого концентрата поступает в метаболический круг после переработки гемина гибнущих эритроцитов в селезенке и частично звездчатыми клетками печени. Но эритроциты циркулируют везде и естественная их деструкция происходит повсеместно с такой же интенсивностью, с какой ежеминутно пополняется их активный фонд новыми формами. По имеющимся данным, доля обновляющихся эритроцитов в организме ежеминутно составляет 5—7% их общего количества (или около 170 млн.). В то же время далеко не все разрушающиеся эритроциты оседают в селезенке. Судьба другой части гибнущих красных кровяных клеток в сосудах до недавнего времени оставалась неизвестной. Можно было предполагать, что какая-то ощутимая доля драгоценного продукта выходит из замкнутого цикла реутилизации и теряется для организма безвозвратно. Только теперь представляется возможным внести в эту проблему дополнительную ясность в связи с открытием японским исследователем О. Тетсухей (Tetsuhei, 1975) феномена, связанного с удалением из циркуляции поврежденных эритроцитов ретикулярными клетками капиллярных сосудов. Этот феномен О. Тетсухей описал в синусах костного мозга по

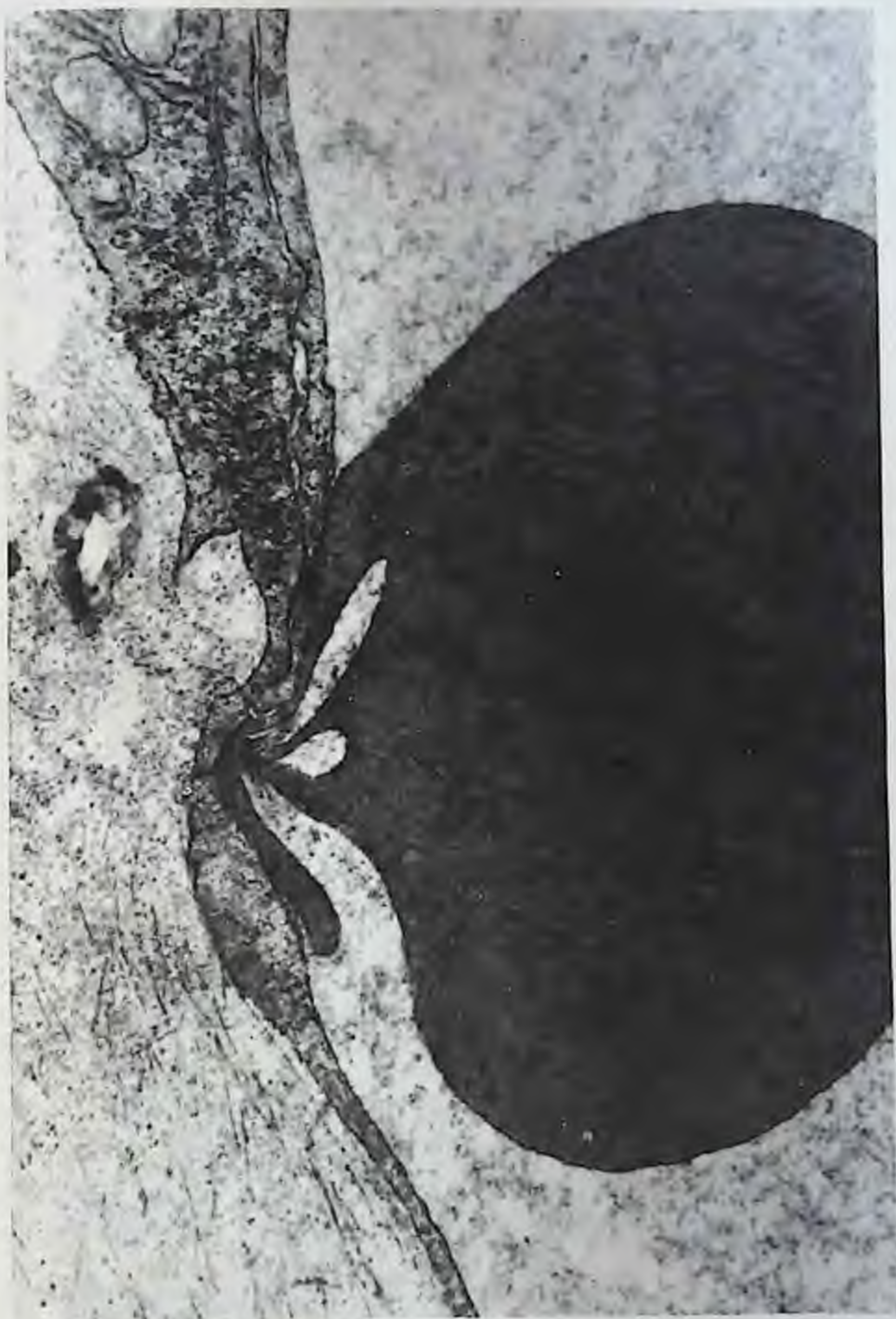


Рис. 47. Фиксация ретикулярной клеткой синусоида поврежденного эритроцита для удаления его из кровотока. X 10200.



Рис. 48. Фрагмент капилляра костного мозга 10-дневной белой крысы. Рядом с перицитом к эндотелию примыкает активно фагоцитирующая ретикулярная клетка. Электронная микрофотография. $\times 6800$ ($\times 4,7$):
ПРК — просвет капилляра; П — перицит; ФРК — фагоцитирующая ретикулярная клетка.

наблюдениям с помощью просвечивающего и сканирующего электронных микроскопов.

В нашей лаборатории удалось зафиксировать под электронным микроскопом один из моментов подготовки клетками синусоида костного мозга к удалению деформированного эритроцита из кровотока (рис. 47). В составе стенок капилляров и синусоидов нередко встречаются ретикулярные клетки, содержащие в цитоплазме продукты фагоцитоза, чаще обломки эритроцитов (рис. 48). Если представить себе большую протяженность капиллярного русла костного мозга и огромную площадь его внутренней выстилки с повсеместно включенными активными ретикулярными клетками, легко понять эффективность такой системы для поддержания оптимальных условий гемопоэза средствами ретикуло-эндотелиальной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие костного мозга и системы его кровеносных сосудов неразрывно связано с энхондральным замещением хрящевых закладок скелета костью. Схематически основные этапы развития можно представить в следующем виде.

Энхондральный процесс развертывается на основе взаимодействия гипертрофированных хондроцитов с подошедшими к ним капиллярными терминалями, снабженными периваскулярными клетками. Концентрация периваскулярных клеток по фронту резорбции хряща достигается за счет их интенсивной репродукции и за счет возможного активного перемещения из других участков капиллярных сосудов. Побуждающим началом к направленному перемещению и хондролитической активности периваскулярных клеток являются, судя по всему, накопленные в хондроцитах протеин-гликозаминогликановые комплексы, склонные к прогрессирующей гидратации, в результате которой внутри клеток создается повышенное гидростатическое напряжение и непомерно увеличивается их объем. Поэтому для инвазии кровеносных капилляров доступен только гиалиновый хрящ с накопленными запасами специфических метаболитов, а энхондральное разрушение начинается в участках, где хондроциты достигли предельного набухания (гипертрофии). Проникающие в хрящ кровеносные сосуды приносят с собой полипотентный клеточный материал и создают метаболическую обстановку для развертывания новых гистогенезов (костного и миелиного).

Локально начавшийся энхондральный процесс распространяется на новые территории хрящевой закладки путем прорыва капиллярных терминалей в смежные набухшие хондроциты с заполнением их полостей эритроцитами, эндотелиальными и периваскулярными клетками, которым самым потоком инвазии придается здесь строго упорядоченное расположение. Периваскулярные клетки всегда оказываются у стенок хрящевой лакуны, эндотелиальные клетки подстилают их изнутри, а эритроциты занимают центральную часть полости. Последовательной инвазией кровеносных терминалей в камеры гипертрофированных хондроцитов в ходе энхондрального процесса формируется своеобразная система сосудов, в которой преобладают синусоиды и лакуны. Количественное соотношение эндотелиальных и периваскулярных клеток в капиллярах и синусоидах составляет примерно 10 : 6 соответственно. И хотя численного прироста перицитов на капиллярах и синусоидах не наблюдается, тем не менее пролифе-

ративный показатель среди периваскулярных клеток обычно в 10 раз выше, чем в эндотелии. Регистрация динамики меченых ^3H -тимидином клеток в опыте на белых крысах и кроликах показала, что в кровеносных капиллярах костного мозга происходит постоянная утечка периваскулярных клеток за пределы своей популяции. Следы этой утечки ведут в эндотелий и в ретикулярный синцитий межсинусных пространств. В эндотелиальном слое сместившиеся периваскулярные клетки претерпевают некоторую морфофункциональную адаптацию, однако сохраняют ряд свойств, присущих ретикулярным клеткам (в частности, фагоцитоз деформированных и разрушающихся эритроцитов). Смещением периваскулярных клеток в эндотелий обеспечивается частично физиологическое восстановление внутренней выстилки капилляров и синусоидов и одновременно реализуется эволюционно выработанное приспособление рационального распределения различных представителей единой ретикуло-эндотелиальной системы. В отдельных случаях (например, в междольковых капиллярах печени) в ходе органогенеза эндотелиальные и периваскулярные (ретикулярные) клетки оказываются встроенными в единый слой, ограничивающий просвет кровеносного капилляра.

Многочисленные синусоиды и капилляры костного мозга создают обширную поверхность, представленную в некотором роде мозаикой клеточных единиц с различными биологическими полномочиями. Синусоидно-капиллярные образования и гемопозитическая ткань костного мозга обоснованно рассматриваются (Хлопин, 1961, 1962; Weiss, 1965, и др.) как единая кроветворная система, способная к взаимопереходам (взаимопревращениям) в связи с условиями гемопоза. Эндотелиальные, периваскулярные и ретикулярные клетки объединены рядом сходных структурных и функциональных черт: они способны к фагоцитозу, к переходу в свободное состояние и в ретикулярный резерв; их генетическое единство подтверждено электронной микроскопией и иммуноморфогенетическим анализом. Общность этих клеток свидетельствует о родстве и принадлежности к единой системе, различия в свойствах — о разнообразной и разносторонней миссии, которую выполняет система посредством своих представителей.

При резорбции хряща происходит раскрытие кровеносных терминалей с освобождением их клеток и содержимого в полости разрушаемых хондроцитов. Ситуацией энхондрального процесса создаются условия, определяющие дальнейшее поведение пришедших сюда клеток и характер реализуемых ими потенций. Репродукцией и взаимосмещениями эндотелиальных клеток восстанавливается внутренняя выстилка полостей резорбции (синусоидов, лакун). Эритроциты в обстановке застоя выполняют роль активного адсорбента освобождаемых при деструкции хряща минеральных солей и дезагрегированных органических субстратов. Массовой гибелью таких «нагруженных» эритроцитов в лакунах резорбции создается большой резерв веществ, необходи-

мых для развертывания новых гистогенезов. Оказавшиеся в необычных условиях свободного пространства и обильной продукцией питания среды периваскулярные клетки интенсивно пролиферируют и дают начало исходным популяциям остеогенных клеток и клеток ретикулярного синцития. При этом выбор пути развития и дифференцировки в каждом случае зависит от локальных условий, в которые определена периваскулярная клетка энхондральным процессом. В их единицах, контактирующих непосредственно с хрящевым матриксом, субстратами хряща индуцируется хондрокластическая функция и как результат — прогрессирующее хондролитиза. Рядом расположенные здесь свободные периваскулярные клетки, оказавшиеся в продуктах деагрегации хряща, специализируют себя на остеогенном метаболизме и дифференцируются последовательно в преостеобласты, остеобласты, остециты. Другие периваскулярные клетки, которые прогрессирующей пролиферацией и повышенным стремлением к фагоцитозу оказываются сдвинутыми в межсинусные пространства, образуют ретикулярный синцитий — клеточную основу миелогенеза.

Локальная концентрация клеточных единиц в формирующихся миелогенных очагах достигается как за счет прогрессирующего авторепродукции ретикулярных клеток, так и за счет ускоренного деления по сокращенному циклу (без регенерирования массы цитоплазмы) поступающих сюда их полиплоидных состояний. После ряда последовательных делений полиплоидных клеток из-за непропорциональной убыли массы цитоплазмы по сравнению с массой ядра в зарождающемся очаге миелогенеза создается клеточный полиморфизм, в котором количественно преобладают формы с предельно ограниченной цитоплазмой. Такие клетки, возвращенные в диплоидное состояние, сохраняют высокие пролиферативные потенции, но для прохождения повторного митотического цикла вынуждены переходить в фазу активного биосинтеза (в том числе и в фазу редупликации ДНК), от метаболической направленности которого зависит выбор пути дальнейшей дифференцировки. Метаболическая же направленность биосинтеза в таких клетках в значительной мере определяется складывающимися здесь местными условиями. К этому времени в лакунах резорбции накапливаются продукты массовой деструкции эритроцитов в виде гемоглобина и ранее адсорбированных на оболочках эритроцитов субстратов. Фагоцитирующие ретикулярные клетки используют остатки гемоглобина по катаболическому циклу с выделением значимой доли ферритина, доступного для потребления другими клетками. Из-за сохраняющихся в энхондральном очаге условий стаза освобождаемый ретикулярными клетками ферритин, как и другие накопленные здесь продукты, доступны преимущественно местным клеточным популяциям. Для вступавших в фазу активного биосинтеза клеток первичного очага миелогенеза потребляемый ферритин и является той есте-

ственной заправкой, которая, судя по всему, определяет выбор пути и направления дифференцировки. По этой причине в миелогенезе первыми возникают очаги эритропоэза. Поскольку в период образования эритроидного очага идентичные условия метаболизма для дифференцирующихся клеток складываются как внутри синусоидов, так и вне их, начальный эритропоэз происходит интраваскулярно и экстраваскулярно. В зрелом костном мозгу очаги кроветворения сохраняют теснейшую связь с синусоидно-капиллярными структурами, однако образование клеток крови происходит экстраваскулярно. Ретикулярные клетки сохраняют за собой функции, имеющие важное значение для процесса кроветворения.

Наблюдения над последовательными стадиями замещения хрящевого предшественника костью каждый раз приводят к убеждению, что очаги эритроцитарного кроветворения в миелогенезе возникают на основе дифференцировки клеточного материала эндохряльного процесса в локально создающихся здесь условиях. Такой же вывод вытекает и из результатов недавно опубликованного исследования происхождения эритропоэтических стволовых клеток при развитии птиц.

Ф. Дьетерлан-Льевр, Ф. Бопэн, С. Мартэ (Dieterlen-Liévre, Beaupain, Martin, 1976) пересаживали эмбрионы перепела на желточный мешок эмбрионов курицы на стадии 10—12 сомитов. Количественное соотношение эритроцитов перепела и курицы в крови эмбрионов определяли методом иммуногемолиза. До 10-х суток инкубирования в организме трансплантированных эмбрионов перепела 80—95% циркулирующих эритроцитов имели куриное происхождение. К 13-м суткам возрастало количество (до 80%) эритроцитов перепела. Между 10 и 12-ми сутками селезенка эмбрионов перепела заселялась клетками кур и возникали очаги эритропоэза. Однако на 14-е сутки инкубирования куриные клетки в эмбрионах перепела исчезали. На основании своих наблюдений авторы пришли к заключению, что стволовые клетки желточного мешка способны лишь временно образовывать колонии во внутриэмбриональных кроветворных органах, а затем они замещаются дефинитивными эритропоэтическими клетками внутриэмбрионального происхождения. Из этого с очевидностью следует также, что ко времени развития костного мозга и появления в нем очагов кроветворения никаких запасов первичных внезародышевых эритробластов в тканях эмбриона нет и на них, естественно, нет оснований возлагать роль источников очагов дефинитивного эритропоэза.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Абрамян К. С., Рейнгольд В. Н.* Электронномикроскопическое изучение взаимоотношений ядра и цитоплазмы.— ДАН СССР, 1965, 161, № 6, с. 1431—1433.
- Добринский А. П.* Основы общей патологической анатомии. 9-е изд. М., Медгиз, 1949. 499 с.
- Аксенова И. Е.* Зависимость ультраструктурных изменений митохондрий при гипоксии от функционального состояния инфузарно-надпочечниковой системы.— Тезисы докл. X Всесоюз. конф. по электронной микроскопии. Ташкент, 1976. Т. 2. М., 1976, с. 128—129.
- Аничков И. И.* К характеристике функции ретикуло-эндотелиальной системы.— Труды 1-го Всерос. съезда патологов, Л., 1923, с. 281—286.
- Аничков И. И.* Учение о ретикуло-эндотелиальной системе. М.—Л., «Медицина», 1930. 250 с.
- Арикин М. И.* Ретикуло-эндотелиальная система при заболеваниях крови и кроветворных органов. Л., Медгиз, 1946. 378 с.
- Афанасьев Ю. П., Виноградов В. В., Хрущов Н. Г.* О некоторых нерешенных вопросах гистофизиологии соединительной ткани.— В кн.: Гистофизиология соединительной ткани. Новосибирск, 1971, с. 25—30.
- Ашоф Л.* Лимфатические органы. М., «Охрана материнства и младенчества», 1928. 32 с.
- Барта И.* О номенклатуре клеток крови.— Проблемы гематологии и переливания крови, 1960, 5, № 8, с. 14—18.
- Бернет Ф.* Клеточная иммунология. Пер. с англ. М., «Мир», 1971. 542 с.
- Бондаренко Э. В.* К вопросу об особенностях роста и развития лимфоидных клеток вне организма.— Материалы 8-й науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1967, с. 36—37.
- Брауде А. И.* Фагоцитоз в свете современных представлений о клетке.— Успехи соврем. биологии, 1966, 62, вып. 1, с. 61—76.
- Бродовская З. И.* Развитие костного мозга и процесс кроветворения у позвоночных животных.— Труды Крым. мед. ин-та, 1957а, 17, с. 35—42.
- Бродовская З. И.* Костный мозг и процесс кроветворения у зародышей человека.— Труды Крым. мед. ин-та, 1957б, 18, с. 32—37.
- Бродовская З. И.* Формирование костного мозга как органа кроветворения у эмбрионов и плодов человека.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1962, 42, № 3, с. 76—78.
- Бродовская З. И.* Развитие и топография костного мозга у млекопитающих животных и человека.— Труды Крым. мед. ин-та, 1968, 35, с. 61—67.
- Бродский В. Я., Хрущов Н. Г.* Цитоспектрофотометрия ДНК при прямом делении ядра.— ДАН СССР, 1962, 147, № 4, с. 939—942.
- Бродский В. Я., Хрущов Н. Г., Куц А. А.* О неравномерности процесса предмитотической редупликации ДНК в клетках млекопитающих (по данным цитоспектрофотометрии).— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1964, № 3, с. 94—97.
- Войткевич А. А., Дедов И. И.* Перикапиллярное пространство — зона функционального опосредования между кровью и тканевыми клетками.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1969, 57, № 12, с. 3—14.
- Войткевич А. А., Дедов И. И.* О становлении и полиморфности лизосом.— Изв. АН СССР, сер. Б, 1972, № 2, с. 213—219.

- Гинзбург Э. Л.* Циклические изменения структуры и функции митохондрий при летальном воздействии на клетку.— Тезисы докл. X Всесоюз. конф. по электронной микроскопии. Ташкент, 1976. Т. 2. М., 1976, с. 124—125.
- Голубев А. Е.* Материалы для анатомии, физиологии и истории развития волосных сосудов. Докт. дис. Спб., 1968. 126 с.
- Григорова О. П.* Возрастное развитие кроветворных органов у детей.— В кн.: Анатомо-физиологические особенности развития детского возраста. М.—Л., 1935, с. 36—64.
- Григорьева Т. А.* Иннервация кровеносных сосудов М., Медгиз, 1954. 372 с.
- Гроллман А.* Клиническая эндокринология и ее физиологические основы. Пер. с англ. М., «Медицина», 1969. 496 с.
- Дондуа А. К., Ефремов В. И., Кричинская Е. Б., Николаева И. П.* Митотический индекс и активность митотических делений на ранних стадиях развития куриного эмбриона.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1966, № 2, с. 84—85.
- Дульцин М. С.* Классификация лейкозов.— Терапевт. архив, 1954, 26, вып. 6, с. 3—12.
- Дэвидсон Дж.* Биохимия нуклеиновых кислот. Пер. с англ. М., «Мир», 1968. 180 с.
- Елисеев В. Г.* Соединительная ткань. М., Медгиз, 1961. 416 с.
- Епифанова О. И.* О периодах митотического цикла в этапах повышенной чувствительности к воздействиям.— Цитология, 1967, 9, № 9, с. 1033—1056.
- Ермакова Ф. Б.* Возрастные изменения органов кроветворения у мышей.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1960, 38, № 5, с. 50—59.
- Жданов Д. А.* Общая анатомия и физиология лимфатической системы. М., «Медицина», 1952. 346 с.
- Жданов Д. А.* К функциональной анатомии кровеносных капилляров.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1964, 47, № 9, с. 3—12.
- Жинкин Л. И.* Обновление клеток в организме. Л., «Наука», 1962. 98 с.
- Заварзин А. А.* Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. Т. 1. М., Медгиз, 1945. 238 с.
- Заварзин А. А.* Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. Т., 2. М., Медгиз, 1947. 232 с.
- Заварзин А. А.* Избранные труды в 4-х томах. Т. IV. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. М.—Л., Изд-во АН СССР, 1953. 716 с.
- Заварзин А. А., Щелкунов С. И.* Руководство по гистологии. Изд. 7-е. Л., Медгиз, 1954. 698 с.
- Зеленина И. А.* Повторное использование Н³-тимидиновой метки клетками поджелудочной железы.— Цитология, 1966, 8, № 6, с. 736—742.
- Зербино Д. Д., Ионов Л. И.* Электронномикроскопическая структура эндотелия кровеносных капилляров миокарда.— В кн.: Закономерности клеточной дифференцировки производных мезенхимы. К., 1968, с. 41—43.
- Зотиков Л. А., Пинчук В. Г.* Некоторые аспекты проблемы лизосом.— Цитология, 1966, 2, № 10, с. 1205—1220.
- Иванов И. Ф., Радостина Т. Н.* Субмикроскопическая организация симпатического узла кошки.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1966, 50, № 5, с. 66—72.
- Караганов Я. Л.* Клеточная поверхность эндотелия и ее роль в проницаемости капиллярной стенки.— Труды Ин-та нормальной и патол. физиологии АМН СССР, 1971, № 14, с. 91—92.
- Караганов Я. Л.* Клеточная поверхность сосудистого эндотелия и ее роль в механизмах транскапиллярного обмена.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1972, 62, № 1, с. 15—24.
- Кассирский И. А., Алексеев Г. А.* О номенклатуре клеток крови.— Проблемы гематологии и переливания крови, 1960, 5, № 8, с. 3—8.
- Кассирский И. А., Алексеев Г. А.* Клиническая гематология. Изд. 4-е. М., «Медицина», 1970. 800 с.

- Кощенко Н. Ф.* Что такое мезенхима? — Изв. Томск. ун-та, 1896, 10, с. 1—24.
- Клишев А. А.* Проблема ядерно-цитоплазмических отношений (морфологический аспект). — Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1966, 50, № 3, с. 106—117.
- Клосовский В. П.* Развитие и фазы образования капилляров мозга. — Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1950, 29, № 2, с. 147—151.
- Клосовский В. П.* Рост мозговых капилляров в нормальных условиях и при патологическом развитии мозга. — В кн.: Проблемы невропатологии. М., 1963, с. 8—16.
- Книорре А. Г.* Эмбриональный гистогенез. Л., «Медицина», 1971. 428 с.
- Ковгун Е. П.* Исследование культуры миелиной ткани методом цейтраферной микрокиносъёмки. — Материалы 6-й науч. конф. молодых специалистов Ин-та зоологии АН УССР. К., 1969, с. 15—16.
- Ковгун Е. П.* Цейтраферная микрокиносъёмка роста и развития клеток костного мозга. — Труды 9-й науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. Ч. 2. М., 1972, с. 177—180.
- Кост Е. А.* О номенклатуре клеток крови. — Проблемы гематологии и переливания крови, 1960, 5, № 8, с. 18—20.
- Котиков Ю. А.* Об особенностях фетального кроветворения. — Сов. врачевский сборник, 1947, № 5, с. 22—26.
- Кричинская Е. В.* Фагоцитарные возможности эндотелия кровеносных сосудов в онтогенезе птиц. — Труды VI Всесоюз. съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Т. 2. Харьков, 1961, с. 197—199.
- Крог А.* Анатомия и физиология капилляров. Пер. с нем. А. Миттельштедт. М., 1927. 234 с.
- Кръстев Л.* Лизосомы — структура и функция. — Природа (София), 1972, 21, № 6, с. 12—15.
- Лавдовский М. Д., Овсянников Ф. В.* Основания к изучению микроскопической анатомии человека и животных. Спб., 1887. 168 с.
- Лагучев С. С., Машинская В. П., Орлова И. И., Запетаева Т. А., Бубик В. М.* Пиноцитоз. — Цитология, 1962, 4, № 4, с. 381—390.
- Лакин Г. Ф.* Биометрия. М., «Высш. школа», 1968. 286 с.
- Луценко М. Т.* Некоторые особенности в созревании перимобластов красного костного мозга кроликов в норме и экспериментальных условиях. — Труды Благовещен. мед. ин-та, 1959, 4, с. 126—131.
- [*Мажуга П. М.*] *Mazhuga P. M.* Funktionelle Strukturen des Blutgefäßsystems und ihre Bedeutung in der Entwicklung des Knorpel- und Knochengewebes. — Z. Anat. und Entwicklungsgesch., 1961, 122, S. 539—555.
- [*Мажуга П. М.*] *Mazhuga P. M.* Morphogenesis of the joint capsule and its blood-vascular bed. — Z. Anat. und Entwicklungsgesch., 1964, 124, p. 240—260.
- [*Мажуга П. М.*] *Mazhuga P. M.* Die Morphogenese der Gelenkkapsel und ihrer Blutgefäße. — Acta Morphol., 1965, 13, N 3, S. 187—206.
- Мажуга П. М.* Функциональная морфология кровеносных сосудов конечностей человека и животных. К., «Наук. думка», 1966. 258 с.
- Мажуга П. М.* Некоторые биофизические и гистохимические особенности роста метаэпифизарного хряща. — В кн.: Морфологические адаптации в онтогенезе. К., 1967, с. 18—30.
- [*Мажуга П. М.*] *Mazhuga P. M.* The reproduction and differentiation of chondrocytes in chondrogenesis. — In: Adaptation des Skelettsystems. Rostock, 1971, S. 28—29.
- Мажуга П. М., Бондаренко Э. В.* О структурной и морфологической адаптации ретикулярных клеток лимфатических узлов крыс в культуре ткани. — Материалы III Всесоюз. совещ. по экологической физиологии, биохимии и морфологии. Новосибирск, 1968, с. 78—80.
- Мажуга П. М., Бондаренко Э. В.* Развитие лимфоидных клеток в различных условиях культивирования. — Материалы 9-й науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1969а, с. 277—278.
- Мажуга П. М., Бондаренко Э. В.* Флуоресценция лимфоидных клеток, куль-

- тивирюемых в различных условиях.— Цитология и генетика, 1969б, 3, № 5, с. 431—436.
- [Мажуга П. М., Бондаренко Э. В.] *Mazhuga P. M., Bondarenko E. V.* Reproduction and differentiation of the lymphoid cells in tissue culture.— *Z. mikrosk.-anat. Forsch.*, 1969, B. 80, N 4, S. 500—516.
- Мажуга П. М., Бондаренко Э. В. Влияние условий культивирования на потенции клеток лимфатического узла.— Изв. АН СССР, сер. Б., 1970а, № 5, с. 686—697.
- [Мажуга П. М., Бондаренко Э. В.] *Mazhuga P. M., Bondarenko E. V.* The fluorescence of lymphoid cells cultured under various conditions.— *Z. mikrosk.-anat. Forsch.*, 1970б, 81, N. 3-4, S. 359—373.
- Мажуга П. М., Бондаренко Э. В., Родионова Н. В., Ройтман Е. М. Кинетическая функция клеточного ядра.— В кн.: Метаболизм клеточного ядра и ядерно-цитоплазматические отношения. Тезисы докл. III Всесоюз. симпозиума по структуре и функции клеточного ядра. К., 1970, с. 257—258.
- Мажуга П. М., Вечерская Т. П. Способ комбинированного окрашивания клеточных и тканевых структур на гистологических срезах костно-хрящевой ткани.— Цитология и генетика, 1974, 8, № 2, с. 160—161.
- Мажуга П. М., Вечерская Т. П. Источники остеобластов в энхондральном остеогенезе.— Цитология и генетика, 1977, 11, № 1, с. 25—29.
- [Мажуга П. М., Житниково А. Я., Харчук Л. Н.] *Mazhuga P. M., Zhitnikov A. Y., Kharchuk L. N.* Differentiation and reproduction of cells in chondrogenesis.— *Anat. Anz.*, 1970, 126, S. 172—181.
- Мажуга П. М., Михайловская Э. В. Жизнь клеток. Микрофильм. М., «Вузфильм», 1975а. Ч. 1-2.
- Мажуга П. М., Михайловская Э. В. Митохондрии живых клеток.— В кн.: Дифференцировка клеток в гисто-и органогенезах. Материалы III Всесоюз. симпозиума. К., 1975б, с. 19—23.
- Мажуга П. М., Михайловская Э. В. Образование многоядерных клеток в культуре лимфатического узла.— Цитология и генетика, 1976, 10, № 5, с. 394—396.
- Мажуга П. М., Носова Л. И. Пролиферативные особенности эндотелиальных клеток и перицитов капиллярных сосудов костного мозга кроликов.— Цитология и генетика, 1975, 9, № 5, с. 416—419.
- Мажуга П. М., Родионова Н. В., Вечерская Т. П. Источники остеобластов периоста и эндоста.— Тезисы VIII Всесоюз. съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Ташкент, 1974, с. 239—240.
- Мажуга П. М., Черкасов В. В. Оценка функционального состояния хондроцитов в суставном хряще по данным электронной микроскопии, автордиографии и люминесценции.— Цитология и генетика, 1971, 5, № 5, с. 452—456.
- [Мажуга П. М., Черкасов В. В.] *Mazhuga P. M., Cherkasov V. V.* Adaptive distribution of specific biosyntheses in a homogeneous population of the articular cartilage chondrocytes.— *Z. mikrosk.-anat. Forsch.*, 1974, 88, N 2, S. 364—374.
- [Максимов А. А.] *Maximow A. A.* Über die Entwicklung der Blut-und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo.— *Folia Haematol. Arch.*, 1907, 4, S. 611—642.
- [Максимов А. А.] *Maximow A. A.* Über die Entwicklung der Blut-und Bindegewebe. I. Die frühesten Entwicklungsstadien der Blut-und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo, bis zum Anfang der Blutbildung in der Leber.— *Arch. mikrosk. Anat.*, 1909, 76, N 1, S. 1—113.
- [Максимов А. А.] *Maximow A. A.* Untersuchungen über Blut-und Bindegewebe. III. Die embryonale Histogenese des Knochenmarks der Säugetiere.— *Arch. mikrosk. Anat.*, 1910, 76, S. 1—113.
- Максимов А. А. Основы гистологии. Ч. 1, 2. Спб., 1914. 596 с.
- [Максимов А. А.] *Maximow A. A.* Über undifferenzierte Blutzellen und mesenchimalen Keimlager im erwachsenen Organismus.— *Klin. med. Wochenschr.*, 1926, 5, N 43, S. 2193—2228.

- [Максимов А. А.] *Maximow A. A.* Bindegewebe und Blutbildende Gewebe.— In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Herausg. v. W. Möllendorf, 1927, Bd 11, S. 232—583.
- [Максимов А. А.] *Maximow A. A.* The lymphocytes and plasma cells. *Special Cytology*. Hoeber, New York, 1928. 322 p.
- [Максимов А. А., Блум В.] *Maximow A. A., Bloom W.* Textbook of histology. 7th ed. Saunders, Philadelphia, 1957. 532 p.
- Мазюк В. И. Физиологическая регенерация сосудистой стенки. К., «Наук. думка», 1970. 268 с.
- Манушина А. П. Ультраструктурные изменения митохондрий гепатоцитов цыплят-бройлеров при разном уровне аминокислот в рационе.— Тезисы докл. X Всесоюз. конф. по электронной микроскопии. Ташкент, 1976. Т. 2. М., 1976, с. 125—128.
- Миллер Дж., Дукор П. Биология тимуса. Пер. с нем. М., «Мир», 1967. 112 с.
- Михайловская Э. В. Наблюдения за живыми клетками лимфатического узла методом цейтраферной микрокино съемки.— В кн.: Мезенхима и ее тканевые производные в эволюции и онтогенезе. Пермь, 1973, с. 51—52.
- Михайловская Э. В. Наблюдения за живыми клетками лимфатического узла с помощью кинокамеры.— Дифференцировка клеток в гисто- и органогенезах. Материалы III Всесоюз. симпозиума. К., 1975, с. 53—56.
- Мчедlishvili Г. И. Механизм изменений капиллярного кровообращения.— Успехи соврем. биологии, 1957, 43, вып. 1, с. 82—96.
- Мчедlishvili Г. И. Капиллярное кровообращение. Тбилиси, Изд-во АН ГССР, 1958. 126 с.
- Нестеров А. П. К учению о кровеносных капиллярах и капилляроскопии как методе их изучения в нормальных и патологических условиях. Томск, Изд-во Томск. ун-та, 1929. 186 с.
- Новиков И. И. К морфологии кровеносных сосудов костного мозга некоторых длинных трубчатых и плоских костей скелета в норме и в эксперименте.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1965, 69, № 8, с. 3—7.
- Новиков И. И. О синусоидах красного костного мозга человека и некоторых животных по данным световой и электронной микроскопии.— В кн.: Морфологические основы микроциркуляции. Вып. 2. М., 1967, с. 100—107.
- Носова Л. И. Приготовление тотальных препаратов капилляров костного мозга.— В кн.: Некоторые вопросы экологии и морфологии животных. К., 1973а, с. 28—30.
- Носова Л. И. К структуре сосудов капиллярного ложа костного мозга.— В кн.: Некоторые вопросы экологии и морфологии животных. К., 1973б, с. 30—31.
- Носова Л. И. Деякі ультраструктурні особливості капілярних судин кісткового мозку.— Допов. АН УРСР, сер. Б, 1974а, № 2, с. 166—170.
- Носова Л. И. Ультраструктурные особенности клеток стенок синусов и капилляров костного мозга.— В кн.: Ультраструктура микроциркуляторных путей в патологии. Материалы респ. конф. Львов, 1974б, с. 22—23.
- Носова Л. И. Кровеносные капилляры и синусы костного мозга млекопитающих в раннем онтогенезе.— В кн.: Дифференцировка клеток в гисто- и органогенезах. К., 1975, с. 65—69.
- Носова Л. И., Белоножко А. П., Колегаев М. Д. Содержание ДНК в эндотелиальных клетках и перидитах капиллярных сосудов костного мозга (цитофотометрия).— Цитология и генетика, 1974, 8, № 3, с. 228—238.
- Носова Л. И., Родионова Н. В. Некоторые данные о структуре клеток периваскулярной сети хрящевых каналов эпифизов.— В кн.: Некоторые вопросы экологии и морфологии животных. К., 1975а, с. 36—38.
- Носова Л. И., Родионова Н. В. Ультраструктура периваскулярных клеток капилляров в хрящевых эпифазах.— В кн.: Применение электронной микроскопии в материаловедении, биологии и медицине. Вып. 2. К., 1975б, с. 35.

- Поликсар А. Физиология и патология лимфоидной системы. Пер. с франц. М., «Медицина», 1965. 210 с.
- Поликсар А., Колле А. Физиология нормальной и патологической соединительной ткани. Пер. с франц. Новосибирск, «Наука», Сиб. отд-ние, 1966. 269 с.
- Родионова И. В. К ультраструктуре периваскулярных клеток остеогенной зоны периоста растущей кости.— В кн.: Некоторые вопросы экологии и морфологии животных. К., 1973, с. 46—48.
- Родионова И. В. Ультраструктура перицитов капилляров остеогенного слоя периоста.— В кн.: Ультраструктура микроциркуляторных путей в патологии. Материалы респ. конф. Львов, 1974а, с. 26—27.
- Родионова И. В. Характеристика структуры и пролиферации клеток периоста (по данным электронной микроскопии и автордиографии). Дис. канд. биол. наук. К., 1974б. 144 с.
- Родионова И. В., Носова Л. И. Ультраструктура кровеносных капилляров хрящевых эпифизов.— В кн.: II съезд патологоанатомов Украинской ССР. Черновцы, 1976, с. 102—103.
- Рыжих А. Ф., Пучковская Н. А., Григорьев В. С. Органогенез и возрастные особенности строения и клеточного состава лимфатических узлов крупного рогатого скота. Учебно-методические указания. Казань, 1976. 40 с.
- Сапожникова Л. Р. Изменения эндотелия в условиях организации тромбов.— Цитология, 1967, 9, № 5, с. 530—535.
- Степанов Р. И. Эндотелий аорты человека. Автореф. канд. дис. Л., 1967. 24 с.
- Студитский А. И. Рибосомный аппарат и его возможная роль в приспособительной активности клетки.— Успехи соврем. биологии, 1966, 62, вып. 3, с. 345—382.
- Сура С. Н., Черняховская И. Ю., Кадагидзе З. Г., Фукс Б. Б., Свет-Молдавский Г. Я. Цитохимическое изучение взаимодействия лимфоцитов и клеток-мишеней в культуре ткани.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1967, № 11, с. 103—107.
- Сушко А. А., Чернышенко Л. В. Некоторые особенности функциональной анатомии лимфатической системы. К., «Здоров'я», 1966. 216 с.
- Тарасов Л. А. Электронномикроскопическое изучение капилляров миокарда.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1965, 69, № 10, с. 3—5.
- Тарасов Л. А. Ультраструктура капиллярного русла миокарда.— В кн.: Морфологические основы микроциркуляции. Вып. 2. М., 1967, с. 60—65.
- Тонков В. И. Проблема коллатерального кровообращения.— Труды V Всесоюз. съезда анатомов, гистологов и эмбриологов, Л., 1951, с. 269—274.
- Тринкаус Дж. От клеток к органам. Пер. с англ. М., «Мир», 1972. 248 с.
- Туманишвили Г. Д. О понятии «пролиферативный пул».— Цитология, 1972, 14, № 7, с. 821—828.
- Ужанский Я. Г. Роль эритроцитов в механизме регенерации крови. М., Медгиз, 1949. 97 с.
- Уткин И. А. Экспериментальное изучение некоторых закономерностей деления клеток в организме. Автореф. докт. дис. Сухуми, 1958. 48 с.
- Фактор В. М., Урываева И. В. Митотический цикл диплоидных и полиплоидных клеток регенерирующей печени мыши.— Цитология, 1972, 14, № 7, с. 868—872.
- Хлопин Н. Г. Развитие сосудистой системы в филогенезе.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1961, 61, № 7, с. 3—20.
- Хлопин Н. Г. О взаимоотношениях соединительной ткани, целомического эпителия и сосудистой системы в филогенезе.— В кн.: Вопросы общей зоологии и медицинской паразитологии. М., 1962, с. 278—300.
- Холтер Г. Каким образом различные вещества попадают в клетку.— В кн.: Живая клетка. Пер. с англ. М., 1962, с. 130—145.
- Чекулаев Г. И. К вопросу об иннервации костного мозга у человека.— Труды Военно-мед. акад. им. С. М. Кирова, 1958, 85, с. 186—189.
- Чепелева М. А. Патология лимфатических узлов. К., «Здоров'я», 1962. 264 с.

- Шахламов В. А.* Ультраструктура артериального и венозного отдела кровеносных капилляров.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1967, 52, № 1, с. 24—31.
- Шахламов В. А.* Электронномикроскопическое исследование капилляров.— Труды VII Всесоюз. съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Тбилиси, 1969, с. 874—876.
- Шахламов В. А.* Капилляры. М., «Медицина», 1971. 198 с.
- Шахламов В. А.* Современные представления об ультраструктуре стенки кровеносных капилляров.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1972, 62, № 1, с. 5—12.
- Шевченко Ж. Т.* Развитие костного мозга у эмбрионов крыс.— Тезисы V науч. конф. молодых специалистов. К., 1967, с. 54—56.
- Шевченко Ж. Т.* Размножение клеток костного мозга в раннем онтогенезе.— Закономерности клеточной дифференциации производных мезенхимы. Материалы I Всесоюз. симпозиума. К., 1968, с. 153—155.
- Шевченко Ж. Т.* О некоторых особенностях клеточного состава развивающегося костного мозга.— Материалы IX науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1969, с. 507—508.
- Шевченко Ж. Т.* Некоторые особенности эритропоэза в костном мозгу белой крысы.— В кн.: Закономерности развития и цитологические особенности производных мезенхимы. Материалы II Всесоюз. симпозиума. К., 1971а, с. 200—204.
- Шевченко Ж. Т.* Начальные стадии развития костного мозга.— Материалы X науч. конф. по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. М., 1971б, с. 580—582.
- Штефко В. Г.* Возрастная морфология костной ткани. Анатомо-физиологические особенности детского возраста. М.—Л., Медиздат, 1935. 301 с.
- Штефко В. Г.* Возрастная остеология. Учение об анатомических и гисто-структурных особенностях скелета ребенка. М.—Л., Изд-во Акад. мед. наук, 1947. 196 с.
- Шубникова Е. А.* Цитология и цитофизиология секреторного процесса. М., Изд-во Моск. ун-та, 1967. 114 с.
- Щелкунов С. И.* Интима мелких артерий и вен.— Архив биол. наук, 1935, вып. 3, с. 577—590.
- Щелкунов С. И.* Прогрессивное и регрессивное развитие капилляров.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1937, 17, № 1, с. 6—20.
- Щелкунов С. И.* Некоторые вопросы соматического гистогенеза.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1963, 44, № 5, с. 3—25.
- Щелкунов С. И.* Морфологический аспект дифференцировки.— Архив анатомии, гистологии и эмбриологии, 1966, 50, № 4, с. 19—25.
- Щелкунов С. И.* Цитологический и гистологический анализ развития нормальных и малигнизированных структур. Л., «Медицина», 1971, 399 с.
- Яновский Д. И.* Руководство по клинической гематологии. К., Медиздат, 1951. 452 с.
- Яновский Д. И., Чепелева М. А.* Атлас клинической гематологии. К., «Здоров'я», 1967. 286 с.
- Aloisi M., Schiaffino S.* Growth of elementary blood vessels in diffusion chambers. Electron microscopy of capillary morphogenesis.— Virchows Arch. B. 1971. 8. N 4. S. 328—341.
- Altschul R.* Endotelium. Its development, morphology, function and pathology. New York, 1954. 248 p.
- Aschoff L., Kiyono K.* Zur Frage der grossen Mononukleären.— Folia haematol. Arch., 1913, 15, S. 383—389.
- Auerbach R.* Morphogenetic interactions in the development of the mouse thymus gland.— Develop. Biol., 1960, 2, p. 271—279.
- Auerbach R.* Experimental analysis of the origin of cell types in the development of the mouse thymus.— Develop. Biol., 1961, 3, p. 336—354.
- Auerbach R.* Developmental studies of mouse thymus and spleen. (Symposium on organ culture).— Nat. Cancer Inst. Monogr., 1963, 11, p. 23—33.

- Aumüller G., Rauterberg E., Brühl U.* Feinstruktur und Funktion der postkapillären Venolen im Lymphknoten.— *Anat. Anz.*, 1975, 138, S. 125—130.
- Baillif R. N.* Lymph node changes following repeated injections of acid colloidal substance in the albino rat.— *Amer. J. Anat.*, 1951, 88, N 1, p. 109—142.
- Bencosme S., Youns M., Martinez-Palomo A.* L'ultrastructure de la membrane basale et ses rapports avec le tissu conjonctif.— *Zaval méd.*, 1966, 37, N 5, p. 503—511.
- Bensch K., Gordon G., Miller L.* The fate of DNA-containing particles phagocytized by mammalian cells.— *J. Cell Biol.*, 1964, 20, N 1, p. 105—114.
- Bessis M.* Étude au microscope électronique de la destinée d'une molécule dans l'organisme: la ferritine et le cycle hemoglobinique du fer.— *Bull. Acad. nat. méd.*, 1958, 142, N 23-24, p. 629—643.
- Bessis M.* Erythropoiesis as seen with the electron microscope.— In: *The kinetics of cellular proliferation*. Vol. 2. New York — London, 1959, p. 1—360.
- Bessis M., Breton-Gorius J.* Granules ferrugineux observés au microscope électronique dans les cellules de la moelle osseuse et dans les siderocytes.— *C. r. Acad. sci.*, 1956, 243, N 17, p. 1235—1237.
- Bessis M., Breton-Gorius J.* Accumulation de granules ferrugineux dans les mitochondries des erythroblastes.— *C. r. Acad. sci.*, 1957, 244, N 23, p. 2846—2847.
- Bessis M., Breton-Gorius J.* Iron metabolism in the bone marrow as seen by electron microscopy. A critical review.— *Blood*, 1962, 19, N 6, p. 635—663.
- Bizzozero G.* Sulla funzione ematopoietica del midollodella ossa.— *Dent. med. Wiss.*, 1868, 6, N 55, p. 885—889.
- Bloom W.* The embryogenesis of mammalian blood.— In: *Downey's Handbook of haematology*. Vol. 2, 1938, p. 863—922.
- Branemark P.* Bone marrow microcirculation.— *Biblioth. Anat.*, 1961, 1, p. 239—244.
- Bruns R., Palade G.* Studies on blood capillaries. 1. General organisation of blood capillaries in muscle.— *J. Cell Biol.*, 1968, N 37, p. 244—276.
- Bryant B. J.* Reutilization of leukocyte DNA by cells of regenerating liver.— *Exp. Cell Res.*, 1962, 27, N 1, p. 70—79.
- Bryant B. J.* Reutilization of lymphocyte DNA by cells of intestinal crypts and regenerating liver.— *J. Cell Biol.*, 1963a, 18, N 3, p. 515—523.
- Bryant B. J.* In vivo reutilization of the DNA-thymidine of necrotized liver cells by cells of testis and intestine.— *Exp. Cell Res.*, 1963b, 32, N 1, p. 209—230.
- Budecke E.* Structure and function of chondroitinsulfate-proteins.— In: *Sixth International Congress of biochemistry*. Abstr. VI. Carbohydrates. New York, 1964, p. 504.
- Bunting C.* Fate of the lymphocyte.— *J. Exp. Med.*, 1921, 33, p. 593—604.
- Burkhardt R.* Die klinische Histologie der normalen und pathologischen Erythropoese im menschlichen Knochenmark.— *Folia haematol.*, 1964, 9, N 3-4, S. 353—365.
- Bütschli O.* Über eine Hypothese des Blutgefässapparates eines Theils der Metazoen.— *Morphol. Jahrb.*, 1883, 8, N 3, p. 474—482.
- Calvo W.* The nerve supply of the bone marrow of the chicken and pigeon.— *J. Morphol.*, 1967a, 123, N 3, p. 445—490.
- Calvo W.* The nerve supply of the bone marrow in different laboratory animals.— In: *Effects of ionising radiation on haematopoietic tissue*. Vienna, 1967b, p. 29—32.
- Calvo W., Haas R. J.* Die Histogenese des Knochenmarks der Ratte. Nervale Versorgung, Knochenmarkstroma und ihre Beziehung zur Blutzellbildung.— *Z. Zellforsch.*, 1969, 95, N 3, S. 377—395.
- Campbell F.* Fine structure of the bone marrow of the chicken and pigeon.— *J. Morphol.*, 1967, 123, N 3, p. 405—440.
- Cecio A.* Ultrastructural features of cytofilaments within mammalian endothelial cells.— *Z. Zellforsch.*, 1967, 83, N 1, S. 40—48.

- Chambers R., Zweifel B.* Capillary endothelial cement in relation to permeability.— *J. Cell and Comp. Physiol.*, 1940, N 15, p. 3—12.
- Clark W.* Electron microscope studies of nuclear extrusions in pancreatic acinar cell of the rat.— *J. Biophys. and Biochem. Cytol.*, 1960, 7, N 2, p. 348—351.
- Cleaver J. E.* Thymidine metabolism and cell kinetics.— In: *Frontiers of biology*. Vol. 6. Amsterdam, 1967, p. 1—343.
- Cottier H., Odartchenko N., Feinendegen L., Keiser G., Bond V.* Autoradiografische Untersuchungen über die Entkernung der Erythroblasten nach in vivo-Markierung mit ^3H -Thymidin.— *Schweiz. med. Wochenschr.* 1963, 93, S. 1061—1067.
- Dantschakoff W.* Untersuchungen über die Entwicklung des Blutes und Bindegewebes bei den Vögeln.— *Arch. mikr. Anat.*, 1909a, 73, S. 117—128.
- Dantschakoff D.* Über die Entwicklung des Knochens bei den Vögeln und über dessen Veränderungen bei Blutentziehungen und Ernährungsstörungen.— *Arch. mikr. Anat.*, 1909b, 74, S. 855—924.
- Dantschakoff V.* Origin of the blood cells. Development of the haematopoietic organs and regeneration of the blood cells from the standpoint of the monophyletic school.— *Anat. Rec.*, 1916, 10, fasc. 5, p. 397—429.
- De Bruyn P. P. H.* Locomotion of blood cells in tissue culture.— *Anat. Rec.*, 1944, 89, p. 43—63.
- De Bruyn P. P. H.* The motion of the migrating cells in tissue cultures of lymph nodes.— *Anat. Rec.*, 1945, 93, p. 295—301.
- De Bruyn P. P., Thomas T. R., Michelson S.* Fine structure of the vascular component of the guinea pig bone marrow.— *Anat. Rec.*, 1966, 154, p. 499—506.
- De Bruyn P. P., Michelson S., Thurlo T.* The migration of blood cells of the bone marrow through the sinusoidal wall.— *J. Morphol.*, 1971, 133, N 4, p. 417—437.
- De Castro T.* Quelques observations sur l'intervention du système nerveux autonome dans l'ossification, innervation du tissu osseuse et de la moelle osseuse.— *Travaux du lab. rech. biol. univ. Madrid*, 1930, 26, p. 126—168.
- De Duve C.* Les lysosomes.— *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1958, 23, p. 608—614.
- De Duve C., Wattiaux R.* Functions of lysosomes.— *Ann. Rev. Physiol.*, 1966, 28, p. 435—492.
- Delorme J., Grignon G., Gayet J.* Ultrastructure des capillaries dans le ténocéphale du poulet au cours de l'embryogenèse et de la croissance post natale.— *Z. Zellforsch.*, 1968, 87, N 4, S. 592—602.
- Dieterlen-Lièvre F., Beaupain D., Martin C.* Origin of erythropoietic stem cells in avian development: shift from the yolk sac to an intraembryonic site.— *Ann. Immunol.*, 1976, 127, N 6, p. 857—863.
- Donahue S., Pappas G. D.* The fine structure of capillaries in the cerebral cortex of the rat at various stages of development.— *Amer. J. Anat.*, 1961, 100, N 3, p. 331—347.
- Drinker C. K., Joffey J. M.* Lymphatics, lymph and lymphoid tissue. Cambridge (Mass.), 1941. 286 p.
- Dustin A. P.* Recherches d'histologie normale et expérimentale sur le thymus des amphibiens anoures. Ire partie: Structure normale variations saisonnières, variations expérimentales.— *Arch. Biol. Paris*, 1913, 28, N 1, p. 1—110.
- Ehrlich W. E.* Die Entzündung. Handbuch der allgemeinen Pathologie, 1956. 526 p.
- Evans H.* Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Bd 2. Leipzig, 1911. 688 S.
- Fand I., Gordon A. S.* A quantitative study of the bone marrow in the guinea pig throughout life.— *J. Morphol.*, 1957, 100, N 3, p. 473—488.
- Fawcett D. W.* Comparative observations on the fine structure of blood capillaries.— In: *The peripheral blood vessels*. Ed. J. L. Orbison, D. Smith. Baltimore, 1963, p. 17—30.

- Feinendegen L. E.* Tritium-labeled molecules in biology and medicine. N. Y., Acad., 1967. 198 p.
- Feinendegen L., Bond V.* Differential uptake of H^3 -thymidine into the soluble fraction of single bone marrow cells, determined by autoradiography.—*Exp. Cell Res.*, 1962, 27, N 3, p. 474—479.
- Feinendegen L., Bond V., Hughes W.* Physiological thymidine reutilization in rat bone marrow.—*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1966, 122, N 2, p. 448—455.
- Ferrata O.* *Morphologia del sangue normale e patologico.* Milano, 1912. 214 p.
- Ferrel C.* Fine structure of the bone marrow of the chicken and pigeon.—*J. Morphol.*, 1967, 123, N 4, p. 405—439.
- Flemming W.* Bemerkungen hinsichtlich der Blutbahnen und der Binde substanz bei Najaden und Mytiliden.—*Z. wiss. Zool.*, 1884, 39, S. 137—144.
- Florey L.* The endothelial cell.—*Brit. Med. J.*, 1966, N 5512, p. 487—490.
- Foot N. C.* The endothelial phagocyte. A critical review.—*Anat. Rec.*, 1925, 30, p. 15—38.
- Fressen O.* The concept and importance of the reticuloendothelial system considered from the morphological aspect.— In: *Reticuloendothelial structure and function.* New York, 1961, p. 3—21.
- Glasser W.* Über die vasomotorische Innervierung der Blutgefäße der Milz nebst Bemerkungen zur intramuralen Nervenversorgung der Blutgefäße im Knochenmark.—*Z. Anat. und Entwicklungsgesch.*, 1928, 87, S. 745—760.
- Gregoire C.* Contributions expérimentales à l'étude du thymus des mammifères.—*Arch. int. méd. exp.*, 1932, 49, N 6, p. 513—629.
- Gregoire C.* Recherches sur la symbiose lympho-épithéliale au niveau du thymus des mammifères.—*Arch. Biol. Paris*, 1935, 46, p. 717—723.
- Gregoire C.* The cultivation in the living organism of the thymus epithelium of the guinea pig and rat.—*Quart. J. Microsc. Sci.*, 1958, 99, p. 511—514.
- Grobe B., Arnold C. G.* Evidence of a large, ramified mitochondrion in *Chlamydomonas reinhardtii*.—*Protoplasma*, 1975, 86, N 1-3, p. 291—294.
- Grundboeck M.* Picture of peripheral blood and bone marrow of chicken embryo.—*Biul. Inst. wet. Puławach*, 1962, 6, N 1-2, p. 3—6.
- Ham K. N.* The fine structure of normal rat aorta.—*Austral. J. Exp. Biol. and Med. Sci.*, 1962, 40, N 5, p. 341—352.
- Hamilton L.* Nucleic acid turnover studies in human leukemic cells and the function of lymphocytes.—*Nature*, 1956, 178, p. 4533—4597.
- Haudenschild Ch., Zahniser D., Folkman J., Klagsbrun M.* Human vascular endothelial cells in culture. Lack of response to serum growth factors.—*Exp. Cell Res.*, 1976, 98, N 1, p. 175—183.
- Hausmann K., Wulfhekel U., Düllmann J., Kuse R.* Iron storage in macrophages and endothelial cells. Histochemistry, ultrastructure and clinical significance.—*Blut*, 1976, 32, N 4, S. 289—295.
- Heiniger H. J., Feinendegen L. E., Bürki K.* Reutilization of thymidine in various groups of rat bone marrow cells.—*Blood*, 1971, 37, N 3, p. 340—348.
- Hertwig O.* Die Entwicklung des mittleren Keimblattes der Wirbelthiere.—*Jena. Z. Naturwiss.*, 1882, 15, S. 286—290.
- Hertwig O.* Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. 7 Aufl. Jena, 1902. 676 S.
- Hertwig O.* I. Die Lehre von den Keimblättern. II. Die Ergebnisse der Keimblattlehre.—*Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere.* Bd 1. H. 2. Jena, 1906, S. 699—949; 999—1015.
- Hertwig O., Hertwig R.* Die Coelomtheorieversuch einer Erklärung des mittleren Keimblattes. Jena, 1881, 184 S.
- Hill M.* Re-utilization of lymphocyte remnants by reticular cells.—*Nature*, 1959, 183, N 4667, p. 1059—1060.
- Hill M.* Intercellular passage of tritium thymidine-labeled DNA from donor lymphocytes to recipient bone marrow cells.—*Exp. Cell Res.*, 1962, 28, N 1, p. 21—27.
- Hirata-Hibi M.* Evidence for the origin of plasma cells. 1. Sensitized subcuta-

- neous connective tissue examined by light microscopy.— *Blood*, 1967, 29, N 1, p. 41—56.
- His W.* Lecitoblast und Angioblast der Wirbeltiere.— *Abh. math.-phys. Kl. Ges. Wiss.*, 1901, 26, S. 171—328.
- Hoffman J. G.* Quantitative analysis of the growth of epidermis.— *Arch. Pathol.*, 1949, 47, p. 37—43.
- Hoffman H., Avers Ch.* Mitochondrion of yeast: ultrastructural evidence for one giant, branched organelle per cell.— *Science*, 1973, 181, N 4101, p. 749—751.
- Hojer H.* Zur Histologie des Knochenmarks.— *Centralbl. med. Wiss.*, 1869, 17, N 16, S. 24—42.
- Ii T. H., Ii I.* Crosslinking of glycoproteins in human erythrocyte ghosts.— *J. Mol. Biol.*, 1974, 86, N 1, p. 129—137.
- Johev K.* Ultrastructural parallels and differences between vessels in young individuals and newly-formed ones in adults.
— *Докл. Болг. АН*, 1970, 23, № 8, с. 1015—1018.
- Karrer H.* The striated musculature of blood vessels. II. Cell interconnections and cell surface.— *J. Biophys. and Biochem. Cytol.*, 1960, 8, N 1, p. 135—150.
- Kisch B.* Der ultramikroskopische Bau der Kapillarwand.— *Acta physiol. et pharmacol. neer.*, 1957, N 7, blz. 334—338.
- Klein G., Clifford P., Klein E., Stjernswärd J.* Search for tumor-specific immune relations in Burkitt lymphoma patients by the membrane immunofluorescence reaction.— *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1966, 55, p. 1628—1639.
- Krogh A., Harrop G., Rehberg J.* Studies on the physiology of capillaries. III. The innervation of the blood vessels in the hind legs of the frog.— *J. Physiol.*, 1922, N 56, p. 179—187.
- Kurosumi K.* Electron microscopic analysis of the secretion mechanism.— *Int. Rev. Cytol.*, 1961, 2, p. 1—117.
- Lajtha L. G.* On the concept of the cell cycle.— *Cell. and Comp. Physiol.*, 1963, 62, N 2, p. 143—145.
- Langevoort H. L., Asofsky R. M., Jacobson E. B., de Vries F., Thorbecke G.* γ -Globulin and antibody formation in vitro. II. Parallel observations on histologic changes and on antibody formation in the white and red pulp of the rabbit spleen during the primary response, with special reference to the effect of endotoxin.— *J. Immunol.*, 1963, 90, N 1, p. 60—71.
- Lawrence H. S.* The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man.— *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1949, 71, N 4, p. 516—522.
- Lawrence H. S.* The transfer of hypersensitivity of delayed type in man, in cellular and humoral aspects of the hypersensitive states. Ed. H. S. Lawrence. New York, Hoeber, 1959. 279 p.
- Lennert K.* Lymphknoten. Diagnostik in Schnitt und Ausstrich.— *In. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd 1*, 1961, S. 120—360.
- Levshin L.* Über Entwicklung des Knochengewebes an den Röhrenknochen der Batrachier.— *Centralbl. med. Wiss.*, 1872, N 19, S. 22—38.
- Lewis W. H.* The pinocytosis.— *Bull. Johns Hopkins Hospital*, 1931, N 49, p. 17—22.
- Lindbland G., Björkman J.* Ultrastructural alterations in sinusoidal endothelium of liver and bone marrow in dogs with experimental hepatitis contagious canis.— *Acta pathol. et microbiol. scand. B*, 1964, 62, p. 115—164.
- Long C., Mount B.* The binding of calcium ions by erythrocytes and „Ghost-cell membranes“.— *Biochem. J.*, 1971, 123, N 5, p. 829—836.
- Mallory F.* The principles of pathologic histology. Philadelphia — London. 1914. 346 p.
- Masaki M.* A scanning and transmission electron microscopic study on rat bone marrow sinuses and transmural migration of blood cells.— *Arch. histol. Jap.*, 1976, 39, N 1, p. 51—66.

- Maurer E. W.* Schilddrüse und Thymus der Teleostier.— *Morphol. Jahrb.*, 1886, N 11, S. 129—175.
- Mayer S.* Die Muskularisierung der capillaren Blutgefäße.— *Anat. Anz.*, 1902, N 21, S. 442—450.
- Miskolczy D.* Über die Nervenendigungen der Knochenhaut.— *Z. Anat. und Entwicklungsgesch.*, 1926, 81, H. 5/6, S. 638—640.
- Moore D. H., Ruska H.* The fine structure of capillaries and small arteries.— *J. Biophys. and Biochem. Cytol.*, 1957, 3, p. 261—266.
- Myhre E.* Iron uptake by human erythroid cells in vitro.— *Scand. J. Clin. and Lab. Invest.*, 1964a, 16, N 2, p. 201—211.
- Myhre E.* Morphological changes and iron uptake in human normoblasts in vitro. I. Proliferation and destruction of nucleated red cells during incubation of normal bone marrow. II. Maturation of nucleated red cells during incubation of normal bone marrow.— *Scand. J. Clin. and Lab. Invest.*, 1964b, 16, N 2, p. 222—243.
- Noirot-Timothee C., Noirot Ch.* Organisation spatiale du chondriome étudiée par cryofracture. Cas du sac anal de *Lepismodes inguilinus* (insecte thysanoure).— *C. r. Acad. sci.*, 1974, 278, N 14, p. 1863—1865.
- Palade G. E.* Fine structure of blood capillaries.— *J. Appl. Phys.*, 1953, 24, N 1, p. 14—24.
- Palade G. E.* The endoplasmic reticulum.— *J. Biophys. and Biochem. Cytol.*, 1956, N 2, p. 85—98.
- Palade G. E., Porter K. R.* The endoplasmic reticulum of cell in situ.— *Anat. Rec.*, 1952, 112, p. 68—76.
- Paulin J.* Three-dimensional reconstructions of the chondriome of several species of the Trypanosomatidae, utilizing high voltage electron microscopy.— *Austral. J. Protozool.*, 1974, 21, N 3, p. 435—439.
- Peese D. C.* An electron microscopic study of red bone marrow.— *Blood*, 1956, 11, N 6, p. 501—526.
- Perlman M., Baum J., Kaye G.* Fine structure and collagen synthesis activity of monolayer cultures of rabbit corneal endothelium.— *J. Cell Biol.*, 1974, 63, N 1, p. 306—311.
- Poirier J., Nguyen H.* L'ultrastructure des capillaires sanguins.— *Presse méd.*, 1967, 75, N 28, p. 1469—1472.
- Potter V. R.* Metabolic products formed from thymidine.— In: *The kinetics of cellular proliferation*. New York, 1959, p. 104—117.
- Quastler H., Sherman F. C.* Cell population kinetics in the intestinal epithelium of the mouse.— *Exp. Cell Res.*, 1959, 17, N 3, p. 420—438.
- Rancourt M. W., McRee P., Pollack W.* Mitochondrial profile of a mammalian lymphocyte.— *J. Ultrastruct. Res.*, 1975, 51, N 3, p. 418—424.
- Resehad H., Sehillig-Torgau V.* Über eine neue Leukämie durch echte Übergangsformen. (Splenozytenleukämie und ihre Bedeutung für die Selbständigkeit dieser Zellen).— *München. med. Wochenschr.*, 1913, S. 1981—2010.
- Rieke W. O.* The in vivo reutilization of lymphocytic and sarcoma DNA by cells growing in the peritoneal cavity.— *J. Cell Biol.*, 1962, 13, N 2, p. 205—216.
- Robinson S. H., Brecher G.* Delayed incorporation of tritiated thymidine into DNA.— *Science*, 1963, 142, N 3590, p. 392—393.
- Rohr K.* Das menschliche Knochenmark. Stuttgart, 1949. 340 S.
- Rossi F.* La distribuzione delle fibre nervose nellosso e particolarmente nell'osso studiato con metodi specifici delle neurofibrille.— *Bol. Soc. ital. biol. sperm.*, 1928, 3, p. 121—136.
- Rouget Ch.* Memoire sur développement de la structure et les propriétés physiologiques des capillaires sanguins et lymphatiques.— *Arch. physiol.*, 1873, 5, p. 603—663.
- Rubini J. R., Cronkite E. P., Bond V. P., Fliedner T. M.* The metabolism and fate of tritiated thymidine in man.— *J. Clin. Invest.*, 1960, 39, N 6, p. 909—918.
- Rubint J. R., Keller S., Eisentraut A., Cronkite E. P.* Tritium in the physical and biological sciences. Vol. 2. Vienna, IAEA, 1962. 247 p.

- Rückert J., Mollier S.* Die erste Entstehung der Gefäße und des Blutes bei Wirbeltieren.— In: Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere. Bd 1. H. 2. Jena, 1906, S. 1019—1038.
- Rusznayak J., Foldi M., Szabo G.* Physiologie und Pathologie des Lymphkreislaufes. Budapest, 1957. 228 p.
- Sabin F. R., Miller F. R., Smithburn K. C., Thomas R. M., Hummel L.* Changes in the bone marrow and blood cells of developing rabbits.— *J. Exp. Med.*, 1936, 64, N 1, p. 97—120.
- Sainte-Marie G., Leblond C.* Tentative pattern for renewal of lymphocytes in cortex of the rat thymus.— *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1958a, 97, N 2, p. 263—269.
- Sainte-Marie G., Leblond C.-P.* Origin and fate of cells in the medulla of the rat thymus.— *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1958b, 98, N 4, p. 909—915.
- Sainte-Marie G., Coons A. H.* Studies on antibody production. X. Mode of formation of plasmocytes in cell transfer experiments.— *J. Exp. Med.*, 1964, 119, N 5, p. 743—759.
- Schelton E., Rise M.* Studies of mouse lymphomas.— *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, 1958, 21, p. 137—176.
- Schenk R. K., Weiner J., Spiro D.* Fine structural aspects of vascular invasion of the tibial epiphyseal plate of growing rats.— *Acta. anat.*, 1968, 69, N 1, p. 1—17.
- Shisa H., Daculsi R., Duplan J. F.* Production of thymic cells by mouse spleen and bone marrow.— *Biomed. Express*, 1977, 27, N 2, p. 73—75.
- Simon G.* Über die Struktur der Kapillarwand. Elektronenmikroskopische Untersuchungen.— *München. med. Wochenschr.*, 1966, 108, N 24, S. 1281—1287.
- Sorenson G. D.* Electron microscopic observations on the fate of colloidal gold in popliteal lymph nodes of rabbits.— *Anat. Rec.*, 1961, 139, N 2, p. 276—281.
- Spaet T. H., Lejniaks I.* Mitotic activity of rabbit blood vessels.— *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1967, 125, N 4, p. 1197—1201.
- Stöhr P.* Über die Natur der Thymus-Elemente.— *Anat. Hefte*, 1Abl., 1906, 31, H. 95, S. 409—455.
- Stolty J. F., Larcán A., Vignoron C., Streiff F., Niclause M.* Application de l'électrophorèse en phase liquide à l'étude des groupements ionisés de la membrane erythrocytaire.— *Chim. phys. et phys. chim. biol.*, 1973, 70, N 3, p. 529—533.
- Stypulkowski C.* Principles of methodical studies on capillaries in the light of the immunomorphogenesis of the capillary-haemopoietic system. Part I. Immunobiogenetic studies.— *Folia biol. (PRL)*, 1972, 20, N 1-2, p. 161—191.
- Sundberg R.* Lymphocytes: origin, structure and interrelationship.— In: *The lymphocyte and lymphocytic tissue*. Vol. 1. New York, 1960, p. 1—21.
- Takeo Y., Yoshitaka M.* Electron microscopic observation of the reticuloendothelial system.— *Tohoku J. Exp. Med.*, 1964, 81, N 4, p. 330—339.
- Tavassoli M., Weiss L.* The structure of developing bone marrow sinuses in extramedullary autotransplant of the marrow in rats.— *Anat. Rec.*, 1971, 171, N 4, p. 477—493.
- Tessenow W.* Die Lysosomen — neuentdeckte Zellorganellen.— *Wiss. Z. Univ. Rostock*, 1965, 14, p. 655—661.
- Tetsuhei O.* An electron microscopic study of migration of blood cells through the capillary walls of bone marrow.— *Acta haematol. jap.*, 1975, 38, N 6, p. 656—675.
- Topilko A.* Electron microscopic observations of the formation and development of blood vessels in the human and rabbit brains.— *Ann. Med. Sec. Pol. Acad. Sci.*, 1970, 15, N 1, p. 245—262.
- Trowell O.* Re-utilization of lymphocytes in lymphopoiesis.— *J. Biophys. and Biochem. Cytol.*, 1957, 3, N 2, p. 317—329.
- Trowell O.* Lymphocytes.— *Cells and Tissues in Culture*, 1965, 2, p. 96—136.
- Trueta J., Little K.* The vascular contribution to osteogenesis. 2. Studies with

- the electron microscope.— *J. Bone and Joint Surg.*, 1960, 42, N 1, p. 367—376.
- Weiss L.* An electron microscopic study of the vascular sinuses of the bone marrow of the rabbit.— *Bull. Johns Hopkins Hospital*, 1961, 108, N 3, p. 171—199.
- Weiss L.* The structure of bone marrow. Functional interrelationships of vascular and hematopoietic compartments in experimental hemolytic anemia. An electron microscopic study.— *J. Morphol.*, 1965, 117, N 3, p. 467—537.
- Weiss L.* Transmural cellular passage in vascular sinuses of rat bone marrow.— *Blood*, 1970, 36, N 2, p. 189—208.
- Widmann J., Fahimi H.* Proliferation of endothelial cells in estrogen-stimulated rat liver. A light and electron microscopic cytochemical study.— *Lab. Invest.*, 1976, 34, N 2, p. 141—149.
- Wolff J., Merker H.* Ultrastruktur und Bildung von Poren im Endothel von porösen und geschlossenen Kapillaren.— *Z. Zellforsch.*, 1966, 73, N 2, S. 174—191.
- Yoffey J. M.* Structural peculiarities of the blood vessels of the bone marrow.— In: 3rd European Conference on microcirculation. Jerusalem, 1964. Basel — New York., 1965, p. 298—303.
- Yonosuke W.* An electron microscopic observation on reticulum cell in the bone marrow.— In: Reticuloendothelial system. Tokyo, 1965, p. 94—106.
- Yonosuke W.* An electron microscopic study on the reticuloendothelial system in the bone marrow.— *Tohoku J. Exp. Med.*, 1966, 89, N 2, p. 167—176.
- Zamboni L., Pease D. C.* The vascular bed of red bone marrow.— *J. Ultrastruct. Res.*, 1961, 5, N 1, p. 65—85.
- Zimmermann K.* Der feinere Bau der Blutkapillaren.— *Z. Anat. und Entwicklungsgesch.*, 1923, 63, N 1, S. 29—38.
- Zweifach M. W.* Structural makeup of capillary wall.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, 61, N 3, p. 670--677.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Кровеносные сосуды кроветворных органов в онтогенезе	5
Тимус	6
Лимфатические узлы	7
Печень	8
Селезенка	9
Костный мозг	9
Сосуды и энхондральный остеогенез	10
Механизмы энхондральной резорбции	26
Преобразование в энхондральном процессе капилляров в синусоидно-капиллярную систему	37
Другие механизмы развития капилляров	41
Капиллярно-гемопоэтическая система костного мозга	45
Структурная организация капилляров и синусоидов костного мозга	46
Эндотелиальные клетки	57
Периваскулярные клетки	70
Базальный слой капиллярных сосудов костного мозга	76
Пролиферативные свойства клеток капилляров костного мозга	79
Радиографическое исследование пролиферации клеток капилляров костного мозга	81
Цитофотометрическое исследование содержания ДНК в клетках капилляров костного мозга	89
Взаимоотношения эндотелиальных и периваскулярных клеток в капиллярах других органов	94
Ретикулярные клетки	96
Виды и состояния ретикулярных клеток	98
Ретикулярные клетки в культуре	99
Связи ретикулярных клеток	103
Кинетические свойства ретикулярных клеток и макрофаги	106
Мезенхимная природа ретикулярных клеток	109
Происхождение ретикулярных клеток в миелопоэзе	110
Фагоцитарные свойства	114
Вторичный фагоцитоз	118
Условия фагоцитоза	119
Специфичность и фагоцитоз	120
Представители и составляющие единой системы	123
Строма костного мозга	125
Образование ретикулярного предшественника миелопоэза	129

Структурные, функциональные и генетические взаимосвязи стромальных клеток костного мозга и источники их пополнения	134
Ретикулярный синцитий и источники клеточного полиморфизма	140
Начало миелогенеза	144
Явления реутилизации и их связь с пролиферацией клеток	153
Реутилизация ДНК клетками костного мозга	157
Реутилизация ДНК и показатели репродукции в клетках костного мозга	159
Реутилизация и дифференцировка	163
Начальный эритропоэз	165
Заключение	172
Литература	176

ПЕТР МАРКОВИЧ МАЖУГА

**КРОВЕНОСНЫЕ КАПИЛЛЯРЫ
И РЕТИКУЛО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ
СИСТЕМА КОСТНОГО МОЗГА**

*Печатается по постановлению
Института зоологии АН УССР*

Редактор *А. С. Кузнецова*
Оформление художника *Н. В. Нестеренко*
Художественный редактор *Р. И. Калыш*
Технический редактор *И. А. Ратнер*
Корректор *Е. А. Михалец*

Информ. бланк № 1913.

Сдано в набор 27.07.77. Подп. в печ. 31.01.78. БФ 01179. Формат 60×90/16. Бумага мелованная. Обыкн. нов. гарн. Выс. печ. Усл. печ. л. 12,0. Учетно-изд. л. 13,49. Тираж 1300. Заказ 7—2067. Цена 2 руб. 30 коп.

Издательство «Наукова думка», 252601, Киев-601, ГСП,
ул. Репина, 3.

Главное предприятие республиканского производственного объединения «Полиграфкнига» Госкомиздата УССР, Киев, ул. Довженко, 3.

