

511-018
K 208

ЯНКАРР



МАКРО- ФАГИ

Обзор
ультра-
структуры
и функции

611-018 | 265653

К268 | Дарн ЯМ

макрограмм

1-60

3783

Ян Карр · **Макрофаги**

THE MACROPHAGE:

A REVIEW OF
ULTRASTRUCTURE AND
FUNCTION

JAN CARR

Department of Pathology,
University of Sheffield and Weston
Park Hospital, Sheffield, England

1973

Academic Press, London, New York

611-048
К 268.

Ян Карр

Макрофаги

Обзор
ультра-
структуры
и функции

Перевод с английского
В. Л. ГОРЯЧКИНОЙ,
В. И. ВОЗДРИНА
Под редакцией проф.
Ю. П. АФАНАСЬЕВА



Москва
«Медицина»,
1978

И.К

Я. Карр. «Макрофаг». Обзор ультраструктуры и функции. М., «Медицина», 1978, с. 189, ил.

The Macrophage: a Review of Ultrastructure and Function. J. Carr. Academic Press, London, New York, 1973.

Книга Я. Карр представляет собой обзор литературы по ультраструктуре и функции истинных макрофагов и макрофагоподобных клеток, обладающих фагоцитарной активностью. В книге собраны данные о возможности выработки макрофагами пирогена, интерферона и антибактериальных веществ, а также имеющиеся в литературе сведения о роли макрофагов в обмене железа и липидов. Помимо этого, книга содержит сведения о роли макрофагов в процессе инволюции, регенерации, хронического воспаления. Изложены современные представления об участии макрофагов в иммунных процессах и в противоопухолевой защите.

Книга рассчитана на врачей-лаборантов и научных работников, занимающихся изучением нормальной и патологически измененной соединительной ткани.

В книге 58 рис., библиография — 720 названий.

К 50300—351
039(01)—78 240—78

© 1973 by Academic Press Inc. (London) LTD.

© Перевод на русский язык. Издательство «Медицина», 1978

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ	7
ПРЕДИСЛОВИЕ	8
<i>Глава первая.</i> СВОБОДНЫЕ МАКРОФАГИ	9
Введение	9
Терминология	11
Свободный макрофаг	13
Цитохимия	16
Ультраструктура	19
Легочные альвеолярные макрофаги	32
<i>Глава вторая.</i> ФИКСИРОВАННЫЕ МАКРОФАГИ	36
Купферовские клетки	36
Ультраструктура	38
Макрофаги селезенки	44
Макрофаги костного мозга	50
Макрофаги лимфатических узлов	53
Микроглия	61
Плацентарные макрофаги	65
Металлофилия	67
<i>Глава третья.</i> ПРОИСХОЖДЕНИЕ И ЦИРКУЛЯЦИЯ МАКРОФАГОВ	72
Моноцит	73
Происхождение макрофагов при воспалении	76
Происхождение купферовских клеток	79
Происхождение легочных макрофагов	79
Происхождение макрофагов головного мозга	80
Циркуляция зрелых макрофагов	81
Деривация макрофагов лимфатического узла	86
<i>Глава четвертая.</i> МАКРОФАГИ В КУЛЬТУРЕ ТКАНИ	87
Клазматоз	90
Скорость движения	91
Хемотаксис	92
<i>Глава пятая.</i> ПОГЛОЩЕНИЕ МАКРОФАГАМИ – ФАГОЦИТОЗ	97
Фагоцитоз у амёбы	98
Количественная оценка	99

Стадии фагоцитоза	100
Прикрепление	100
Поглощение	103
Переваривание	107
Ретикулярно-эндотелиальный клиренс	109
<i>Глава шестая.</i>	
ПОГЛОЩЕНИЕ МАКРОФАГАМИ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ И МИКРОСПИРОЦИТОВ	112
<i>Глава седьмая.</i>	
РОЛЬ МАКРОФАГА В ЗАЖИВЛЕНИИ, ВОСПАЛЕНИИ И ИММУННОМ ОТВЕТЕ	118
Пивволюция и регенерация	118
Макрофаги в гранулемах	121
«Иммунный макрофаг»	129
Поглощение и переработка антигена	131
Антимакрофагическая сыворотка	135
Уничтожение клеток и противоопухолевая защита	135
<i>Глава восьмая.</i>	
СЕКРЕЦИЯ У МАКРОФАГОВ	140
Антибактериальные вещества	140
Интерлеин	142
Интерфероны	144
<i>Глава девятая.</i>	
МАКРОФАГ В ОБМЕНЕ ЖЕЛЕЗА И ЛИПИДОВ	146
Макрофаг в обмене липидов	149
<i>Глава десятая.</i>	
ЦИТОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ МАКРОФАГИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ	154
Опухоли макрофагического происхождения	155
<i>Глава одиннадцатая.</i>	
МАКРОФАГОПОДОБНЫЕ КЛЕТКИ	160
<i>Большая альвеолярная эпителиальная клетка</i>	160
<i>Мезотелиальная клетка</i>	162
<i>Клетка Сертоли</i>	164
<i>Эпителиальная ретикулярная клетка тимуса</i>	166
<i>Остеокласт</i>	167
ИНТЕГРАЛЫ	171

Предисловие к русскому изданию

Приятно, когда твою книгу переводят на иностранный язык, и мне особенно приятно, что моя книга о макрофагах переведена на русский язык. Н. И. Мечников, первым давший четкое описание макрофагов, был русским биологом, и его работы оказали глубокое влияние на развитие патологии и иммунологии. Его мысли легли в основу многих направлений современных исследований в этой области.

Эта книга представляет собой попытку донести основные особенности биологии макрофага не только до специалистов, но и до ученых в других областях медицины. С тех пор как эта книга была написана, появилось много новых данных. Например, сейчас мы знаем намного больше о механизмах фагоцитоза, мы знаем, что большинство макрофагов имеют костномозговое происхождение, однако местное тканевое размножение занимает важное место в замещении периферических тканевых макрофагов; мы полагаем, что макрофаги играют существенную роль в контроле за озлокачиванием, и, что особенно важно, мы начинаем понимать сложность механизма секреции макрофагами. Многие из этих вопросов освещаются в заключительной главе.

Книга представляет собой попытку показать читателю красоту и сложность одной из мелких частичек в бесконечной сложности нас самих. Сегодня, когда мы подвергаемся опасности самоуничтожения, мы должны стремиться к тому, чтобы понимать друг друга хотя бы в мелочах, преодолевая языковые барьеры. И, может быть, наступит день, когда за пониманием в малом придет доверие в больших делах. На это мы можем только надеяться.

Ян Карр

Предисловие

В этой книге представлен обзор ультраструктуры макрофагов млекопитающих и сделана попытка связать ультраструктуру клеток с их функцией; по возможности основной акцент делался на поведении клеток, а не на патологических процессах и иммунологических реакциях. Используемая литература в большой мере отражает ультраструктуру макрофагов, в то время как другие области раскрыты менее полно. Эта книга предназначена для студентов старших курсов и аспирантов биологических факультетов, а также для патологоанатомов и врачей-лаборантов.

Выражаю глубокую признательность моим коллегам за критику, научную и техническую помощь, особенно г-ну P. Norgis и г-же J. Ashmore за техническую помощь и за помощь в производстве фотографий, а также профессорам Шеффилдского университета R. Bager и W. A. J. Crane, оказывавшим мне постоянную поддержку в моем исследовании, которое финансировалось Медицинским научно-исследовательским советом, а также Онкологическим научно-исследовательским обществом (Йоркширское отделение).

Рис. 1, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 15 и 54, заимствованные из опубликованной мною ранее работы, печатаются по разрешению «Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie» (издательство Springer Verlag), а рис. 55 — по разрешению «Journal of Anatomy» (издательство Cambridge University Press).

Кафедра патологии Шеффилдского университета и патологическое отделение больницы Вестон Парк, Шеффилд,

Англия

Ян Карр

Глава первая

Свободные макрофаги

Введение

Русский биолог И. И. Мечников первым показал важность для всех многоклеточных организмов группы клеток, которые в значительной степени ответственны за защиту организма против атаки извне. Об этих клетках, которые позднее были названы макрофагами, упоминалось и в более ранних источниках; например, в 1863 г. von Recklinghausen описал клетки в воспаленной роговой оболочке и салынке, которые отличались от клеток гноя; в 1876 г. von Kuffner описал фагоциты печени. Ronfick (1869), инъецируя киноварь в кровяное русло, показал, что она захватывается клетками, расположенными поблизости от печеночных кровеносных сосудов. Von Kuffner (1876) показал, что клетки этой зоны имеют звездчатую форму после импрегнации хлоридом золота, а В. К. Высокович (1887) обнаружил способность этих клеток фагоцитировать инъецированные бактерии. Более полное описание фагоцитарных свойств и структуры этих клеток было дано в 1898 г. von Kuffner.

Однако именно И. И. Мечников наиболее достоверно установил значение этих клеток; он изучил поглощение инородных материалов у разнообразных видов животных — от морских звезд до млекопитающих и подчеркнул функциональную идентичность клеток, которые поглощают инородный материал. Эти клетки он назвал «макрофагами», чтобы отличить их от более мелких циркулирующих в крови лейкоцитов, или микрофагов, широко известных сейчас как полиморфноядерные лейкоциты. Работы И. И. Мечникова не утратили своего значения и ныне¹.

Фагоцитарная активность макрофагов была достаточно полно изучена при инъекции кислых витальных красителей, которые захватываются в больших количествах макрофагами по всему организму. Работы Kiyono (1914), Aschoff (1924) и др. привели к выводу о том, что клетки, которые поглощают эти красители, могут быть отнесены к особой группе, названной Aschoff ретикулоэндотелиальной системой. Классическим

¹ В СССР издано Академическое собрание сочинений И. И. Мечникова, т. 1—16. М., 1950—1964. (Прим. ред.).

описанием феномена витального окрашивания является работа Carrell (1929—1930). Ранняя литература, в которой была сформулирована общая концепция о макрофагах, рассмотрена в обзорах А. А. Макашова (1928) и Jaffe (1938). В связи с тем, что термин «ретiculoэндотелиальная система» относится к гетерогенному составу клеток, недавно было предложено выделить макрофаги в самостоятельную группу — систему мононуклеарных фагоцитов (van Furth, 1970)¹.

Общезвестно, что жизнеспособные макрофаги легко извлечь из организма животных, поэтому они явились подходящим объектом для культуры ткани. В работах Carrell и Ebeling (1922, 1926) было показано, что в условиях культуры ткани большие макрофаги могут развиваться из более мелких клеток — их предшественников в крови или лимфотеткулярных органах и что этот процесс обратим. На основании изучения гистологических препаратов авторы сделали предположение о том, что этот процесс дифференцировки происходит в условиях *in vivo*. Исследования препаратов уха кролика с помощью метода фазово-контрастной микроскопии, проведенные Ebert и Florey (1939), позволили получить новые доказательства того, что такая трансформация может иметь место и в живом организме.

В свое время была высказана идея о том, что фагоцитарная функция макрофагов может зависеть от раздражителей окружающей среды. Lurie (1939) показал, что зрелые макрофаги в туберкулезном очаге фагоцитируют уголь с большей активностью, чем макрофаги в здоровом организме. Эта гиперфункция была подтверждена наблюдениями Grogg и Pearse (1952), которые показали, что макрофаги из туберкулезного очага содержат большое количество кислой фосфатазы. Более того, у тех видов животных, которые отличались высокой резистентностью к туберкулезу, макрофаги содержали относительно высокие уровни кислой фосфатазы.

Наиболее важные сведения о структуре макрофагов в последние годы были получены с помощью метода электронной микроскопии и радиоактивных изотопов. Применение последнего метода привело к получению более детальной информации о структуре клеток. Использование метода меченых аминокислот позволило изучить в макрофагах процессы синтеза белка, а применение меченого тимидина привело к более глубокому пониманию прохождения как фиксированных, так и свободных макрофагов.

Значительный прогресс в изучении изолированных макрофагов был достигнут благодаря разработке метода количест-

¹ Согласно международной номенклатуре, в систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ) включены все макрофаги моноцитарного происхождения. (Прим. ред.).

венной оценки фагоцитарной активности макрофагов всего организма или по крайней мере большой группы их, которая могла быть получена при введении животному внутривенно дозы коллоида (обычно угля), а затем измерении уровня этого коллоида в крови, через определенный промежуток времени (Biozzi et al., 1953). Более того, изучение распределения введенного антигена привело к утверждению о том, что макрофаг имеет важное значение в переработке антигена. Кроме того, уже относительно давно известно о том, что макрофаги играют важную роль в метаболизме железа и липидов, а также являются существенным клеточным элементом при многих хронических воспалительных процессах.

Терминология

При описании макрофагов было предложено множество различных терминов. Некоторые из них представляют сегодня чисто исторический интерес. Так, термин «клазмацит» (Ranvier, 1890) отражает известный факт, что в условиях культуры ткани некоторые макрофаги как бы отщепляют кусочки своей цитоплазмы. Названием «рагнокринная клетка» (Renaud, 1907) подчеркивалась способность макрофагов к секреции, поскольку при инкубации в нейтральном красном в них появлялись красные включения. Marchand (1924) полагал, что большинство макрофагов возникает из периваскулярных клеток, и поэтому он назвал их «адвентициальными клетками». Амебонидные макрофаги рыхлой соединительной ткани были названы Kiyono (1914) «гистиоцитами»; этот термин следует применять только в отношении макрофагов соединительной ткани.

Термин «ретикулярная клетка» был использован для обозначения по крайней мере 4 типов клеток: 1) фибробластов лимфоретикулярных тканей; 2) фагоцитирующих клеток, выстилающих синусовды, которые лучше всего описаны как макрофаги; 3) примитивных недифференцированных клеток, для которых лучше подходит термин «стволовая клетка»; 4) дендритической ретикулярной клетки, или дендритических макрофагов (Milanesi, 1965a, b; Maruyama, Masuda, 1965). Именно к таким клеткам может быть применен термин «ретикулярные клетки» и лучше с добавлением слова «отростчатые». Эти клетки, обладая не слишком высоким фагоцитозом, удерживают антиген в реактивных центрах лимфатической ткани (Nossal et al., 1968a, b). Stuart и Davidson (1971a) недавно описали звездчатые клетки в культуре лимфатического узла человека, назвав их «ретикулярными», однако доказательства того, что эти клетки идентичны ретикулярным клеткам в интактном организме, отсутствуют. Термин «ретикулярная клетка» неточен, и при его исследовании надо конкретизировать определение.

описанием феномена витального окрашивания является работа Carrell (1929—1930). Ранняя литература, в которой была сформулирована общая концепция о макрофагах, рассмотрена в обзорах А. А. Максимова (1928) и Jaffe (1938). В связи с тем что термин «ретiculoэндотелиальная система» относится к гетерогенному составу клеток, недавно было предложено выделить макрофаги в самостоятельную группу — систему мононуклеарных фагоцитов (van Furth, 1970)¹.

Общезвестно, что жизнеспособные макрофаги легко извлечь из организма животных, поэтому они явились подходящим объектом для культуры ткани. В работах Carrel и Ebeling (1922, 1926) было показано, что в условиях культуры ткани большие макрофаги могут развиваться из более мелких клеток — их предшественников в крови или лимфо-ретикулярных органах и что этот процесс обратим. На основании изучения гистологических препаратов авторы сделали предположение о том, что этот процесс дифференцировки происходит в условиях *in vivo*. Исследования препаратов уха кролика с помощью метода фазово-контрастной микроскопии, проведенные Ebert и Florey (1939), позволили получить новые доказательства того, что такая трансформация может иметь место и в живом организме.

В свое время была высказана идея о том, что фагоцитарная функция макрофагов может зависеть от раздражителей окружающей среды. Lurie (1939) показал, что зрелые макрофаги в туберкулезном очаге фагоцитируют уголь с большей активностью, чем макрофаги в здоровом организме. Эта гиперфункция была подтверждена наблюдениями Grogg и Pearse (1952), которые показали, что макрофаги из туберкулезного очага содержат большое количество кислой фосфатазы. Более того, у тех видов животных, которые отличались высокой резистентностью к туберкулезу, макрофаги содержали относительно высокие уровни кислой фосфатазы.

Наиболее важные сведения о структуре макрофагов в последние годы были получены с помощью метода электронной микроскопии и радиоактивных изотопов. Применение последнего метода привело к получению более детальной информации о структуре клеток. Использование метода меченых аминокислот позволило изучить в макрофагах процессы синтеза белка, а применение меченого тимидина привело к более глубокому пониманию происхождения как фиксированных, так и свободных макрофагов.

Значительный прогресс в изучении изолированных макрофагов был достигнут благодаря разработке метода количест-

¹ Согласно международной номенклатуре, в систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ) включены все макрофаги моноцитарного происхождения. (Прим. ред.).

венной оценки фагоцитарной активности макрофагов всего организма или по крайней мере большой группы их, которая могла быть получена при введении животному внутривенно дозы коллоида (обычно угля), а затем измерении уровня этого коллоида в крови, через определенный промежуток времени (Biozz et al., 1953). Более того, изучение распределения введенного антигена привело к утверждению о том, что макрофаг имеет важное значение в переработке антигена. Кроме того, уже относительно давно известно о том, что макрофаги играют важную роль в метаболизме железа и липидов, а также являются существенным клеточным элементом при многих хронических воспалительных процессах.

Терминология

При описании макрофагов было предложено множество различных терминов. Некоторые из них представляют сегодня чисто исторический интерес. Так, термин «клазмацит» (Ranvier, 1890) отражает известный факт, что в условиях культуры ткани некоторые макрофаги как бы отщепляют кусочки своей цитоплазмы. Названием «рагнокринная клетка» (Renaut, 1907) подчеркивалась способность макрофагов к секреции, поскольку при инкубации в нейтральном красном в них появлялись красные включения. Marchand (1924) полагал, что большинство макрофагов возникает из периваскулярных клеток, и поэтому он назвал их «адвентициальными клетками». Амебондные макрофаги рыхлой соединительной ткани были названы Kiyono (1914) «гистиоцитами»; этот термин следует применять только в отношении макрофагов соединительной ткани.

Термин «ретикулярная клетка» был использован для обозначения по крайней мере 4 типов клеток: 1) фибробластов лимфоретикулярных тканей; 2) фагоцитирующих клеток, выстилающих синусовы, которые лучше всего описаны как макрофаги; 3) примитивных недифференцированных клеток, для которых лучше подходит термин «стволовая клетка»; 4) дендритической ретикулярной клетки, или дендритических макрофагов (Milanesi, 1965a, b; Maquyama, Masuda, 1965). Именно к таким клеткам может быть применен термин «ретикулярные клетки» и лучше с добавлением слова «звездчатые». Эти клетки, обладая не слишком высоким фагоцитозом, удерживают антиген в реактивных центрах лимфатической ткани (Nossal et al., 1968a, b). Stuart и Davidson (1971a) недавно описали звездчатые клетки в культуре лимфатического узла человека, назвав их «ретикулярными», однако доказательства того, что эти клетки идентичны ретикулярным клеткам в интактном организме, отсутствуют. Термин «ретикулярная клетка» неточен, и при его исследовании надо конкретизировать определение.

Термин «клетка ретикулум» является еще более трудным для интерпретации. Gall (1958) полагал, что в любой серьезной дискуссии о мезенхиме термин «клетка ретикулума» является, по-видимому, малопонятным. Этот термин широко не используют гистопатологи при описании большой клетки с бледной цитоплазмой, небольшим количеством включений и крупным лептохроматинным ядром. На основании морфологической картины было сделано заключение о том, что именно из этой клетки образуется особый вид опухоли — ретикулоклеточная саркома. Термин «клетка ретикулума» не следует использовать для описания зрелых макрофагов с многочисленными лизосомами и заметными включениями в цитоплазме.

В нормальной лимфондной ткани у грызунов клетки, для которых термин «клетка ретикулума» являлся бы наиболее подходящим, идентифицировать трудно; однако в нормальной лимфондной ткани человека обнаруживается небольшое число клеток неправильной формы с многочисленными рибонуклеопротеидными частицами в цитоплазме, но содержащими немного лизосом. Эти клетки, возможно, соответствуют «клеткам ретикулума» при световой микроскопии. О происхождении и значении этих клеток единого мнения не существует. Возможно, они являются незрелыми макрофагами, но для выяснения их происхождения и значения необходимы дальнейшие исследования.

Существует и другая терминологическая проблема, которая относится к взаимосвязи между эндотелиальными клетками и макрофагами. Вполне возможно обозначить отчетливо фагоцитирующие эндотелиальные клетки либо эндотелиальными, либо «эндотелиальными макрофагами». Термин «ретикулоэндотелиальная клетка» нередко применялся и для этих клеток (Moore et al., 1964), но иногда его использовали для описания всех типов клеток ретикулоэндотелиальной системы, и поэтому он носит двусмысленный характер.

Различные типы эндотелиальных клеток капилляров были классифицированы Bennett с сотр. (1959) в соответствии с присутствием в них фенестр, числом пиноцитозных пузырьков и наличием клеточных контактов; нечерпывающий обзор литературы по этим вопросам был опубликован Majno (1964). Общеизвестно, что многие эндотелиальные клетки обладают способностью захватывать из циркулирующей крови незначительные количества коллоида после его многократного введения в больших дозах (Coltran, 1965), но принадлежащими к ретикулоэндотелиальной системе условно считаются только те эндотелиальные клетки, которые поглощают значительное количество коллоида. Многие ранние исследования по фагоцитозу эндотелиальных клеток с помощью световой микроскопии показали, что коллоид может проходить между эндотелиальными клетками после местного введения факторов проницаемости

(Majno, Palade, 1961). В присутствии большого количества чужеродных частиц значительной фагоцитарной активностью обладает как эндотелий лимфатических сосудов, так и перитонеальный мезотелий (Casley-Smith, 1964, 1965).

Фагоцитирующие эндотелиальные клетки обнаруживаются в печени, селезенке, костном мозге, синусах лимфатических узлов, на большом протяжении посткапиллярных венул лимфатических узлов и в пейеровых бляшках.

Как правило, такие эндотелиальные клетки являются более толстыми, чем нормальный эндотелий, имеют большее число отростков, вакуолей и плотных телец различного типа. Принято считать, что существует постепенный переход от нефагоцитирующих эндотелиальных клеток к умеренно фагоцитирующему эндотелию и отчетливо фагоцитирующим истинным макрофагам.

После того как были рассмотрены сомнительные и двусмысленные синонимы «макрофага», надо дать точное определение макрофага, которое будет употребляться в дальнейшем изложении текста.

Макрофаг — это активно фагоцитирующая клетка многоклеточных организмов, содержащая внутриклеточные ферменты для переваривания поглощенного материала и имеющая необходимый аппарат для выработки этих ферментов. Выявлены две основные формы макрофагов — свободные и фиксированные. Свободные макрофаги могут перемещаться по всем тканям; фиксированные клетки имеют относительно постоянное место.

В последующих главах после описания свободных макрофагов будет дано описание фиксированных клеток. Будут рассмотрены происхождение и циркуляция этих клеток, а затем обсуждено их поведение в искусственных условиях культуры ткани. После обсуждения вопроса о том, как макрофаги поглощают материал из окружающей среды, будет рассмотрена их роль в защите организма и его метаболизме. Новообразования из макрофагов и подобных клеток будут описаны с последующим кратким сообщением о некоторых клетках, которые хотя и не являются истинными макрофагами, но имеют различную степень сходства с ними. Большая часть работы, которая здесь изложена, основана на сведениях, полученных на экспериментальных животных; прямых данных о макрофагах человека существует сравнительно мало.

Свободный макрофаг

Свободные макрофаги диффузно рассеяны по всему организму млекопитающих; в настоящей работе мы будем считать свободными макрофагами те клетки, которые существуют вне

главных лимфоретикулярных органов. Они подразделяются на четыре основные разновидности: а) макрофаги соединительной ткани, или гистиоциты; б) макрофаги серозных полостей; в) макрофаги воспалительных экссудатов; г) легочные альвеолярные макрофаги. Первые три типа клеток будут рассмотрены вместе, а альвеолярные макрофаги, которые имеют ряд особенностей, — отдельно.

Классическими работами о структуре гистиоцитов являются исследования А. А. Максимова и его последователя Bloom (Maximow, Bloom, 1931). Истинный гистиоцит, или свободно блуждающая клетка — это плоская клетка округлой или ветвистой формы с овальным или почковидным ядром, меньшим по размеру и более плотным, чем у фибробласта. Центриоль и комплекс Гольджи в ранних исследованиях методом световой микроскопии принимались за митохондрии. Имеющиеся в цитоплазме этих клеток маленькие гранулы, или вакуоли, окрашиваются нейтральным красным, и наиболее характерным их признаком является способность легко накапливать красители, в противоположность фибробластам, которые сохраняют малые количества или совсем не поглощают красителя. А. А. Максимов и Bloom выделили амебондные, активно блуждающие клетки различной структуры от клеток, напоминающих лимфоциты крови, до большой клетки 12 мкм в диаметре с «эксцентричным овальным или почковидным ядром, амебондной протоплазмой, содержащей различные включения при суправитальной окраске нейтральным красным». Клетки с такими характерными признаками можно видеть в соединительной ткани; однако различий между покоящейся и амебондной клеткой, по-видимому, нет, и все эти клетки лучше называть гистиоцитами. Эти и другие, более ранние авторы описывают переходные формы клеток между циркулирующим лимфоцитонидным или моноцитонидным предшественником, «полибластом» и гистиоцитом, а также между клетками с бледно окрашенным (лептохроматическим) ядром и слабо выявляемой цитоплазмой, так называемыми примитивными, или недифференцированными мезенхимными клетками, и гистиоцитами. Этот последний тканевый предшественник иногда называют «ретикулярной клеткой»; выше термин этот был подвергнут критике и отвергнут. Происхождение макрофагов будет обсуждено в последующих главах.

Серозные макрофаги в основном, видимо, являются производными костного мозга; они могут поступать непосредственно из субсерозных лимфоретикулярных скоплений, или млечных островков (Ranvier, 1870), обнаруживаемых как в брюшной, так и в плевральной полости. Такие образования представляют собой агрегаты лимфоцитов и макрофагов с мелким кровеносным сосудом в центре, покрытые мезотелиальными клетками и истинными макрофагами. При этом мезотелиальные клетки

связаны между собой десмосомами, а истинные макрофаги их не имеют. Между покровными клетками млечных островков существуют щели, ведущие в глубь ткани, обеспечивая возможные пути для входа или выхода клеток (Carr, 1967a).

Свободные клетки серозной полости удобно получать путем вымывания их из полости солевым раствором, и поэтому они являются излюбленным объектом для экспериментов (Carpell, 1929). Среди этих клеток обнаруживают макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, мезотелнальные клетки, немного нейтрофилов и эозинофилов. Точная пропорция этих клеток зависит от вида животного и способа получения. Если мышам, забитым путем повреждения шеи, сразу же ввести немного раствора Хэнкса, а спустя 2 мин взять жидкость из абдоминальной полости, то она будет содержать 60% макрофагов, 35% лимфоидных клеток, а остальную часть будут составлять тучные клетки, эозинофилы и дегенеративные мезотелнальные клетки. По непонятной причине у мышей процент тучных клеток в перитонеальном смыве может широко варьировать. Более того, если клетки находятся в небольшом объеме исследуемой перитонеальной жидкости, то большая часть их является лимфоидными. Число и пропорция этих клеток широко варьируют у животных различных видов. Предварительное введение раздражителей за несколько дней до взятия перитонеальной жидкости ведет к появлению в жидкости большого количества крупных зрелых макрофагов.

Перитонеальные макрофаги имеют приблизительно сферическую форму, почковидное ядро, заметный клеточный центр и гранулы в цитоплазме, которые окрашиваются нейтральным красным (Maximow, Bloom, 1931). Эти гранулы могут быть видны и при окраске по методу Романовского (Carpell, 1929). Как правило, более крупные клетки имеют больше окрашенных гранул и часто отчетливо неправильную форму; они наиболее часто встречаются в популяциях клеток, полученных при инъекции того или иного раздражителя в брюшную полость. Число клеток, которые при исследовании под световым микроскопом классифицируются как макрофаги, во многом зависит от вида животного, экспериментальных условий и субъективного отношения исследователя. Даже с помощью электронного микроскопа клетки часто не могут быть идентифицированы абсолютно точно как лимфоциты или макрофаги. Perkins с сопр. (1967) идентифицировали 20% клеток в нормальной популяции как макрофаги при инкубации их с опсонизированными эритроцитами. Кроме того, у различных линий тех же видов животных 60% и более клеток нормальной популяции с помощью светового микроскопа могут быть идентифицированы как клетки, фагоцитирующие уголь, а при электронной микроскопии эти клетки имеют структурные признаки макрофагов (Carr, 1967a). Многие общие свойства мышинных перитонеаль-

ных макрофагов были описаны Mims (1964a). Он отметил, что примерно 1—3% этих клеток включают меченный по тритию тимидин и, следовательно, синтезируют ДНК, и предположил, что период жизни перитонеальных макрофагов может составлять около 1 нед. Макрофаги, сходные с клетками этого типа из серозных полостей, встречаются в синовиальных полостях суставов.

Макрофаги воспалительных экссудатов подобны макрофагам серозных полостей, но более полиморфны и крупнее по размеру. Поскольку эти клетки имеют важное значение в патологических процессах у человека, они будут детально рассмотрены в следующей главе.

Мы установили различие этих трех групп макрофагов, однако нужно подчеркнуть, что они очень схожи, поэтому их цитохимия и ультраструктура будут рассмотрены вместе.

Легочные альвеолярные макрофаги в некотором отношении отличаются от других свободных макрофагов, поэтому они будут рассмотрены отдельно.

Цитохимия

Orie в 1906 г. показал, что в очагах воспаления обнаруживаются протеолитические ферменты; давно известно, что макрофаги содержат гранулы, окрашивающиеся смесью метиленового синего и эозина (Carpell, 1929). Однако взаимосвязь между этими двумя наблюдениями была доказана совсем недавно.

Кислая фосфатаза — наиболее легко выявляемый лизосомный фермент — была обнаружена в больших количествах в ретикулоэндотелиальных органах и воспалительной гранулеме (Gomori, 1941; Barka et al., 1961). Существует некоторая зависимость между содержанием кислой фосфатазы в макрофагах у данного вида и сопротивляемостью его к туберкулезу (Grogg, Pearse, 1952).

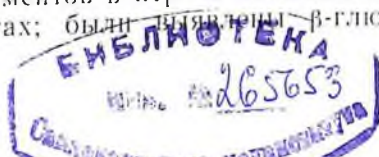
В макрофагах обнаружены такие разнообразные ферменты, как липаза, эстераза различных типов, β -глюкуронидаза, β -галактозидаза, лизоцим, цитохромоксидаза, пероксидаза, нафтиламидаза, ацетилглюкозаминидаза, АТФ-аза, 5-нуклеотидаза и различные окислительные ферменты, включая сукцинатлактат- и малатдегидрогеназу, НАДФ-диафорузу (Monis et al., 1968; Braunstein, Schmalzl, 1970). Два отчетливых катенсина с максимальной активностью при различных рН были идентифицированы в макрофагах Stevanovic с сотр. (1962). Подобно этому Dannenberg и Bennett (1964) в экссудате мононуклеаров кроликов обнаружили две протениазы: одна напоминала легочную протениазу, другая была подобна химиотренину. Этот вопрос был недавно рассмотрен в обзоре Braunstein и Schmalzl (1970).

Day с сотр. (1964) провели обширные биохимические исследования эстераз макрофагов (Day, 1964). Гомогенаты кроличьих перитонеальных экссудатов можно эстерифицировать холестерином при pH 6 и гидролизировать ацетатом холестерина при pH 7,3, но сделать это олеатом холестерина нельзя. Более того, макрофаги могут окислять липиды хиломикрон и свободные жирные кислоты (Day, 1960). Ферменты, имеющие отношение к этому процессу, идентифицируются как эстераза псевдохолинэстеразного типа и липаза, напоминающая панкреатическую липазу (Day, Harris, 1960). Предварительно было показано, что подобные трансформации могут наблюдаться в живых тканях при парентеральном введении различных липидов (Day, French, 1959).

Ферментное содержание макрофагов зависит от их физиологического состояния. Например, в культуре ткани содержание кислой фосфатазы в моноцитах увеличивается (Weiss, Fawcett, 1953; Goldstein, McCormick, 1957). Подобно этому после стимуляции *in vivo* ослабленной туберкулезной палочкой (БЦЖ) в макрофагах наблюдается увеличение таких ферментов, как кислая фосфатаза, β -глюкуронидаза и лизоцим (Suter, Hulliger, 1960; Colwell, Hess, 1963; Myrvik et al., 1962). Saito и Sutter (1963) после внутривенного введения БЦЖ отметили увеличение кислой фосфатазы, β -глюкуронидазы и катепсина как в свободных макрофагах серозных полостей, так и в гомогенатах печени и плазме. Эти авторы установили также, что количество кислой фосфатазы макрофагов в культуре ткани удваивается за 24 ч, но содержание β -глюкуронидазы фактически уменьшается за то же время, что указывает на то, что поведение всех лизосомных ферментов не обязательно одинаково.

Dannenberg с сотр. (1963а, б) показали, что стимуляция макрофагов чужеродными частицами ведет к немедленному увеличению поглощения кислорода, расходу глюкозы, выделению углекислого газа и молочной кислоты, усилению липидного обмена и фагоцитарной активности. Они установили начальное увеличение подвижности макрофагов и образование ими псевдоподий; клеточные ферменты при этом количественно не увеличиваются, но являются достаточно дееспособными. Авторы назвали этот процесс протоплазматическим возбуждением. Позднее они обнаружили увеличение эстеразы, фосфатазы и других пищеварительных ферментов и трактовали это как протоплазматическую адаптацию.

Содержание ферментов в макрофагах из различных органов не одинаково; возможно, это связано с разной степенью окружающих раздражителей в различных органах. Например, Sohn и Wiener (1963а, б) провели сравнительное изучение содержания ферментов в перитонеальных клетках и альвеолярных макрофагах; были выявлены β -глюкуронидаза, кислая



фосфатаза, катепсин, кислая рибонуклеаза, лизоцим, эстераза и липаза, при этом было показано, что этих ферментов больше в альвеолярных, чем в перитонеальных макрофагах. После интрахеальной инъекции БЦЖ в альвеолярных макрофагах наблюдалось увеличение кислой фосфатазы, лизоцима и липазы. При ультрацентрифугировании альвеолярных клеток (12 мин при 1500 g) большая часть этих гидролитических ферментов обнаруживалась в лизосомной фракции, состоявшей из мелких гранул, которая была отделена от митохондриальной фракции в градиенте плотности сахарозы. Эти гранулы окрашивались нейтральным красным и ферментативная активность их после замораживания увеличивалась.

Роль различных гидролитических ферментов в функции макрофагов не всегда ясна. Например, нет убедительного доказательства того, какую функцию выполняет кислая фосфатаза, хотя по поводу функции других ферментов имеются некоторые предположения. Например, такие ферменты, как галактозидаза и аминоксиптидаза, могут гидролизовать поверхность антигенных групп бактерий, захваченных макрофагами (Yarborough et al., 1967), лизоцим — мукополисахаридный остров таких микроорганизмов, как туберкулезная палочка (Carson, Danpenberg, 1965), рибонуклеаза и дезоксирибонуклеаза — нуклеопротенины бактерий и поврежденной ткани; дезоксирибонуклеаза может освобождать катионные антибактериальные гистоны из нуклеопротенинов (Meurer et al., 1970).

Химия и метаболизм макрофагов детально были изучены Оген с сотр. (1963). Дыхательная активность альвеолярных макрофагов была высокой, в то время как в других фагоцитах она была очень низкой. Как полиморфноядерные лейкоциты, так и перитонеальные макрофаги превращают большую часть потребляемой глюкозы в лактат. Дыхание альвеолярных макрофагов стимулируется глюкозой, в то время как у полиморфноядерных лейкоцитов и перитонеальных макрофагов дыхание угнетается. Выход лактата увеличивается у всех типов клеток при анаэробных условиях; особенно ярко это проявлялось у альвеолярных макрофагов. Rous (1925a, b), используя индикаторные красители, установил, что pH внутриклеточных гранул составлял 3,0 и ниже. Поскольку поврежденные клетки не связывали индикаторный краситель, автор сделал вывод о том, что «здоровая клетка сохраняет кислую реакцию внутриклеточных гранул»; это перекликается с нашими сегодняшними представлениями о лизосомах. Однако Sprick (1956), также используя индикаторные красители, обнаружил уровень pH внутриклеточных гранул от 4,7 до 5,5; сейчас, по-видимому, трудно полностью полагаться на то, что экспериментально можно выяснить, будут ли индикаторные красители вести себя в сложно организованной внутриклеточной среде точно так же, как они ведут себя в более простых условиях.

Ультраструктура

Ультраструктура перитонеального макрофага представляет собой подходящий объект для описания ультраструктуры макрофагов вообще. Дальнейшее описание макрофагов различных видов будет дано в основном в сравнении с перитонеальными макрофагами. Детальные работы по ультраструктуре перитонеальных макрофагов были проведены Tanaka (1958), North и Mackhness (1963a, b), Cohn с сотр. (1966a, b), Carr (1967a) и Dumont (1969); имеются также короткие упоминания в статьях, например, Felix и Dalton (1956), Odor (1956), Journey (1963).

С помощью просвечивающей электронной микроскопии установлено, что перитонеальные макрофаги имеют округлую форму, а в трехмерном измерении они близки к сферической форме. Однако поверхность клетки неровная: имеются небольшие отростки, или псевдоподии; некоторые из них пальцевидной формы и на поперечном срезе имеют вид окружности, другие отростки имеют вид клапанов. Большинство этих отростков часто вытягивается радиально от поверхности клетки и образует щелеподобные пространства; является это артефактом или реальностью — остается неясным. Помимо этого, на поверхности клетки наблюдаются многочисленные глубокие, почти сферические выемки диаметром от 0,1 мкм и больше, имеющие вид вакуолей (рис. 1).

Сканирующая электронная микроскопия дает удивительную картину наружной поверхности макрофага, хотя современные методики приготовления препаратов связаны с риском получения артефакта. В зависимости от степени раздражения, которому подвергаются клетки, их сферическая форма меняется. Гребневидные возвышения покрывают поверхность более зрелых клеток, что, возможно, соответствует неровностям, видимым в свежих препаратах. Здесь могут быть также видны более крупные клапаноподобные отростки, которые, вероятно, соответствуют гналоплазменным покрывалам, видимым в движущихся клетках (Carr et al., 1969) (рис. 2, 3).

В просвечивающем электронном микроскопе поверхностная мембрана имеет обычный трехслойный вид. В этой мембране четко выявляется нуклеозидфосфатазная активность (North, 1966a).

При окраске макрофагов полуспецифическими красителями для кислых мукополисахаридов четко контурируется клеточная мантия или кайма (Cuggan et al., 1966; Carr et al., 1970). Она еще лучше видна после окрашивания рутением красным в виде аморфного слоя толщиной 0,008—0,016 мкм с участками слабо выявляющегося фибриллярного материала. Этот слой, очевидно, прикрепляется к наружному слою элементарной биоло-

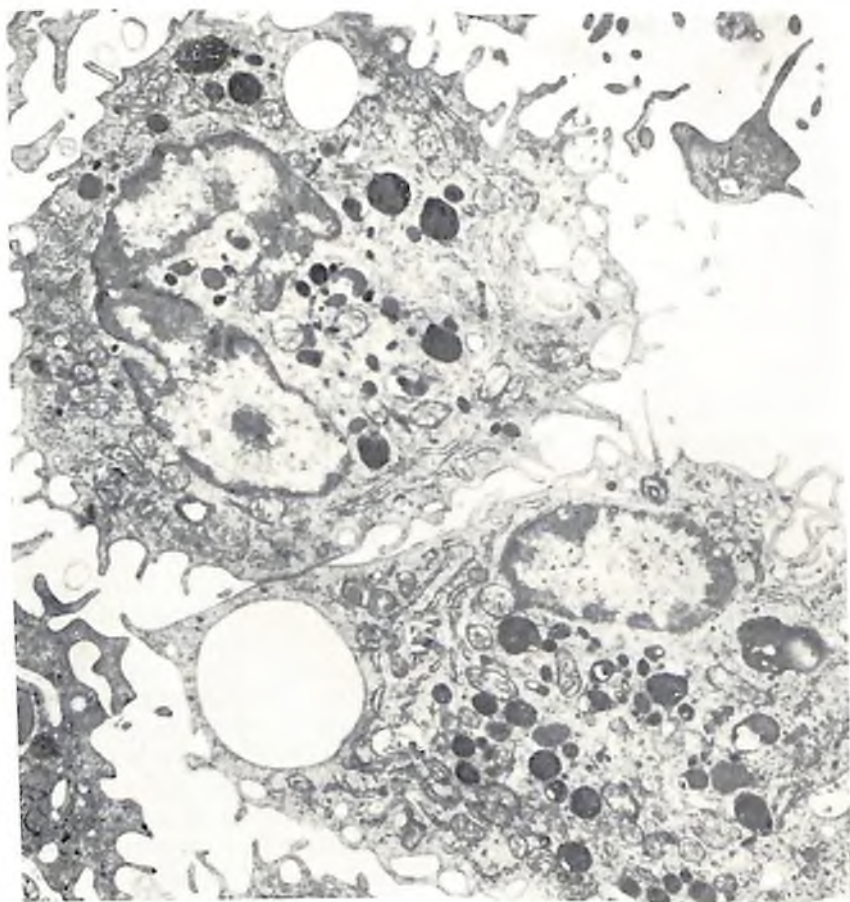


Рис. 1. Перитонеальные макрофаги (мышь). Эти клетки поступают из перитонеальной полости, стимулированной липидной эмульсией. Хорошо заметны цитоплазматические отростки, некоторые из них имеют четкую пальце-видную форму. В клетках отмечаются хорошо развитая гранулярная цитоплазматическая сеть и многочисленные лизосомы, одни из которых небольшие и гомогенные, другие — крупные и гетерогенные. $\times 9000$.

Все фотографии выполнены с помощью просвечивающего электронного микроскопа: материал фиксирован в глутаральдегиде (3% фосфатный буфер), промыт в сахарозе, постфиксирован в 2% осмиевой кислоте, окрашен уранилацетатом, заключен в аралдит и окрашен цитратом свинца.

гической мембраны, от которой он не может быть четко дифференцирован. По поверхности каймы могут быть рассеяны массы электронно-плотного материала, тонкие тяжи которого пересекают выемки на клеточной поверхности. Такая кайма с трудом переваривается ферментами и, очевидно, состоит преимущественно из кислых мукоидных веществ. Это может иметь

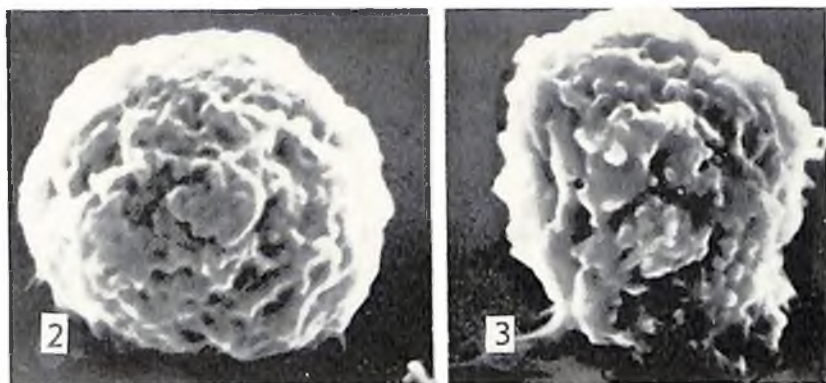


Рис. 2. Перитонеальный макрофаг мыши (норма). На поверхности макрофага видны многочисленные гребнеподобные отростки. Сканирующий электронный микроскоп. $\times 9000$.

Рис. 3. Перитонеальный макрофаг мыши, стимулированной триоленном; гребнеподобные выросты более заметны и их форма более неправильная. На одной из сторон наблюдается большой клананообразный гребень. Сканирующий электронный микроскоп. $\times 7500$.

важное значение в таких явлениях, как распознавание инородного материала, фагоцитоз и прилипание к стеклянным поверхностям (рис. 4).

На поверхности клетки иногда появляются колбообразные кавеолы, или выемки, которые содержат электронно-плотный материал такого же вида, что и клеточная кайма. При стимуляции пиноцитоза чешло кавеол не увеличивается; по-видимому, эти кавеолы можно считать проявлением механизма, посредством которого макрофаги секретируют вещество для своей каймы (Carr et al., 1970). В макрофагах морской свинки наблюдались глубокие червеобразные инвагинации клеточной поверхности, содержащие материалы каймы (Bredberg, Daems, 1972).

Мембранные системы макрофагов хорошо развиты. Гранулярная цитоплазматическая сеть представлена широко как в перитонеальных, так и в других макрофагах. Она обычно состоит из каналов, усыпанных на цитоплазматической стороне рибосомами. Это образует как бы панцирь около клеточной поверхности, внутри которого лежат комплекс, или зона Гольджи, клеточный центр и развивающиеся гранулы. Лучше всего гранулярная цитоплазматическая сеть развита в больших зрелых макрофагах, в которых также хорошо виден комплекс Гольджи, представленный плоскими шестернями и мелкими пузырьками. В этом районе иногда можно видеть места контакта гранулярной и агранулярной цитоплазматической сети (рис. 5, 6).

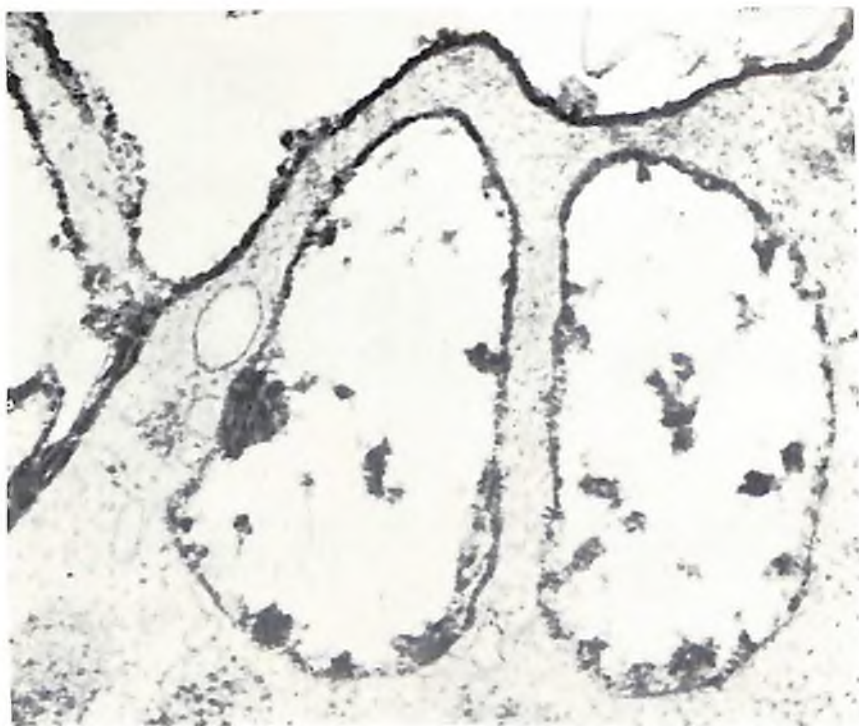


Рис. 4. Клеточная кайма перитонеального макрофага с глубокими инвагинациями на поверхности, пересеченными тонкими рядами вещества каймы. Местами вещество каймы представлено гранулярными агрегатами и прикрепляется к наружному слою элементарной биологической мембраны. $\times 85\,000$.

В цитоплазме макрофага присутствуют и другие многочисленные мембранные элементы, но их значение не всегда понятно. Около клеточной поверхности располагается множество вакуолей диаметром $0,5-1$ мкм, которые, возможно, представляют собой глубокие инвагинации поверхности клеток. Глубже в цитоплазме нормальных перитонеальных макрофагов разбросаны мелкие гладкие пузырьки диаметром $50\,000-100\,000$ мкм, более заметные в комплексе Гольджи, а также непосредственно под клеточной поверхностью. В культуре ткани можно видеть, как эти мелкие пузырьки сливаются с более крупными (Hirsch et al., 1968). Маленькие цитоплазматические пузырьки, которые были описаны North и Mackness (1963b) в период слияния с фагоцитарными вакуолями, являются, по их заключению, предшественниками первичных лизосом. Содержимое многих этих пузырьков окрашивается уранилцетатом, при этом в них выявляется электронно-плотная сердцевина. Мелкие пузырьки, содержащие электронно-

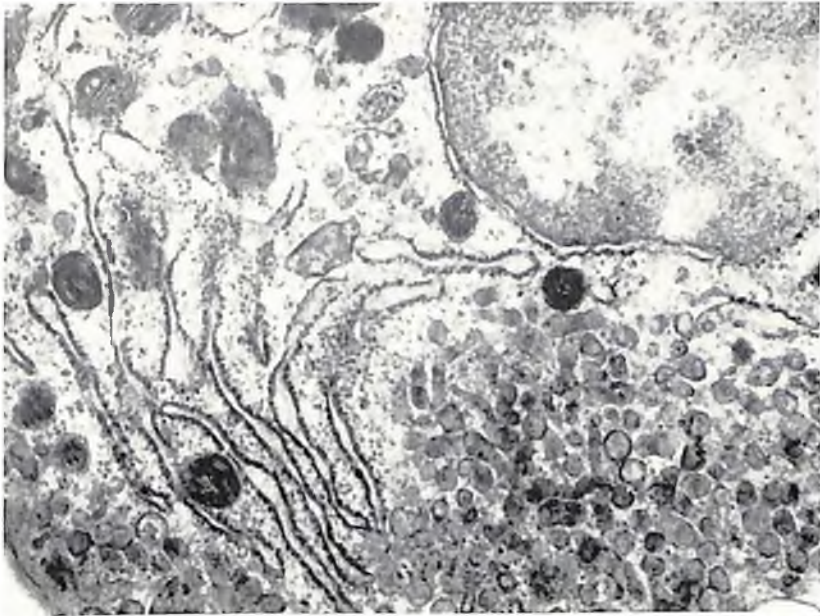


Рис. 5. Цитоплазма перитонеального макрофага (нестимулированная мышь) обнаруживает заметную гранулярную цитоплазматическую сеть, мелкие пузырьки с умеренно-плотным содержанием и лизосомы с тонкогранулярной электронно-плотной центральной частью. $\times 37\ 000$.

плотный материал, которые нередко связаны с кавальцами или короткими тубулярными профилями гладкой цитоплазматической сети, часто содержащими электронно-плотный материал, могут отображать стадии синтеза лизосом.

В перитонеальных макрофагах встречается также различное количество окаймленных пузырьков, которые особенно хорошо видны в стимулированных зрелых макрофагах (Sarg., 1968a, Dupont, 1969). Эти пузырьки окружены каемкой из мелких радиальных щетинок длиной 20 нм. Подобные пузырьки были обнаружены в ооците москита (Roth, Porter, 1964), а также у крыс в *vas deferens* (Friend, Farquar, 1967). Считается, что такие пузырьки связаны с поглощением белка клетками.

Следует добавить, что применение электронноплотных маркеров позволило установить, что если перитонеальные макрофаги культивируются в среде, содержащей высокую концентрацию белка, то в них наблюдается постоянный приток пиноцитозных вакуолей. Эти вакуоли имеют диаметр 0,1 мкм и больше (Cohn et al., 1966). Однако остается неясным, имеет ли место этот процесс *in vivo*. Очень крупные вакуоли появляются в макрофагах при введении хлорохина; они были пи-

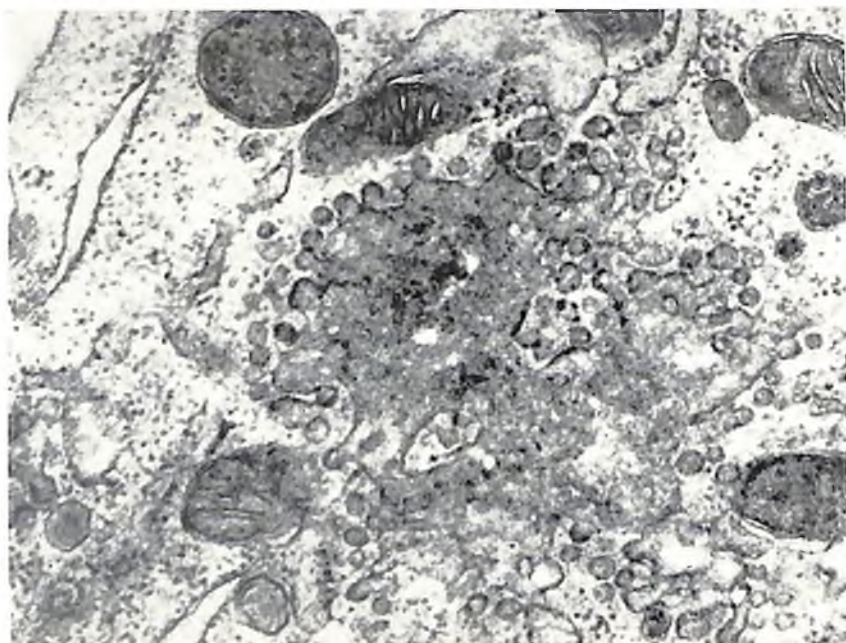


Рис. 6. Цитоплазма перитонеального макрофага (нестимулированная мышь). Косой срез комплекса Гольджи, на рисунке он похож на плоские щетеры, в которые как бы «открываются» расположенные по периферии мелкие пузырьки. $\times 51\ 000$.

терпретированы как аутофагические вакуоли (Fedorko et al., 1968a, b), видимо, отображающие клеточную дегенерацию.

На присутствие электронно-плотных гранул в перитонеальных макрофагах впервые указал Тапака (1958). Эти электронно-плотные гранулы, возможно, являются теми же гранулами, которые окрашивались по Романовскому и были описаны в перитонеальных макрофагах Carpell (1929), они, по-видимому, родственны азурофильным гранулам моноцитов. Подобные структуры были описаны North и Mackaness (1963a) как пузырьки с плотно окрашенным материалом, содержащие кислую фосфатазу (North, 1966b; Carr, 1968a). Эти гранулы иногда имеют упорядоченную тонкую структуру и содержат отчетливые уплотнения $0,008-0,01$ мкм длиной и 3 нм в окружности, хотя эти размеры могут значительно варьировать (рис. 7, 8). Такие уплотнения лучше видны на срезах, окрашенных солями уранила и свинца; они могут представлять собой агрегаты гидролитического фермента или массы неферритинового железа. Ферритин может присутствовать в перитонеальных макрофагах, хотя и в меньшем количестве, чем в других клетках. Макрофаги могут синтезировать ферритин из неорганического железа, однако ультраструктурный механизм этого синтеза

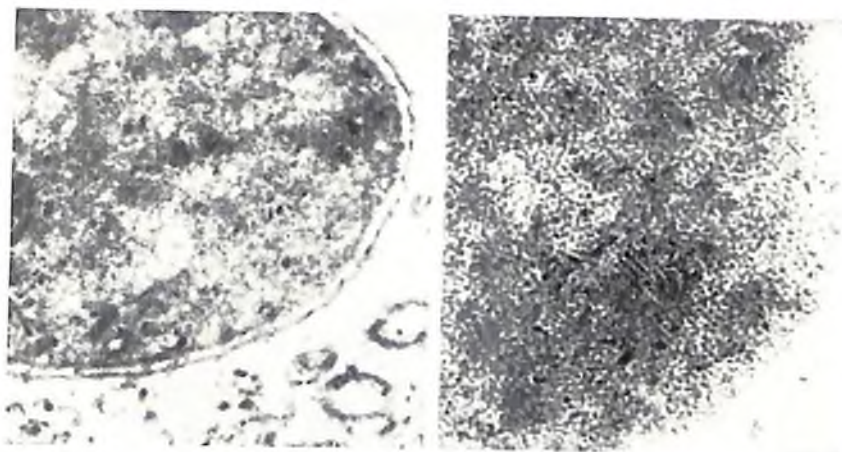


Рис. 7. Лизосома (стимулированная брюшина мыши). На периферии видна элементарная биологическая мембрана и электронно-светлая зона, прилегающая к ней. Центральная часть лизосомы представлена гранулярной электронно-плотной субстанцией, в которой ферритин не выявляется. $\times 123\ 000$.

Рис. 8. Деталь подобной лизосомы, в которой выявляется паракристаллический ряд плотных гранул. $\times 159\ 000$.

изучен недостаточно (Richter, 1959; Muir, Golberg, 1961a, b). Большие по размеру гранулы содержат различное количество липидов, и часто форма этих гранул пластинчатая. При введении в качестве стимулятора липидной эмульсии в макрофагах появляются большие гранулы, содержащие липиды. Подобно этому после стимуляции макрофагов к пиноцитозу *in vitro* в них наблюдаются большие темные тельца, включающие меченый лизин и маркерные частицы (Cohn, Benson, 1965a, b, c; Cohn et al., 1966a, b).

Эти гранулы характерны для макрофагов, и, вероятно, большинство из них являются лизосомами. Тем не менее очевидно, что лишь в редких случаях все эти гранулы в клетке дают положительную реакцию на кислую фосфатазу (рис. 9). Вполне возможно, что некоторые из них могут содержать пероксидазу. Более крупные гетерогенные гранулы скорее всего представляют собой вторичные, или смешанные, лизосомы. Мелкие гомогенные гранулы, видимо, являются первичными лизосомами (Carr, 1968a). Эта точка зрения подтверждается присутствием подобных гранул в макрофагах селезенки, лимфатических узлов и в гистиоцитах (Kajikawa, 1964; Onoe, Tsukada, 1964), во всех клетках ретикулоэндотелиальной системы (Carr et al., 1968b), при изучении действия кремния на макрофаги (Allison et al., 1966) и в туберкулезной гранулеме (Dumont, Sheldon, 1965; Galindo, Imaeda, 1966). Было показано, что в легочных макрофагах подобные мелкие гранулы слива-

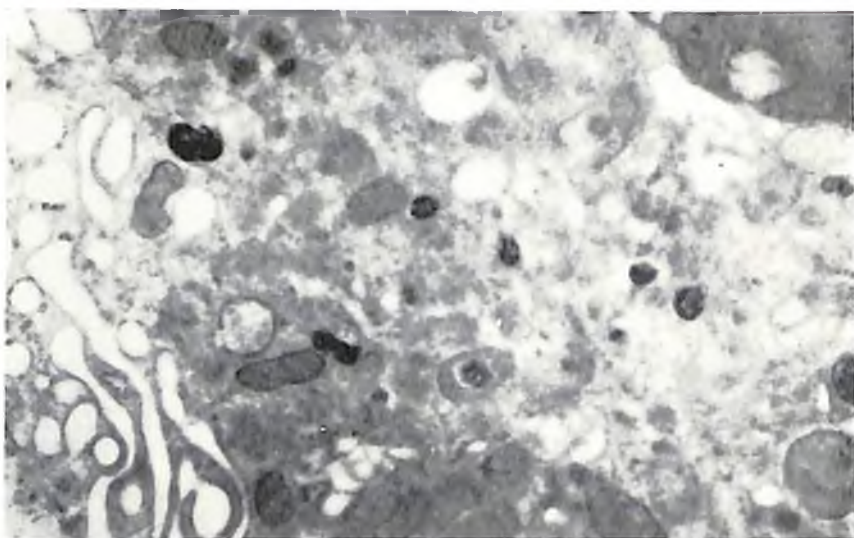


Рис. 9. Перитонеальный макрофаг; кислая фосфатаза в лизосомах. $\times 25\ 000$.

ются с пузырьками, содержащими поглощенный материал, и эти гранулы, по заключению авторов, являются первичными лизосомами (Leake, Myrvik, 1966, 1970). Мелкие азурофильные гранулы обнаружены в циркулирующих моноцитах. По своей структуре они подобны самым мелким гранулам перитонеальных макрофагов (Nichols et al., 1971).

Однако Dumont (1969), изучая *in vivo* созревание перитонеальных макрофагов хомяка, отмечал, что на основании строения лизосомных гранул не всегда возможно охарактеризовать путь их развития. Автору не удалось также проследить последовательные этапы образования лизосом, причем он нашел реакцию на кислую фосфатазу только в пузырьках комплекса Гольджи и относительно больших лизосомах.

В настоящее время можно предполагать, что мелкие однородные плотные тельца, окрашенные солями урана и свинца, на электронных микрофотографиях макрофагов представляют собой первичные лизосомы. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования ультраструктуры и цитохимии макрофагов.

Ультраструктурный механизм подвижности макрофагов еще неясен. Пучки микрофибрилл диаметром около 0,005 мкм были впервые обнаружены в цитоплазме моноцитов Petris с сотр. в 1962 г., а затем последовательно выявлены в макрофагах из различных мест, включая брюшную полость. По своей величине они могут быть активными сократительными фибриллами (Allison et al., 1971).

В перитонеальных макрофагах встречаются также микротрубочки диаметром 0,02 мкм, которые располагаются в ос-

новном радиально от парных центриолей. Функция их пока неизвестна, но, вероятно, они могут служить скелетом клетки. North и Mackaness (1963a) описали длинные мембранные каналы, которые, по-видимому, имеют отношение к движению клетки. Однако может оказаться вполне вероятным, что все эти образования представляют собой артефакт, связанный с фиксацией.

Митохондрии перитонеальных макрофагов в основном вытянутой формы, длиной 1—4 мкм, с обычными кристами и митохондриальными гранулами, которые, как правило, не очень заметны. В цитоплазме встречаются немногочисленные мелкие липидные гранулы. Свободные гранулы рибонуклеопротеидов рассеяны по всей цитоплазме. В более крупных макрофагах они довольно часто агрегируют в полисомы. Эктоплазматическая зона под клеточной мембраной хорошо развита и при высоком разрешении содержит мелкие гранулы и отдельные тонкие волокна.

У большинства зрелых клеток ядро имеет выемку. Хорошо видны ядерные структуры — ядерные поры, плотная пластинка (*lamina densa*), расположенная под ядерной мембраной, хорошо развита, хроматин обычно связан с перихроматиновыми и интерхроматиновыми гранулами. Часто можно видеть ядрышко, содержащее рибонуклеопротеидные гранулы, связанные с хроматином.

При стимуляции перитонеальных макрофагов различными путями — выращивание *in vitro* в культуральной среде либо воздействие липополисахаридами (Cohn, Benson, 1965a, b, c) или триолеином (Carr, 1967b; 1968a; Carr, Williams, 1967) — происходит ряд интересных изменений. Клетки увеличиваются и образуют больше плотных гранул или лизосом (Cohn, Benson, 1965; Cohn et al., 1966a, b; Carr, 1968a). В таких случаях особое место занимает пиноцитоз, однако его участие в этих процессах еще не совсем понятно. В стимулированных клетках внутри цитоплазматической сети обнаруживается плотный материал, который напоминает таковой в мелких плотных гранулах.

Перитонеальные макрофаги, стимулированные *Listeria monocytogenes*, содержали больше лизосом и были более активными в разрушении бактерий, чем нормальные макрофаги, хотя процесс фагоцитоза, видимо, не ускорялся. Более быстрое разрушение может быть связано с высоким содержанием в макрофагах гидролитических ферментов. Плотный материал, похожий на содержимое лизосом, может быть виден в фагоцитарных вакуолях после фагоцитоза (Wiener et al., 1965; Carr, 1968b; Blanden, 1968) (рис. 10).

При стимуляции перитонеальных макрофагов триглицеридной эмульсией они содержат многочисленные крупные гетерогенные плотные тельца, которые, очевидно, являются оста-

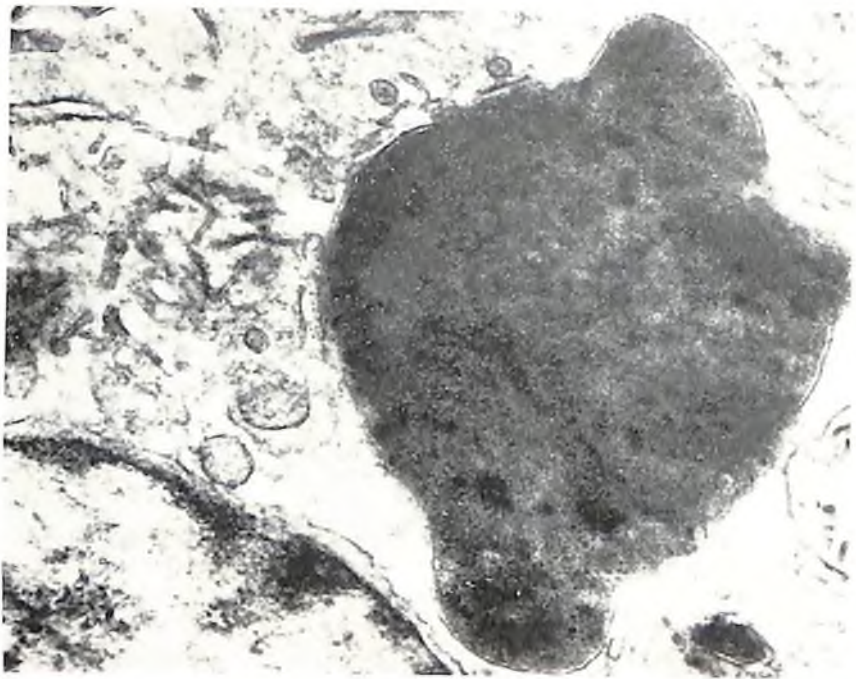


Рис. 10. Макрофаг селезенки (человека). Деталь включения окружена элементарной мембраной и содержит гранулярную структуру и небольшое число мелких мембранных фрагментов. Это включение, по-видимому, представляет собой дегенеративный фагоцитированный эритроцит. X32 000.

точными тельцами, или смешанными лизосомами, (Carr, 1968a). В лизосомоподобных тельцах перитонеальных макрофагов животных, которым вводили асцитные опухолевые клетки, появляются большие тубулярные элементы, природа которых неясна (Journey, 1963).

При направленной стимуляции макрофагов, например триолеином или глюкозамом *in vitro* и *in vivo*, их цитоплазматические отростки (как клапановидные, так и пальцевидные) становятся вытянутыми (Carr, 1967b; 1968a) (рис. 11). Исследования методом сканирующей микроскопии показали, что стимулированные клетки содержат больше клапановидных отростков, чем интактные клетки и, кроме того, они имеют гребнеподобные вытянутые отростки. Это может быть вызвано возрастанием способности всей клетки к деформации (Carr et al., 1968). Подобные изменения продемонстрировали Albrecht с сотр. (1972). Эти изменения, по-видимому, связаны с увеличением фагоцитарной способности макрофагов (Cooper, West, 1964; Carr, 1967b). Методом электронно-микроскопической автордиографии было обнаружено, что при триглицеридной стимуляции клетки в тех зонах, где повреждение мембраны

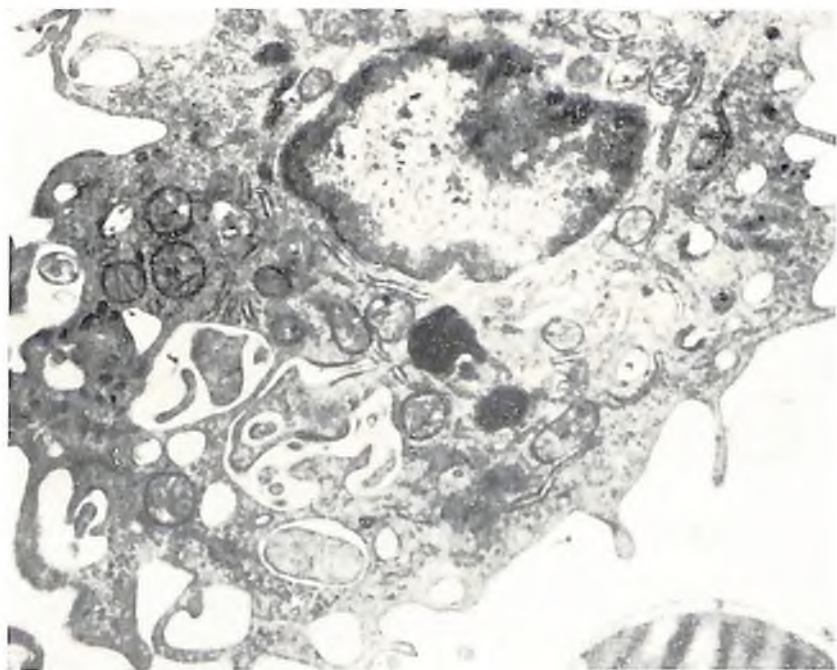


Рис. 11. Перитонеальный макрофаг (мышь), стимулированный ликубацией липидной эмульсией *in vitro*. Клеточная поверхность неправильной формы с многочисленными цитоплазматическими отростками. $\times 13\,000$.

было очевидным, имелись многочисленные меченые зерна (Williams, Carr, 1968). Подобные изменения поверхности могут быть вызваны у полиморфноядерных лейкоцитов таким стимулятором, как бактерии (Lockwood, Allison, 1966), у моноцитов крови при стимуляции их микоплазмой (Zucker-Franklin et al., 1966), в легочных макрофагах раздражением БЦЖ (Leake, Murgvik, 1968); поверхностный эффект этих стимуляторов может быть обусловлен главным образом их размером и зарядом частиц. Выросты, подобные псевдоподиям, могут обнаруживаться у макрофагов при сильном их облучении или обработке лизолецитином, что при некоторых обстоятельствах может отражать деструкцию или предшествовать ей (Wilkinson, Cater, 1969; Sanders, Adee, 1969). Это неспецифическое стимулирование может отличаться от более специфического, включающего продукцию «иммунного» макрофага (North, Mackness, 1963b); после введения бактерии *Listeria monocytogenes* перитонеальные клетки имеют меньше отростков и более плотный цитоплазматический матрикс, чем интактные клетки. В этих клетках увеличивается фагоцитарная способность к *Listeria* (North, Mackness, 1963b). Blander (1968) показал отчетливое увели-

чение числа лизосом после подобного стимулирования. Gard (1969) обнаружил, что «иммунные» макрофаги имеют более гладкие поверхности, чем нормальные. Было показано (Mauhew, Williams, 1971), что спустя 5 дней после стимуляции адьювантом Фрейнда поверхность макрофагов перитонеальной полости крысы становится более гладкой и округлой, чем у интактных клеток.

Неспецифическая стимуляция макрофагов действительно вызывает их созревание из небольших клеток с короткими отростками и небольшим содержанием пищеварительного фермента в большие клетки с более длинными отростками, с большим содержанием фермента и более высокой фагоцитарной активностью. Однако увеличение количества псевдоподий иногда может быть всего лишь преходящим явлением. После этого клетка может округляться либо за счет дегенерации, либо за счет истощения мембраны. Подобный процесс может происходить во всей ретикулоэндотелиальной системе и частично обуславливать увеличение ретикулоэндотелиального клиренса (Carr, 1967). Сходная реакция перитонеальных макрофагов на опухолевые клетки может быть связана с угнетением опухолевого роста (Ito, Miura, 1966). Подобный процесс созревания наблюдается при культивировании моноцитов *in vitro* и может рассматриваться как процесс образования больших макрофагов, обычно обнаруживаемых в очагах хронического воспаления (Sutton, Weiss, 1965; Cohn et al., 1966a, b; Sutton, 1967).

Гистиоциты из подкожной соединительной ткани напоминают перитонеальные макрофаги (Kajikawa, 1964; Kajikawa et al., 1970) (рис. 12). На гистологических препаратах подкожной соединительной ткани можно проследить различные стадии созревания гистиоцитов; у них хорошо развиты в основном гладкая цитоплазматическая сеть и зона Гольджи; пузырьки цитоплазматической сети могут содержать материал, напоминающий таковой в зрелых лизосомах, или Н-гранулах, (Kajikawa, 1964). Н-гранулы — это окруженные мембраной тельца с электронно-плотной сердцевиной, которые могут содержать миелиноподобные структуры. После инъекции протениата серебра частицы в Н-гранулах не обнаруживаются, следовательно, они являются первичными лизосомами. Гистиоциты также имеют фагосомы — окруженные мембраной пузырьки, содержащие фагоцитированный материал (например, частицы протениата серебра) и аморфный материал. Подобные наблюдения были сделаны Yamagi и Mori (1964). В их работе отмечалось, что после инъекции яичного белка или туберкулезных бактерий появляются клетки с более электронно-плотной цитоплазмой и содержащие больше рибонуклеопротеидных гранул, иногда в них хорошо развита гранулярная цитоплазматическая сеть. Клетка, показанная на рис. 11, является довольно мелким гистиоцитом.

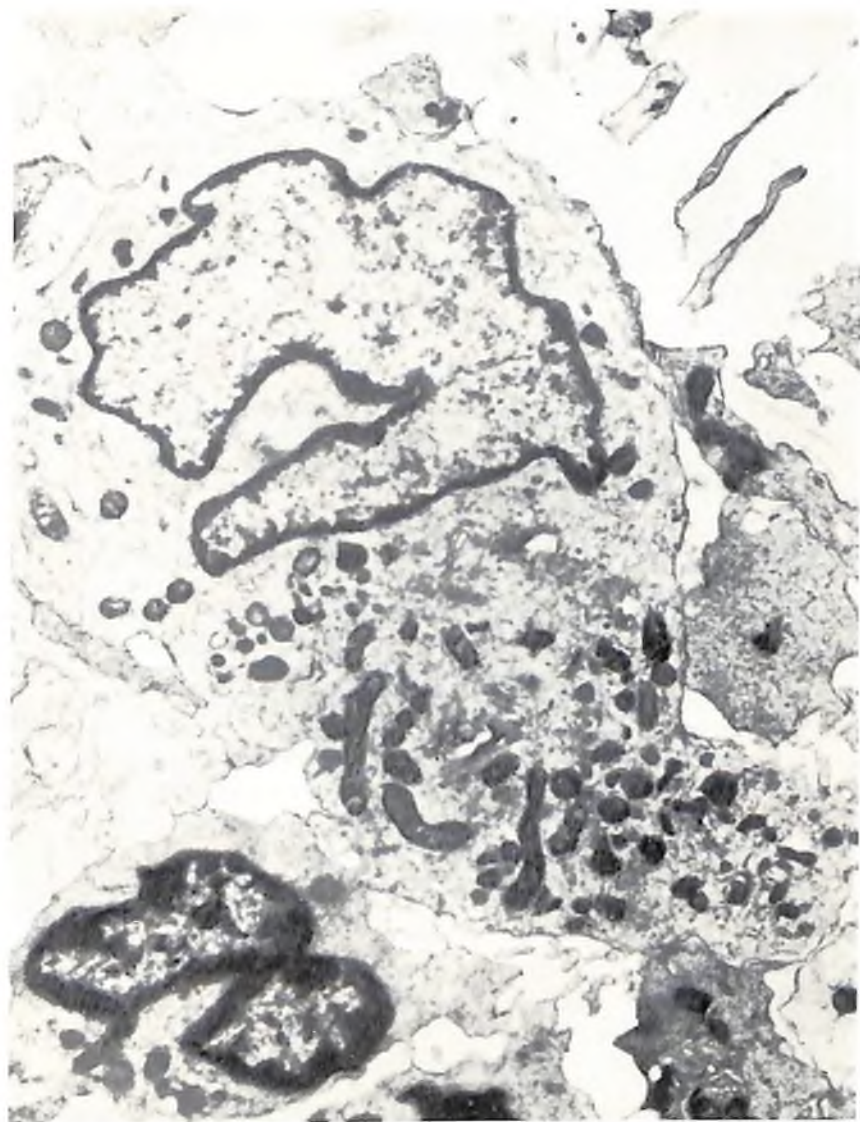


Рис. 12. Гистицит из подкожной соединительной ткани человека, расположенный по соседству с опухолевыми клетками. Цитоплазма содержит довольно скудные мембранные компоненты и небольшое число мелких лизосом. $\times 11\,000$.

Подобные описания макрофагов были сделаны рядом авторов в lamina propria слизистой оболочки кишки (Deane, 1964) и в пульпе зуба (Nap, Avery, 1965). Сходные данные о гистицитах в реакции гиперчувствительности замедленного типа

были представлены Goldberg с сопр. (1962). Другие авторы (Wiener et al., 1965), описывая гистиоциты, отмечали, что они имели отчетливо изрезанные края и, по сравнению с другими клетками в зоне воспаления, хорошо развитые цитоплазматические мембранные системы.

Совершенно иное мнение было высказано Gieseck (1963), который показал, что гистиоциты могут отличаться от фибробластов небольшим объемом цитоплазматической сети, и предположил, что содержащиеся в них гранулы были только фагоцитированными включениями. Позже обзор литературы по гистиоцитарным включениям был сделан также Deane (1964), Han и Avery (1965). В этой связи следует подчеркнуть, что хотя большинство макрофагических включений и представляет собой фагоцитированный материал, тем не менее некоторые мелкие плотные тельца их сходны с азурофильными гранулами миелоцитов, что является достоверным признаком их секреторной природы.

Легочные альвеолярные макрофаги

В ткани легкого клетки, напоминающие макрофаги из других органов, можно обнаружить: 1) в интерстициальной соединительной ткани альвеолярной стенки; 2) среди эпителиальных клеток, выстилающих альвеолы, — это так называемые большие альвеолярные клетки Сорокина (1966); встречаются также свободные клетки в просвете альвеол, одни из которых являются истинными макрофагами, а другие — большими свободными альвеолярными клетками.

Представление о легочных макрофагах связано с определенными данными о структуре альвеолярной стенки. Этому вопросу был посвящен подробный обзор Bertalanffy (1964a, b), в котором были приведены ссылки и на более раннюю литературу. Стенка альвеолы выстлана тонкими эпителиальными клетками, помимо них, здесь можно видеть многочисленные кубические клетки, часто вклинивающиеся в углы альвеол. Эти клетки могут иметь диаметр 20 мкм и более; некоторые из них содержат вакуоли, суданофильные липиды и холестерин и по происхождению являются эпителиальными — это большие эпителиальные клетки. Другие клетки, менее вакуолизированные и содержащие меньше липидов, являются истинными макрофагами и обладают более выраженной фагоцитарной активностью, чем большие альвеолярные клетки. Свободные клетки, обнаруживаемые в просвете альвеол, являются в основном истинными макрофагами. Некоторые такие клетки из альвеолярного пространства реабсорбируются в лимфатические пути, по большинство из них активно мигрирует в бронхиолы, передвигаясь по поверхности слизистой оболочки за счет мерцания

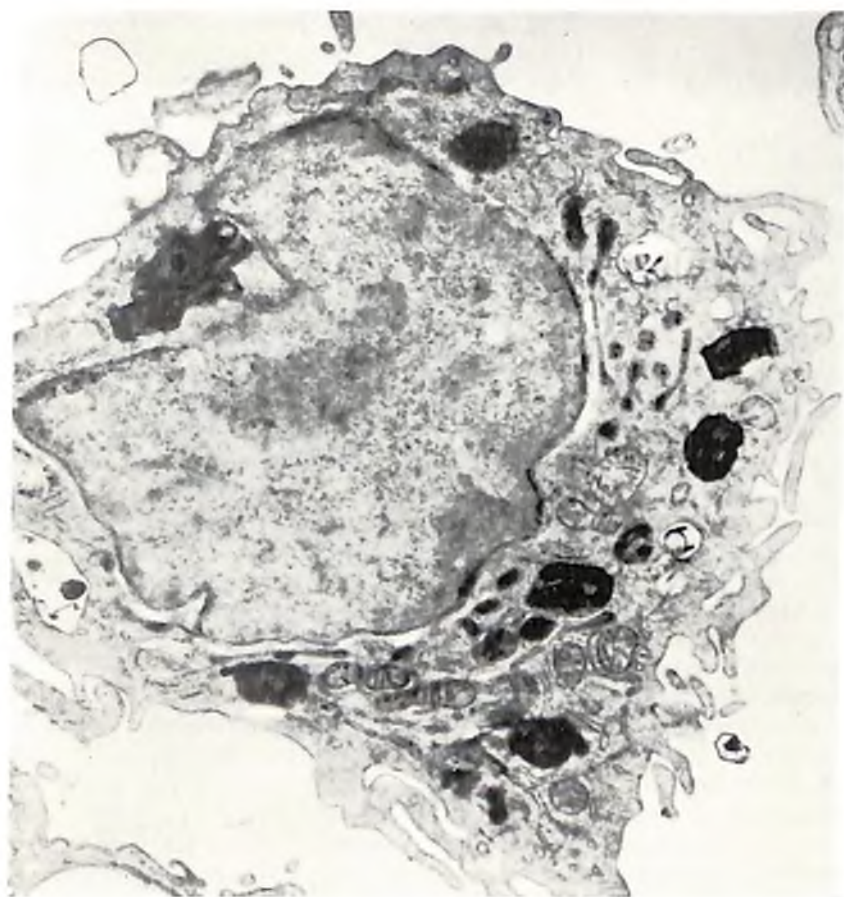


Рис. 13. Альвеолярный макрофаг (мышь). В цитоплазме видны многочисленные неправильной формы лизосомы, часть которых содержит атмосферный углерод. $\times 14\ 000$.

ресничек. Альвеолярные фагоциты могут содержать пигмент гемосидерин (при сердечной недостаточности) или угольную пыль, поэтому их называют «клетками сердечной недостаточности» и «пылевыми клетками» (рис. 13).

Вопрос о происхождении свободных альвеолярных фагоцитов долгое время был предметом дискуссий. Эта проблема рассматривается в 5-й главе книги; несомненно, что многие альвеолярные макрофаги имеют костномозговое происхождение, а некоторые из них развиваются из мезенхимных клеток альвеолярной перегородки.

Некоторые клетки могут возникать из больших альвеолярных эпителиальных клеток, структура которых рассматривается в следующей главе.

Тонкая структура свободных альвеолярных макрофагов была описана Low (1952), Schulz (1959), Karger (1958, 1960). Эти клетки содержат умеренное количество гладкой или относительно мало шероховатой цитоплазматической сети. На своей поверхности они имеют многочисленные отростки и нивагинации. В этих клетках нередко встречается много телец, содержащих включения (лизосомы), в которых часто обнаруживаются миелиновые фигуры или ферритин. Иногда эти структуры являются паракристаллическими. У одних и тех же видов животных альвеолярные макрофаги больше по размеру, чем перитонеальные, но в них менее развиты цитоплазматическая сеть и компоненты комплекса Гольджи и больше лизосом. Митохондрии альвеолярных макрофагов более округлые, небольшие по размеру, но, вероятно, более многочисленные, чем в перитонеальных макрофагах (Leake, Heise, 1967).

Внутривещное введение БЦЖ вызывает заметное накопление и дифференцировку легочных альвеолярных макрофагов. При этом в них происходит прогрессивное увеличение цитоплазматической сети и плотных телец, сопровождающееся соответствующим увеличением содержания лизоцима в сыворотке крови животных и увеличением числа свободных клеток в экстрактах. Те клетки, которые содержат больше цитоплазматической сети и большее число гранул, имеют и больше псевдоподий (Leake, Murgvik, 1968).

Некоторые сведения о происхождении альвеолярных макрофагов были получены с помощью электронного микроскопа. Макрофаги и мезенхимные клетки, содержащие липиды, обнаруживаются в соединительной ткани альвеолярной перегородки. Более того, при внутривещном введении адьюванта Фрейнда наблюдался митоз в моноцитах капилляров легких (Galindo, Imaeda, 1966). Policard с сотр. (1963) в популяции клеток, вымытых из альвеол, проследили последовательность между мелкими моноцитондными клетками и макрофагами. Эти данные подтверждают мнение о том, что альвеолярные макрофаги в основном происходят из мезенхимы и в конечном счете из костного мозга. Присутствие небольшого количества осмифильных масс в свободных альвеолярных клетках, которые в ином случае выглядят как типичные макрофаги, можно было бы интерпретировать как вторичное поглощение сурфактантов, происходящих из больших альвеолярных клеток, но более вероятно, что некоторые свободные альвеолярные макрофаги образуются из больших альвеолярных эпителиальных клеток.

Независимо от точного места происхождения интересную популяцию клеток можно получить путем нетравматического вымывания их из легких кролика (Murgvik et al., 1961a). Большинство полученных таким образом клеток обладали фагоцитарной активностью, но имели по внешним признакам больше

сходства с плазматическими клетками, чем с фагоцитами. Эти клетки были достаточно резистентны к осмотическому шоку; так, при действии 0,2% раствора NaCl в течение 15 мин при 25°C они не обнаруживали признаков размножения в культуре ткани. Эти клетки содержат намного больше лизоцима, чем перитонеальные макрофаги (Murgvik et al., 1961b). На 4-й день после однократного внутривенного введения БЦЖ увеличивается в два раза число клеток, отличающихся высоким содержанием лизоцима. Если внутривенное введение следовало за предварительной подкожной вакцинацией БЦЖ, то клеточная реакция была очень интенсивной и состав клеток был более гетерогенным, чем в норме. Однако такие клетки содержали меньше лизоцима, чем в норме, вероятно потому, что они только что поступили из костного мозга или другого экстрапульмонального источника (Murgvik et al., 1962).

Neise и Murgvik (1967) показали, что альвеолярные макрофаги кролика, культивируемые *in vitro*, секретируют в среду лизоцим и в меньшей степени кислую фосфатазу и катепсин, причем эта секреция угнетается ингибиторами белкового синтеза.

Cohn и Wiener (1963), изучая альвеолярные клетки мышей, показали, что они содержат больше β -глюкуронидазы, кислой фосфатазы, катепсина, кислой рибонуклеазы, лизоцима, эстеразы и липазы, чем перитонеальные клетки. При вакцинации БЦЖ в альвеолярных клетках происходит увеличение содержания кислой фосфатазы, лизоцима и липазы. Coggins с сопр. (1968) обнаружили в альвеолярных макрофагах кролика гиалуронидазу.

Следует отметить, что делать выводы при изучении альвеолярных макрофагов, вымытых из легких, надо довольно осторожно. Так, Moore с сопр. (1964a) показали, что после внутривенного введения адьюванта Фрейнда в альвеолах происходит значительное увеличение числа клеток. Такие клетки развиваются сначала из циркулирующих моноцитов, а затем путем пролиферации клеток мезенхимы в альвеолярной стенке. Позднее в этой реакции многочисленные эпителиальные клетки могут быть выявлены в альвеолах под электронным микроскопом, однако с помощью светового микроскопа эти клетки нельзя отличать от макрофагов. Поэтому альвеолярные макрофаги, полученные путем вымывания их из легких, могут быть просто нечеткими препаратами. Интересной особенностью этой реакции является то, что при введении животным адьюванта Фрейнда и дифтерийного токена во многих макрофагах появляются γ -глобулины, некоторые из которых были несомненно специфическими антителами.

Глава вторая

Фиксированные макрофаги

Эти макрофаги встречаются в печени, селезенке, костном мозге, лимфатических узлах, центральной нервной системе (микроглия) и плаценте.

Купферовские клетки

Впервые «звездчатые» клетки в печени были описаны von Kupfer в 1876 г. при импрегнации хлоридом золота. Обзор ранних исследований по этому вопросу был опубликован Aterman (1963). Оригинальная иллюстрация звездчатой клетки с многочисленными тонкими цитоплазматическими отростками, представленная Купфером, сейчас считается артефактом, вызванным сокращением и искажением формы клетки под действием токсических растворов. Как было показано в ранних работах, а также в работе Aterman (1963), в препаратах печени, приготовленных путем высушивания замораживанием, отчетливо видны два типа клеток. Первые из них крупнее, больше выпячиваются в просвет капилляра, часто принимая треугольную или клинообразную форму; иногда они имеют отростки, выступающие в просвет капилляра. Это купферовские клетки¹, которые обладают большей фагоцитарной активностью, чем эндотелиальные клетки; в целом они более многочисленны на периферии печеночных долек (Lison, Smulders, 1948; Howard, 1959). Из обширных данных литературы о структуре купферовских клеток, полученных методом световой микроскопии, видно, что они в общем отличаются от эндотелиальных большим ядром, более заметными митохондриями и комплексом Гольджи (Aterman, 1963).

Цитохимия купферовских клеток описана в работе Wachstein (1963). Как правило, разрешающая способность светового микроскопа недостаточна для того, чтобы на основании цитохимических данных показать отчетливую разницу между эндотелиальными и купферовскими клетками. К настоящему времени установлено, что у большинства видов животных эти

¹ В соответствии с Ленинградской международной гистологической номенклатурой эти клетки называются «звездчатыми ретикулоэндотелиоцитами». (Прим. ред.).

различия небольшие и касаются количества гликопротеинов, окрашивающихся положительно шифф-йодной кислотой, и, возможно, содержания лизосом. Число этих клеток увеличивается при различного рода повреждениях печени и особенно при гемолитической анемии. Подобные клетки обнаруживаются в аралдитовых срезах, окрашенных толундиновым синим. У некоторых животных в купферовских клетках гистохимически выявляются липиды и РНК (Novikoff, Essner, 1960).

В нестимулированном состоянии в купферовских клетках могут выявляться кислая фосфатаза, неспецифические эстеразы, дезоксирибонуклеаза и глюкуронидаза (Gomori, 1941; Wachstein, 1963). Wachstein (1963) предположил, что «кислая фосфатаза и, в меньшей степени, эстеразы отражают функциональное состояние ретикулоэндотелиальных клеток печени».

После стимуляции различными способами в купферовских клетках происходят морфологические изменения. Существуют разнообразные стимуляторы, которые вызывают увеличение числа и размеров фагоцитарных клеток, варьирующих у разных видов животных. Такими раздражителями являются сплэнэктомия, инъекция солей различных металлов и даже декстроза. После действия раздражителей наблюдается увеличение ШИК-положительного гликопротеида (Wachstein, 1963) и кислой фосфатазы (Howard, 1959; Jenkin, Benacerraff, 1960; Thorbeske et al., 1963). После стимуляции глюканом наблюдалась интенсивная пролиферация фагоцитарных клеток в печеночных синусоидах (Riggi, Diluzio, 1961; Ashworth et al., 1963).

Интересное сравнение методов получения экспериментальной гиперплазии ретикулоэндотелиальных клеток было проведено Machado с сопр. (1968). Введение диметиламноазобензола крысам вызвало у них гемолитическую анемию, а избыток высвобождающихся продуктов эритроцитов вызвал гиперплазию (Lozzio, 1967) эндотелиальных клеток и макрофагов в печени и селезенке. В гиперпластических клетках наблюдалось увеличение кислой фосфатазы, неспецифической эстеразы, ШИК-положительного материала и запаса железа. Подобная пролиферация, наблюдавшаяся после инъекции зиндозана, приводила к образованию узелковых агрегатов, в то время как после инъекции метилцеллюлозы отмечалось интенсивное узелковое накопление макрофагов, содержащих чужеродный материал, что приводило к выраженному нарушению ретикулярного остова. Вполне возможно, что узелковая агрегация макрофагов является результатом накопления лишнего количества непереваренного материала.

Такая стимуляция купферовских клеток часто сопровождается возрастанием скорости, с которой коллоиды удаляются из кровяного русла. Это становится понятным, если учесть, что при стимуляции глюканом увеличивается число фагоцитарных клеток, а после стимуляции эмульсией триолеина (Stuart

et al., 1960) этого не наблюдается. Возможно, активность фагоцитов возрастает в связи с увеличением поверхности клеток за счет образования большего числа или более длинных отростков. Снижение функции купферовских клеток может быть при различных обстоятельствах, связанных с дегенеративными изменениями в клетках (Stuart, 1962) или блокадой фазы поверхностного прилипания фагоцитоза (Wiener et al., 1967). Методом световой микроскопии было установлено, что при повторной стимуляции большинство эндотелиальных клеток печени становится активно фагоцитирующими купферовскими клетками (Baillif, 1963).

Ультраструктура

Яркие фагоцитарные признаки клеток, выстилающих печеночные синусоиды, давно привлекали внимание исследователей, работающих с электронным микроскопом (Parks, Chiquoine, 1957; Hampton, 1958).

Тонкая структура купферовской клетки печеночного синуса была подробно изложена в обзорах Rouiller и Jezequel (1963) и Atermann (1963). Как указывали Kuhn и Oliver (1965), структура печеночных синусов варьирует в зависимости от функционального и трофического состояния, от вида животного (Wood, 1963), а также от того, какая это часть дольки (Bugkel, Low, 1965). Структура синуса печени крысы хорошо описана Bugkel, Low (1965). Периферическая часть синусов представлена непрерывной эндотелиальной выстилкой с подлежащей базальной мембраной. В промежуточной части (90% длины всего синуса) между соседними эндотелиальными клетками имеются просветы. Величина таких просветов может быть неодинаковой, что обусловлено сокращением соседних клеток. Центральная короткая часть напоминает периферическую зону. Довольно схожие картины наблюдаются и у других видов животных (Hampton, 1964). Соседние эндотелиальные клетки могут соединяться друг с другом с помощью десмосом, в то время как купферовские клетки не соединяются десмосомами; более того, базальная мембрана, подстилающая эндотелиальные клетки, часто не выявляется под купферовскими клетками. Эндотелиальная выстилка печеночных синусов у одних видов животных прерывается, а у других нет (Carstein, 1961; Karrer, 1961; Casey-Smith, Reade, 1965).

Данные о составе клеток, образующих стенку синуса, разноречивы. Большинство авторов описывают существование двух типов клеток — эндотелиальные и купферовские, хотя они и расходятся во мнении, можно ли считать их совершенно различными типами. Другие авторы (Yamagishi, 1959; Carstein, 1961) высказали предположение о том, что эти клетки пред-

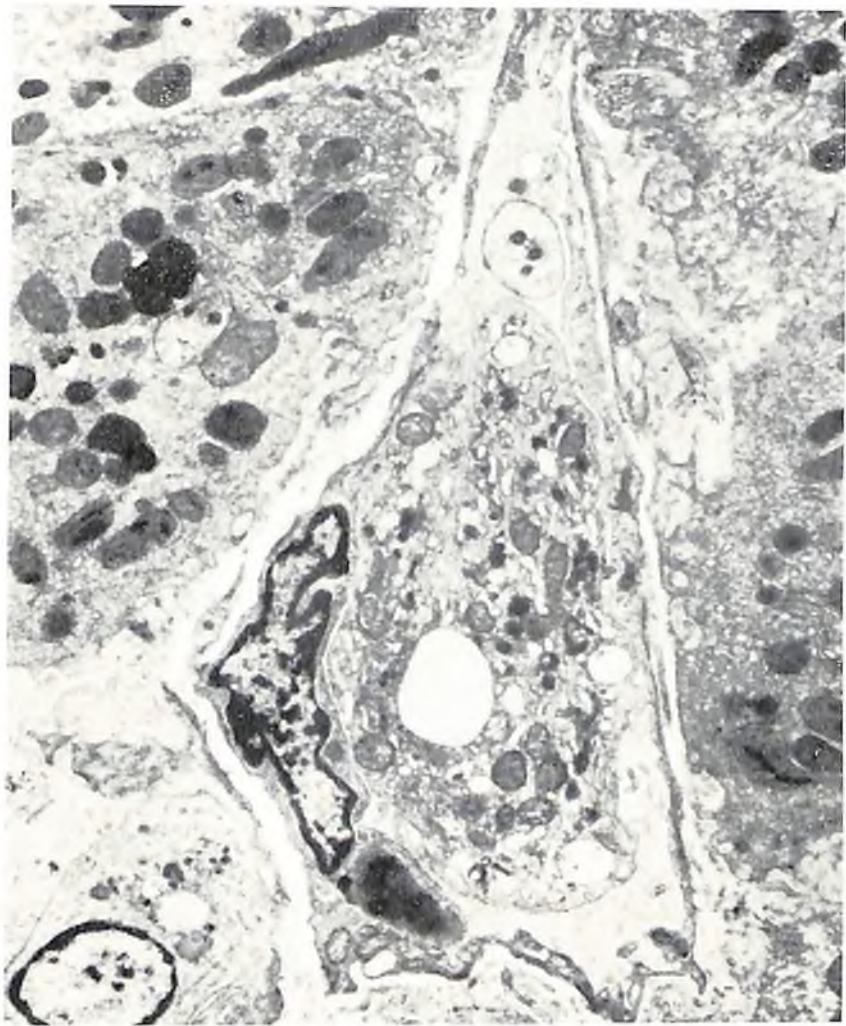


Рис. 14. Печень человека — купферовская клетка. Клетка свободно располагается в просвете синусоида. Она содержит несколько крупных вакуолей и многочисленные мелкие лизосомы. Стенка сосуда представлена в этой зоне очень тонким эндотелием. Кнаружи от сосуда располагаются гепатоциты и периваскулярный макрофаг. $\times 8\ 000$.

ставляют собой совершенно разные типы клеток; эта точка зрения была недавно подтверждена работами Wisse (1970, 1972).

Купферовские клетки (рис. 14) — это крупные клетки, которые часто образуют выросты в просвете синусов (Yamagishi, 1959; Schmidt, 1960; Burkel, Low, 1965; Wisse, Daems, 1970). Ядерно-цитоплазматическое отношение в них сравнительно низкое; поверхность их высокодифференцирована, имеет мно-

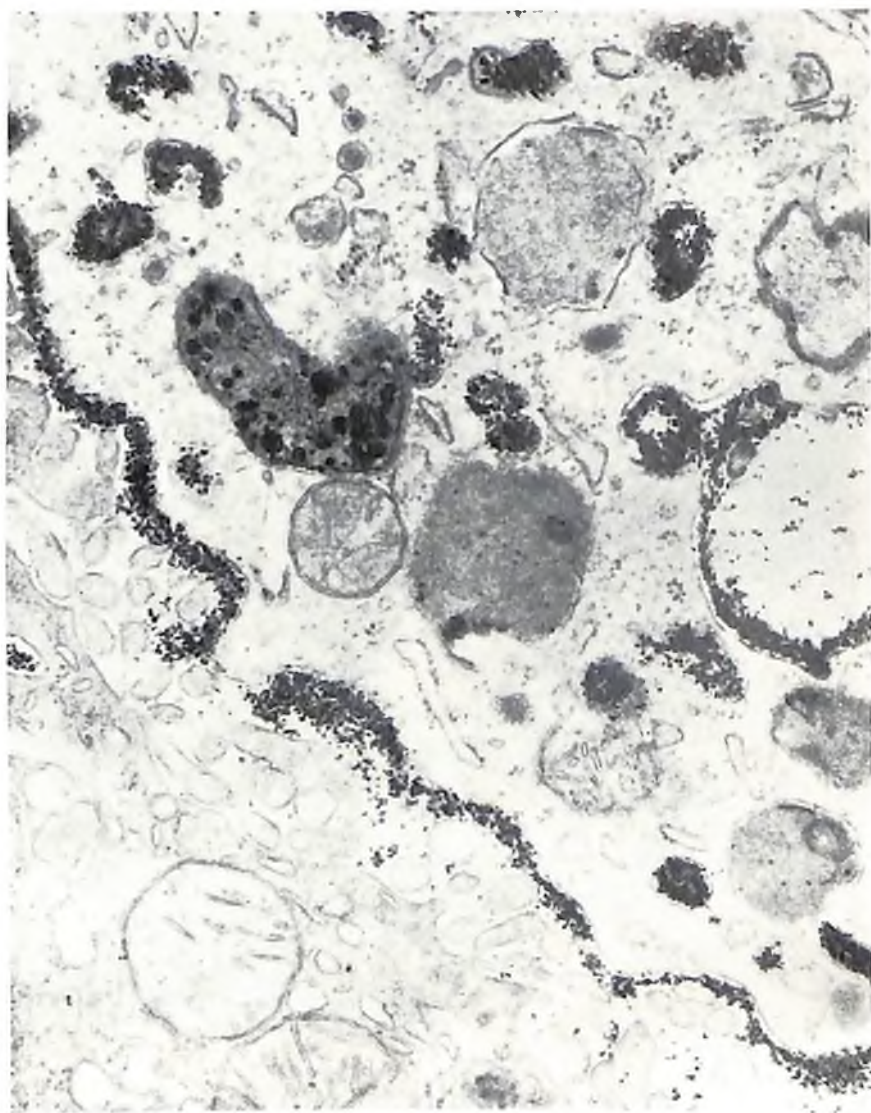


Рис. 15. Цитоплазма купферовской клетки (мышь). Этому животному за 1 ч до забоя внутривенно введен торотраст. Торотраст располагается рядом с купферовской клеткой, но не с гепатоцитом; торотраст обнаруживается также в вакуолях и пузырьках купферовской клетки. В цитоплазме отчетливо видны вторичные лизосомы с гетерогенным содержанием. $\times 33\,000$.

го численные пальцевиidные и клапанообразные псевдоподии, причем последние обычно сравнительно короткие у нестимулированных животных. Такие выросты становятся более заметными и длинными в процессе фагоцитоза или после стимуля-

ции, например липидной эмульсией. При внутривенном введении коллоида хорошо выделяется клеточная кайма клетки (Carr, 1968b) (рис. 15), подразделенная на внутренний гликопротеидный слой толщиной 0,01—0,015 мкм и наружный слой толщиной 0,05—0,06 мкм неясного состава (Eneis, Wisse, 1971). На поверхности многих купферовских клеток наблюдаются глубокие тубулярные инвагинации (Togo et al., 1962; Ogei et al., 1967; Mafter et al., 1968). Это приводит к образованию разветвленной системы тубулярных полостей, сообщающихся с просветом синусов и окруженных окаймленными пузырьками (рис. 16). Этот «червеобразный микропиноцитоз», очевидно, представляет интенсивную форму пиноцитоза и связан с захватом мелких частиц. В купферовских клетках встречаются плотные тельца, или лизосомы, дающие положительную реакцию на кислую фосфатазу; подобные тельца могут быть мелкими, однородными и являются, по-видимому, первичными лизосомами, а могут быть и крупными гетерогенными — это вторичные лизосомы, которые нередко содержат ферритин. В таких клетках хорошо видна гранулярная цитоплазматическая сеть и можно наблюдать центриоли и комплексе Гольджи. Микротрубочки не всегда заметны, но на многих срезах обнаруживаются группы микрофибрилл. В купферовских клетках встречаются крупные вакуоли диаметром 0,5 мкм и более и микропиноцитозные пузырьки, причем последних намного меньше, чем в эндотелиальных клетках. В пузырьках и мешочках Гольджи, цитоплазматической сети, включая перинуклеарное пространство, и в плотных тельцах, окруженных мембраной, была обнаружена пероксидаза (Fahimi, 1970).

Эндотелиальные клетки, наоборот, имеют высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, в них меньше лизосом, отсутствует поверхностная специализация, микрофибрилл немного. В эндотелии у крыс обнаружено умеренное число макропиноцитозных диаметром 0,7 мкм и окаймленных диаметром 180 000 мкм пузырьков. Однако одним из наиболее характерных признаков эндотелиальных клеток является наличие ферстрированных краев цитоплазмы, которые образуют часть стенки синуса. Эти «решетчатые пластинки», перфорированные многочисленными открытыми fenestрами диаметром около 0,1 мкм, видны только в перфузионно фиксированном материале (Wisse, 1970, 1972).

Вопрос о том, принимают ли купферовские клетки участие в формировании стенки синусов, еще не ясен. Wisse и Daems (1970) в своем лучшем исследовании категорично утверждали, что купферовские клетки не связаны с эндотелиальной выстилкой, но они имеют отношение к эндотелиальным клеткам — лежат на выпячиваниях эндотелиальных клеток в просвет синуса; они разрывают эндотелии или даже отслаивают его. Однако большинство авторов (например, Burkel, Low, 1965)

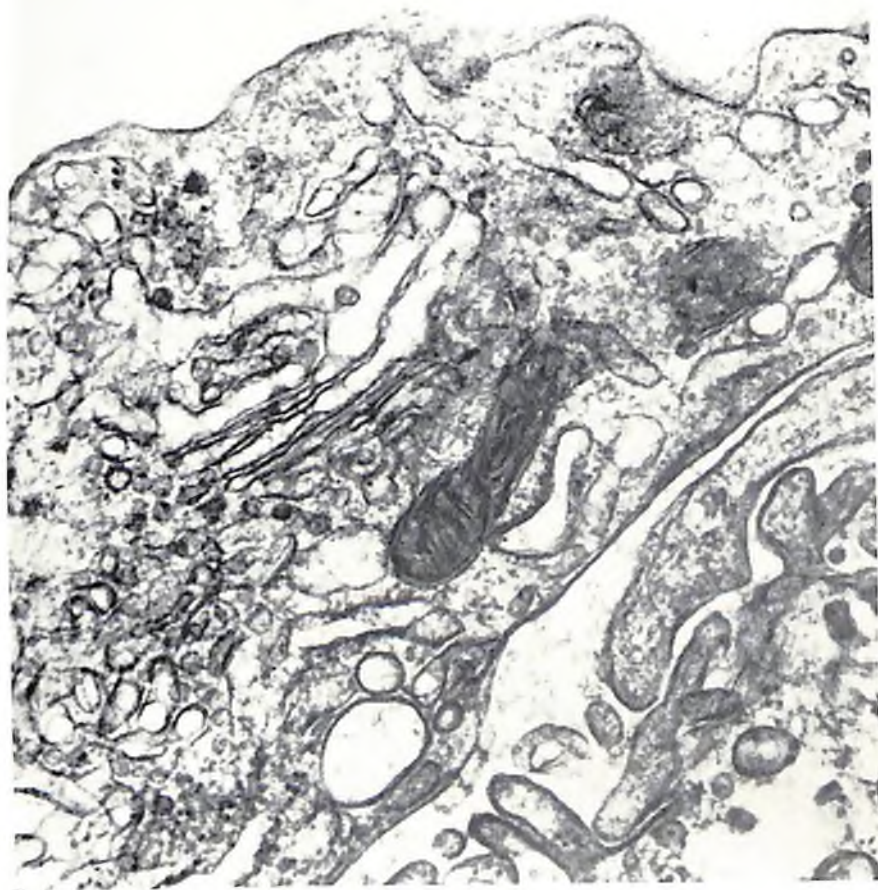


Рис. 16. Купферовская клетка (мышь). Видны внутрицитоплазматические тубулярные каналы, характерные для этих клеток. Прерывистая «пушистая оболочка» лежит на люминальной поверхности клеточной оболочки. $\times 49\ 000$.

полагают, что купферовские клетки принимают участие в образовании выстилки синуса.

Некоторые авторы, например Steiner (1961), Rouiller и Jezequel (1963), Prose с сотр. (1965), не считали купферовские и эндотелиальные клетки самостоятельными клеточными единицами, а описывали купферовскую клетку как морфологически неспециализированную клетку со слабо развитыми мембранами.

ми системами. Novikoff, Essner (1960) считали купферовские клетки «пластической частью», а Casley-Smith и Reade (1965) дали им функциональную интерпретацию: они считали купферовскими те клетки, которые имеют много отростков и захватывают много частиц.

Некоторые авторы (например, Schmidt, 1960; Wood, 1963; Burkel и Low, 1965), упоминали перициты.

Перициты не всегда могут быть фагоцитами, хотя иногда они имеют характерную для макрофагов тонкую структуру (Carr, 1968b). Yamagishi (1959) описал группу клеток, лежащих вне эндотелия, которые запасали жиры, и назвал их «жирозапасающими клетками».

После действия различных стимуляторов в купферовских клетках был описан ряд изменений. Ashworth с сопр. (1963) показали набухание купферовских клеток после применения специальной стимуляции глюкозамом (производное дрожжевых капсул). Kirkpatrick и Sorensen (1965) обнаружили, что многократное внутривенное введение коллоидного золота вызывает увеличение размеров купферовских клеток, числа рибосом и мембранных структур в их цитоплазме; в то же время Nicolescu и Rouiller (1967) после применения зимозана (менее очищенный продукт, подобный глюкозаму) обнаружили, что эндотелиальные клетки печеночных синусов гипертрофируются, размножаются, приобретая фагоцитарные свойства и морфологию купферовских клеток. С другой стороны, после раздражения такими факторами, как частичная гепатэктомия, спленэктомия и введение дрожжевого деривата зимозана, никаких признаков перехода между эндотелиальными и купферовскими клетками не наблюдалось (Wisse, 1972).

Paradimitriou и Walters (1968) использовали пероксидазу хрена как маркер тока жидкости в печеночных синусах. Материал проникал быстро между соседними клетками синусов и заполнял околосинусидальное пространство Дессе, этот материал был также захвачен и шипоцитозными пузырьками, и вакуолями синусидальных клеток. Десмосомы в стенках большинства, но не всех желчных капилляров задерживали проход маркера в желчный проток.

Mills и Zucker-Franklin (1969) получили сравнительно интактные купферовские клетки путем дезагрегации проназой и дифференциального центрифугирования клеток печени крысы. По ультраструктурным признакам они напоминали перитонепальные макрофаги.

Метаболизм изолированных купферовских клеток был изучен Pisano и Diluzio (1970). Купферовские клетки были получены из печени крыс путем ферментативного переваривания, и они активно фагоцитировали. Их фагоцитарные свойства менялись в зависимости от величины изменения pH, инкубационного периода и нарушений соотношения частица/клетка.

Клетки окисляли как глюкозу, так и ацетат и использовали гексозомонофосфатный шунт, но в процессе фагоцитоза большинство из этих параметров не изменялись. В процессе фагоцитоза наблюдалось уменьшение окисления экзогенного ацетата. Метаболические ингибиторы не угнетали захват коллоидного золота; это заставляет усомниться в том, что предметом изучения явился истинный фагоцитоз.

Купферовские клетки могут участвовать в развитии анафилактического шока; если комплекс антиген — антитело введен животному внутривенно, купферовские клетки захватывают этот комплекс, что вызывает разрушение лизосом (Treadwell, Santos-Buch, 1968; Santos-Buch, Treadwell, 1968).

Существует несколько критических работ, посвященных изучению влияния возраста на лимфоретикулярную систему. Patek с сотр. (1967) изучали купферовские клетки молодых и старых крыс методом световой микроскопии. При этом было установлено, что основным структурным отличием купферовских клеток у старых крыс было их набухание и накопление ими гликопротеидных веществ; кроме того, при введении старым крысам угля наблюдалась тенденция агрегации его в купферовских клетках в более крупные частицы.

Макрофаги селезенки

Уже давно известно, что в селезенке находится большая часть всех макрофагов организма (см. Klempner, 1938; Lewis, 1961; они дают обзор более ранней литературы). Много противоположных толкований природы кровообращения в селезенке было предложено сторонниками «закрытого» и «открытого» типов, изучению структуры фагоцитарных клеток селезенки было посвящено значительно меньше работ. Klempner описал макрофаги селезенки, различные по размеру и форме, с нейтральной или слегка базофильной цитоплазмой, нередко содержащей фагоцитируемый материал и округлые, часто с впячиваниями ядра. В препаратах, окрашенных по Романовскому, выявлялись как эритроциты, так и окрашенные в голубой цвет массы — так называемые окрашивающиеся тельца. Несмотря на то что автор выделил в селезенке клетки, выстилающие синусоиды, и паренхиматозные макрофаги, тем не менее к фагоцитам он отнес только первые из них. Макрофаги селезенки располагались вокруг некоторых артериальных капилляров, как лепестки цветка, формируя так называемые эллипсоиды (Solnitzky, 1937).

Различия между синусоцидальными клетками и истинными паренхиматозными макрофагами были получены методом световой микроскопии при гистохимическом изучении и применении техники импрегнации серебром. Dorfman (1961) показал,

что интерстициальные макрофаги дают выраженную реакцию на кислотную фосфатазу и неспецифическую эстеразу, в то время как синусоидальные клетки такой реакции не дают. Это отличие было подтверждено McFadden (1968). В более полном исследовании Ballantyne (1968) было показано, что синусоидальные клетки содержат β -эстеразу, легко ингибируемую E-600 и минафоксом; макрофаги тяжелой и фолликулов содержат С-эстеразу, которая этими воздействиями не так сильно ингибируется; эндотелий фолликулярных капилляров содержит ацетилхолинэстеразу, которая обнаруживается также и в вытянутых отростках отдельных клеток фолликула, в то время как нервные волокна содержат бутирилхолинэстеразу. По мнению автора, β -эстераза может иметь отношение к детоксикации бактериальных токсинов и эндогенных эфиров, в то время как С-эстераза может быть вовлечена в начальную обработку антигенных молекул.

Используя импрегнацию серебром, Marshall (1956) показал, что клетки, выстилающие синусы селезенки, были «синцитиального» металлофильного типа в противоположность солитарным металлофильным клеткам вне синуса. Сейчас теория о синцитиальной природе клеток, выстилающих синусы, не принята; однако при импрегнации серебром эти два типа клеток ясно различаются между собой.

Marshall и White (1950) изучили реакцию ретикулярной ткани селезенки на антигены. При импрегнации карбонатом серебра было установлено, что металлофильные клетки подразделяются на: 1) веретеновидные клетки, выстилающие синусы; 2) сферондные макрофаги внутри синусов селезенки; 3) грубо разветвленные клетки в красной пульпе; 4) тонко ветвящиеся клетки на периферии мальпигиевых телец. Сама белая пульпа содержит мало металлофильных клеток. После внутривенной инъекции различных типов антигенов было обнаружено, что в синусах встречается меньше тонко ветвящихся металлофильных клеток и больше грубо разветвленных и свободных округлых «амебондных» металлофильных клеток. Это изменение напоминало превращение микроглии в «сложные гранулярные частицы» в центральной нервной системе. Marshall и White идентифицировали примитивные ретикулярные клетки как очень слабо металлофильные клетки.

Основная ультраструктура селезенки будет описана здесь лишь постольку, поскольку это необходимо для понимания макрофагов селезенки; ультраструктуре селезенки посвящены многочисленные работы, особенно Weiss (1957, 1959, 1962, 1963a, 1964, 1966a, b); этот вопрос хорошо осветил также Carr (1970). Четкое систематическое изложение материала было представлено Moore с сотр. (1964). «Все части сосудистой системы белой пульпы и интерсинусоидальной ткани находятся в прямой взаимосвязи; это лабиринт с одним входом и одним

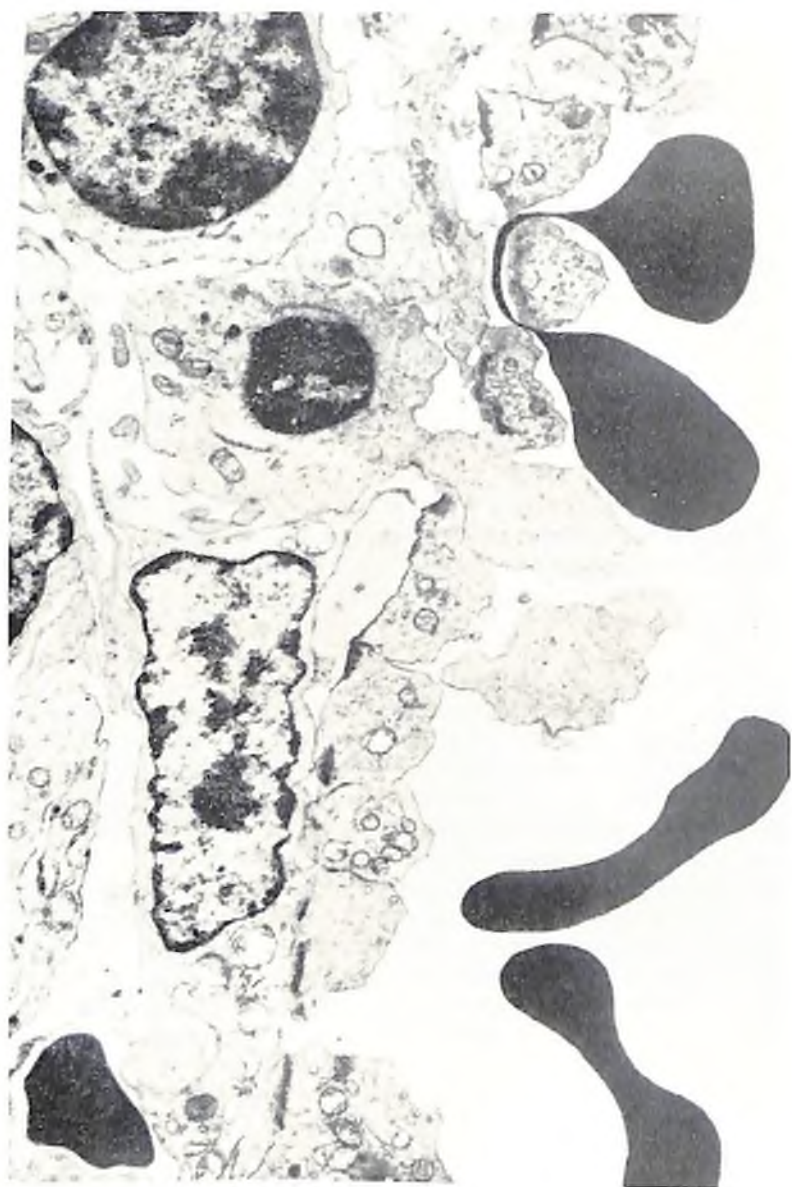


Рис. 17. Синусоид селезенки человека. Эритроцит и лимфоцит проходят через стенку синусоида в различных местах. В цитоплазме эндотелиальных клеток синусов видны многочисленные плотные зоны. Базальная мембрана различной толщины глубоко погружена в эндотелий. $\times 10\,000$.

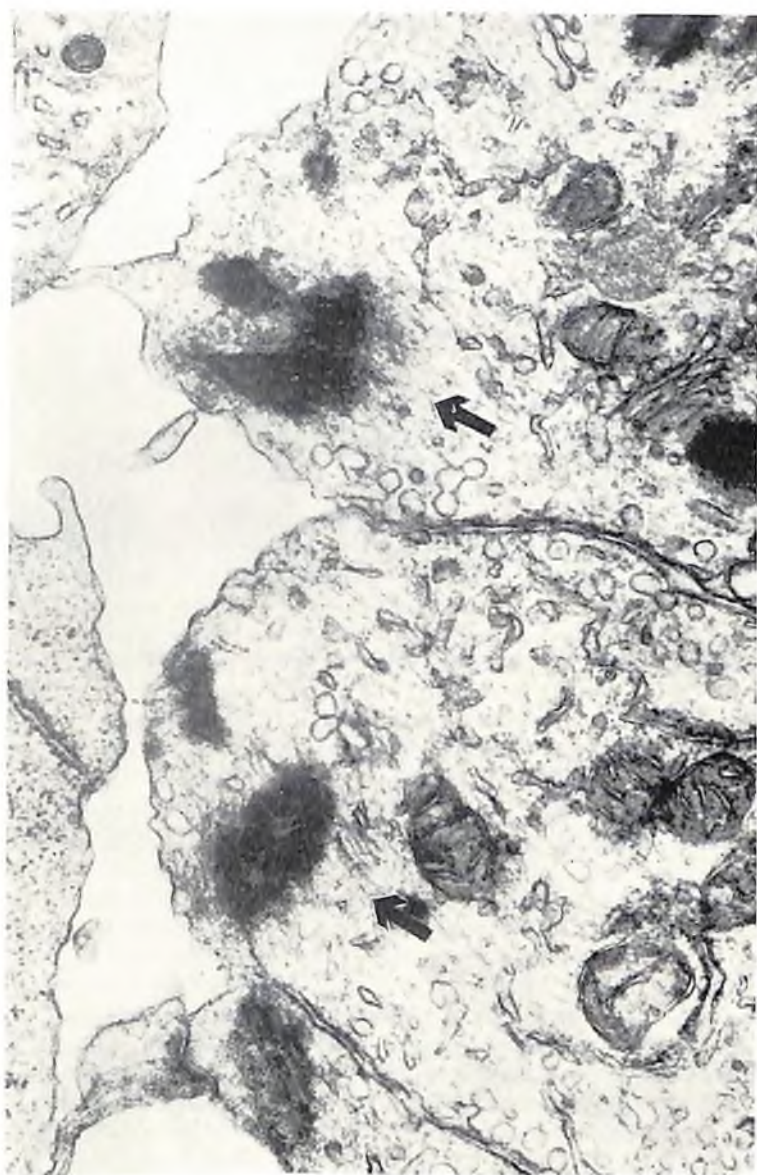


Рис. 18. Синусоид селезенки человека. При большем увеличении видно, что плотные зоны образованы агрегацией тонких микрофибрилл, образующих войлокоподобную сеть. Эти микрофибриллы, по-видимому, ветвятся (стрелки). $\times 66\ 000$.

выходом». Авторы отметили, что синусоиды выстланы ретикулоэндотелиальными клетками, причем эти клетки обладают несколько большей фагоцитарной активностью, чем обычные эндотелиальные клетки, но не такой, как макрофаги.

Эти эндотелиальные клетки содержат выраженные агрегаты микрофибрилл и мелкие гранулы, возможно, рибонуклеопротеидные гранулы. Агрегаты микрофибрилл выглядят электронно-плотными при окрашивании уранилацетатом (Weiss, 1957). Эти микрофибриллы могут иметь отношение к сокращению эндотелиальных клеток синусов селезенки. Эндотелиальные клетки тесно прилегают друг другу, но отделяются, когда клетки крови проходят через стенку синусов (рис. 17 и 18). Под эндотелиальными клетками располагается прерывистая базальная мембрана; у некоторых видов животных за базальной мембраной можно видеть ряд фибробластов. В межсинусоидальной ткани обнаруживаются лимфоциты, макрофаги, эритроциты и лейкоциты, причем артериолы, лежащие в межсинусоидальной ткани, по-видимому, непосредственно с синусоидами не соединяются. Хотя в межсинусоидальной ткани красной пульпы иногда встречаются спавшиеся синусы, но в целом межсинусоидальная ткань спавшихся синусов не содержит (Moore et al., 1964; Simon, Pictet, 1964).

Белая пульпа селезенки образована только лимфоидной тканью, в состав которой входят множество лимфоцитов, немного фибробластов и макрофагов и скудная коллагеновая сеть. Тонкая структура макрофагов селезенки изучена Weiss (1957), Moore (1964), Galindo и Imaeda (1964), Daems и Persijn (1964), Roberts и Latta (1964), Thomas (1967), недавно она детально изложена в работах Burke и Simon (1970a, b).

Simon и Burke (1970), которые описали «клетки ретикулула» как клетки, большие по размеру, чем лимфоциты, с большой цитоплазмой и органеллами, обладающие небольшим количеством гранулярной цитоплазматической сети и свободными рибосомами. Некоторые из них были звездчатыми с длинными цитоплазматическими выростами; те клетки, которые содержали отчетливо различимые фагоцитарные обломки, были названы макрофагами. Хотя большинство макрофагов располагается в красной пульпе, некоторая их часть встречается и в белой. Все они имеют одинаковое строение (Galindo, Imaeda, 1962; Weiss, 1964; Sakuma, 1966) и здесь будут рассмотрены вместе. У некоторых видов животных, например у собак, многие терминальные артериальные капилляры одеты «оболочкой» из макрофагов, причем их строение такое же, как и у всех макрофагов селезенки (Weiss, 1962; Zwillenberg, Zwillenberg, 1962).

У макрофагов селезенки, как правило, наблюдается больше отростков, чем у макрофагов других тканей, причем те клетки, которые обладают наибольшей фагоцитарной активностью.

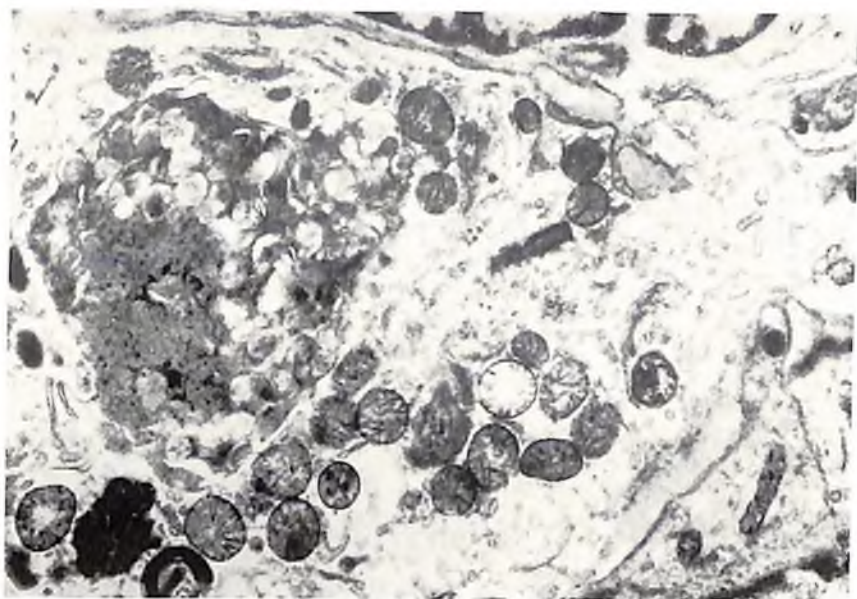


Рис. 19. Макрофаг селезенки человека. Цитоплазма макрофага содержит большое включение, напоминающее по составу переваренную клетку. $\times 11\,000$.

имеют и больше отростков. Они часто интердигитируют (Pictet et al., 1969a). Как правило, у макрофагов достаточно развита гранулярная цитоплазматическая сеть, часто образующая U-образные разветвления (Galindo, Imaeda, 1962), в их цитоплазме видны пузырьки и мембранные каналы различных размеров и нередко отчетливо определяются комплексы Гольджи, а также микрофибриллы и микротрубочки, причем первые располагаются мелкими пучками. Отличительным признаком макрофагов селезенки является наличие в них многочисленных лизосом. Некоторые из них мелкие и однородные и, вероятно, являются первичными лизосомами; но большинство крупные, иногда 2—3 мкм в диаметре, гетерогенной структуры, содержащие фрагменты эритроцитов на разных стадиях разрушения, ферритин и миелиновые фигуры. Возможно, что макрофагами захватываются старые и более хрупкие эритроциты, механически поврежденные при проникновении между эндотелиальными клетками синусов. У многих видов животных, особенно у мышей, макрофаги могут содержать захваченные лимфоциты на различных стадиях дезинтеграции — это так называемые окрашивающиеся тельца (Swartzendruber, Congdon, 1963) (рис. 19). В селезенке крысы обнаруживаются макрофаги, окруженные группой клеток, вероятно, старых эритроцитов, подвергающихся фагоцитозу; в то время как другие мак-

рофаги окружены эритробластами либо содержат их. Pictet и сотр. (1968b) предположил, что макрофаги могут выступать в роли питающих клеток для эритробластов, каким-то образом способствующих их созреванию.

Макрофаги селезенки фагоцитируют внутривенно введенный уголь очень быстро (в течение 30 с после инъекции) путем проникновения псевдоподий между эндотелиальными клетками в просвет синусов. Возможно, важную роль в захватывании частиц для передачи их макрофагам играют тромбоциты (Burke, Simon, 1970b). Edwards и Simon (1970), изучая разрушение эритроцитов в селезенке крыс, показали, что в красной пульпе и в соседних частях белой пульпы эритроциты захватываются макрофагами, а не эндотелиальными клетками. Захваченные макрофагами эритроциты теряют свою однородную структуру, становятся гетерогенными и гранулярными. Мембрана фагосомы сложным путем встраивается в эритроцит, и дегенерирующие остатки эритроцитов обнаруживаются в сложной путанице ходов («туннелизации»). Частицы ферритина собираются вдоль краев этого включения, чуть ниже мембраны, и затем, вероятно, проникают через мембрану в цитоплазму. Хотя термин «ретикулярная клетка» иногда применяется для обозначения фагоцитарной клетки, лежащей под ретикулярными волокнами, однако нет убедительных доказательств того, что один и тот же тип клетки может отвечать как за фагоцитоз, так и за производство ретикулина или коллагена (Moore et al., 1964; Pictet et al., 1969a).

Макрофаги костного мозга

Уже давно известно, что некоторые клетки красного костного мозга могут поглощать чужеродный материал из кровяного русла (см. Hudson, Yoffey, 1963; авторы приводят полный библиографический список ранее вышедшей литературы). Вполне очевидно, что эндотелиальные клетки и паренхиматозные макрофаги костного мозга активно фагоцитируют, но в разной степени, которая также определяется видом животного. Однако недостатком многих ранних работ являлось то, что инъецированные частицы оказывались токсичными и вызывали увеличение проницаемости сосудов.

Hudson и Yoffey (1963) изучали этот вопрос в опытах на морских свинках, используя не содержащие шеллак и нетоксичные угольные суспензии. Было обнаружено, что уголь сначала виден в эндотелиальных клетках, а спустя 1 ч — в паренхиматозных макрофагах; в паренхиматозных клетках можно было наблюдать большое количество частиц, а в эндотелиальных клетках частицы иногда можно было встретить даже спустя месяц после инъекции. Довольно сходная картина была

описана Hashimoto (1966). В то время как эндотелий содержал эстеразу и кислую фосфатазу, в паренхиматозных макрофагах эстераза цитохимически не выявлялась, но кислая фосфатаза обнаруживалась в значительных количествах.

Ультраструктура красного костного мозга была исследована Pease (1956), Zamboni и Pease (1961), Weiss (1961, 1962, 1965), Huhn (1966). Синусы красного костного мозга выстланы плоскими эндотелиальными клетками, бедными цитоплазматическими органеллами, соединенными десмосомами. У некоторых видов животных между эндотелиальными клетками наблюдаются щели (Lindblad, Bjorkman, 1964). Снаружи от эндотелиальных клеток располагаются прерывистая базальная мембрана и адвентициальные клетки, среди которых есть и макрофаги; другие макрофаги могут располагаться между синусами. При внутривенном введении коллоида экспериментальным животным было обнаружено, что его частицы иногда захватываются эндотелиальными клетками, а иногда проходят между ними и фагоцитируются интерстициальными макрофагами. Но какой путь будет избран, возможно, будет зависеть от степени увеличения проницаемости сосудов, вызванной коллоидом, т. е. от его токсичности (Weiss, 1961; Huhn, Steidl, 1967; Hudson, Yoffey, 1968).

Весьма характерным для макрофагов костного мозга является расположение их в центре группы эритробластов, образующих так называемый эритробластический островок. Многочисленные цитоплазматические отростки макрофагов проходят между эритробластами; по сравнению с другими в таких макрофагах содержится сравнительно мало фагоцитозных и пиноцитозных пузырьков. Гранулярная цитоплазматическая сеть в них развита слабо. Характерным признаком цитоплазмы является наличие в ней многочисленных крупных плеоморфных вторичных лизосом, часть которых содержит дегенеративные эритроциты. Как лизосомы, так и окружающая их цитоплазма эритробластов содержат большое количество ферритина (рис. 20, 21). Besiss и Breton — Gorius (1959) установили, что железо в форме ферритина переходит из макрофагов в соседние эритробласты; однако Bergman (1967) высказал мнение, что по краю макрофагов располагается слишком мало пиноцитозных пузырьков для того, чтобы этот процесс был возможен. У старых мышей в цитоплазме макрофагов появляются необычные кристаллоиды неизвестного состава и назначения; края этих кристаллоидов покрыты ферритином (Bergman, 1967; Hudson, 1968, 1969). В лизосомах костномозговых макрофагов обнаруживается значительное количество кислой фосфатазы (Kawabata, Asakawa, 1965).

По поводу того, являются ли эндотелий синусов и интерстициальные макрофаги принципиально различными клетками, существуют различные мнения. Weiss (1965) установил, что

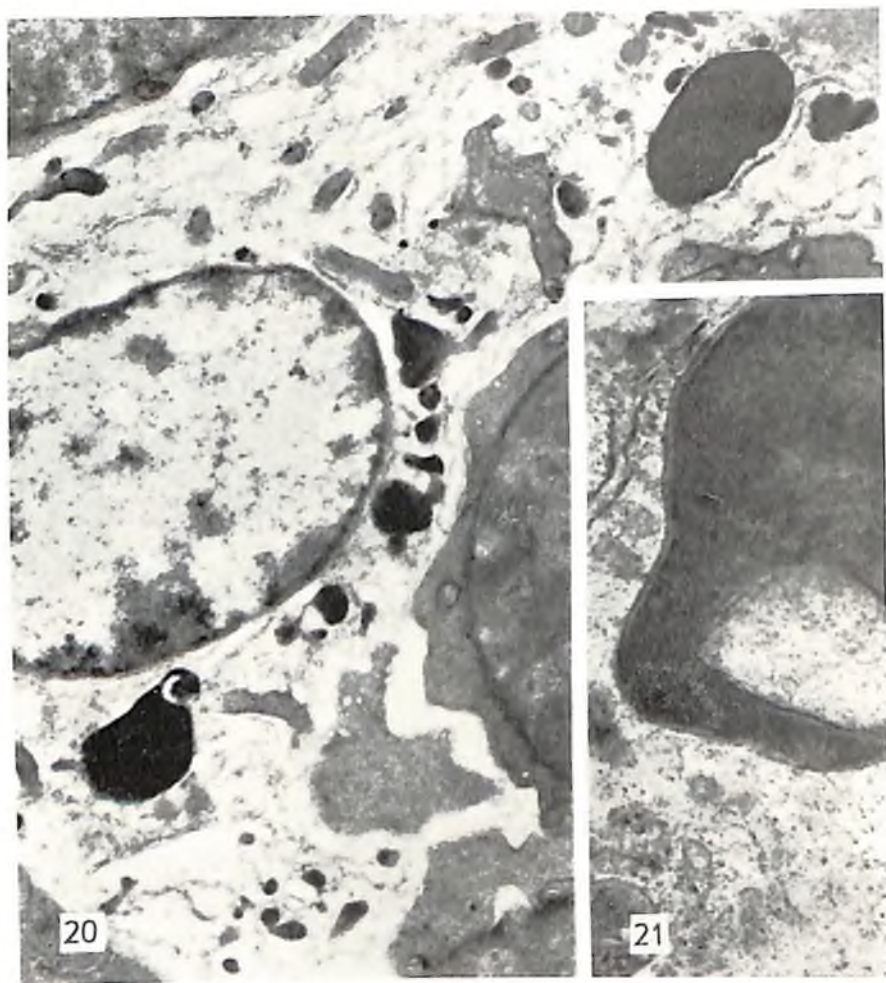


Рис. 20. Макрофаг костного мозга (обезьяна), содержащий многочисленные вторичные лизосомы самых различных форм и размеров. $\times 11\ 000$.

Рис. 21. Деталь включения из макрофага костного мозга. Большое количество ферритина обнаруживается как внутри лизосом, так и свободно в цитоплазме. $\times 74\ 000$.

при гемолитической анемии эндотелий синусов легко может превращаться в макрофаги. Однако Watanabe (1965) показал, что после облучения костного мозга эндотелий синусов был толще, чем в норме, с большим количеством десмосом и более толстой базальной мембраной; кроме того, наблюдалась интерстициальная пролиферация клеток «ретиккулама», вероятно, незрелых макрофагов. Он предположил, что эти данные могут служить доказательством значительного различия между эти-

ми клетками. После такого воздействия псевдоподиальные отростки паренхиматозных макрофагов иногда проникали в синус между эндотелиальными клетками.

Макрофаги лимфатических узлов

Структура лимфатических узлов хорошо описана в ранних изданиях и учебниках Maximow и Bloom (1931), Drinker и Yoffey (1941). Лимфа течет в чашеобразный подкапсулярный синус, пересекаемый фиброзными трабекулами, кровеносными сосудами и тонкой сетью клеточных отростков. Стенки синусов образованы «ретикулоэндотелиальными» клетками, а не эндотелиальной выстилкой и часто бывают прерывистыми там, где наблюдается активное размножение лимфоцитов. Лимфоциты заполняют синусы более плотно в мозговом веществе. При перфузии через лимфатический узел угля при физиологических давлениях уголь захватывается как клетками, выстилающими синусы, так и экстрасинусоидальными макрофагами. При использовании суспензии угля в качестве красителя фиксированных тканей *in vitro* было показано, что контур клеток, располагающихся по краю фолликула, округлый (Menzies, 1965).

В дальнейшем компоненты лимфатических узлов были изучены методами окрашивания серебром и ферментативной цитохимии. Marshall (1956) демонстрировал металлофильные клетки, выстилающие синусы; он обозначил их как синцитиальные, хотя сейчас с этим не следует соглашаться. Отдельные металлофильные клетки рассеяны по всему мозговому веществу лимфатического узла.

Gomori (1941) обратил внимание на присутствие в лимфатических узлах кислой фосфатазы. Braunstein с сотр. (1958) детально изучили лимфатические узлы человека цитохимически. Клетки, выстилающие синусы, и макрофаги вокруг лимфатических фолликулов содержали эстеразу, кислую фосфатазу и фосфоамидазу. Клетки герминативных центров не давали реакции на эти ферменты, но содержали немного 5-нуклеотидазы. Вместе с тем эндотелий кровеносных капилляров содержал щелочную фосфатазу, но не имел ни одного из указанных выше ферментов. Вагк с сотр. (1961) отметили присутствие кислой фосфатазы как в лимфатических узлах, так и в других ретикулоэндотелиальных органах и высказали мнение о том, что кислая фосфатаза может считаться подходящим маркером ретикулоэндотелиальных клеток.

Ballantyne (1967) обнаружил неспецифическую эстеразу, чувствительную к E-600 и милафокеу, в клетках с вытянутыми отростками краевых синусов по периферии лимфатических узлов, в диффузной лимфоидной ткани коркового вещества и



Рис. 22. Лимфатический узел мышцы; краевой синус. Капсула образована несколькими слоями фибробластов с коллагеном между ними. Синус с его поверхностной стороны выстлан плоскими эндотелиальными клетками, а его глубокая поверхность частично подобными клетками, а частично макрофагами. Макрофаги лежат в просвете синуса: иногда они тесно примыкают друг к другу, иногда лежат свободно. $\times 3000$.

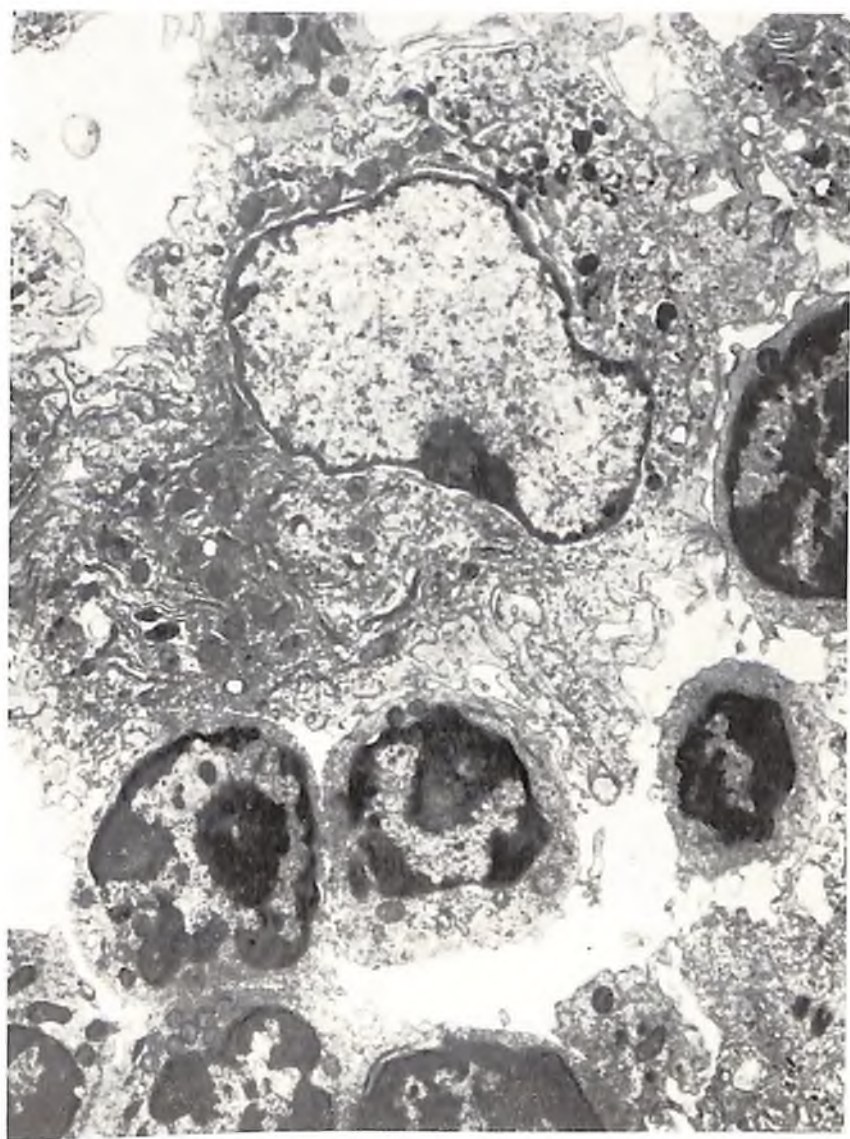


Рис. 23. Лимфатический узел мышцы. Интерстициальный макрофаг. В цитоплазме видны хорошо развитая гранулярная цитоплазматическая сеть и умеренное число мелких лизосом. На поверхности обнаруживаются многочисленные цитоплазматические выросты. Клетка контактирует с лимфоцитами. $\times 9\ 300$.

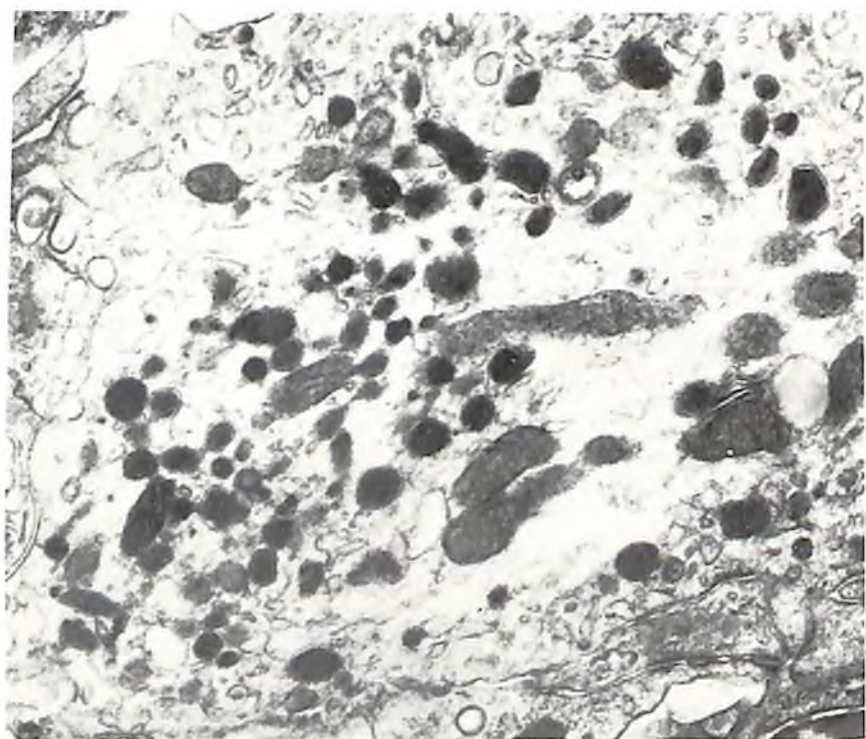


Рис. 24. Цитоплазма интерстициального макрофага (лимфатический узел мышцы). Центральная часть многочисленных плотных телец различной электронной плотности. Клетка прикреплена к соседнему макрофагу с помощью десмосом. $\times 25\ 000$.

в мозговом веществе, особенно в его наружной части. Положительная реакция на эстеразу была также отмечена в кровеносных капиллярах и посткапиллярных венулах. Холинэстераза была обнаружена в тех же местах лишь в корковой зоне. Valantyne и Burwell (1965) предположили, что эти ферменты были вовлечены в деградацию и распределение потенциально токсичных эфиров. Эти ферменты, по мнению авторов, явились результатом либо липидного метаболизма в процессе митоза, либо тканевого дренажа в сторону узла или в его герминативные центры.

Menzies (1965) на основании данных электронной микроскопии предположил, что «остов лимфатических узлов образован протоплазматическим псевдосинцитием, представленным переплетенными мембранными отростками древовидных макрофагов с волокнами, располагающимися во внеклеточных туннелях и обеспечивающими их прочность». Он высказал точку зрения о том, что эту сеть можно выявить кратковременным «окрашиванием» нефиксированных замороженных срезов лим-

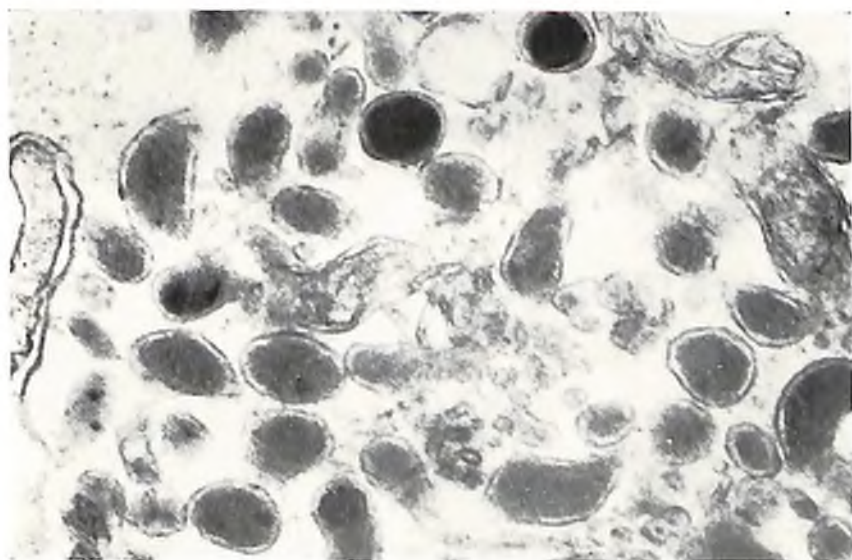


Рис. 25. Группа лизосомных плотных телец из подобных клеток. Каждое из них окружено элементарной биологической мембраной, под которой обнаруживается бледный ободок цитоплазмы. Центральная часть лизосома содержит многочисленные мелкие гранулы, иногда обладающие высокой электронной плотностью. $\times 62\ 000$.

фатических узлов чернилами фирмы Pelikan. Уголь прикрепляется избирательно к телам и отросткам макрофагов, оставляя лимфоидные клетки почти совершенно немечеными. Ясно, что эта техника дает возможность видеть тончайшую соединительнотканную сеточку лимфатического узла, но не выявляет древовидные макрофаги. Пока еще кажется маловероятной точка зрения Maguama и Masuda (1964) и Nossal с сотр. (1968a, b), считающих, что все клетки, отростки которых покрывают соединительнотканную сетку лимфатических узлов, являются древовидными антигензахватывающими макрофагами.

Сарг (1970) опубликовал обзор ранней литературы об ультраструктуре лимфатических узлов. Многие авторы высказывают мнение о том, что синусы лимфатических узлов выстланы частично слабофагоцитарным эндотелием и частично макрофагами с более высокой фагоцитарной активностью (Sorenson, 1960; Clark, 1962; Toro, Rohlich, 1962; Moe, 1963, 1964; Mori, 1966) (рис. 22). Нередко между выстилающими эндотелиальными клетками имеются щели, хотя соседние эндотелиальные клетки часто могут соединяться десмосомами. Коллагеновые волокна вдавлены глубоко в клетки, выстилающие синусы, и пересекают как экстрасинусальную паренхиму, так и синус-

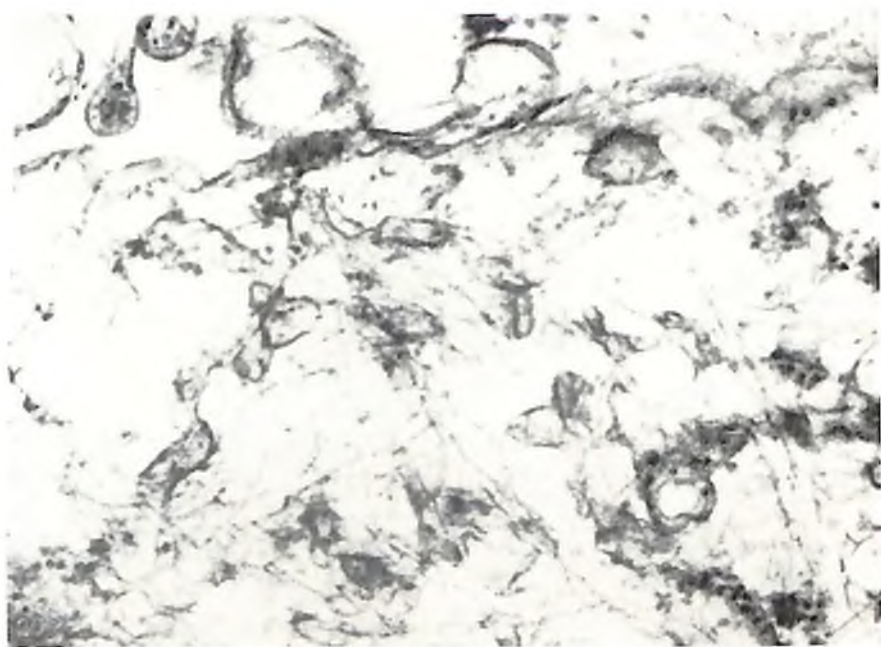


Рис. 26. Край макрофага из подколенного лимфатического узла мышцы. В цитоплазме видны многочисленные микрофибриллы диаметром 6 нм, пересекающиеся и иногда ветвящиеся. $\times 71\ 000$.

сы. В обоих случаях коллаген «одет» цитоплазмой клеток; некоторые из этих клеток напоминают типичные фибробласты, в то время как другие — макрофаги. Пока еще нет убедительного доказательства того, что клетки могут одновременно быть макрофагами и синтезировать коллаген.

Было обнаружено, что макрофаги, выстилающие синусы как в корковом, так и в мозговом веществе, лежат непосредственно за базальной мембраной синусов в интерстиции, либо в лимфоидной ткани, либо в герминативных центрах. Однако убедительного доказательства четкого различия между этими клетками не существует, хотя детальных ультрамикроскопических исследований пока проведено не было.

Типичный макрофаг лимфатических узлов имеет неровную поверхность с многочисленными клапаноподобными гребнями (рис. 23). Наиболее развитые макрофаги видны в краевых синусах, где они могут быть округлыми; подобные клетки образуются из макрофагов внутри либо снаружи стенки синусов. В них наблюдаются многочисленные плотные тельца, вероятно, лизосомы. Большинство из них мелкие, окружены элементарной биологической мембраной, содержат гранулярный электронноплотный материал, с малым количеством ферритина или вовсе без него. Онос и Tsukada (1964) высказали мие-

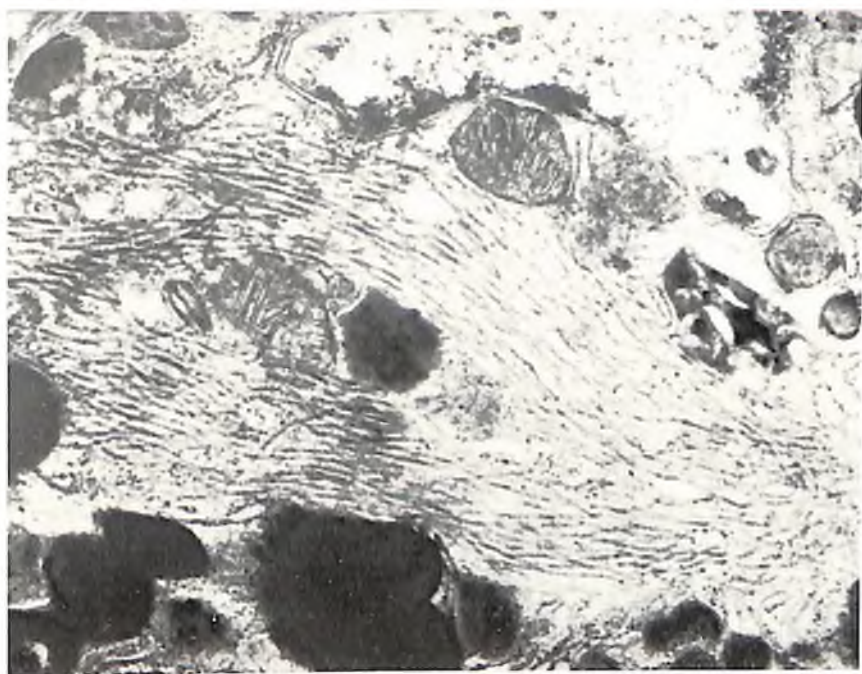


Рис. 27. Макрофаги подкапсулярного лимфатического узла. В цитоплазме видны агрегаты микротрубочек с микрофибриллами, расположенными по краям от агрегированных микротрубочек. $\times 31\ 000$.

ние о том, что по крайней мере наименьшие из плотных тел являются первичными лизосомами. Однако при введении маркирующих частиц в заднюю лапку мыши и последующем изучении подкапсулярного лимфатического узла эти частицы были обнаружены в очень мелких гомогенных плотных тельцах; это дает основание предположить связь между плотными тельцами и микропиноцитозными пузырьками.

Более крупные плотные тельца, несомненно, являются вторичными лизосомами, содержащими агрегаты ферритина, миелиноидные фигуры и фрагменты клеточных остатков. Такие структуры не так многочисленны в макрофагах лимфатических узлов, как в макрофагах селезенки (рис. 24, 25).

В макрофагах обнаруживается несколько типов везикулярных структур; самые крупные лежат на периферии и являются впячиваниями или пузырьками диаметром около 1 мкм. Такие пузырьки могут представлять собой истинный пиноцитоз. Меньшие пузырьки диаметром 0,06—0,1 мкм часто лежат как на периферии, так и глубоко в клетке. Кроме того, можно видеть несколько окаймленных пузырьков 0,01—0,18 мкм диаметром; которые обычно располагаются на периферии клетки.

В клетке хорошо выявляются гранулярная цитоплазматическая сеть, комплексе Гольджи и митохондрии обычно вытянутой формы.

Ярким, отчетливым признаком большинства макрофагов лимфатических узлов является хорошо развитый микрофибриллярный аппарат. Такие фибриллы диаметром 0,004—0,006 мкм по размеру напоминают активные нити; они гомогенны по структуре и не имеют периодичности, расположены пучками, могут соединяться и ветвиться. В поверхностной эктоплазме клеток, особенно лежащих в краевых синусах, обнаруживается сеть микрофибрилл, которая располагается либо под прямыми углами к клеточной мембране, либо очень близко к ней. Пока еще нет прямого доказательства действительного прикрепления микрофибрилл, но вполне вероятно, что существует какая-то форма связи между микрофибриллами и мембраной (рис. 26).

Помимо этого, макрофаги содержат также сложные агрегаты из микротрубочек диаметром около 0,025 мкм, лежащих пучками с некоторыми признаками ветвления. Между микрофибриллами и этими агрегатами из микротрубочек была обнаружена близкая взаимосвязь. Функция этих структур неясна, однако можно предположить, что эти фибриллы представляют собой сократительные элементы, а трубочки, по-видимому, являются цитоскелетом (рис. 27). (Carr, 1972).

Помимо обычных макрофагов, в лимфатических узлах была описана группа клеток — древовидные ретикулярные клетки, или, лучше, древовидные макрофаги. Эти клетки полностью отличаются от обычных макрофагов.

Тела таких клеток лежат в центре лимфатического фолликула. Они глубоко инвагинированы и дают многочисленные пальцевидные отростки, которые переплетаются между собой и с отростками лимфоцитов, образуя лабиринт. Соседние древовидные клетки могут соединяться между собой с помощью десмосом (Mlanesi, 1965a, b; Schulz, 1965; Nossal et al., 1968b). Цитоплазма древовидных клеток содержит мало дифференцированных мембранных структур и лизосом, но значительное количество свободных рибонуклеопротеиновых частиц. Переплетение древовидных отростков может образовываться из клеток на различных уровнях дифференцировки; согласно Могі с сотр. (1969, 1971), древовидные клетки могут быть либо истинными примитивными недифференцированными мезенхимными клетками, либо «клетками ретикулума», в его терминологии, либо очень незрелыми клетками, дифференцирующимися по лимфоидному ряду. Эта разница сомнительна, и в настоящее время кажется неблагоприятным настаивать на том, что древовидные клетки действительно являются макрофагами. Эти клетки, как будет показано ниже, связывают антигены у сенсibilизированных животных.

Внутри лимфатических фолликулов, помимо древовидных клеток, присутствует различное число обычных макрофагов, которые содержат видимые на ультрамикроскопическом уровне большие включения, состоящие из дегенерирующих клеток, в основном лимфоцитов на различных стадиях разрушения. Эти так называемые окрашивающиеся тельца лучше всего видны в лимфатических узлах, подвергающихся иммунологическим реакциям с высоким клеточным обменом.

Влияние излучения на лимфатические узлы изучено Smith с сотр. (1967). Макрофаги образуют многочисленные псевдоподии, возможно, под влиянием того, что вокруг них располагаются дегенерирующие лимфоциты, более чувствительные к действию облучения.

Микроглия

О существовании мезодермальных элементов соединительной ткани, рассеянных среди нейроэктодермы центральной нервной системы, упоминалось еще в конце XIX — начале XX столетий, в частности в работе Robertson (1900); однако наиболее обширные исследования фагоцитов и мезодермальных элементов были выполнены Hortega в 1919—1921 гг. и суммированы в его большом обзоре, представленном в 1932 г. Этот обзор и монографию Glees (1955) можно считать наиболее ранними литературными источниками по данной теме. Hortega показал, что в центральной нервной системе млекопитающих обнаруживается широко распространенный клеточный элемент, который специфически окрашивается карбонатом серебра; кроме того, эти клетки могут быть легко идентифицированы в микроскопических препаратах по плотности окрашивания их полиморфных ядер. Он изучил такие клетки у эмбрионов, взрослых животных и при различных патологических состояниях; автор показал, что их можно рассматривать как дискретную функциональную единицу.

Клетки микроглии обнаружены повсюду в центральной нервной системе; это обычно единичные клетки с 3—6 отростками, которые в свою очередь сильно ветвятся. Иногда встречаются биполярные, униполярные и плоскостолбчатые клетки микроглии, но такие клетки меньше различаются по размеру и структуре в различных частях центральной нервной системы; следует отметить, что в некоторых отделах центральной нервной системы встречается больше клеток микроглии, чем в других отделах.

Клетки микроглии мигрируют из мозговых оболочек в конце плодного периода развития в основном в нервную систему; сосудистое сплетение всех желудочков и мягкую оболочку пожек мозга. Hortega не удалось идентифицировать природу

этих «микроглиобластов», но он описал их как «морфологически подобные лимфоцитам» и как «полибластические клетки, способные к миграции путем амебодных движений и образования псевдоподий, которые спустя некоторое время становятся макрофагами».

Эта точка зрения вполне приемлема в свете современного представления о повсеместном генезе макрофагов. Из последней работы (Hortega, 1932), основанной на окрашивании серебром ретикулоэндотелиальных элементов, следует, что контакт с нервной тканью, как предполагал Hortega в 1932 г., не является обязательным условием для развития сродства к серебру. У молодых животных наблюдаются в основном окружные или амебодные микроглиальные клетки, являющиеся, по видимому, незрелыми формами. Мезодермальное происхождение микроглии было подтверждено рядом исследований, особенно работой (Dougherty (1944).

Hortega описал присутствие увеличенных в размерах микроглиальных элементов при различных патологических реакциях. Клетки расширяются, отростки становятся все короче и короче, и в конце концов клетки приобретают яйцевидную форму с типичными псевдоподиями и содержат различного типа фагоцитированный материал, железо и жировые включения. Hortega рассматривал такие клетки при различных острых повреждениях как микроглии; очевидно, что многие из них действительно микроглии, но, безусловно, невозможно отличить, какие из них являются гематогенными. И хотя вполне вероятно, что микроглия в конечном счете поступает из кровяного русла, в данном случае это не имеет большого значения. Микроглиальная клетка — это макрофаг, и как любой макрофаг из любого района повреждения микроглиальная клетка воспалительной зоны мозга могла покинуть кровяное русло либо недавно, либо в отдаленном прошлом. Пока неизвестно, как долго живут клетки микроглии и как они делятся. При различных хронических поражениях центральной нервной системы число клеток микроглии может значительно возрасти, клетки становятся вытянутыми и палочковидной формы («stabchenzellen»), возможно, потому, что они «втягивают» свои отростки и протискиваются через узкие пространства (Hortega, 1932).

Field (1957), изучая небольшие пунктаты раи головного мозга, обнаружил, что лейкоцитарная инфильтрация раи была минимальной; увиденные им сложные гранулярные частицы, по его мнению, являлись макрофагами поврежденного мозга, причем такие макрофаги могут образовываться либо из микроглии, либо из олигодендроглии. Königsmark и Sidman (1963) в подобных экспериментах, используя меченый тритием тимидин, опровергли эту точку зрения и убедительно показали, что сложные гранулярные частицы были гематогенными.

Очевидно, что микроглия может фагоцитировать эритроциты или клеточные остатки. Hortega (1932) предложил рассматривать микроглию как часть ретикулоэндотелиальной системы. Однако он указывал, что в тот период еще не было доказательства того, что микроглия может очищать кровяное русло от коллоидов; в настоящее время установлено, что для того чтобы микроглиальные клетки могли фагоцитировать циркулирующие коллоиды, коллоид должен обладать способностью покинуть кровяное русло, например, в области раны, где имеются кровеносные сосуды (Russell, 1929). Однако Jaffe (1938) не поддерживал точку зрения о том, что микроглиальные клетки являются частью ретикулоэндотелиальной системы.

Идентичность микроглии и макрофагов была подтверждена работой Wells и Carmichael (1930). Эти авторы культивировали мозг эмбрионов птиц и изучали клетки при витальном окрашивании и импрегнации серебром. Клетки в культуре росли подобно микроглии и обнаруживали селективное сродство к витальным красителям и серебру. Wolfgram и Rose (1957) также пришли к подобным выводам. Russell (1929) показал, что после стерильной пункции мозга кролика вокруг образовавшейся раны появляется много клеток, представляющих по внешнему виду все стадии перехода между микроглией и зрелыми, нафаршированными жиром, макрофагами. Эти клетки имели отчетливое сродство к трипановому синему. Penfield (1925) показал, что в глиях микроглия обладает сильной фагоцитарной активностью.

Помимо этого, Kubie (1927) при суправитальном окрашивании нейтральным красным мозга морских свинок обнаружил лимфоциты и плазматочиты, лежащие непосредственно вокруг кровеносных сосудов.

Ранние электронно-микроскопические исследования показали, что микроглия (Luse, 1956; Schulz et al., 1957; Herndon, 1964) представлена мелкими недифференцированными клетками, часто неправильной формы. Ядро таких клеток может быть довольно плотным (Faquar, Hartmann, 1957). Более зрелые макрофаги присутствуют в мозге только при некоторых патологических нарушениях. Они напоминают обычные макрофаги, но часто содержат значительные остатки переваренного миелина. Поэтому почти невозможно выяснить, имеют ли такие клетки микроглиальное или моноцитарное происхождение (Gonatas et al., 1963, 1964; Blinzinger, Kreutzberg, 1968).

Mori и Leblond (1969) изучали микроглию мозолистого тела крысы методом электронной микроскопии после классической импрегнации серебром. Авторы показали, что при такой импрегнации клетки, идентифицированные как микроглиальные, имели мелкие ядра с сильно окрашенным хроматином и значительным числом плотных телец, возможно лизосом. Некоторые клетки микроглии (перитциты) обнаруживаются меж-

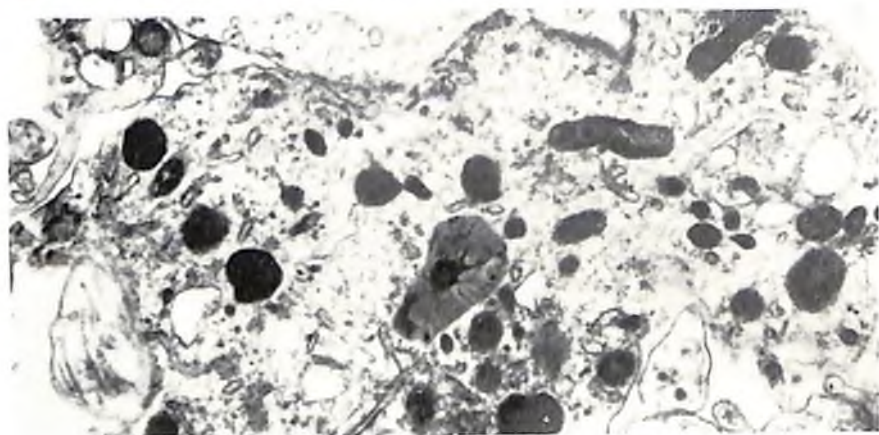
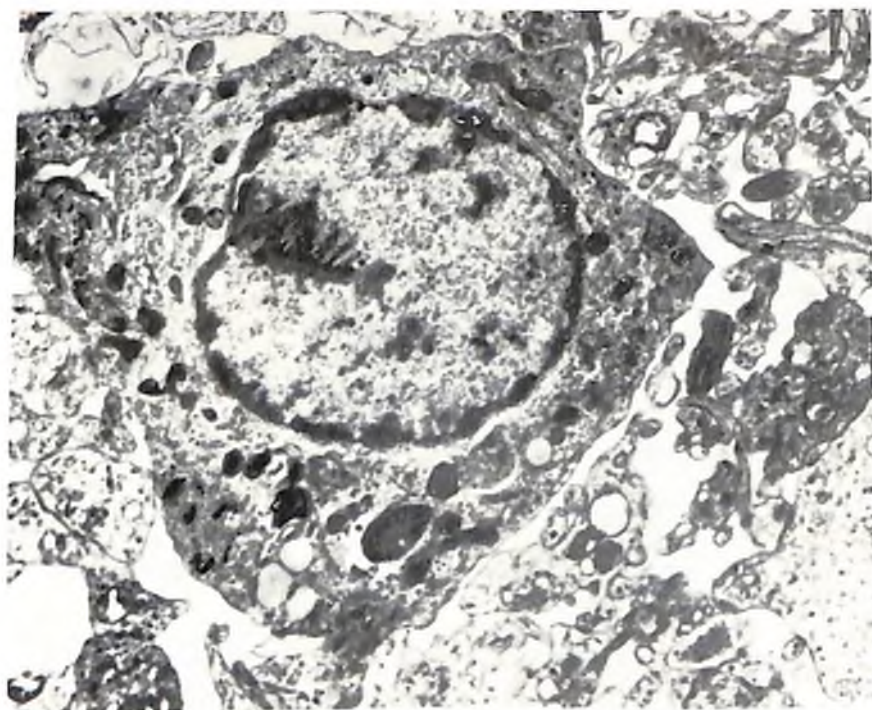


Рис. 28. Мелкая микроглиальная клетка (кора больших полушарий новорожденной мыши). По внешнему виду она напоминает мелкий незрелый макрофаг с небольшим количеством гранулярной цитоплазматической сети, мелкими цитоплазматическими плотными тельцами, липидными вакуолями и большими плотными тельцами, по-видимому, вторичными лизосомами. $\times 11\ 000$.

Рис. 29. Деталь микроглиальной клетки, демонстрирующая мелкие однородные и большие гетерогенные плотные тельца. $\times 18\ 000$.

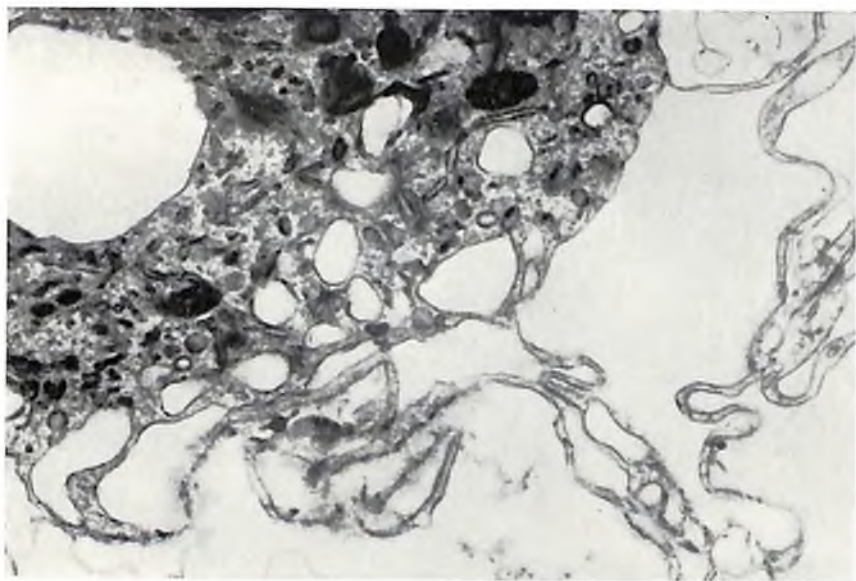


Рис. 30. Часть макрофага из подпаутинного пространства головного мозга новорожденной мыши (область сосудистого сплетения). Такие клетки нередко имеют длинные кланшо-образные отростки и крупные вакуоли. Эти клетки напоминают клетки Гофбауэра. $\times 17\,000$.

ду листками базальной мембраны капилляров; эти клетки имеют небольшой ободок цитоплазмы, немного плотных телец и отростков; другие клетки микроглии рассеяны поодиночке в самой ткани мозга, а их отростки располагаются между соседними клетками. Последняя (интерстициальная) микроглия содержит многочисленные плотные тельца и, возможно, образуется из перицитов. Эти клетки не метятся тимидином (рис. 28, 29).

Помимо микроглии, в ткани мозга содержится значительное количество макрофагов, лежащих в соединительной ткани сосудистых сплетений (Jayatilaka, 1965). Эти клетки имеют заметные цитоплазматические отростки и напоминают клетки Хофбауэра (см. ниже) (рис. 30).

Плацентарные макрофаги

Присутствие вакуолярных эллипсоидных клеток в мезодермальном центре плацентарных ворсинок было известно еще в последние годы XIX столетия. Полагают, что такие клетки относятся к гистиоцитам (Hofbauer, 1925). Lewis (1924) четко показал, что у человека при инкубировании фрагментов ворсинок плаценты в нейтральном красном эти клетки активно за-

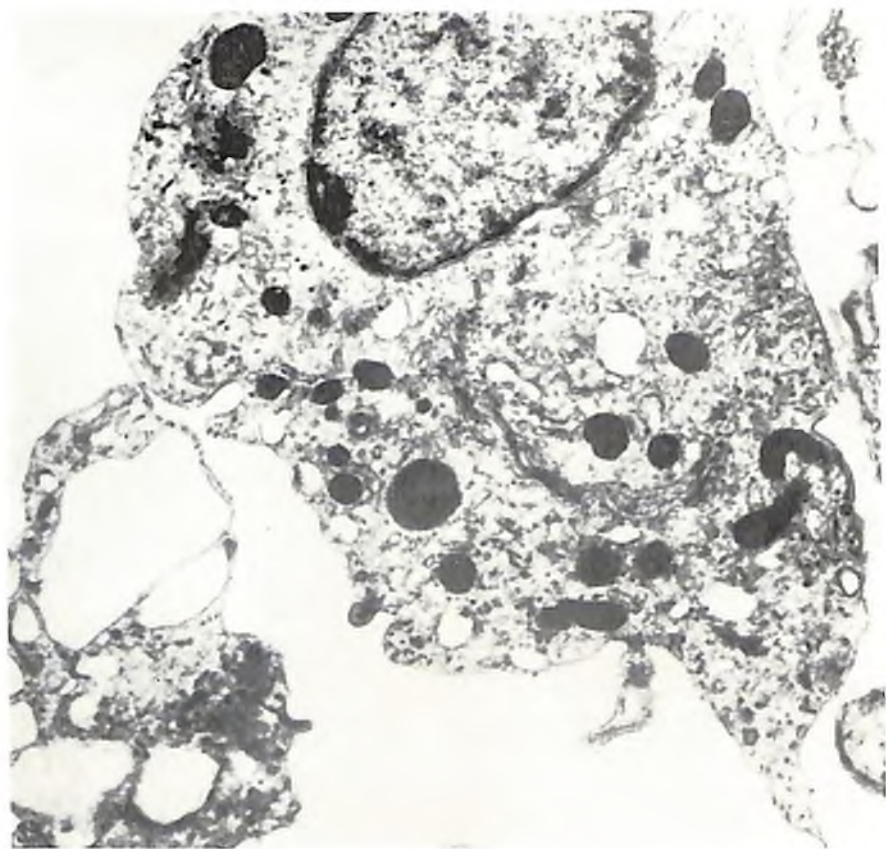


Рис. 31. Клетка Гофбауэра из плаценты человека. Для таких клеток характерны длинные отростки с крупной вакуолью, напоминающей инвагинацию. Подобные большие пузырьки обнаруживаются внутри клетки. $\times 12\,000$.

хватывают краситель. Их ультраструктура была детально описана Wynn (1967), Luckett (1970), Enders и King (1970). Последние авторы приводят хорошие краткие обзоры литературы.

Клетки Хофбауэра обнаруживаются в наибольшем количестве в незрелых плацентах (6–12 нед) человека (Lewis, 1924), они встречаются в ворсинках нормальных плацент более чем в 80% случаев, а также более чем в 90% плацент при преждевременных выкидышах и 100% в плацентах от матерей, больных диабетом, или матерей с несовместимостью по резус-фактору (Fox, 1967).

Клетки Хофбауэра — это крупные округлые эозинофильные клетки, которые, подобно макрофагам, содержат большое количество кислой фосфатазы. Их общая ультраструктура такая же, как у макрофагов (рис. 31), но они имеют необычно

большие цитоплазматические гребни, крупные вакуоли и многочисленные микроинцитозные пузырьки. При инъекции в кровь матери пероксидазы хрена она обнаруживалась в микроинцитозных пузырьках и вакуолях клеток Хофбауэра. Клетки Хофбауэра могут быть получены из культуры ткани плаценты (Fox, Kharkongor, 1970) (см. рис. 30).

Функция этих плацентарных макрофагов еще неясна. Очевидно, они могут принимать участие в устранении бактерий из плаценты. Enders и King (1970) указывают, что в отечестве лимфатические сосуды, и предполагают, что эти клетки могут секвестрировать сывороточные белки зародыша в строме ворсинок хориона. Кроме этого, была обнаружена и другая функция этих клеток — фагоцитоз мекония, однако значение этого факта неясно.

Металлофилия

Многие макрофаги в различных частях организма имеют сходство к серебру, поэтому они получили название металлофильных макрофагов. Это явление для удобства будет рассмотрено в данной главе; помимо этого, некоторые сведения о металлофилии представлены в других разделах. Ранние исследования металлофильных макрофагов были выполнены Horlega (1934). Небольшие металлофильные клетки были обнаружены в нормальных печени, селезенке и почках. После повреждения этих органов металлофильные клетки были обнаружены в больших количествах при воспалительной реакции. Некоторые из этих клеток были мелкими; другие, значительно более крупные, обладали фагоцитарной активностью. Dunning и Furth (1935), изучая культуру моноцитов, как предположили, от клеток, установили, переходные формы, и перитонеальных моноцитов к макрофагам. Подобные клетки были обнаружены в стенках легочных альвеол (Gazayerli, 1966). Marshall (1946), детально изучив легочные металлофильные клетки, установил два типа — разветвленные металлофильные клетки в околососудистой и перитерстинии, так и в просвете альвеол.

Marshall (1956) позднее изучил всю ретикулоэндотелиальную систему с помощью метода импрегнации серебром. Он обнаружил, что металлофильные клетки тканей могут быть разделены на фиксированные и амободные. Помимо этого, автор показал, что некоторая часть (но очень незначительная) моноцитов крови окрашивается позитивно. Фиксированные металлофильные клетки подразделяются на два типа — солитарные и синцитиальные. Солитарные клетки — это клетки микроглии центральной нервной системы, кунферовские клетки,

клетки салыника, костного мозга, легких, мозгового вещества тимуса и селезенки, в основном белой и в меньшей степени красной пульпы. Эти клетки имеют овальные или палочковидные ядра; их цитоплазма образует вытянутые латеральные ветви различной длины. Такие клетки часто располагаются вокруг кровеносных сосудов. В синусах лимфатических узлов и селезенки металлофильные клетки, по-видимому, относятся к ситициальным, хотя последние электронно-микроскопические данные этого не подтверждают. Амебондные клетки имеют округлую или овальную форму и округлое ядро.

В селезенке обнаруживались многочисленные (Marshall, White, 1950) металлофильные клетки, особенно в красной пульпе, где можно различить амебондные клетки, ветвящиеся клетки и клетки, выстилающие синусы. Помимо этого, на периферии белой пульпы встречаются тонковетвистые клетки. В лимфатических узлах могут быть выявлены клетки, выстилающие синус, и солитарные металлофильные клетки мозгового вещества; в красном костном мозге некоторые металлофильные клетки также выстилают синусы. В зонах воспаления как мононуклеарные клетки, так и ветвящиеся гистиоциты были металлофильными. При изучении металлофильных клеток у животных, получавших витальный краситель, оказалось, что эти клетки часто, но не всегда захватывают такой краситель. Причем, металлофильных клеток было больше, чем клеток, захватывающих коллоид. Полиморфноядерные лейкоциты, как правило, не окрашиваются карбонатом серебра. По мнению Marshall, металлофилия является фундаментальным характерным свойством группы клеток, возможно, более типичным, чем поглощение коллоида. «Ретикулоэндотелиальная система — это не обособленная цитологическая единица, а функциональное состояние некоторых металлофильных клеток, связанное либо со свойством самих клеток, либо с характером местной крово- и лимфоциркуляции».

Металлофильные клетки хорошо выявляются в селезенке, например в области контакта белой и красной пульпы, — так называемые краевые металлофильные клетки Снука (Spook, 1964). Эти клетки не обладают выраженным фагоцитозом. В них обнаруживаются кислая фосфатаза и неспецифическая эстераза, им присущи характерные особенности ретикулоэндотелиальных клеток (Comori, 1941; Barka et al., 1961). Peterson (1964) сравнил распределение в селезенке крыс клеток, содержащих эти ферменты и металлофильных клеток. При изучении селезенки нормальных животных и животных, подвергшихся воздействию паратифозной вакцины А и В и других раздражителей, он обнаружил, что краевые металлофильные клетки имеют положительную реакцию на кислую фосфатазу, но слабоположительную реакцию на эстеразу. В лимфатических узлах несколько больше половины металлофильных кле-

ток дает положительную реакцию на кислую фосфатазу и меньше четверти клеток — положительную реакцию на эстеразу. Раздражение вызывало увеличение числа клеток, дающих положительную гистохимическую реакцию на ферменты, но на число металлофильных клеток оно не влияло. Изменения при раздражении были более заметны в белой пульпе, чем в красной.

Развитие металлофильных клеток селезенки крысы было изучено McFadden (1968). В эмбриональной селезенке не обнаруживались ни металлофильные клетки, ни клетки, содержащие гистохимически выявляемую кислую фосфатазу и эстеразу. В период раннего постнатального развития металлофильные клетки выявляются раньше, чем клетки, содержащие кислые гидролитические ферменты. Очень примитивные предшественники макрофагов, возможно, не являются металлофильными (Marshall, 1956).

Исходя из этих данных, можно рассматривать металлофильно как свойство некоторых макрофагов, которое развивается в период созревания, на стадии, предшествующей появлению кислых гидролитических ферментов, в таком количестве, что их можно обнаружить гистохимически, т. е. перед появлением лизосом. Причины окрашивания клетки карбонатом серебра неизвестны. Маловероятно, что эта реакция высокоспецифична. Мантия cell coat многих клеток окрашивается серебром (Rambourg, Leblond, 1965), а в макрофагах, безусловно, cell coat хорошо выражено (Carr et al., 1970). Нередко лизосомы и некоторые другие секреторные гранулы также хорошо окрашиваются серебром. Пока еще неясно, связаны ли эти свойства с металлофильней клеток, описанной Hortega и Marshall, или представляя более сложный феномен. Только электронно-микроскопическое исследование металлофильии, выполненное на микроглиальных клетках Mogi и Leblond (1969), показало, что серебро откладывается в виде довольно крупных неспецифических осадков.

Таким образом, фиксированные макрофаги обнаружены главным образом в лимфоретикулярных органах — селезенке, лимфатических узлах, костном мозге и печени. Существует сходство в их структуре и поведении; эти клетки активно фагоцитируют и, следовательно, содержат захваченный материал и нуждаются в гидролитических ферментах для его переваривания. Они обладают цитоплазматическим аппаратом для синтеза этих ферментов и часто металлофильны.

Главная функция этих клеток — регулировать потоки жидкости, которые протекают мимо них; они могут либо выстилать кровеносные сосуды, как в печени, либо располагаться по соседству с кровеносными сосудами (как в селезенке). В лимфатическом узле подобные клетки обнаруживаются как внутри синусов в качестве их выстилки, так и вне их. И хотя во время

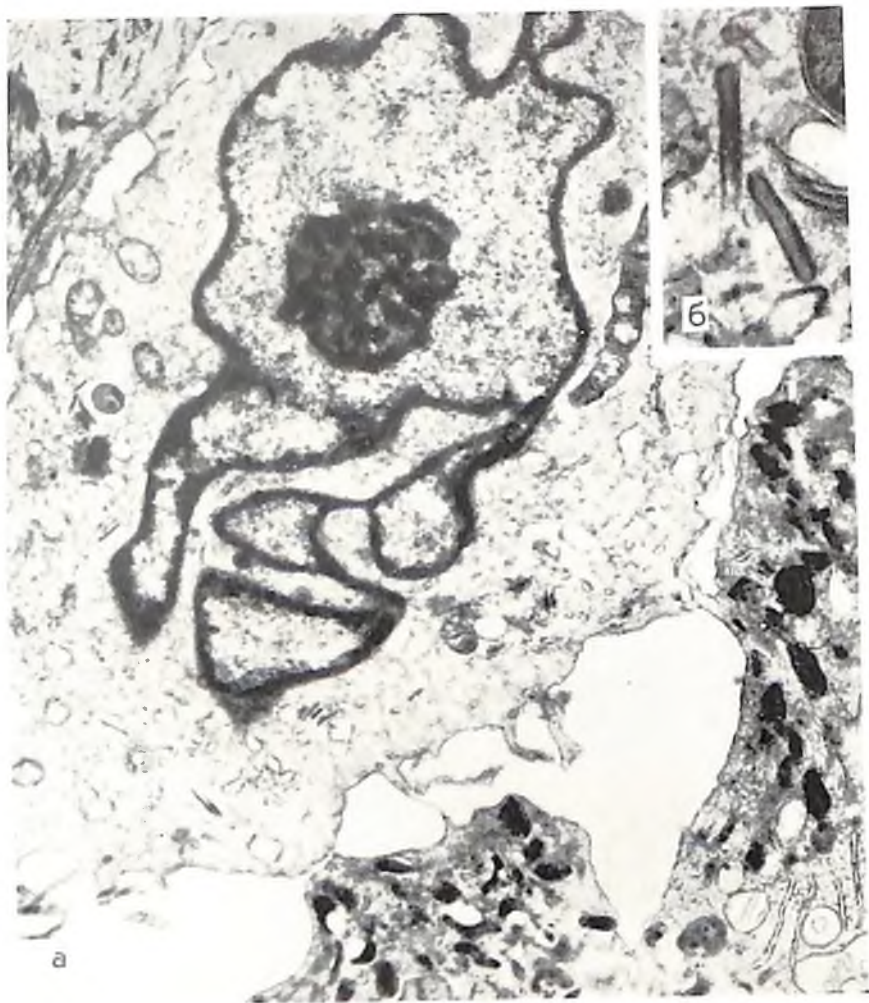


Рис. 32. Клетка Лангерганса из кожи человека. Клетка в основном имеет неспециализированную цитоплазматическую организацию, но содержит мелкие структуры палочковидной формы. Эти структуры (в рамке справа) окружены элементарной биологической мембраной и имеют электроно-плотную сердцевину, в которой обнаруживается полоска со слабой периодичностью. $\times 13\,000$.

их нормальной функции они являются фиксированными клетками, тем не менее есть все доказательства того, что по крайней мере часть из них может возникать в других местах, возможно в костном мозге, циркулировать и затем оседать в периферических лимфорециркуляционных органах; в дальнейшем они могут иногда снова приобретать свободу передвижения и перемещаться, например в легкие. Физиологическое значение последнего еще неясно.

Имеется весьма интересная группа клеток, которые можно считать одним из вариантов гистиоцитов, — это клетки Лангерганса (Breatnach et al., Breatnach, 1965). (рис. 32). Эти клетки обнаруживаются в эпидермисе и сначала были идентифицированы благодаря их сродству к солям тяжелых металлов. Они содержат характерные палочковидные включения длиной 0,16 мкм — 1,6 мкм и шириной 0,03—0,05 мкм (в данном срезе). Такие включения окружены мембраной и содержат электронно-плотную сердцевину, в которой иногда можно различить периодичность около 0,009 мкм, а иногда можно видеть содержимое включений, тянущееся в межклеточное пространство; предполагается, что это может быть сложный микроинцитозный феномен. Реконструкция серийных срезов позволила предположить, что эти включения имеют либо дисковидную, либо чашевидную форму и что сердцевина представляет собой паракристаллоид (Wolff, 1967; Saebiel, Reed, 1968). Подобные клетки наблюдались при редких болезнях человека — гистиоцитозах (см. главу 14).

Глава третья

Происхождение и циркуляция макрофагов

Со времен И. И. Мечникова многие авторы изучали происхождение макрофагов, решая вопрос о том, как они возникают: локально из соединительной ткани, из предшественников эндотелиальных клеток (Aschoff, 1924; Foot, 1925), из предшественников лимфоцитов, моноцитов или из малой мононуклеарной клетки, которую нельзя было определить как истинно лимфоцитарную или моноцитарную,— из полибласта (Maximow, 1928) (см. обзор литературы Roser, 1970; van Furth, 1970).

Одно из лучших ранних морфологических исследований было выполнено Kolouth (1939); он показал, что через несколько часов после подкожного введения альбумина появляются большие макрофаги, которые могли возникнуть только локально; в дальнейшем можно было наблюдать переходные формы клеток между лимфоцитами и макрофагами.

Доказательство лимфоцитарно-макрофагической трансформации получено в результате изучения культуры тканей. Bloom (1938) обнаружил такие трансформации в культуре лимфоцитов грудного лимфатического потока (*in vitro*). Однако, по мнению Medawar (1940), такие выводы сделаны вследствие загрязнения ткани другими клетками во время сбора клеток из грудного протока.

При культивировании *in vitro* лейкоцитов периферической крови человека наблюдаются серии морфологически переходных форм между малыми лимфоцитами и активно фагоцитирующими клетками, которые, однако, морфологически отличаются от макрофагов, наблюдаемых у интактных животных (Charman et al., 1967a, b).

Rebuck с сотр. (1955, 1960) изучили клетки, которые мигрировали на стеклянные пластинки, покрывающие небольшие экспериментальные повреждения на поверхности кожи. Повреждение могло быть вызвано такими факторами, как тифозная вакцина, дифтерийный токсин или туберкулин; фагоцитарная способность клеток в экссудате изучалась с помощью витальных красителей, таких, как трипановый синий или литиевый кармин.

Сначала экссудат состоял в основном из полиморфноядерных лейкоцитов, затем появились лимфоциты и небольшое число моноцитов. Спустя некоторое время большее число крупных лимфоцитов собиралось вместе и можно было видеть, как они запасают краситель; в конечном счете участок повреждения содержал многочисленные запасающие краситель макрофаги. Были обнаружены переходные формы между большими запасающими краситель лимфоцитами и макрофагами. Иллюстрации статей Rebusck чрезвычайно убедительны, и если иметь в виду, что он нигде в своих работах не старается доказать (или даже утверждать), что все лимфоциты крови могут созревать в макрофаги или все макрофаги являются производными лимфоцитов, его основные выводы должны быть приняты.

Важно знать относительное число лимфоцитов, которые могут превратиться в макрофаги. Holub (1962) изучал лимфоциты грудного протока кролика в диффузионной камере при аутотрансплантации и обнаружил, что менее 10% их может превращаться в макрофаги как морфологически, так и функционально; при гомотрансплантации с белковым антигеном или без него такое же количество клеток может переходить в плазматические клетки.

Трудность доказательства возможности превращения лимфоцитов в макрофаги, видимо, связано с отсутствием четкости определения. А. А. Максимов (1928) использовал термин «полибласт» для обозначения мелкого предшественника макрофага — либо лимфоидного, либо моноцитарного. И действительно, некоторые клетки, которые в световом микроскопе выглядят как лимфоциты, могут превращаться в макрофаги, но в этих же лимфоцитах, если бы их исследовали под электронным микроскопом, можно было бы обнаружить ультраструктуру моноцитов.

Миграция моноцитов из кровяного русла (в камере уха кролика) и их созревание в макрофаги четко продемонстрированы с помощью фазово-контрастного микроскопа в живых тканях (Ebert, Florey, 1939) и электронного микроскопа (Cliff, 1963).

Моноцит

В настоящее время придерживаются мнения, что наиболее важным предшественником макрофага является циркулирующий в крови моноцит; но прежде чем рассмотреть это предположение детально, следует убедиться некоторые признаки моноцита. Это довольно слабо фагоцитирующая клетка диаметром около 12 мкм (10—20 мкм) с бобовидным ядром и мелкими азурофильными включениями. При интравитальной окраске нейтральным красным в центре клетки наблюдаются неболь-

шие розетки гранул, дающих положительную реакцию на периодную кислоту по методу Шиффа, обусловленную, видимо, наличием гликопротеина в лизосомах, и положительную реакцию на пероксидазу (Brucher, 1958). Следует отметить, что в срезах ткани трудно абсолютно точно идентифицировать моноциты.

Ультраструктура моноцитов была описана несколькими авторами (Low, Freeman, 1958; Bessis, Thiery, 1961; Wiener et al., 1965; Zucker-Franklin et al., 1966; Watanabe et al., 1967; van Furth et al., 1970; Nichols et al., 1971). Моноцит имеет относительно гладкую поверхность с небольшим числом мелких пальцевидных отростков. На срезах видно несколько овальных или округлых митохондрий. Гранулярная цитоплазматическая сеть присутствует в небольших количествах; комплексе Гольджи состоит из ряда уплощенных мешочков. По всей клетке рассеяны мелкие пузырьки; на поверхности клетки могут обнаруживаться выемки или выпячивания, представляющие собой явные вакуоли. Все эти мембранные элементы менее заметны, чем в макрофагах, но более заметны, чем в лимфоцитах. В циркулирующих моноцитах относительно мало полирибосом. Количество плотных телец, покрытых мембраной неодинаково у различных видов животных. В большинстве моноцитов в отдельном срезе клетки обнаруживается по крайней мере одно или два лизосомных плотных тельца (рис. 33).

Недавно было продемонстрировано (van Furth, Cohn, 1968; van Furth et al., 1970; van Furth, Dulk, 1970) существование в костном мозге быстроделющегося предшественника моноцита. Эти клетки быстро метаются тимидином, они немного больше по величине, чем моноциты, имеют многочисленные полирибосомы, хорошо развитый комплекс Гольджи, но незначительную гранулярную цитоплазматическую сеть.

Nichols с сотр. (1971) детально изучили дифференцировку моноцитов у кролика, морской свинки и человека. Промоноциты, найденные в костном мозге, несколько крупнее (7—15 мкм), чем зрелые клетки. Как и следовало ожидать, в незрелых клетках обнаруживается большое ядро с несколькими ядрышковыми профилями; цитоплазма имеет многочисленные свободные полисомы, хорошо развитый комплекс Гольджи, но мало гранулярной цитоплазматической сети. В этих клетках обнаружены многочисленные мелкие округлые или овальные электронно-плотные гранулы диаметром 100—500 нм; при наблюдении под световым микроскопом они азурофильны. Некоторые пузырьки комплекса Гольджи содержат тончайший электронно-плотный материал, сходный по составу с содержимым этих гранул. На основании этого признака можно предположить, что азурофильные гранулы являются секреторными гранулами, содержимое которых концентрируется в комплексе Гольджи, как это происходит и в других секреторных систе-

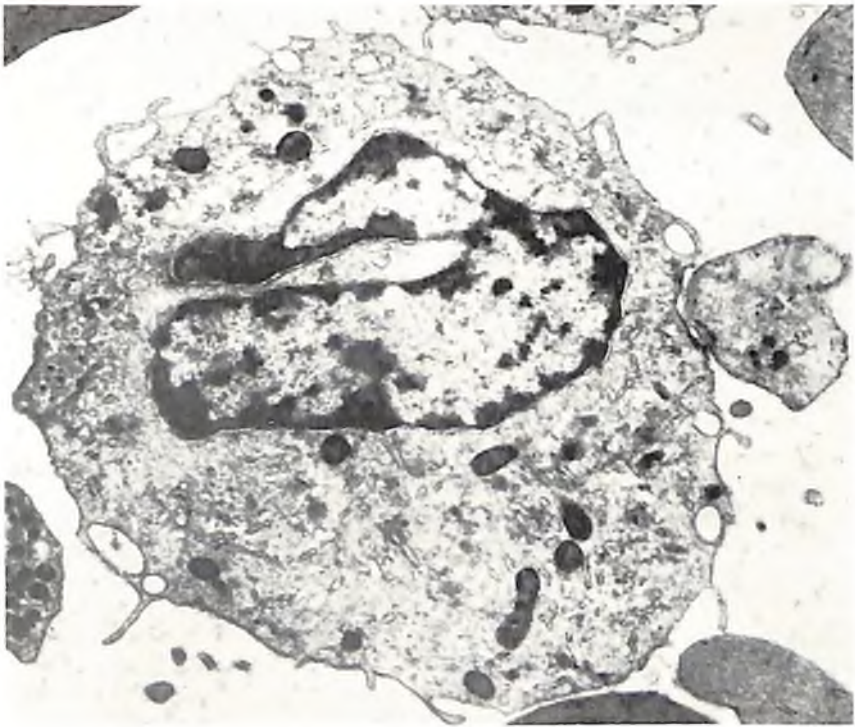


Рис. 33. Моноцит крови. В ядре отмечается глубокая инвагинация; в околоядерной зоне имеются многочисленные микрофибриллы. На поверхности клетки обнаруживаются мелкие цитоплазматические отростки с небольшими инвагинациями. Цитоплазма содержит небольшое число мелких лизосом. $\times 13\,000$.

мах. Большинство зрелых циркулирующих моноцитов меньше по размеру (9—11 мкм) с относительно маленьким ядром и меньшим числом свободных лизосом. Азурофильные плотные гранулы этих клеток могут быть более плотными; их средний размер немного больше. Цитоплазматическая сеть, комплекс Гольджи и иногда перинуклеарная зона таких клеток давали положительную реакцию на кислую фосфатазу и арилесульфатазу; положительные реакции на оба эти фермента были обнаружены в незрелых гранулах. Зрелые гранулы давали положительную реакцию на арилесульфатазу. То же наблюдалось и в отношении пероксидазы. В обоих случаях у различных видов животных обнаруживались значительные отличия. Макрофаги перитонеального экссудата кролика и морской свинки обнаруживали сходную выраженную реакцию на оба эти фермента, однако они не содержали азурофильных гранул; на основании изучения снимков авторы предположили, что маленькие окаймленные пузырьки действуют как первичные лизосо-

мы для перенесения гидролитических ферментов из комплекса Гольджи во вторичные лизосомы. Поэтому Nichols с сотр. (1971) высказали мнение, что клетки моноцито-макрофагического ряда продуцируют два типа первичных лизосом в различные фазы своего жизненного цикла — азурофильные гранулы в костном мозге или крови и окаймленные пузырьки в тканях и полостях тела. Существует, однако, веское доказательство (Сагг, 1968а, б), что азурофильные гранулы, подобные таковым в моноцитах, в значительных количествах обнаруживаются в перитонеальных и других макрофагах. Hirsch и Fedorko (1970) полагают, что в промоноцитах встречаются многочисленные гранулы, выявляемые пероксидазой, их меньше в моноцитах и они совсем отсутствуют в зрелых макрофагах.

Моноциты могут быть извлечены из кровяного русла в большом количестве путем центрифугирования в концентрированных растворах альбумина. При соответствующих концентрациях альбумина можно получить осадок из моноцитов и лимфоцитов. Этим клеткам дают возможность осесть на поверхности стекла. Утверждают, что при вымывании только моноциты приклеиваются к поверхности. Однако следует отметить, что нет абсолютного доказательства того, что некоторые клетки, которые по морфологическим критериям могли бы быть названы лимфоцитами, не приклеиваются к стеклу (Bennett, Cohn, 1966; Cline, Lehrer, 1968). При росте моноцитов в культуре *in vitro* наблюдается увеличение размеров клеток, числа митохондрий, содержания цитохромоксидазы, кислой фосфатазы и арилсульфатазы, утилизации глюкозы и продукции молочной кислоты. По мере того как клетки созревают *in vitro*, они становятся более активно фагоцитарными.

Если моноцит крови является предшественником тканевого макрофага, то интересно узнать, как долго он живет в крови, где нет значительного воспалительного повреждения, которое выводило бы моноциты в больших количествах. Это было изучено у крыс (Whitelaw, 1966) и у мышей (van Furth, Cohn, 1968; van Furth, Dulk, 1970; van Furth, 1970) методом меченого тимидина. Так, у мыши полупериод жизни моноцита был равен 72 ч, а у крысы — 12 ч. Исчезновение меченых клеток из крови проходило по экспоненте. Это подтверждало предположение о том, что клетки либо трансформируются, либо покидают кровяное русло по закону случайного выбора.

Пронесхождение макрофагов при воспалении

Пронесхождение макрофагов в зонах воспаления было широко изучено путем введения животным меченого тритием тимидина и методом автордиографии. Так, при воспалительных

реакциях, вызванных введением различных белков в кожу, обнаруживалось много меченых клеток; клетками, участвовавшими в синтезе ДНК, насколько это можно было судить с помощью светового микроскопа, были крупные лимфоциты или моноциты. Когда реакция замедленной гиперчувствительности передается от одного животного к другому посредством клеток, большинство клеток в гиперчувствительных воспалительных зонах у животного-хозяина оказывались недавно пролифериовавшими клетками организма хозяина (Goldman, Walker, 1963; Kosunen et al., 1963a). Еще одно доказательство происхождения макрофагов было получено путем имплантации стеклянных пластинок в подкожную ткань крысы; если меченый триггер тимидин был введен за 18—21 ч перед удалением пластинок, то примерно 60% макрофагов на пластинках содержали метку. Облучение костного мозга заметно снижало число присутствующих меченых макрофагов; этот дефицит восстанавливался за счет поступления клеток из костного мозга и селезенки. Удаление лимфоретикулярных органов не воздействует на клеточные эксудаты на пластинках (Volkman, Gowans, 1965a, b). Из этих экспериментов очевидно, что большинство предшественников макрофагов — моноциты, но, возможно, часть из них была малыми лимфоцитами. Volkman (1966), используя подобный эксперимент, продемонстрировал костномозговое происхождение многих мононуклеарных клеток перитонеальных эксудатов крысы. В зоне воспаления, вызванного подкожным введением фибриногена, большинство макрофагов происходило из моноцитов крови; причем сами моноциты образовывались из предшественников, которые недавно разделились. Возможно, полиморфноядерные лейкоциты и моноциты мигрируют случайно; первые погибают или в макрофаги (Paz, Spector, 1962; Spector et al., 1965). Van Furth и Cohn (1968), используя технику метки клеток, показали, что макрофаги у мышей образуются из быстро делящегося предшественника в костном мозге.

Так как макрофаги при воспалении образуются из моноцитов, то ясно, что они будут подвержены тем же воздействиям, которые влияют на число моноцитов крови. Так, число циркулирующих моноцитов уменьшается под воздействием глюкокортикоидов (Thompson, van Furth, 1970).

Существует противоречивое доказательство митотического потенциала зрелых макрофагов. Так, van Furth и Cohn (1968) предположили, что моноциты периферической крови и перитонеальные макрофаги у мышей были дефинитивными клетками и не делились. С другой стороны, Forbes и Mackaness (1963) продемонстрировали митоз в перитонеальных макрофагах, а Khoo и Mackaness (1964) показали отчетливую пролиферацию перитонеальных клеток после систематического внутривенно-

го вливания *Listeria* и *Brucella*. Однако при этом не возникало локального перитонеального воспаления. Wiener (1967) сопоставил синтез ДНК в перитонеальных клетках с активностью кислой фосфатазы в них: синтез ДНК был обнаружен только в морфологически хорошо дифференцированных макрофагах. Aronson и Elberg (1962) после инъекции масла в брюшную полость обнаружили большое число меченых гистиоцитов, т. е. больших макрофагов. Они интерпретировали эти данные для обозначения локального образования гистиоцитов. Хотя и возможны другие толкования, но гипотеза о том, что значительное число макрофагов может образовываться локально, вероятно из млечных островков, подтверждается работой Aronson и Shapiro (1965), в которой показано, что макрофаги образуются в значительных количествах в изолированном сальнике *in vitro*.

Наличие близко инбредных линий лабораторных животных позволило по-другому подойти к проблеме происхождения макрофагов. Имея такие инбредные линии, можно извлечь иммунную сыворотку, которая будет специфически убивать клетки одной из линий мыши, но не убивать клетки другой. Когда животные одной линии облучены с целью уничтожения их гемопоэтических клеток и эти клетки замещаются гемопоэтическими клетками животных другой линии, тогда в образовавшейся химере возможно идентифицировать клетки, происходящие от одной или другой линии, используя соответствующую иммунную сыворотку.

Так, Goodman (1964) спустя 24 ч после однократного облучения в летальной дозе вводил гемопоэтические клетки одного из следующих источников: костного мозга, лейкоцитов, клеток печени плода и клеток перитонеальной жидкости. Спустя 3 мес и более после пересадки все перитонеальные клетки были полностью убиты антисывороткой донора, а не антисывороткой хозяина. В подобного рода экспериментах Valner (1963) отметил, что только макрофаги, но не лимфоциты перитонеальной жидкости выживают после первичного облучения. В течение первых 10 дней после облучения почти все перитонеальные клетки были клетками хозяина, но затем постепенно замещались донорскими клетками, и через 6 нед обнаруживались только клетки донора.

Vigolainen (1968) изучил радиационные химеры мышей, используя хромосомные метки. Линия мышей, от которых были получены донорские клетки, несла маркерные хромосомы, легко идентифицируемые в делящихся клетках в культуре ткани. На основании этих данных сделан вывод, что макрофаги всего тела образуются из костного мозга. Однако недостатком этого метода являлось то, что при нем идентифицируются только делящиеся клетки; вывод неоспорим, но, конечно, это не значит, что *все* макрофаги образуются только из костного мозга.

Происхождение купферовских клеток

Происхождение купферовских клеток служит предметом споров в течение многих лет. При нормальных условиях примерно 0,7% купферовских клеток метятся тимидином (Shorter, Titus, 1962); после раздражения глюканом наблюдается заметная их пролиферация (Ashworth et al., 1963). Еще в начале 1927 г. de Naap и Hoekstra показали, что меченые макрофаги могут поселяться на стенках печеночных синусов. Roser (1965), используя меченые макрофаги, подтвердил это.

Однако это еще не является доказательством того, что купферовские клетки действительно возникают из отдаленного предшественника. Howard и сопр. изучили происхождение купферовских клеток, извлекая их из печени путем ферментативного переваривания, культивируя и исследуя их хромосомный состав. Под действием различных экстремальных факторов, а иногда при довольно искусственных формах раздражения ретикулоэндотелиальной системы животным вводился костный мозг или клетки грудного лимфатического протока, меченные легко идентифицируемой хромосомной меткой T6; при этом было четко показано, что купферовские клетки могут возникать из клеток предшественников, пришедших из грудного лимфатического протока или костного мозга (Howard, 1963; Boak et al., 1968; Kinsky et al., 1969).

С другой стороны, ряд авторов настойчиво поддерживали точку зрения о местной репликации купферовских клеток и показали, что пролиферация этих клеток, вызванная эстрогеном, угнетается при локальном облучении печени (Kelly et al., 1962; Kelly, Dobson, 1971). То же происходит в процессе развития иммунитета к *Listeria*, когда купферовские клетки могут делиться локально (North, 1969b).

Таким образом, при раздражении купферовские клетки могут возникать непосредственно из костномозговых предшественников; при экстремальных воздействиях они могут возникать из рециркулирующих клеток лимфы. Вполне вероятно, что местное деление купферовских клеток является важным механизмом ежедневного восстановления числа клеток.

Происхождение легочных макрофагов

Происхождение легочных макрофагов вызвало много противоположных мнений; ранние работы представлены в обзоре Vegetalanaffy (1964a, b). Возможными источниками легочных макрофагов являются альвеолярные эпителиальные клетки, соединительнотканые клетки легочной паренхимы, эндотелий сосудов и моноциты крови. Gazayerli (1936) и Marshall (1946) изучали легочные фагоциты при импрегнации серебром. Первый автор показал, что сентальные клетки окрашиваются се-

ребром; Marshall проследил последовательность развития между локальными мезенхимными предшественниками и фагоцитами. Он пришел к выводу, что фагоциты легких, видимо, не являются эпителиальными по своей природе, а могут происходить от моноцитов при воспалительных процессах: Bertalanffy (1964a, b), проводя исчерпывающее исследование, сделал вывод, что альвеолярные фагоциты возникают либо путем деления предшествующих альвеолярных клеток, либо из мезенхимных «фибробластоподобных форм в альвеолярной стенке».

Первая попытка экспериментально установить происхождение легочных макрофагов была предпринята Ungar и Wilson (1935). Авторы метили литиевым кармином мононуклеарные клетки перитонеального экссудата морской свинки; затем они вводили эти клетки в сердце другой свинки. Как было установлено дальнейшей меткой углем, более 50% клеток были жизнеспособны после метки кармином. Большинство меченных кармином клеток поселялось в легких; часть из них в строме, другая — в альвеолярной стенке, но большая часть — в альвеолярных пространствах. На основании этого эксперимента можно сделать вывод, что при нормальных условиях альвеолярные фагоциты могут возникать из некоего источника, сходного с перитонеальными макрофагами. Однако условия этого эксперимента довольно далеки от нормальных.

Не так давно Shorter с сотр. (1966) изучили кругооборот клеток в легочных альвеолах после воздействия меченого триптем тимидина и установили наличие двух отчетливых популяций клеток. Время кругооборота альвеолярных эпителиальных клеток составляет примерно 7 сут, в то время как настоящие макрофаги живут много дольше — около 35 сут.

Происхождение легочных макрофагов в дальнейшем было изучено Pinkett с сотр. (1966), использовавшими хромосомную метку. Мышам линии СВА после облучения были введены клетки костного мозга, несущие хромосомную метку Т6. Через 1—4 мес примерно $\frac{2}{3}$ альвеолярных макрофагов были явно клетками хозяина. Это недвусмысленно доказывает, что многие легочные макрофаги имеют костномозговое происхождение. Однако после облучения костного мозга не наступает немедленного истощения легочных макрофагов, и, возможно, хотя легочные макрофаги в конечном счете образуются из костного мозга, они поддерживают свою популяцию значительное время в интерстициальной ткани легкого путем деления (Bowden et al., 1969).

Происхождение макрофагов головного мозга

Большие макрофаги «gitterzellen» или сложные гранулярные тельца, появляются в головном мозге при различных патологических состояниях (Russell, 1962). Классическая точка зре-

ния такова, что эти клетки в основном образуются из микроглии. Эта проблема была пересмотрена Königsmark и Sidman (1966). После повторного введения меченого тритием тимидина в интактном мозге обнаруживается небольшое число меченых клеток. При резаной ране головного мозга в ней наблюдается большое число меченых макрофагов. Последующие изменения в процентном соотношении содержания меченых макрофагов в ране циркулирующих меченых лейкоцитов указывают на то, что около $\frac{2}{3}$ макрофагов возникают из моноцитов крови. Небольшое количество их может возникнуть из лимфоцитов, но большая часть образуется из местной микроглии. Сходные данные были получены Adrian и Walker (1962). Авторы показали, что макрофаги в поврежденном спинном мозге после введения тимидина содержали метку. Kosunen с соотр. (1963b) изучали экспериментальный аллергический энцефаломиелит крыс. Большая часть клеток периваскулярного инфильтрата, меченых тритием тимидина, была обнаружена за сутки и более до того, как образовалась зона поражения. Это были средние или большие лимфоциты крови, которые превращались в гистиоциты по мере развития поражения. Russell (1962) использовал электронный микроскоп для изучения клеток, которые появлялись в резаной ране коры больших полушарий; автором была прослежена серия клеток, от типичных моноцитов крови до типичных макрофагов головного мозга, или «gitter»-клеток.

Циркуляция зрелых макрофагов

Зрелые макрофаги могут циркулировать, но значение этого факта сомнительно. Немногочисленные зрелые макрофаги могут быть обнаружены в системе кровообращения у интактных животных и даже у человека. Это очень большие клетки, диаметром 15—30 мкм, с отчетливым почковидным ядром, содержащее липидный и фагоцитированный материал (Jaffe, 1938; Herbeval-Bolikowska et al., 1966).

После повторной внутривенной инъекции коллоида крысам масса макрофагов, возможно, возникающих из печени и селезенки, появляется в кровяном русле (Simpson, 1922). При сходных обстоятельствах купферовские клетки могут мигрировать в легкие (Jrwin, 1932).

Когда перитонеальные макрофаги метили коллоидом и вводили внутривенно, их обнаруживали в основном в печеночных синусах (de Naap, Hoekstra, 1927). Nikol и Bilbey (1958) подвергали мышей воздействию повторных доз эстрадиола и затем внутривенно вводили уголь. Углеродсодержащие макрофаги были обнаружены в крови с правой стороны сердца, но не с левой. Последующее изучение животных показало, что мак-

рофаги сначала локализуются в печени и селезенке, затем углесодержащие макрофаги в больших количествах появляются в легких и часть их проникает в альвеолы. Как углесодержащие клетки, так и уголь были получены из бронхиальных смывов. Schneeberger-Keeley и Burger (1970) представили очень яркое доказательство циркуляции купферовских клеток. Они обнаружили в капиллярах легкого кошек с экспериментальным отеком легких при условии открытого пневмоторакса многочисленные фагоцитарные клетки с червеобразным микрошипитозом. Если за неделю до индуцирования отека легкого купферовские клетки пометить путем инъекции через портальную вену угольной суспензии, то многочисленные углесодержащие клетки с червеобразным микрошипитозом обнаруживаются в легких. Это, доказывает, без всякого сомнения, что купферовские клетки могут мигрировать. По-видимому, имеются значительные видовые различия в готовности, с которой происходят эти миграции макрофагов. Клиренс альвеолярных макрофагов был измерен Spritzer с сопр. (1964, 1968) с помощью канюлирования пищевода и подсчета макрофагов; полученные при этом цифры составляли от 1 до 3 млн/г. Roser (1965) изучил поведение меченых макрофагов при введении их сингенным реципиентам. Перитонеальные макрофаги были мечены *in vivo* радиоактивным коллоидным золотом и вводились внутривенно. Жизнеспособность клеток выявлялась по их способности изыскивать эозин. Их распределение в органе было установлено количественно с помощью сцинтилляметра и автордиографически. Сначала наблюдался короткий начальный период легочной секвестрации, после которого клетки размещались специфически и неключительно в печени и селезенке. Если учитывать массу органа, то в селезенке обнаруживалось в 5 раз больше макрофагов, чем в печени. В печени появлялось много клеток, но внешнему виду напоминавших купферовские клетки, а в селезенке они были обнаружены только в красной пульпе. В легких такие клетки наблюдались в кровеносных сосудах и альвеолярных стенках, но в просвете альвеол их не было видно. Разрушенные нагреванием макрофаги задерживались дольше в легких, а нарастание радиоактивности в печени и селезенке замедлялось.

Сходные исследования были проведены Russell и Roser (1966), которые получили альвеолярные макрофаги путем смыва из легких. После введения наблюдалась аналогичная картина распределения макрофагов, но они реже селились в селезенке и полностью отсутствовали в легких. Купферовские клетки были помечены радиоактивным золотом и отделены от остальных клеток печени путем переваривания их с проназой и дезоксирибонуклеазой, а затем с помощью флотации в альбумине плазмы. Спустя 72 ч более 80% этих клеток оказались локализованными в печени животного-хозяина по сравнению

с 60% перитонеальных и альвеолярных клеток (Roser, 1968). Менее 5% введенных купферовских клеток поселялось в печени по сравнению с 18% введенных перитонеальных клеток. Следовательно, существуют определенные доказательства того, что макрофаги, которые обычно пребывают в определенном органе, узнают этот орган и предпочитают именно его.

Roser (1970) проследил судьбу популяции перитонеальных макрофагов при введении их после метки радиоактивным золотом в перитонеальную полость. Меченые клетки обнаруживаются на перитонеальных млечных островках через 6 ч и остаются там на несколько недель. Спустя 12—24 ч после инъекций их обнаруживают в околотимусных лимфатических узлах, в узлах, дренирующих перитонеальную полость мыши, и спустя несколько дней в селезенке. Vernon-Roberts (1969a) также показал, что, когда меченные углем макрофаги вводились интраперитонеально, они появлялись вскоре в воспалительных экссудатах. Следовательно, вполне вероятно, что по крайней мере некоторые перитонеальные макрофаги не погибают в брюшине, а циркулируют в других органах.

Эти исследования, без сомнения, показали, что зрелые макрофаги *могут* циркулировать в организме животного и что, несмотря на «предпочтение» какого-то определенного органа, они могут поселяться и в другом органе. Эти авторы сделали значительный вклад в разработку идеи о том, что макрофагами можно считать группу клеток, скорее объединенных сходными чертами, чем разъединенных различиями. Физиологическое значение циркуляции зрелых макрофагов еще не установлено.

Заметная циркуляция макрофагов может происходить при стимуляции ретикулоэндотелиальной системы, например при малярии (McCallum, 1969a, b). После заражения малярийным паразитом купферовские клетки увеличиваются в размерах и затем поступают в сосудистую систему. Они достигают легких, где поселяются в сосудистой стенке, нагромождаясь одна на другую. Затем купферовские клетки могут поступать в систему кровообращения; нет пока веских доказательств того, что они в значительной степени удаляются через легкие. После споруляции паразита эритроциты разрушаются, что ведет к увеличению числа печеночных макрофагов частично за счет местной дифференцировки, частично в результате поступления их из селезенки.

Отсюда можно прийти к основному выводу, что существует относительно быстроделющаяся стволовая клетка костного мозга, из которой образуется предшественник макрофага, циркулирующий в крови и медленно проникающий в ткани для пополнения местной популяции. При воспалительных процессах обновление клеток идет намного скорее. Помимо этого, как правило, существует локальная замена клеток за счет местной

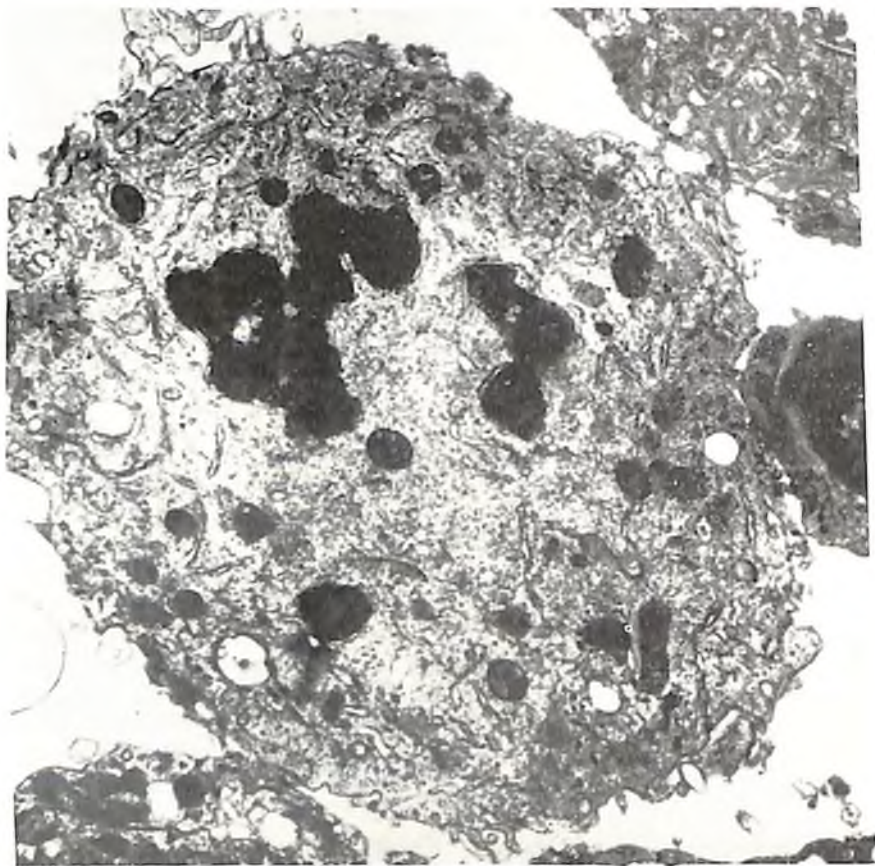
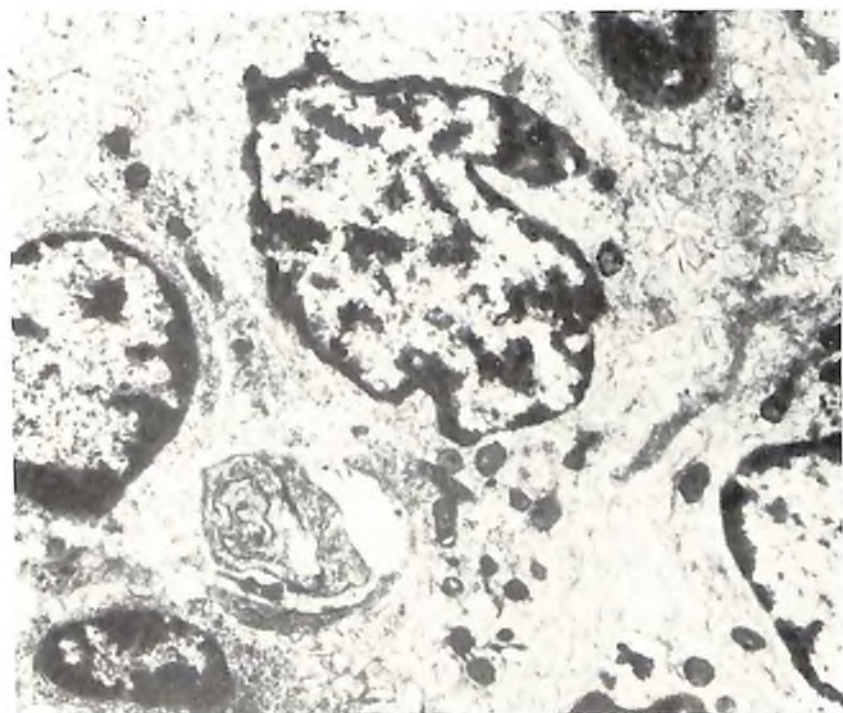
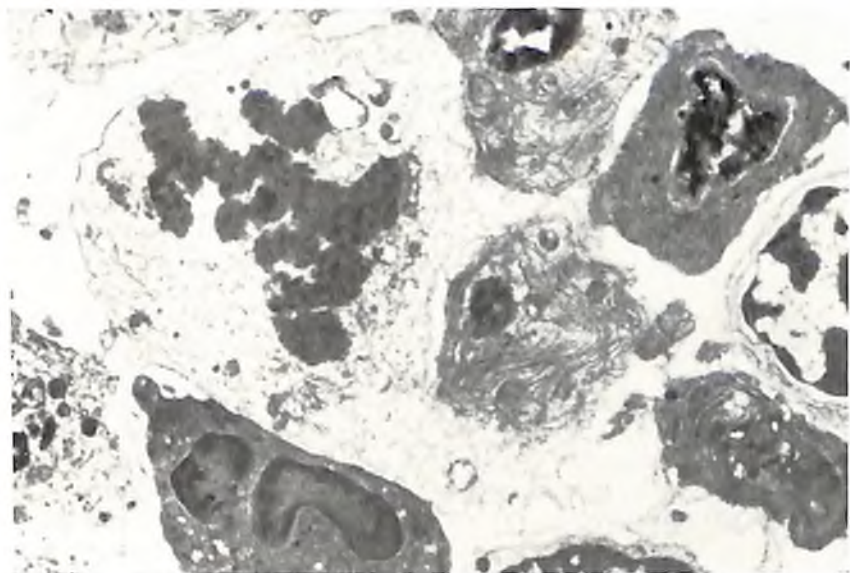


Рис. 34. Подколенный лимфатический узел крысы. Макрофаг синуса находится в митотическом делении. Крысе за 24 ч до забоя введено 5 млн. опухолевых клеток. На фотографии видны очень ранние метастазы в лимфатическом узле. $\times 9000$.

Рис. 35. Интерстициальная ретикулярная клетка (подколенный лимфатический узел крысы). Клетка делится митотически. Данной крысе за 24 ч до забоя в заднюю лапку было введено 5 млн. опухолевых клеток. На фотографии видны очень ранние метастазы. $\times 7000$.

Рис. 36. Интерстициальная ретикулярная клетка (подколенный лимфатический узел мыши). Над ядром обнаруживается несколько выявляемых с помощью автораддиографии зерен. Мышь получила две дозы антигена в заднюю лапку (дозы следовали одна за другой). ^{31}P -тимидин был введен за 1 ч до забоя. Автораддиография. $\times 9000$.



популяции клеток. Экстирпация периферических популяций при экспериментальных условиях может привести к полной замене клеток из костномозгового источника. Может иметь место некоторая рециркуляция периферических популяций; эти клетки проходят главным образом в легкие, откуда они экскретируются. Предшественник циркулирующего макрофага может быть сравним главным образом с моноцитом крови. Вполне возможно, что некоторые клетки, которые обычно идентифицируют как большие лимфоциты, могут превращаться в макрофаги.

Деривация макрофагов лимфатического узла

Механизм деривации макрофагов лимфатических узлов сейчас до конца неясен. Несомненно в лимфатических узлах присутствуют клетки — производные моноцитов крови, и мы можем предположить, что по крайней мере некоторые макрофаги лимфатических узлов образуются из них. Кроме этого, макрофаги можно обнаружить в афферентных путях (Hall et al., 1967; Smith et al., 1970a, b); опять же неизвестно, какую роль эти клетки играют в поддержании постоянной популяции макрофагов в лимфатическом узле.

Не так легко увидеть, как моноциты крови превращаются в макрофаги синусов; при введении клеток перевариваемой метастазирующей опухоли в лапку крысы в дренирующем лимфатическом узле наблюдается пролиферация макрофагов синусов в течение 24 ч. Вряд ли это специфическая реакция на опухоль, однако она дает ясное доказательство пролиферативного потенциала макрофагов синуса на модели, довольно похожей на болезнь человека (Carr, McGinty, 1973) (рис. 34).

В этой модели рассеянные нелимфоидные интерстициальные клетки можно обнаружить в состоянии митоза; такие клетки часто имеют длинные отростки или могут быть действительно звездчатыми и содержат относительно скудные цитоплазматические мембраны и немного мелких лизосом (рис. 35). То же самое можно наблюдать у животных, чувствительных к полисахаридному антигену; подобные интерстициальные клетки лимфатических узлов, дренирующих место инъекции антигена, обнаруживают признаки синтеза ДНК (рис. 36). Эти клетки могут быть описаны как ретикулярные, поскольку существуют непосредственные формы перехода от них к зрелым макрофагам, по крайней мере некоторые интерстициальные макрофаги могут образовываться из них.

Макрофаги в культуре ткани

Несмотря на то что смешанную короткоживущую культуру клеток, в которой большинство составляли бы макрофаги, получить относительно просто, выделение чистой долгоживущей культуры макрофагов оказалось задачей более сложной (Chang, 1964). Детальный обзор литературы по макрофагам в культуре ткани был опубликован Jacoby (1965).

В большинстве случаев для получения культуры макрофагов позвоночных животных берут маленькие кусочки ткани и выращивают в присутствии сыворотки («смешанные культуры»); сначала по краю такого эксплантата выселяются амебодные, сильно подвижные фагоцитарные клетки, затем начинают разрастаться клетки других типов, образуется клеточное сообщество — гало. Со временем клетки, полученные из любого источника, структурно и функционально становятся очень похожими.

Впервые чистая культура макрофагов была получена Carrel и Ebeling (1922) из крови цыпленка. Степень чистоты культуры мотивировалась ими ссылкой на тот «факт», что все другие клетки дегенерировали. Принципиально возможно удалить все клеточное окружение кусочка ткани цыпленка и пересадить снова (Jacoby, 1965), хотя это технически сложно выполнить. Подобная манипуляция с тканями млекопитающих является более трудоемкой, чем с эксплантатом цыпленка; однако такой метод оказался удачным при культивировании млечных островков (Aronson, Elberg, 1962; Aronson, Shahar, 1965). Видимо, все-таки наилучшим способом получения чистой культуры макрофагов как у цыпленка, так и у млекопитающих является использование смывов из серозных полостей и особенно из брюшной полости. Несмотря на то что в подобной культуре присутствуют и другие клетки, они либо быстро дегенерируют подобно полиморфноядерным лейкоцитам, либо оказываются неспособными приклеиваться к стеклу и вымываться при первой же смене среды, как это бывает с лимфоцитами. Именно таким способом были получены культуры перитонеальных макрофагов человека (Stuart, 1967).

Во всех этих методах макрофаги культивируются на поверхности стекла, поэтому их форма будет резко отличаться от относительно сферической формы, которую, например, име-

ют макрофаги в смыве из перитонеальной полости, но, возможно, не очень будет отличаться от формы клеток, находящихся непосредственно в тканях организма.

Классическое описание макрофагов в культуре ткани дали Carrel и Ebeling (1926). Изученные авторами клетки были высеяны из крови и подкожной соединительной ткани. Наиболее ярким признаком этих клеток явилось наличие вдоль ведущего края клетки при движении ундулирующей мембраны. В отличие от фибробластов макрофаги активно росли в присутствии сыворотки и были сравнительно устойчивы к действию окиси мышьяка; видимо, эти свойства необходимы макрофагу для того, чтобы выживать среди клеток воспалительного экссудата. Макрофаги разрастались в среде, богатой сывороткой или материалом для фагоцитоза; при этом в клетках появлялись отчетливо различимые вакуоли, которые окрашивались нейтральным красным; при голодании в бедной питательными веществами среде клетки уменьшались в объеме и число вакуолей, окрашивающихся нейтральным красным, снижалось. Большинство работ последних лет, видимо, опирается на данные этого исследования.

Как известно, в культуре ткани структура макрофагов зависит от длительности культивирования и от источника получения. Bennett (1966) описал фазы жизни макрофага в культуре ткани, выделив при этом: 1) стадию прикрепления, 2) стадию разрастания и фагоцитоза остатков; 3) митотическое деление, 4) распластывание культуры. Методом сканирующей электронной микроскопии удается проследить форму перитонеальных макрофагов в процессе их осаждения на поверхности стекла; их форма меняется от сферической до уплощенной округлой и затем становится плоской звездчатой (Carr, Carr, 1970). В процессе всех этих изменений формы клетки на ее поверхности могут появляться тонкие цитоплазматические отростки (рис. 37). При длительном культивировании клетки обретают округлую уплощенную, вытянутую форму или длины 15—80 мкм. Клетки звездчатой формы иногда имеют любопытные концевые образования. В процессе перемещения клетки широкая ундулирующая мембрана может действовать в качестве ведущей и направляющей поверхности клетки; иногда можно видеть, как в зоне такой активной поверхности выбрасываются два отростка, которые продвигаются в несколько различных направлениях, причем каждый такой отросток продвигается за счет своей маленькой ундулирующей мембраны. Иногда соседние клетки, располагающиеся на плоской поверхности, могут прилипать одна к другой так плотно, что образуют мембрану, которая затем отрывается от стекла целиком (Jacoby, 1965). Многоядерные гигантские клетки могут формироваться либо в таких мембранах, либо при их отсутствии.

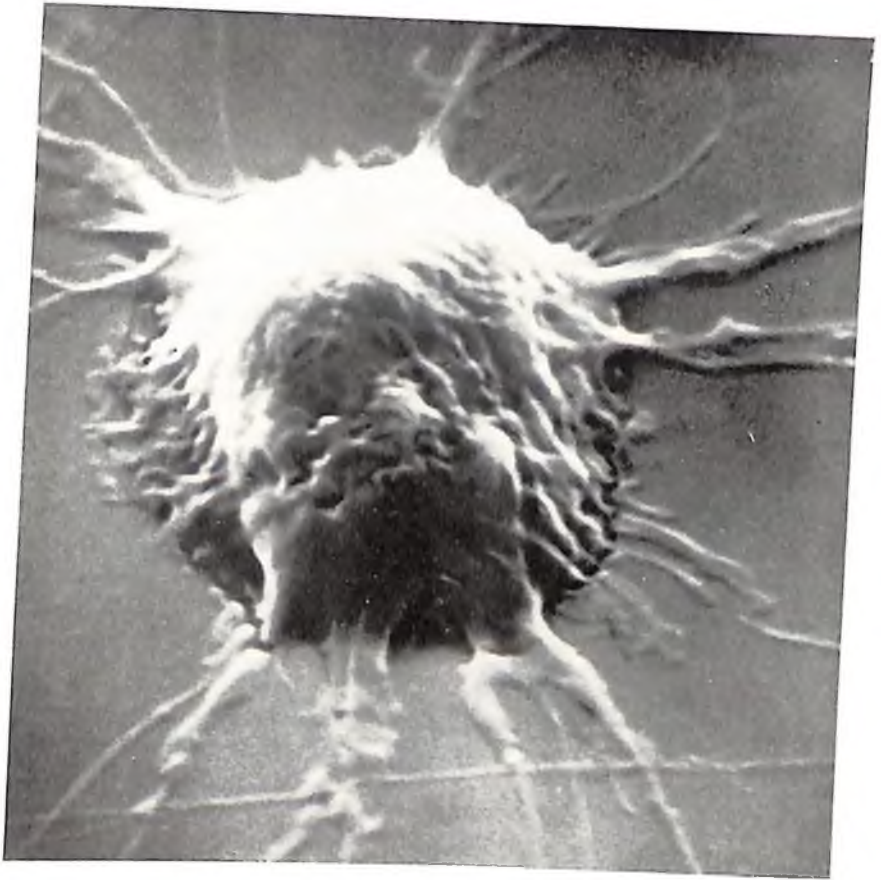


Рис. 37. Перитонеальный макрофаг мыши, распластавшийся на поверхности стекла в течение 8 ч. Он имеет тонкие, зондоподобные цитоплазматические отростки, направленные в разные стороны, а также широкие клапановидные отростки, направленные в разные стороны, а также широкие клапановидные отростки, принадлежащий другому макрофагу. При изучении макрофагов на поперечном срезе (в просвечивающем электронном микроскопе) обычно видны вдавления наружной поверхности клетки, которые называют вакуолями. Сканирующий электронный микроскоп. $\times 10\ 000$.

Соответствующие методы окрашивания позволяют выявить различные цитоплазматические детали макрофагов. Примером могут служить вакуоли, окрашивающиеся суправитально нейтральным красным, которые нередко располагаются в виде розетки вокруг центра клетки. В некоторых ранних работах на основе окрашивания нейтральным красным проводилось различие между двумя типами макрофагов — гематогенными моноцитами и класматоцитами тканей; однако сейчас этому факту, по-видимому, следует придавать значения не больше,

чем разнице между зрелыми и незрелыми вариантами тех же клеток.

Большинство исследований, посвященных культуре макрофагов, было проведено на клетках, которые были получены из серозных полостей; однако в культуре ткани макрофаги, взятые из различных источников, ведут себя по-разному. Bennett (1966) провел сравнительное исследование культур макрофагов мыши, которые были получены из селезенки, костного мозга, печени, легкого, крови и брюшной полости. Автор обнаружил, что макрофаги из всех этих органов имели сходство в том, что представляли собой отдельные фагоцитирующие клетки, содержащие в своей цитоплазме структуры, которые окрашивались на кислую фосфатазу, а также в том, что они подвергались митотическому делению. По скорости распластывания и деления автор выделил три группы макрофагов. Перитонеальные клетки и клетки крови быстро распластываются, но обладают низкой скоростью митотического деления. Макрофаги костного мозга, селезенки и печени распластываются медленно, но образуют многочисленные митотические фигуры. Легочные макрофаги очень различны и характеризуются как высокой скоростью распластывания, так и высокой скоростью митотического деления. Помимо этого, была отмечена их выраженная способность к пиропинофилии и аэробному метаболизму.

Остается не совсем понятным, являются ли купферовские клетки, культивируемые Bennett (1966), такими же клетками, которые были исследованы Rous и Beard (1934). В экспериментах Beard и Rous клетки типа купферовских были выделены и собраны методом перфузии печени, причем эти клетки выживали лучше, если культивировались на волокнистой поверхности, особенно в распластанном состоянии, подобно тому как это имеет место внутри синусов. Такие клетки могли быть отделены от других типов клеток магнитом после поглощения ими железа, они значительно крупнее моноцитов, медленно двигались, имели большую светлую зону цитоплазмы и хорошо прикреплялись.

Клазматоз

Явление клазматоза было впервые описано Ranvier в 1890 г. Как в живых тканях, так и в фиксированных препаратах автор обнаружил процесс, при котором от поверхности макрофага отрывались мелкие фрагменты цитоплазмы; это дало автору основание назвать такие клетки клазматопитами. В культуре ткани феномен клазматоза был описан Jacoby (1965), прекрасное лаконичное описание которого можно здесь процитировать: «...одна из клеток становится все более и более

вытянутой, причем ядро и один или больше сравнительно коротких отростков остаются на одном конце и веерообразные псевдоподии — на другом конце. Оба конца прикрепляются к стеклу и, если можно так сказать, двигаются в противоположные стороны, оставаясь связанными между собой перемычкой цитоплазмы, толщина которой становится все меньше (до 1 мкм); затем внезапно перемычка разрушается и образовавшиеся свободные концы после разрыва перемычки втягиваются внутрь разделившихся таким образом участков цитоплазмы. Длина такой нити перед моментом ее разрыва и отделения участка цитоплазмы составляет обычно 100—300 мкм, но иногда она достигает и 500 мкм. Часть цитоплазмы, содержащая ядро, может восстанавливать свое амебoidalное движение либо сразу после разрыва, либо через несколько часов.

Одна и та же клетка может последовательно повторять этот процесс многократно...» Отделившаяся часть цитоплазмы, которая не содержит ядра, в течение различных промежутков времени может продолжать двигаться, но ее окончательная судьба остается неизвестной.

Значение клазмотоза в жизнедеятельности макрофагов пока не определено. Выказывались предположения о том, что этот процесс отображает образование антител (Sabin, 1939); Robertson (1952) допускал, что клазмотоз может представлять собой один из видов передачи антигенного материала, но в настоящее время нет убедительного доказательства того, что последнее биологически оправдано.

Скорость движения

Кажется вполне очевидным, что для выполнения предназначенной ему природой функции макрофаг должен передвигаться; однако дать истинную оценку скорости передвижения этих клеток в живом организме представляется довольно затруднительным. Процесс распластывания макрофага по стеклу в известной мере можно рассматривать как форму движения; однако это движение представляет собой не что иное, как выбрасывание клеткой в различных направлениях псевдоподий и втягивание их обратно. При этом реальное изменение положения клетки ничтожно мало или отсутствует полностью. Выказывалось предположение о том, что макрофаги могут продуцировать некое вещество, которое способствует отталкиванию клеток друг от друга (Oldfield, 1963). Это предположение основывалось на том, что истинное амебoidalное движение клеток в условиях культуры ткани начинается через несколько дней после пересадки, но движение макрофагов происходит достаточно медленно — медленнее, чем гранулоцитов и лимфоцитов (Lewis, Webster, 1921; de Bruyn, 1945; Harris, 1953).

Как полагают, скорость движения макрофагов в культуре ткани зависит от их происхождения и особенностей метода культивирования. Lewis и Webster (1921) обнаружили, что макрофаги костного мозга передвигаются со скоростью 30 мкм/мин, но, по данным de Bruyn (1945) и Oldfield (1963), эта скорость была намного меньше (2 мкм/мин). По данным Carr и Carr (1970), эти цифры составляют в среднем от 2 до 12 мкм/мин. Подморфноядерные лейкоциты передвигаются несколько быстрее — до 30 мкм/мин (Oldfield, 1963), а лимфоциты — до 33 мкм/мин (de Bruyn, 1945). Однако ни одна из этих цифр не дает истинного представления о скорости передвижения этих клеток в организме. И измерить эту скорость, видимо, очень непросто.

Хемотаксис

Хемотаксис представляет собой реакцию, с помощью которой устанавливают направление движения клеток, определяемое химическими веществами, находящимися в окружающей среде (McCutcheon, 1946). В зависимости от того, направлено ли движение в сторону данного вещества или от него, описывают положительный или отрицательный хемотаксис. Термин «хемотаксис» был впервые использован ботаником Pfeiffer (1884), хотя такой связанный с хемотаксисом процесс, как миграция лейкоцитов, был замечен намного раньше. Следует отметить, что упорядоченную миграцию можно легко проследить *in vivo*, но истинный хемотаксис удалось наблюдать только в условиях *in vitro*, и пока что очень сложно доказать, что хемотаксис может происходить в условиях *in vivo*.

Harris (1954) опубликовал обзор ранней литературы о хемотаксисе и обсудил вопрос о возможном механизме образования воспалительного инфильтрата, богатого моноцитами. Автор пришел к заключению, что появление в инфильтрате большого количества моноцитов может быть связано с их избирательной миграцией из кровяного русла. Harris (1953) предложил оригинальный метод для исследования хемотаксиса. Лейкоциты, растущие в культуре, были сфотографированы несколько раз в процессе их движения на одну и ту же пленку, воспроизводящую следы их продвижения. При добавлении к культуре ткани вещества, которое обладает хемотаксическим эффектом, направление движения клеток изменилось в сторону вещества-инициатора. Этим методом было показано, что моноциты передвигаются медленнее, но более прямолинейно, чем нейтрофилы. Хемотаксическими свойствами обладают многие бактерии, но ими не обладают продукты клеточного распада. Дальнейшее совершенствование метода исследования хемотаксиса было предложено Boyden (1962), который исследовал

хемотаксис в переспективной камере, разделенной на два отделения миллиметровым фильтром, причем фильтр имел отверстия такого размера, что лейкоциты могли проникать через них только путем активной миграции. С помощью этого метода было показано, что при образовании комплексов антиген — антитело они выделяют хемотаксическое вещество.

Keller и Sorkin (1967, 1968), используя подобные методы, показали, что хемотаксический эффект многих веществ, входящих в состав комплексов антиген — антитело, эндотоксинов, бактерий и т. д., возникал в результате образования медиаторов, которые действуют непосредственно на клетки (цитотаксины). Многие вещества при реакции на нормальную сыворотку выделяют цитотаксины. Установлено существование специфических цитотоксинов для нейтрофилов и моноцитов. Wilkinson с сотр. (1969) в нормальной сыворотке кролика обнаружили факторы, которые вызывали направленную миграцию как нейтрофилов, так и моноцитов. При добавлении к сыворотке комплексов антиген — антитело движение нейтрофилов усиливалось, в то время как движение моноцитов угнеталось. Изучение методом хроматографии сывороточных фракций показало, что цитотаксин макрофагов обнаруживается обычно во фракции с молекулярной массой около 200 000.

Между разными типами макрофагов существуют некоторые различия в их способности реагировать на хемотаксические вещества; как было показано, у перитонеальных макрофагов реакция более выраженная, чем у их альвеолярных аналогов (Ward, 1968).

Еще раз следует отметить, что пока еще много неясно в вопросе о том, действительно ли существуют параллели между хемотаксисом, который наблюдается в условиях *in vitro*, и миграцией лейкоцитов из крови в условиях *in vivo*. Можно допустить, что специфические факторы избирательно вызывают миграцию одного типа клеток по отношению к другому. Видимо, в возникновении эксудации мононуклеарных клеток участвуют другие факторы; например, мононуклеарные клетки живут дольше, делятся вне сосудистого русла, их циркуляция может быть полностью подавлена.

Одним из многих проявлений подвижности макрофагов является способ, которым они свободно мигрируют в культуре ткани к краю эксплантата. Rich и Lewis (1932) показали, что у животных, сенсибилизированных к туберкулину, эта миграция угнетается добавлением антигена к среде, в которой растет культура макрофагов от этих животных. И несмотря на то что это явление наблюдалось и другими исследователями, в течение многих лет оно оставалось забытым, пока George и Vaughan (1962) не показали, что миграция макрофагов угнеталась как при гиперчувствительности к туберкулину, так и при гиперчувствительности, вызванной белком адьюванта

Фрейнда (David et al., 1964; см. обзоры David, 1968a, b). Угнетение миграции макрофагов — это специфический процесс, который связан с влиянием относительно малого числа сенсibilизированных клеток на нормальные клетки. Вполне вероятно, что чувствительными клетками являются лимфоциты, которые способны вырабатывать вещество, видимо, белковой природы; это вещество выделяется в среду и вызывает угнетение миграции макрофагов (Bennett, Bloom, 1967). Синтез такого вещества угнетается пуроминином. Были предприняты попытки доказать, что «фактором, вызывающим угнетение миграции макрофагов», могут быть антитела, которые плотно адсорбируются на поверхности макрофага, так называемые цитотфильные антитела (Amos, Lachmann, 1970). Существуют также определенные доказательства того, что фактор, вызывающий угнетение миграции макрофагов, может вырабатываться полиморфноядерными лейкоцитами (Stasny, Ziff, 1970). Таким образом, вполне возможно, что существует несколько факторов, ответственных за угнетение миграции макрофагов.

Fauve и Dekaris (1968, 1969) предложили тест, во многом похожий на тест миграции макрофагов. Этот тест связан с процессом распластывания макрофагов на стекле. Предметом изучения при этом является не активное движение, а способ, которым относительно сферические макрофаги прикрепляются к поверхности стекла, а затем распластываются на ней. Прикрепление сенсibilизированных клеток угнетается в присутствии антигена. И хотя этот феномен проще и легче продемонстрировать, чем миграцию макрофагов, его механизм исследован еще недостаточно полно.

Удивительно мало работ посвящено исследованию клеточных механизмов этих реакций или хотя бы структурных изменений, которые происходят в процессе миграции макрофагов и ее угнетения. Salvin и Nishio (1969), Salvin с сопр. (1971) достаточно четко описали признаки угнетения миграции макрофагов, используя фазово-контрастную микроскопию. Мигрирующие клетки имели многочисленные отростки, которые, по-видимому, имели отношение к процессу клеточного движения. Клетки, миграция которых была угнетена, имели гладкую, лишенную отростков поверхность. Авторы предполагают, что фактор, угнетающий миграцию, ингибирует миграцию, в то же время, по-видимому, подавляет различные виды клеточной метаболической активности. В подобных экспериментах использовались главным образом перитонеальные макрофаги, хотя, по данным Pollock с сопр. (1971), миграционная способность альвеолярных макрофагов выше.

В ранних работах (Jacoby, 1965) высказывались некоторые сомнения относительно способности макрофагов млекопитающих размножаться в культуре ткани. Однако сейчас, видимо, есть все основания для уверенности в том, что при соблюдении

определенных условий работы с культурой ткани макрофаги могут делиться. Макрофаги из различных органов и тканей обладают неодинаковой способностью к митотическому делению *in vitro* (Bennett, 1966). Более подробно вопрос о пролиферации макрофагов был обсужден в главе 3.

В течение многих лет существовала точка зрения о том, что под действием различных раздражителей макрофаги в культуре ткани могут превращаться в фибробласты (Cargel, Ebeling, 1926). Действительно, макрофаги в условиях культуры ткани могут превращаться в веретенovidные клетки, которые по внешнему виду напоминают фибробласты. Однако пока не существует убедительных доказательств того, что такие клетки могут откладывать коллаген, а это является единственным достоверным тестом на то, что данная клетка действительно является фибробластом.

Было выполнено значительное число исследований культуры ткани, касающихся различных свойств макрофагов и особенно способности их к пиноцитозу, т. е. способности макрофагов захватывать жидкость из окружающей среды. Этот вопрос будет обсужден в соответствующем разделе.

Широкая вариабельность формы макрофагов в условиях культуры ткани привела к тому, что некоторые авторы выдвинули предположение о существовании нескольких типов макрофагов; при этом особенно выделялись те клетки, которые имели длинные расширенные отростки (Lewis, Webster, 1921). Stuart (1967) изолировал и культивировал макрофаги из различных лимфоретикулярных органов человека; при этом он установил, что через 3—14 дней с начала культивирования в культуре выявляется отчетливая популяция клеток с длинными тонкими отростками; такие клетки содержат кислую фосфатазу и другие лизосомные ферменты, а также лактат, сукцинат- и малат-дегидрогеназы (Stuart, Davidson, 1971a, b, c). Они содержали мало фагосом, но имели многочисленные полирибосомы; такие клетки характеризовались тесной адгезией друг к другу, тем не менее способность к контактному ингибированию движения у этих клеток не выявлялась. Эти клетки обладали меньшей фагоцитарной активностью, чем макрофаги, но большей, чем фибробласты. В культуре ткани вокруг таких клеток имели тенденцию концентрироваться типичные макрофаги. Stuart и Davidson (1971c) склонны допускать, что такие клетки получают от истинных макрофагов *in vitro* антигены, и назвали (не очень удачно, если учесть путаницу в применении этого термина) эти клетки ретикулярными. Абсолютно точных доказательств идентичности этих клеток с отростчатыми макрофагами интактных лимфоретикулярных тканей не существует.

Одним из главных источников подобных «ретикулярных» клеток для культуры ткани была перитонеальная полость. Fi-

schel с сотр. (1970) идентифицировали отростчатые клетки в сальнике мыши; эти клетки обладали способностью фагоцитировать твердые частицы и связывать антигены. Тем не менее многим авторам, которые исследовали перитонеальные клетки, не удалось установить отдельный тип «ретикулярных» клеток. Существуют убедительные доказательства того, что популяция макрофагов, которая не содержит вытянутых клеток, в культуре ткани быстро их воспроизводит (Carr, Carr, 1970). Поэтому интересные наблюдения Stuart и Davidson требуют дальнейшего исследования и подтверждения.

Поглощение макрофагами — фагоцитоз

Поглощение инородного материала клетками было впервые убедительно описано И. И. Мечниковым, хотя об этом процессе упоминалось и раньше. Термином «фагоцитоз» вначале обозначали поглощение клетками плотного инородного материала. Позже было установлено, что существуют и другие способы, которыми клетки могут заглатывать вещества. В 1931 г. Lewis наблюдал в культуре ткани способность фибробластов или макрофагов поглощать микроскопически различимые капельки культуральной жидкости, т. е. пиноцитоз. И действительно, вскоре после того, как в исследовательскую практику вошел метод электронной микроскопии, стало очевидным, что мелкие частички могут быть поглощены в виде крошечных пузырьков диаметром 0,1 мкм или меньше. Этому процессу были даны различные названия, лучшим из которых, однако, оказался термин «микропиноцитоз». Общая картина поглощения клетками веществ была дана в обзоре Jacques (1970). Поскольку основной механизм, характерный для макрофага, — фагоцитоз, то здесь он будет рассмотрен в первую очередь.

Фагоцитоз, как это можно видеть на живых клетках в культуре ткани или в ушной камере кролика, — явление драматичное. Макрофаг, который передвигается за счет клапанообразных псевдоподий на его ведущем крае, выбрасывает отростки вперед в направлении частички и быстро ее окружает. Процесс поглощения может продолжаться всего несколько минут. Будучи поглощенным, вещество может быть полностью переварено, может длительно сохраняться в форме переваренных остатков, может заполнить клетку, а в случае его токсичности может ее убить. Другая, менее распространенная форма фагоцитоза наблюдается в том случае, если фагоцитируемая частичка слишком велика, чтобы одна клетка могла ее поглотить. Тогда ее окружают несколько клеток и образуют капсулу.

Обзоры ранней литературы по фагоцитозу были опубликованы Mudd с сотр. (1934), Berry и Spies (1949), Hirsch (1965). Фагоцитоз может начинаться под влиянием сил поверхностного натяжения в области соприкосновения (Fenn, 1921), но является энергозависимым (Baldrige, Gerard, 1934) и требует наличия окружающей среды, подходящей для про-

scheg с сотр. (1970) идентифицировали отростчатые клетки в сальнике мыши; эти клетки обладали способностью фагоцитировать твердые частицы и связывать антигены. Тем не менее многим авторам, которые исследовали перитонеальные клетки, не удалось установить отдельный тип «ретикулярных» клеток. Существуют убедительные доказательства того, что популяция макрофагов, которая не содержит вытянутых клеток, в культуре ткани быстро их воспроизводит (Cagg, Cagg, 1970). Поэтому интересные наблюдения Stuart и Davidson требуют дальнейшего исследования и подтверждения.

Поглощение макрофагами — фагоцитоз

Поглощение инородного материала клетками было впервые убедительно описано И. И. Мечниковым, хотя об этом процессе упоминалось и раньше. Термином «фагоцитоз» вначале обозначали поглощение клетками плотного инородного материала. Позже было установлено, что существуют и другие способы, которыми клетки могут заглатывать вещества. В 1931 г. Lewis наблюдал в культуре ткани способность фибробластов или макрофагов поглощать микроскопически различимые капельки культуральной жидкости, т. е. пиноцитоз. И действительно, вскоре после того, как в исследовательскую практику вошел метод электронной микроскопии, стало очевидным, что мелкие частички могут быть поглощены в виде крошечных пузырьков диаметром 0,1 мкм или меньше. Этому процессу были даны различные названия, лучшим из которых, однако, оказался термин «микропиноцитоз». Общая картина поглощения клетками веществ была дана в обзоре Jacques (1970). Поскольку основной механизм, характерный для макрофага, — фагоцитоз, то здесь он будет рассмотрен в первую очередь.

Фагоцитоз, как это можно видеть на живых клетках в культуре ткани или в ушной камере кролика, — явление драматичное. Макрофаг, который передвигается за счет клапанообразных псевдоподий на его ведущем крае, выбрасывает отростки вперед в направлении частички и быстро ее окружает. Процесс поглощения может продолжаться всего несколько минут. Будучи поглощенным, вещество может быть полностью переварено, может длительно сохраняться в форме непереваренных остатков, может заполнить клетку, а в случае его токсичности может ее убить. Другая, менее распространенная форма фагоцитоза наблюдается в том случае, если фагоцитируемая частичка слишком велика, чтобы одна клетка могла ее поглотить. Тогда ее окружают несколько клеток и образуют капсулу.

Обзоры ранней литературы по фагоцитозу были опубликованы Mudd с сотр. (1934), Berry и Spies (1949), Hirsch (1965). Фагоцитоз может начинаться под влиянием сил поверхностного натяжения в области соприкосновения (Fenn, 1921), но является энергозависимым (Baldrige, Gerard, 1934) и требует наличия окружающей среды, подходящей для про-

цессов жизнедеятельности в отношении концентрации ионов и температуры. Хотя в некоторых системах фагоцитоз может происходить в среде при отсутствии белка, обычно белок стимулирует фагоцитоз, а при наличии бактерий его стимулируют специфические опсонинные антитела. Многие ранние работы по фагоцитозу были выполнены на полиморфноядерных лейкоцитах, но в основе своей этот процесс схож с таковым у макрофагов.

Mudd с сотр. (1934) утверждали, что между способом распластывания фагоцитов по поверхности и способом, которым фагоциты распространяются по поглощаемой частичке (фагоцитоз), имеется сходство. Макрофаги, будучи более вязкими и менее деформированными, распластываются на поверхностях медленнее, чем полиморфноядерные лейкоциты.

Уже давно установлено, что макрофаги выполняют важную функцию в фагоцитировании погибших тканей. Например, Deno (1936) описал удаление детрита в месте прикрепления плаценты, плацентарная поверхность превращается в массу макрофагов, сохраняющихся довольно долго.

Фагоцитоз у амёбы

Фагоцитоз детально был исследован у амёбы, главным образом потому, что амёба крупнее по размеру и более доступна для эксперимента. В связи с этим некоторая часть сведений о фагоцитозе будет дана на примере амёбы, что указывает на то, как мало известно нам о фагоцитозе макрофагов.

Ультраструктура этого процесса была убедительно показана Christensen и Marshall (1965). Контакт между амёбой и ее добычей вызывает всплеск цитоплазмы, которая приподнимает плазмалемму, видимо, являющуюся местом первоначального контакта амёбы и добычи. Цитоплазма вплоть до мембраны в этом месте находится, вероятно, в состоянии геля и является неподвижной. Затем губы чашечки для приема пищи сдвигаются и приблизившиеся мембраны перехлестываются и сливаются. Вблизи такой чашечки для приема пищи находится специальная область каналов и мелких пузырьков, которые могут быть связаны с пищеварением. Однако точная природа этой связи еще не ясна.

Результаты детального и последовательного исследования фагоцитоза у амёбы были опубликованы Kopp и Weisman (1967). Эти авторы исследовали точным методом поглощение полистироловых бусинок различной величины. Если осмотические условия были подобраны верно, то необходимости в присутствии специфических органических молекул не возникало. Поглощение частичек было высококонцентрационным, так что до 30% полистироловых бусинок могло быть удалено из жидкой

окружающей среды без поглощения из среды сколько-нибудь значительного количества меченой глюкозы. Бусинки диаметром более 1,3 мкм поглощались поодиночке, в то время как бусинки диаметром менее 0,6 мкм задерживались на клеточной мембране, пока не накопится их небольшой пакет, затем они поглощались. Очевидно, во время этого процесса происходит значительная утилизация веществ клеточной мембраны. Тем не менее общий объем амебы изменялся в малой степени. Поэтому здесь должен быть либо быстрый синтез, либо быстрое перемещение мембранного вещества. Фагоцитарные пузырьки выделены центрифугированием в виде пузырьков и открытых уплощений. Весь процесс поглощения угнетается веществами, которые ингибируют гликолиз.

Необходимы такие же точные и подробные исследования фагоцитоза у клеток млекопитающих.

Количественная оценка

Многочисленные попытки количественной оценки явления фагоцитоза делались главным образом на основании подсчета либо процента фагоцитирующих клеток среди всей популяции, либо числа частичек, поглощенных отдельными клетками. Эти субъективные оценки связаны с многочисленными затруднениями, особенно при выявлении микроскопическим методом, в решении вопроса, находится ли данная частичка внутри клетки. Одной из лучших методик количественной оценки является метод Vaughan (1965), при котором на тест-мембране помещают известное число фагоцитов и частичек и позволяют им взаимодействовать в течение определенного времени.

Более современные методы основаны на применении меченых радиоактивными веществами бактерий (Downey, Dieckrich, 1968) с последующей количественной оценкой радиоактивности или на использовании среды, содержащей радиоактивный альбумин (Chang, 1969). Во время фагоцитоза фагоциты вместе с частичками поглощают жидкую среду. Если к среде добавляю т меченый ^{131}I сывороточный альбумин, то количество его, поглощенное клетками, и послужит мерой фагоцитоза. Одним из наиболее распространенных тест-объектов, используемых при изучении фагоцитоза, служат эритроциты. Фагоцитоз эритроцитов легко доступен для количественной оценки благодаря количественной спектрофотометрии внутриклеточного гемоглобина. Трудность состоит в удалении внеклеточно расположенных эритроцитов. Наиболее часто используется метод, разработанный Morita и Perkins (1965), которые обнаружили, что если эритроциты поглощены, они оказываются защищенными от слабого осмотического шока. Таким образом число эритроцитов, поглощенных в тест-систему макрофагов, можно опре-

делить, подвергнув клетки слабому осмотическому шоку и затем оценив содержание в них гемоглобина, что даст точное представление о числе фагоцитированных эритроцитов.

Стадии фагоцитоза

Процесс фагоцитоза можно разделить на стадии прикрепления, поглощения и переваривания. Результат взаимодействия между макрофагом и частицей (неорганической или бактериальной) может быть различным. Макрофаг может убить бактерии, и тогда в цитоплазме сохраняются разрушенные фрагменты. Может случиться и обратное, или же фагоцит и бактерия могут жить в симбиозе. Фагоцитозу может предшествовать хемотаксис — реакция, при которой направленное движение клетки определяется химическими веществами окружающей среды (McCutcheon, 1946). Поскольку это явление, строго говоря, обнаруживается *in vitro*, оно описано в четвертой главе.

Прикрепление

При наблюдении процесса прикрепления под фазово-контрастным или сканирующим электронным микроскопом можно видеть, что поверхность макрофага неравномерно створчатая и гофрированная. Высокая разрешающая способность трансмиссионного электронного микроскопа позволяет увидеть, что поверхностная зона состоит из клеточного покрытия толщиной 8—16 нм, представленного слоем кнелых мукополисахаридов, лежащего на наружной поверхности двухслойной мембраны и слегка прилегающего к ней. Глубже находится цитоплазматическая зона, явно свободная от органелл. В этой зоне на хороших срезах иногда можно наблюдать несколько мелких фибрилл. В препаратах, окрашенных рутением красным, на клеточной поверхности видны несколько неопределенно очерченных уплотнений. Возможно, что это каким-то образом связано с прерывистым расположением на поверхности клетки антигенных детерминант. Аоки с сотр. (1969) исследовали распределение по клеточной поверхности различных антигенов, окрашивая их соответствующими антителами, мечеными ферритином. Этими авторами на клетках мыши было показано, что антигены по клеточной поверхности располагаются прерывисто, причем расположение антигеносодержащих участков по поверхности каждой клетки было индивидуальным. Из всех изученных антигенов на макрофагах присутствовал только антиген Н-2 — главный видовой антиген групповой совместности крови. Между перитонеальными макрофагами и «ретикулярными» клетками селезенки, лимфатических узлов и тимуса

были выявлены значительные различия. Последние содержали антиген Н-2 по всей поверхности, за исключением концевых отделов отростков, в то время как по поверхности макрофагов антиген располагался только в виде рассеянных бляшек. Это означает, во-первых, что поверхность макрофага гетерогенна, несмотря на сравнительно гомогенную наружную поверхность, которая видна при обычной электронной микроскопии. Во-вторых, существуют значительные различия между клеточной поверхностью макрофагов из разных органов. С этой гетерогенностью тесно связана проблема существования на поверхности макрофагов цитофильных антител и рецепторов для глобулинов.

Цитофильные антитела являются иммуноглобулинами (обычно, но не всегда IgG); они прикреплены к клеточной поверхности и, возможно, уравновешены глобулинами окружающей жидкости (Boyden, Sorkin, 1961; Boyden, 1961, 1962, 1964; Verken, Benacerraf, 1966). Цитофильные антитела могут быть прикреплены к поверхности макрофага рецептором, который удается, хотя и не всегда, отделить трипсином и который может содержать SH-группы и один фосфолипид.

Кажется вполне вероятным, что специфические рецепторы на мембранах макрофагов могут быть инициаторами фагоцитоза. Если связь слабая, то их можно считать цитофильными антителами, если же связь прочная, то они могут составить часть поверхностного мукопротеинового комплекса.

Относительно природы этих рецепторов были высказаны различные точки зрения. Lay и Nussenzweig (1968, 1969) продемонстрировали три различных рецептора для комплемента IgM и IgG, различающихся по чувствительности к трипсинолизации и по зависимости от местной ионной концентрации. Рецепторы для цитофильных антител представляют собой фосфолипопротены (Davey, Asherson, 1966) и содержат SH-группы (Howard, Benacerraf, 1966). Так, циторецепторы для IgG по своей структуре напоминают комплемент (Hess, Luscher, 1970), рецепторы для опсонизированных бактерий являются белками (Allen, Cook, 1970).

Некоторые представления о топографической локализации рецепторов дает работа LoBuglio с сопр. (1967), которые продемонстрировали рецепторы для IgG на поверхности моноцитов и макрофагов человека и показали, что фагоцитоз инициировался в множественных упорядоченно расположенных точках адгезии, где (как они предполагали) локализовались рецепторы. Rabinowitch (1968, 1970) считает, что могут существовать по крайней мере два вида рецепторов: один — для денатурированных частичек, другой — для антител и, возможно, третий — для реакций, в которые вовлечен комплемент. Необходимы дальнейшие исследования по топографической локализации всех этих рецепторов.

Потребности для прикрепления различных систем неодинаковы. Например, прикрепление истощенных эритроцитов зависит от питофильных антител на поверхности макрофага (Vaughan, Boyden, 1964; Boyden, 1964).

Прикрепление к макрофагу эритроцитов, которые были предварительно фиксированы глютаральдегидом, — процесс, связанный с изменением температуры, но независимый от двухвалентных катионов или сыворотки крови; прикрепление устраняется с помощью трипсинолиза. Тем не менее для поглощения эритроцитов необходимо присутствие в среде двухвалентных катионов и сыворотки крови. Прикрепление повышается специфическими антисыворотками (Rabinowitch et al., 1967a, b, c). Начальной ступенью контакта частичка — клетка может быть образование кальциевых мостиков между частичкой и клеткой (Metzger, Casarett, 1969).

Фаза прикрепления при поглощении бактерий была исследована Allen и Cook (1970), которые показали, что между прикреплением бактерий и эритроцитов имеется определенное сходство. Макроглобулин из сыворотки крови телят действовал, как опсонины. Поверхностный рецептор для опсонизированных бактерий оказался чувствительным к протеолитическим ферментам и потому, видимо, имеет белковую природу.

Следует считать, что феномен распознавания материала как инородного происходит тогда, когда частица прилегает к клеточной поверхности. Если она приклеивается, то развивается серия необратимых изменений, в результате которых наступает поглощение. Поэтому умение клетки различать «свое» и «чужое» сводится к тому, прилипнет этот материал к ней или нет.

Однако это может также зависеть и от присутствия соответствующего слоя опсонизирующего белка. Pisano с сопр. (1970) показали, что плазма здоровых людей содержит опсонин для поглощения желатинизированной липидной эмульсии, а плазма больных раком такой опсонин не содержит. Из этого авторы делают вывод об отсутствии способности к распознаванию у клеток раковых больных и утверждают, что это может быть связано с заболеванием.

Хороший пример способности макрофагов различать «свое» и «чужое» был дан Stuart с сопр. (1967). Если мышинные макрофаги росли *in vitro* в присутствии АВ-сыворотки человека, то они легко поглощали человеческие эритроциты, сенсibilизированные, например, антисывороткой А. В этой системе макрофаги будут распознавать и фагоцитировать старые, а не свежие эритроциты, проявляя довольно чувствительную дискриминацию.

Имеется несколько работ по распознаванию и фагоцитозу собственных дегенерирующих элементов. Stuart с сопр. (1969) показали, что, когда при мышинном брюшном тифе у животных

повреждаются гепатоциты, макрофаги могут выбрасывать отростки внутрь поврежденных клеток, отделять и фагоцитировать митохондрии.

Поглощение

Действительный механизм движений цитоплазмы, происходящих в фазе поглощения, неясен, но на уровне поверхности были довольно подробно изучены ультраструктурные признаки. Движения цитоплазмы варьируют в зависимости от относительных размеров частицы и фагоцита, а также от подвижности фагоцита. Так, если мелкие частицы, например, угля, соприкасаются с клеточной стенкой макрофага, в особенности если он относительно неподвижен, как, скажем, легочный альвеолярный макрофаг, то такие частицы захватываются активными, подобными ряби на воде, движениями клеточной мембраны, попадают в вакуоли, которые затем погружаются в глубину клетки (Karrer, 1960).

Когда макрофаг в культуре ткани поглощает эритроцит, то можно видеть, как макрофаг выбрасывает клапанообразный отросток цитоплазмы, который окружает и в конечном счете накрывает эритроцит, встречаясь с таким же отростком с противоположной стороны (рис. 38). Процесс фагоцитоза эритроцитов обсуждается в девятой главе. Когда макрофаги в суспензии фагоцитируют липидные шарики, они выбрасывают цитоплазматические отростки, и одновременно с этим в цитоплазме образуется глубокая выемка, которая заключает в себя несколько шариков (рис. 39).

Если фагоцит прочно фиксирован, как, например, кунфоровские клетки, и фагоцитирует бактерии из кровотока, то в подобных случаях пальцевидные или клапанообразные отростки цитоплазмы выдаются в просвет кровяного русла, для того чтобы вылавливать бактерии (Horn et al., 1969). Такие отростки образованы почти целиком эктоплазмой и не содержат ни лизосом, ни каких-либо других органелл.

Примечательной особенностью зоны контакта между фагоцитом и бактерией или другими частицами является наличие зоны повышенной цитоплазматической плотности непосредственно под клеточной мембраной (North, Mackaness, 1963b; Horn et al., 1969; LoBuglio et al., 1967). Плотная зона содержит мелкие гранулы, а иногда и мелкие филаменты, похожие на таковые в клапанообразных выростах цитоплазмы макрофагов, которые, очевидно, не участвуют в фагоцитозе.

В том случае, если масса материала, который должен быть фагоцитирован, больше, чем фагоцит, процесс поглощения протекает несколько иначе. Подобная ситуация складывается в случае остеокластов (см. десятую главу) или в том случае, если макрофаги имеют дело с такими объектами, как

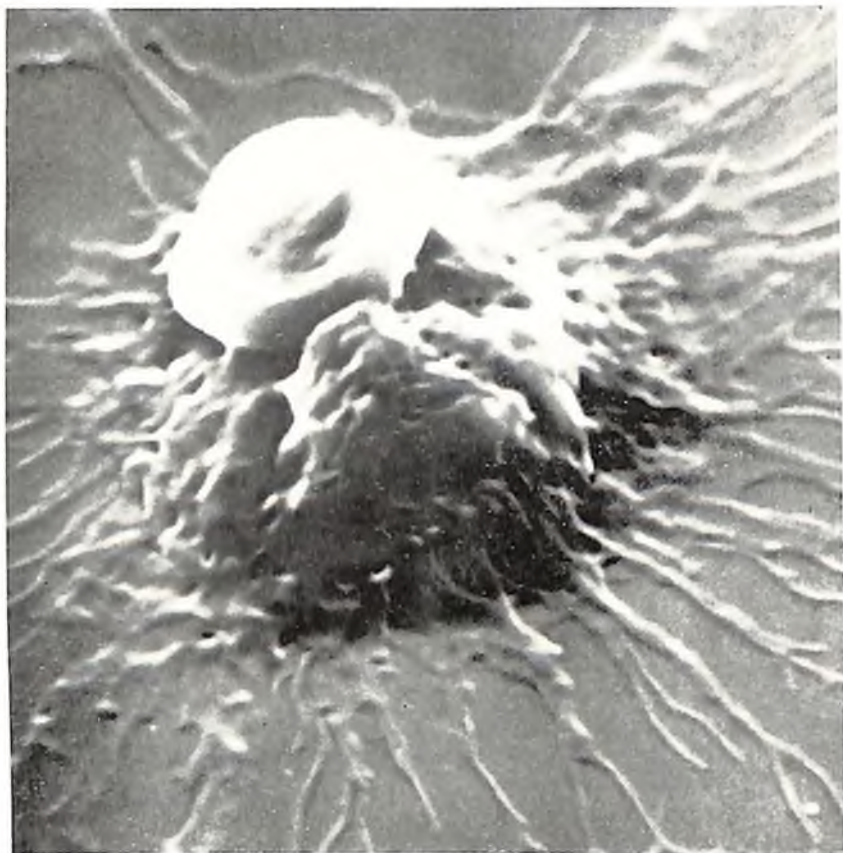


Рис. 38. Периториальный макрофаг мышцы, распластанный на стекле (см. рис. 35), фагоцитирует эритроцит. Видно, как клапаннообразный вырост цитоплазмы наливает на эритроцит снизу. Сканирующий электронный микроскоп. $\times 10\ 000$.

масса линдгов или искусственно введенных инородных веществ (Gusek, 1959, 1964; Carr, 1962; Cuggan, Clark, 1964). Макрофаги тесно окружают инородное вещество и склеиваются между собою плотно соединяющимися интердигитирующими отростками. Участки цитоплазмы, прилежащие к инородному материалу, не содержат органелл и образованы эктоплазмой. Часто между инородным телом и мембраной макрофага не удается различить промежутка. Частицы инородного вещества (рис. 40, 41) появляются внутри фагоцита; механизм этого процесса до конца неясен.

Иногда, как и в случае с остеокластами, здесь в глубь инородного материала вдаются множество тонких цитоплазматических отростков, которые, вероятно, разрушают его. Возмож-

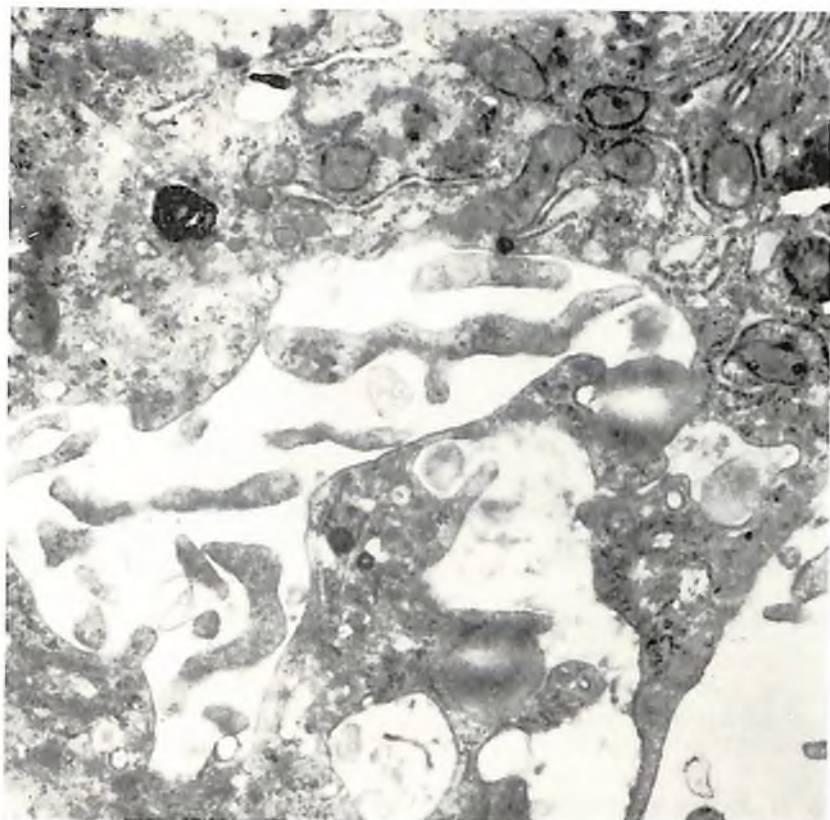


Рис. 39. Перитонеальный макрофаг мышцы, фагоцитирующий липидные капли, которые обнаруживаются в глубоких инвагинациях клеточной поверхности. $\times 25\ 000$.

но, лизосомные ферменты выделяются за пределы макрофага, но об этом нельзя говорить уверенно (Cuggan, Clark, 1964).

Shirahama с сотр. (1971) интересным способом проанализировали взаимодействие между перитонеальными макрофагами и агрегатами инородного материала различного размера. Если агрегат имеет размер меньше 2 мкм, макрофаг обходится с ним как с мелкой частицей и окутывает его своими отростками. Если масса вещества более 10 мкм, то к нему приближаются несколько макрофагов и внедряют в него мелкие цитоплазматические выросты. Если частицы инородного материала имеют размеры между 2 и 10 мкм, то их пытаются поглотить единичные макрофаги, которые также стремятся внедрить в них свои отростки, т. е. процесс поглощения является промежуточным.

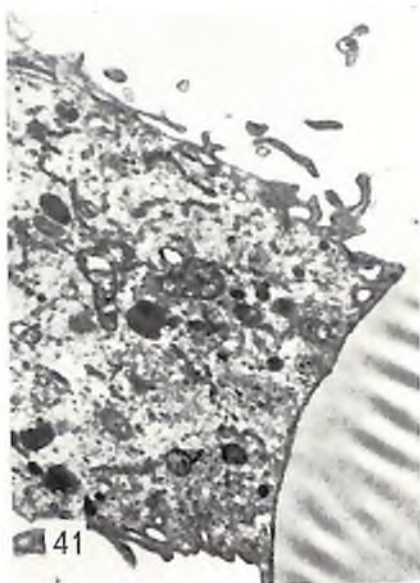
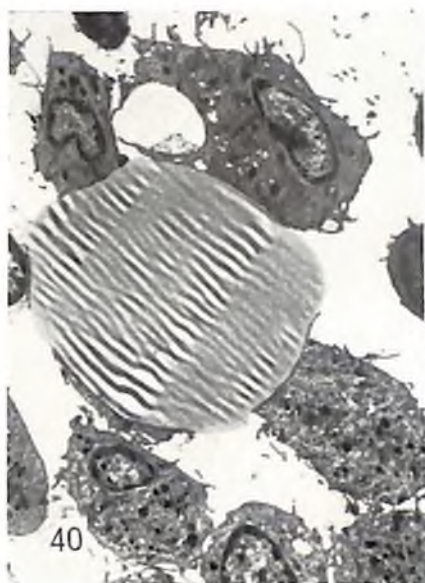


Рис. 40. Группа мононуклеарных клеток, прикрепленных к липидной капле (перитонеальные клетки мыши). Цитоплазма фагоцитов распространена по поверхности капли. $\times 3000$.

Рис. 41. Деталь предыдущего рисунка, показывающая очень близкий контакт между фагоцитом и липидной каплей. $\times 12000$.

В основе процесса поглощения лежит движение цитоплазмы. При этом отчетливо можно наблюдать несколько форм движения. Во-первых, может быть движение цитоплазматического «клапана» или «гребня»; такое движение наблюдается при фазово-контрастной микроскопии живых клеток. При электронной микроскопии в центре некоторых таких отростков можно видеть тонкие фибриллы. Во-вторых, может быть «стригущее» движение поверхностного слоя цитоплазмы по всей остальной части клетки; поверхностный слой эктоплазмы, как правило, содержит тонкие филаменты. Третьей формой движения является движение фагоцитарных вакуолей; правда, пока нет заслуживающих доверия ультраструктурных обоснований этого процесса. Ни в одном из этих случаев метаболические изменения, которые были уже отмечены, нельзя достаточно убедительно связать с морфологическими данными.

В системе, где прикрепление и поглощение фиксированных глютаральдегидом эритроцитов разобщены, поглощение стимулируется присутствием двухвалентных катионов, сыворотки крови и особенно специфической антисыворотки, в частности IgG (Rabinowitch, 1967a, b, c). Макрофаги, которые предварительно обрабатывались стафилококками, способны поглощать

большее число эритроцитов (Rabinowitch, Gary, 1968), что происходит как вследствие увеличения пропорций фагоцитарно-активных клеток, так и вследствие увеличения фагоцитарной способности отдельных макрофагов.

Переваривание

После того как произошло поглощение и образовался окруженный мембранный пузырек — фагосома, последняя сливается с одной или несколькими лизосомами, содержащими кислую фосфатазу и другие лизосомные ферменты. Существуют различные точки зрения на действительную морфологию первичных лизосом. North и Mackaness (1963a) описали их как мелкие электронно-прозрачные пузырьки; другие исследователи (Carr, 1968b; Leake, Murgvik, 1968, 1970; Horn et al., 1969) описывали их как окруженные мембраной тельца с электронно-плотной сердцевиной, которые сливаются с фагосомами. Вполне вероятно, что описанные и в том и в другом случае структуры действительно являются первичными лизосомами. Последние авторы в своих исследованиях использовали в качестве красителя главным образом соли урана, что делает белковую сердцевину лизосом электронно-плотной. Вполне возможно, что первичные лизосомы, слившиеся с фагосомами, сходны со вторичными лизосомами, которые содержат ранее поглощенный материал (рис. 42). Однако наиболее крупные вторичные лизосомы инертны и уже не поглощают значительных количеств инородного материала.

Конечный продукт переваривания — остаточное тельце — представляет собой крупную неравномерной электронной плотности массу, часто содержащую слоистые миелиновые завихрения, которые, вероятно, являются фосфолипидом и иногда ферритином от разрушенных эритроцитов. Полностью неперевариваемый материал, такой, как уголь, в клетке может присутствовать в неизменном виде, в то время как бактерии, находясь в макрофаге, могут выживать и либо жить с ним в симбиозе, либо убивать макрофаг. Например, при экспериментальной лепре внешне интактные микробактерии могут быть обнаружены лежащими в вакуолях, окруженных лизосомным материалом, во внешне интактных клетках в течение многих месяцев после заражения (Allen et al., 1965). Подобным образом при инфекции *Bruceella* бактерии могут долгое время находиться внутри клеток (Karlsbad et al., 1964).

Лизосомные ферменты макрофагов были исследованы Sohn и Wiener (1963a, b) в клеточных фракциях, полученных методом ультрацентрифугирования. Фракция, состоящая главным образом из цитоплазматических гранул макрофагов, содержала кислую фосфатазу, лизоцим, кислую рибонуклеазу, β -глюкозидазу, катепсин и липазу. После фагоцитоза эти фер-

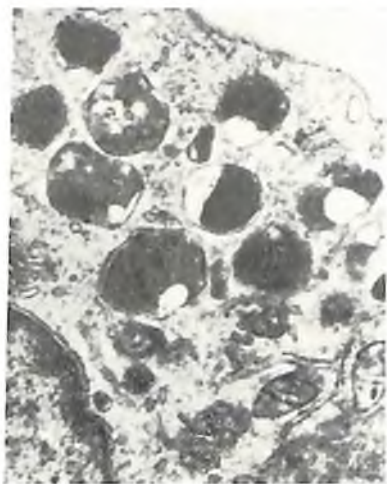


Рис. 42. Перитонеальный макрофаг мыши. Животному было введено внутрибрюшинно коллоидное золото после предварительной стимуляции липидной эмульсией. Частицы золота обнаруживаются только в больших лизосомах, которые, следовательно, являются вторичными лизосомами. $\times 20\,000$.

менты выявлялись в растворимой цитоплазматической фракции, т. е. в процессе фагоцитоза они перешли из одного цитоплазматического отсека в другой. Хотя для окончательных выводов еще необходимо провести подробное скоординированное морфологическое и биохимическое исследование, эти данные, вероятно, свидетельствуют о переходе лизосом к фагосомам.

Cohn (1963a, b) изучал судьбу бактерий в фагоцитирующих клетках. Исследуемые бактерии (*B. subtilis* и *E. coli*) были быстро убиты: 95% — через 1 ч, а полностью — в течение 2 ч. Значительного включения низкомолекулярных продуктов из бактерии в структуру фагоцита не отмечалось. Хотя присутствие ингибиторов гликолиза (йодоацетат, арсенит) блокировало в фагоцитозе стадию поглощения, оно не влияло на последующее переваривание. Видимо, поглощение является энергозависимым процессом, а последующее переваривание таковым не является. Ног с сотр. (1969) обнаружили, однако, что слияние фагосомы и лизосомы легко происходит *in vivo*, но не *in vitro*, поскольку экспериментальная среда, видимо, менее полноценна. Поглощение и переваривание относительно мало подвержены воздействию радиоактивности (Perkins et al., 1966).

Axline и Cohn (1970) показали, что *in vitro* фагоцитоз эритроцитов индуцирует образование лизосомных ферментов. Критической ступенью в фагоцитозе, которая ответственна за запуск синтеза лизосомных ферментов, видимо, не является поглощение или слияние фагосомы и лизосомы, поскольку в ответ на поглощение таких неперевариваемых материалов, как частицы крахмала или полистирола, образования лизосомных ферментов не происходит. Поэтому этой ступенью, по-видимому, является действительный процесс переваривания. Пе-

реваривание угнетается обработкой колхицином (Lockard et al., 1971).

Первое сообщение о метаболических изменениях, происходящих при фагоцитозе, было сделано Baldrige и Gerard (1933). Они инкубировали лейкоциты крови собаки в растворе Рингера с добавлением сыворотки крови и обнаружили взрыв «экстра-дыхания» после добавления к суспензии бактерий. Но прошло много лет, прежде чем точка зрения о том, что фагоцитоз требует энергии, завоевала общее признание. Поскольку полиморфноядерные лейкоциты являются более доступными, большинство работ, на которых основывается эта точка зрения, было выполнено на лейкоцитах (см. обзор Karnovsky, 1962). Метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов, перитонеальных и альвеолярных макрофагов был подробно исследован Oren с сотр. (1963). Альвеолярные макрофаги имели более высокую дыхательную активность, чем два других типа клеток. Полиморфноядерные лейкоциты и перитонеальные макрофаги метаболизируют большую часть глюкозы в лактат анаэробным гликолизом. Поглощение кислорода увеличивалось, когда клетки инкубировались с корпускулярным материалом, это увеличение особенно хорошо было заметно у альвеолярных макрофагов. При добавлении ингибиторов метаболизма было обнаружено, что у полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеаров фагоцитоз протекал активно, если аэробное дыхание прекращалось. Однако ингибирование гликолиза останавливало фагоцитоз.

Стадия фагоцитоза, на которой потребляется энергия, видимо, является истинным поглощением. Rabinowitch (1967a) показал, что начало адгезии не является энергозависимым процессом. Sohn (1963a, b) исследовал поглощение меченых изотопами бактерий макрофагами и показал, что угнетение гликолиза блокирует истинное поглощение бактерий, но не угнетает разрушения уже поглощенных бактерий. Начальным этапом разрушения бактерий было освобождение низкомолекулярных бактериальных компонентов с последующим разрушением высокомолекулярных.

Ретикулоэндотелиальный клиренс

Ретикулоэндотелиальная система способна путем фагоцитоза удалять из кровяного русла как инертные частицы, так и бактерии (Carpell, 1929). Клиренс относительно грубых коллоидных взвесей, таких, как уголь, был исследован достаточно подробно (Stuart, 1970; Siffel et al., 1970). При стандартных экспериментальных условиях взвесь угля удаляется достаточно регулярно, поэтому клиренс угля считается определенной мерой общей активности ретикулоэндотелиальной системы. Было

показано, что предварительное введение различных веществ стимулирует либо угнетает клиренс угля. Например, дрожжевые экстракты, зимозан, глюкоза стимулируют клиренс (Riggi, Diluzio, 1961), так же как и эстрогены (Vernon-Roberts, 1970) и глицериновые эфиры жирных кислот (Stuart et al., 1960), в то время как алкилэфиры жирных кислот этот процесс угнетают (Stuart et al., 1960).

Вначале было сделано предположение, что результаты проб на клиренс угля отражают простой клиренс частиц из кровотока за счет довольно однородной популяции макрофагов. Позже стало ясно, что проба на клиренс не отражает просто функцию макрофагов. Например, Gabrieli с сопр. (1967) показали, что изменения в связывании угля с компонентами плазмы сказываются на клиренсе, а Jeunet с сопр. (1967, 1969) отнесли недостаточность клиренса частично за счет истощения опсонина плазмы. При исследовании клиренса коллоидов методом электронной микроскопии отмечено, что удаление инородного вещества из кровотока зависит не только от макрофагов, но и от степени пропускания взвешенных частиц эндотелиальными клетками кровеносных сосудов (Carr, 1968b). Singer с сопр. (1969) показали, что частицы угля могут быть задержаны агрегатами тромбоцитов. Тем не менее существуют доказательства того, что изменение функции макрофагов может привести к изменению уровня клиренса. Например, глюкоза и зимозан вызывают клеточную пролиферацию, а также приводят к выбуханию купферовских клеток в просвет печеночного синуса (Ashworth et al., 1963; Nicolescu, Rouiller, 1967). Эмульсии триолеата глицерина вызывают активацию поверхности перитонеальных клеток и могут обладать подобным же действием на купферовские клетки (Carr, 1967b). Наоборот, кортизол и кортизон блокируют фазу прикрепления фагоцита (Wiener et al., 1967), а этилпальмитат отчетливо разрушает макрофаги (Stuart, 1960).

Несколько исследований ретикулоэндотелиального клиренса проводилось на адекватном ультраструктурном и количественном уровне. Одно из последних полных исследований клиренса частиц угля и латекса предпринято Singer с сопр. (1969) и Adlersberg с сопр. (1969). При этом были выявлены значительные различия в клиренсе этих двух веществ. Так, например, клиренс латекса не зависел от дозы, в то время как клиренс угля был обратно пропорционален его дозе. Более 90% обоих коллоидов удалялось из кровотока в течение 5 мин. Фагоцитоз латекса проявлялся в обволакивании частиц и образовании давления в клеточной поверхности, в то время как при фагоцитозе угля на поверхности клетки происходило формирование каналов. Есть убедительные доказательства внефагоцитарного распределения значительного количества коллоидов и захвата агрегатов частиц тромбоцитами в селезенке. Эти дан-

ные со всей очевидностью показывают, что на пробы с клиренсом коллоидов влияет целый ряд переменных и что любое систематическое изменение в клиренсе коллоида не может быть представлено как одно явление, такое, как функция ретикулоэндотелиальной системы. Более того, такой клиренс коллоидов не обязательно связан с успешным фагоцитозом и разрушением бактерий, которые лежат в основе резистентности к заболеваниям.

Поглощение макрофагами — пиноцитоз и микропиноцитоз

В то время как фагоцитоз — это наиболее характерный способ, которым макрофаги поглощают вещества, они могут, как и другие клетки, поглощать материал и иными путями. Убедительная демонстрация двух способов поглощения дана в работе Gordon и King (1960), которые показали, что фибробласты в культуре ткани поглощают частицы кармина за счет энергозависимого процесса, а торотраста — за счет энергонезависимого, возможно, путем простой физической адсорбции.

Поглощение макрофагами *in vitro* липидов и липопротеиновых агрегатов различной величины исследовано Casley-Smith и Day (1966). Показано, что холестерин и частицы кукурузного масла диаметром 0,005—0,05 мкм проникают в клетку в крупных пузырьках размером 1 мкм и более, которые образуются либо путем углубления поверхности макрофага, либо путем выпячивания и слияния псевдоподий. Эти крупные частицы поглощались намного быстрее при температуре 37°C, чем при 4°C. С другой стороны, липопротеиновые частицы проникали в клетку почти так же быстро при температуре 0°C, как и при 37°C в мелких (около 0,05 мкм) пузырьках. В дальнейшей работе Casley-Smith (1969) изучил энергетические потребности для поглощения различных частиц размером от бактерии до ферритина. Крупные частицы (более 0,1 мкм) проникали в клетку в крупных пузырьках (диаметром 0,1—5 мкм), мелкие (диаметр менее 0,05 мкм) в мелких пузырьках (диаметр около 0,07 мкм). Позже мелкие частицы могут сливаться и образовывать крупные пузырьки. Проникновение в крупных пузырьках как крупных частиц, так и групп мелких пузырьков угнеталось при применении метаболитических ингибиторов. Поскольку используемые метаболитические ингибиторы (динитрофенол, цианистый натрий, флюорид натрия, колхицин, йодуксусная кислота) применялись в довольно больших дозах, точный вывод относительно путей метаболизма, от которых зависело поглощение, сделать нельзя. Но заключение звучало довольно уверенно: поглощение крупных пузырьков зависит от метаболизма клетки. С другой стороны, первоначальная адсорбция не является энергозависимой; точно так же не яв-

ляется энергозависимым поглощение в мелких пузырьках и последующее слияние их в крупные.

Поглощение в мелких пузырьках лучше всего описано как «микрощитоз». До недавнего времени имелось сравнительно мало данных о том, что у макрофагов этот процесс занимает значительное место в условиях *in vivo*. Нан с сотр. (1970) показали, что *in vitro* макрофаги лимфатических узлов поглощают ферритин в мелких пузырьках. Последние сливаются между собой и образуют крупные вакуоли (рис. 43). Судя по микрофотографиям, приводимым этими авторами, кажется вероятным, что мелкие пузырьки могут формироваться либо за счет инвагинации поверхностной мембраны, либо за счет выпячивания крошечных псевдоподий (хотя авторы не высказывают своего мнения по поводу этих возможных вариаций в механизме).

Остается неясным, в какой степени химический состав вещества, в противоположность физическому размеру частиц, влияет на механизм его поглощения. В частности, имеются некоторые сведения о том, что по крайней мере в некоторых случаях белки могут поглощаться за счет ультраструктурно различных механизмов.

Ryser (1968) сделал обзор общей картины поглощения белка клетками. Сейчас принято считать, что многие клетки могут поглощать интактные белки с относительно малой скоростью и без большого потребления энергии; многоосновные соединения увеличивают адсорбцию. Одни белки поглощаются намного легче, чем другие, но легче всего поглощаются катионовые макромолекулы с большой молекулярной массой. Будучи поглощенными, белки часто быстро разрушаются.

Roth и Porter (1964) на основании своих данных о поглощении протенна яичного желтка овощами насекомых предположили, что некоторые пузырьки, покрытые слоем тонких щетинок или шипиков, — так называемые окаймленные пузырьки — были ответственны за поглощение белка. Friend и Farquar (1967) на клетках *vas deferens* крысы показали, что внутри этой клетки существуют две самостоятельные группы окаймленных пузырьков. Оба типа пузырьков имели покрытие из радиально расположенных щетинок, отходящих от наружного листка пограничной мембраны; каждая щетинка имела длину 0,015—0,02 мкм. Мелкие пузырьки диаметром около 0,75 мкм служили в качестве первичных лизосом, для того чтобы переносить гидролитические ферменты из комплекса Гольджи, в то время как более крупные пузырьки диаметром около 0,1 мкм служили для адсорбции искусственно введенной пероксидазы; окаймленные пузырьки существовали в макрофагах человека (Carr, 1968a). Их формирование исследовалось Shirahama и Cohen (1970), которые изучали *in vitro* поглощение амилода человека перитонеальными макрофагами мыши. При этом бы-



Рис. 43. Макрофаг синуса подколенного лимфатического узла мыши. Показан захват ферритина в окаймленные пузырьки путем микропиноцитоза. Ферритин обнаруживается небольшими скоплениями в виде пакетов на поверхности клетки. В цитоплазме клетки видна часть большой вакуоли. $\times 100\ 000$.

ли обнаружены плотные зоны непосредственно под клеточной мембраной и связанные с ней агрегаты амилоида. Такие плотные зоны толщиной 0,03—0,05 мкм распространялись вдоль клеточной мембраны на 0,2—0,8 мкм. Авторы представили серию заслуживающих доверия изображений, позволяющих предположить, что эти структуры превращались в инвагинаты, которые в свою очередь становились типичными окаймленными пузырьками.

Вариант пиноцитоза для купферовских клеток был описан Togo с сопр. (1962); Osei с сопр. (1967) и Matler и сопр. (1968). После стимуляции такими несхожими друг с другом стимуляторами, как индийские чернила, тетрациклин, стрептозоцин и частичная гепатэктомия, со стороны сосудистой поверхности клетки появлялись тубулярные инвагинаты шириной 0,1 мкм. Трехмерная реконструкция показывает, что эти образования действительно формируют сложный лабиринт трубочек и щелей с множественными выходами во внеклеточное пространство. В цитоплазме, примыкающей к этим щелям, было обнаружено множество окаймленных пузырьков; примерно каждый десятый окаймленный пузырек фактически сообщался со щелями. Было высказано предположение, что этот тип сложной микропиноцитарной системы может быть связан с адсорбцией белка, хотя надежные доказательства этого пока еще не получены.

Приведенная выше дискуссия касается поглощения крупных или мелких агрегатов твердого материала в больших или в очень мелких пузырьках. Кроме того (по крайней мере *in vitro*), макрофаги могут поглощать значительное количество жидкости в процессе пиноцитоза (рис. 44). Это можно рассматривать как феномен, отличный от фагоцитоза (Rabinowitch, 1970). Однако не было убедительно показано, имеет ли место этот процесс в живых организмах, поэтому его значение не совсем ясно.

Пиноцитоз в перитонеальных макрофагах мышей был подробно изучен Sohn с сопр. (1965, 1966, 1967, 1968, 1970). Когда макрофаги мыши культивируются в присутствии сыворотки крови, особенно сыворотки новорожденных телят, то в них появляется множество прозрачных пиноцитозных пузырьков. Полупериод жизни этих пузырьков 19—29 мин. Одновременно с этим в клетках происходит накопление плотных гранул, и биохимически можно показать, что в клетках продуцируются катепсин, β -глюкуронидаза и кислая фосфатаза. Пиноцитоз блокируется самыми различными ингибиторами метаболизма, такими, как фтористый натрий, цианид, динитрофенол и пуромицин, возможно, неспецифически. Весь процесс пиноцитоза и накопления гидролитических ферментов может быть устранен погружением клеток в среду с низким содержанием сыворотки. Пиноцитоз индуцирует множество факторов (Sohn,

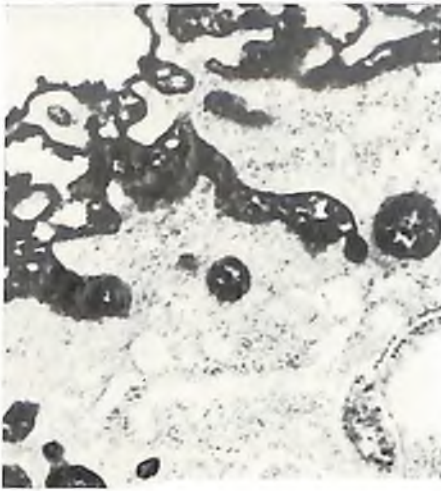


Рис. 44. Пиноцитоз, вызванный инкубацией перитонеальных макрофагов мыши в растворе, содержащем ферритин. На поверхности клетки видны глубокие каналы (инвагинация). Клеточная оболочка окрашена рутением красным. $\times 20\ 000$.

Parks, 1967a, b, c). Среди них белки с изоэлектрической точкой при pH 5^o и менее жирные кислоты, кислые мукосубстанции, ДНК и РНК. Анионозные вещества стимулируют пиноцитоз лучше, чем катионозные, причем стимулирующий эффект увеличивается с возрастанием молекулярной массы. Ярко выраженная стимуляция пиноцитоза вызывается аденозинтрифосфатом, который также стимулирует распластывание клеток по стеклу. Выявленная стимуляция может быть вызвана иммунологически; макроглобулин бычьей сыворотки способен стимулировать пиноцитоз у мышечных макрофагов. Видимо, это антитело против клеточной мембраны макрофагов. Почти нет сомнений в том, что *in vitro* пиноцитоз увеличивает в клетке формирование гидролитических ферментов, однако механизм этого процесса неясен.

Судьба меченого белка, пиноцитированного макрофагами *in vitro*, была довольно подробно исследована в работах Ehrenreich и Cohn (1968, 1969), Cohn и Ehrenreich (1969). Основным меченым продуктом распада при переваривании сывороточного альбумина был моноидтирозин. Сходные результаты были получены в случае переваривания гемоглобина. Поэтому вполне возможно, что в своих лизосомах в условиях *in vitro* макрофаги могут разрушать белки до аминокислот; однако остается неясным, может ли иметь место такое разрушение *in vivo*.

Поглощение и метаболизм макрофагами углеводов *in vitro* были исследованы Cohn и Ehrenreich (1969), Ehrenreich и Cohn (1969). Поглощение сахарозы приводит к развитию крупных фазово-прозрачных вакуолей. Очевидно, такие молекулы не могут утекать из вакуолей, поскольку их молекулярная масса слишком высока, и в то же время макрофаг не содержит соответствующих ферментов, чтобы их разрушить. Если к культуре

ткани добавить инвертазу — фермент, разрушающий сахарозу, то крупные вакуоли исчезнут. Моносахариды, имеющие молекулярную массу ниже 220, в основном не вызывают вакуолизацию, в то время как дисахариды с молекулярной массой 300 и более индуцируют образование вакуолей. Большинство пептидов не вызывает вакуолизации, однако синтетические декстрозосоединения с радиусом молекулы около 0,0004 мкм (радиус слишком велик для того, чтобы молекула проникла через мембрану вакуоли) индуцируют вакуолизацию.

Глава седьмая

Роль макрофага в заживлении, воспалении и иммунном ответе

Макрофаги участвуют в защите организма млекопитающих многими способами. Они удаляют мелкие частицы ткани во время ее распада и регенерации, разрушают микроорганизмы путем фагоцитоза, часто входят в состав организованного экстраваascularного скопления воспалительных клеток или гранулемы. Они могут поглощать и перерабатывать антигены, разрушать антигенно измененные клетки, в том числе раковые. Макрофаги могут секретировать различные вещества — лизоцим, интерферон и пироген. О фагоцитозе уже было сказано, а секретиция макрофагов будет описана в восьмой главе. Защитные функции макрофагов изложены в обзорах Shands (1967), Mackaness и Blanden (1967), Dannenberg (1968), Nelson (1969).

Иволюция и регенерация

В процессе регенерации и перестройки тканей макрофаги поглощают и переваривают фрагменты погибших клеток и измененного коллагена. Такая необходимость может возникнуть в процессе резорбции органа, который претерпевает физиологическую инволюцию: например, плацента в конце беременности или молочные железы в конце лактации. Этот процесс также наблюдается во время резорбции поврежденной ткани в ране или в зоне ишемического некроза.

К ситуациям, при которых процесс инволюции уже был исследован с использованием цитохимических или электронно-микроскопических методов, относятся инволюция матки после родов (Lobel, Deane, 1962), резорбция волосяных фолликулов (Parakkal, 1969a, b), инволюция лимфатической ткани (Anton, Brandes, 1969), инволюция молочных желез в конце лактации (Helminen, Ericsson, 1968a, b; Helminen et al., 1968) и резорбция хвоста головастика (Weber, 1963). При этих ситуациях присутствует множество крупных макрофагов, содержащих кислую фосфатазу и другие лизосомные ферменты. Во вторичных лизосомах макрофагов обнаруживаются фрагменты клеточных обломков. Относительно механизма распада коллагена в литературе имеются противоречивые данные. Parakkal

(1969a, b) продемонстрировал множественные коллагеновые фибриллы внутри фагоцитарных вакуолей макрофагов. Некоторые из этих пузырьков также содержали кислую фосфатазу. На этом основании было высказано предположение о том, что коллаген может разрушаться внутри макрофагов. Kajikawa с сотр. (1970) исследовали резорбцию коллагена в гранулеме, вызванной подкожным введением каррагинина. Исследование методом ультрацентрифугирования показало, что коллагеназа присутствовала в той же фракции, что и кислая фосфатаза. При электронно-микроскопическом исследовании были обнаружены мелкие пузырьки, содержащие кислую фосфатазу, вблизи поверхности макрофага. Фрагментированный коллаген был виден за пределами макрофага, хотя небольшое количество коллагена можно было различить и внутри клетки. На основании этого можно сделать заключение, что макрофаги могут секретировать ферменты, которые разрушают коллаген внеклеточно.

Уже давно было отмечено присутствие макрофагов в заживающей ране. Их функция состоит в том, чтобы фагоцитировать клеточные «обломки». Ross и Benditt, (1962), Ross и Odland (1968) исследовали ультраструктуру таких макрофагов в заживающих ранах у морской свинки и человека. Моноциты со слабо развитой цитоплазматической сетью попадают в рану из кровяного русла. С развитием поражения они заглатывают фибрин, сывороточный белок и другие обломки и в итоге содержат множество крупных окруженных мембраной электронно-плотных телец. В процессе развития моноцитов в активные макрофаги отмечается увеличение объема цитоплазматической сети, вероятно, связанной с синтезом гидролитических ферментов.

Ghani (1969) исследовал методом световой микроскопии организацию экспериментально вызванных пристеночных тромбов. В этом случае циркулирующие мононуклеарные клетки также превращаются в макрофаги и поглощают и удаляют тромб. Из этого обзора литературы о роли макрофагов в резорбции обломков становится очевидным, что макрофаги могут поглощать и переваривать погибшие клетки, а также изменяют коллаген. Однако остается неясным, какие происходят изменения в такой инертной субстанции, как коллаген, который служит триггером для фагоцитоза макрофагом. Возможно, что макрофаги могут секретировать ферменты, которые вызывают разрушение коллагена.

Важной функцией макрофага при бактериальной, грибковой или вирусной инфекции является процесс фагоцитоза (см. пятую главу). Процесс фагоцитоза происходит как при очистке крови и лимфы фиксированными макрофагами, так и в интерстициальной ткани. Удаление фиксированными макрофагами бактерий было подробно рассмотрено в обзоре Howard

(1961); в целом оказалось, что этот процесс является менее эффективным, чем клиренс циркулирующих частиц. Возможно, это обусловлено тем, что в популяции бактерий некоторые из них резистентны к фагоцитозу за счет своего поверхностного заряда. Удаление бактерий может быть ускорено за счет присутствия антител, которые обволакивают бактерию, или за счет предварительной стимуляции ретикулоэндотелиальной системы любым из многочисленных веществ, которые вызывают песенфическое созревание макрофагов. Между усиленным клиренсом бактерий и повышенной функцией макрофагов не всегда есть связь, так же как ее нет между этими явлениями и клинической резистентностью к болезни.

Если бактерии попадают в интерстициальную ткань, их встречает лишь небольшое число местных тканевых моноцитов. Поэтому необходимы значительное увеличение миграции моноцитов из кровяного русла, созревание в ткани моноцитов до макрофагов, иммобилизация в ней этих макрофагов, а также, видимо, увеличение выработки моноцитов в месте их образования.

Миграция моноцитов происходит одновременно с миграцией нейтрофилов. В отличие от нейтрофилов моноциты выживают и созревают. Часто, если воспалительный процесс приобретает хроническую форму течения, в его очаге образуются состоящие из множества лимфоцитов, макрофагов и других клеток воспаления фокальные агрегаты, известные как гранулемы. Возможно, что иммобилизация макрофагов в гранулемах осуществляется за счет белковых факторов, или лимфокинов, вырабатываемых при контакте сенсибилизированных лимфоцитов и антигена (Dumonde et al., 1969; Mackaness, Blanden, 1967; Dannenberg, 1968; Stuart, 1970).

Поставка достаточного количества моноцитов для проявления воспалительной реакции, по-видимому, требует увеличения их выработки. Willoughby с сопр. (1967) показали, что если ввести масляную эмульсию убитых микобактерий туберкулеза (адьювант Фрейнда) в лимфатические узлы, в крови повышается число циркулирующих моноцитов. Сходное увеличение может быть вызвано введением сыворотки от животных, в лимфатические узлы которых вводили адьювант Фрейнда. Это наблюдение показывает, что, по-видимому, лимфатическая ткань вырабатывает моноцитогенный гормон, который стимулирует выработку моноцитов.

Роль макрофагов при вирусных заболеваниях рассмотрена в обзоре Mims (1964b). Вероятно, вирусы поглощаются макрофагами в различных частях организма. В клетке они могут погибнуть, выжить или разрушить саму клетку. Процесс поглощения вирусов может осуществляться за счет микропиноцитоза или фагоцитоза групп вирусных частиц, часто вместе с клеточными обломками (Aronow et al., 1964; Friend, 1969).

Судьба бактерий, поглощенных при фагоцитозе, имеет важное значение для исхода заболевания. Так, обычные патогенные кокки не выживают внутри макрофага. Такие организмы, как *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella abortus* и *Salmonella typhi*, могут выживать внутри макрофага. Некоторые бактерии, например *Mycobacterium leprae*, являются облигатными внутриклеточными паразитами и могут размножаться только в цитоплазме клетки. Простейшие, например малярийные плазмодии, лейшманины, вызывающие кала-азар, некоторые грибы также могут выживать и размножаться внутри макрофагов. При болезни Уинпла макрофаги, нагруженные неидентифицированными бактериями, инфильтрируют слизистую оболочку тонкой кишки (Cohen, 1964; Roberts et al., 1970).

Макрофаги в гранулемах

Общим признаком хронического воспаления является агрегация большого числа клеток в группы или своеобразные гроздья, которые получили название «гранулемы». В типичной гранулеме имеются в большом количестве лимфоциты, плазматические клетки и моноциты. Макрофаги в гранулеме более крупные, имеют зубчатые ядра и бахромчатые края или четко видимые отростки. Такие макрофаги могут содержать базофильные гранулы. Некоторые из этих клеток могут иметь еще более крупные размеры и слабоокрашенную цитоплазму; они могут быть похожи на клетки поверхностного эпителия и часто описываются как эпителиоидные клетки. Кроме того, в гранулемах встречаются очень крупные клетки с многочисленными ядрами — гигантские клетки. Гранулематозные поражения обычно содержат зоны некроза и по периферии частое разрастание фиброзной ткани.

Макрофаги внутри гранулемы имеют сходную цитохимическую характеристику с другими макрофагами. Это зрелые клетки, богатые гидролитическими ферментами — кислой фосфатазой, β -глюкуронидазой, аминопептидазой и неспецифической эстеразой (Gedigk, Bontke, 1957). Как и следовало ожидать, в гранулемах, вызванных введением экстракта морских водорослей (каррагинина) (Moris et al., 1968), был обнаружен значительный уровень кислой фосфатазы, аминопептидазы и различных окислительных ферментов; однако интересным оказалось то, что макрофаги содержали высокий уровень галактозидазы и в то же время низкий — глюкозидазы или глюкуро-нидазы. Видимо, это отражает специфически индуцированный синтез ферментов.

Ультраструктура макрофагов в гранулемах исследовалась различными авторами (Gusek, 1959, 1964; Gusek, Naumann, 1959; Pernis et al., 1966; Carr, 1962; Boniske et al., 1963; Davis,

1963a, b, 1964; Policard et al., 1965; Dumont, Sheldon, 1965; Galindo, Imaeda, 1966; Adam, 1966; Epstein, 1967). Присутствующие в гранулах макрофаги широко варьируют по своей величине и часто представляют собой очень крупные клетки; соседние клетки удерживаются вместе за счет интердигитаций мембран (Gusek, 1964; Adam, 1966), а иногда и за счет десмосом. Большинство таких клеток является зрелыми и содержит множество лизосом, обычно с сердцевиной, которая отличается высокой электронной плотностью, а иногда бывает паракристаллоидной. Видимо, такие образования представляют собой плотно упакованные лизосомные ферментные белки. Некоторые из таких телец имеют трубчатую форму или форму часовых стекол. Другие, менее электронно-плотные включения выявляются в клетках многих гранул, например туберкулезных или саркоидозных (Dumont, Sheldon, 1965; Wansstrup, Christensen, 1966; Williams et al., 1970). Значение подобных включений пока неясно (рис. 45, 46).

Термин «эпителиоидная клетка» иногда используется для описания большого зрелого макрофага. Elias и Epstein (1968), исследуя гранулы, которые были вызваны введенным бериллием, высказали точку зрения о том, что эпителиоидные клетки представляют собой тип клеток, характерный для сенситивизированных субъектов, и возникают непосредственно из моноцитов, а не из макрофагов, нагруженных бериллием. Такие клетки имеют выраженное ядрышко, даже когда они крупные, и умеренное число лизосом.

Точка зрения о том, что эпителиоидные клетки представляют собой определенную разновидность макрофагов, достаточно аргументирована Paradimitriou и Spector (1971), которые исследовали клетки, появляющиеся при различных обстоятельствах на имплантированном целлофане. Клетки, отчетливо напоминающие эпителиоидные клетки гранул, происходят из костного мозга, содержат умеренное количество гранулярной цитоплазматической сети и лизосомы. Они синтезируют рибонуклеиновую кислоту, что, вероятно, связано с их способностью синтезировать лизосомы. В отношении бактерий они являются малофагоцитирующими клетками, но способны к пиноцитозу мелких частиц и разложению йодированных белков. Они могут делиться (около 1% поглощают меченный тритием тимидин), а дочерние клетки представляют собой мелкие округлые клетки, способные созревать в эпителиоидные клетки. Предполагается, что их развитие зависит от отсутствия внутри клеток неперевариваемого материала.

О предшественниках эпителиоидных клеток были высказаны различные точки зрения. Epstein с сотр. (1963), которые использовали тимидиновую метку при исследовании экспериментальной гранулемы у человека, предполагают, что эпителиоидные клетки развиваются непосредственно из некрупных

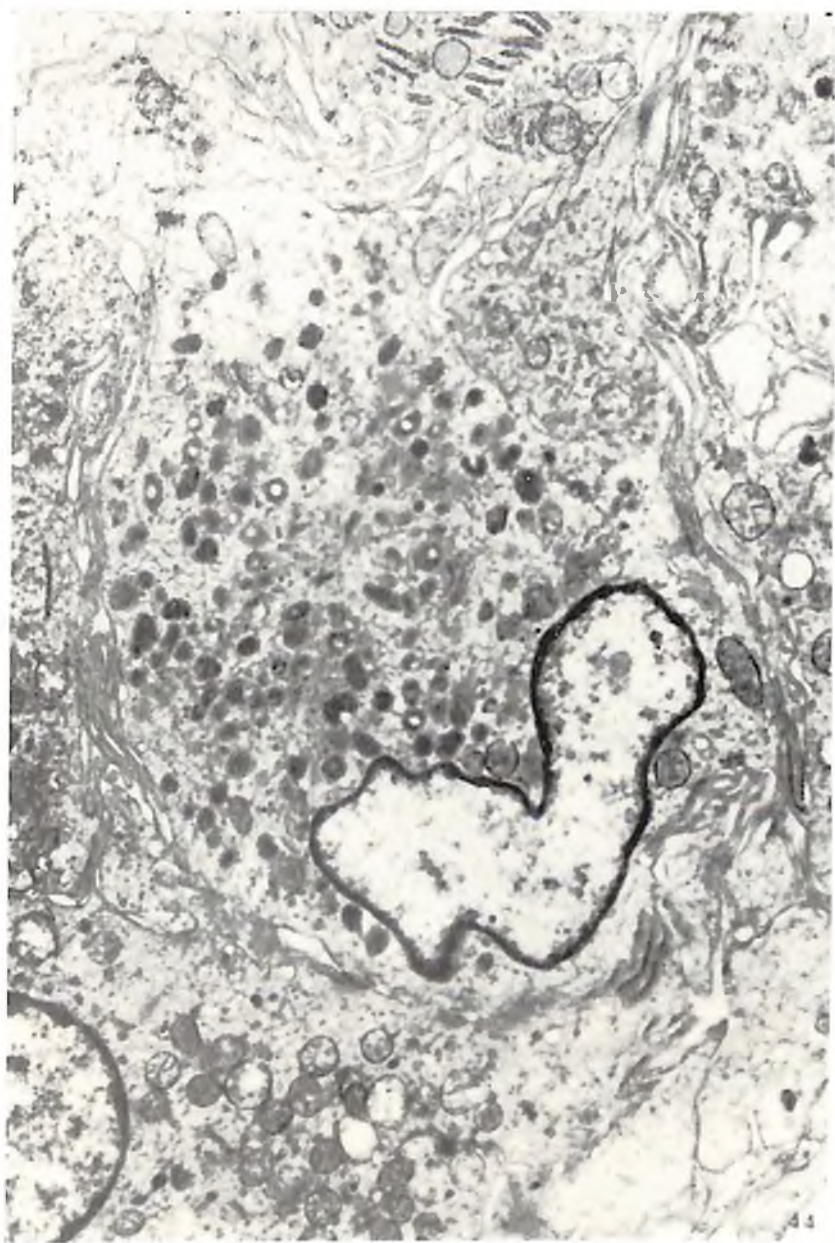


Рис. 45. Макрофаг гранулемы человека (саркоидоз). Псевдоподии соседних клеток тесно контактируют, иногда образуя интердигитации. Клетка содержит многочисленные мелкие однородные лизосомы. На этом срезе цитоплазматическая сеть менее заметна, чем на других. $\times 10\ 000$.



Рис. 46. Деталь интердигтирующего отростка клетки из предыдущего рисунка. Соседние клетки соединяются вместе слабо развитыми десмосомами. $\times 22\,000$.

мононуклеарных клеток. С другой стороны, при изучении гранулем, вызванных введением компонентов бактериальной стенки микобактерии. Galindo и сотр. (1969) получили ряд данных, которые позволили им выявить определенные градиции между бластными клетками, макрофагами и эпителиоидными клетками, содержащими многочисленные крупные лизосомы.

Структура макрофагов в гранулемах может измениться в результате присутствия внутри клеток каузальных микро-

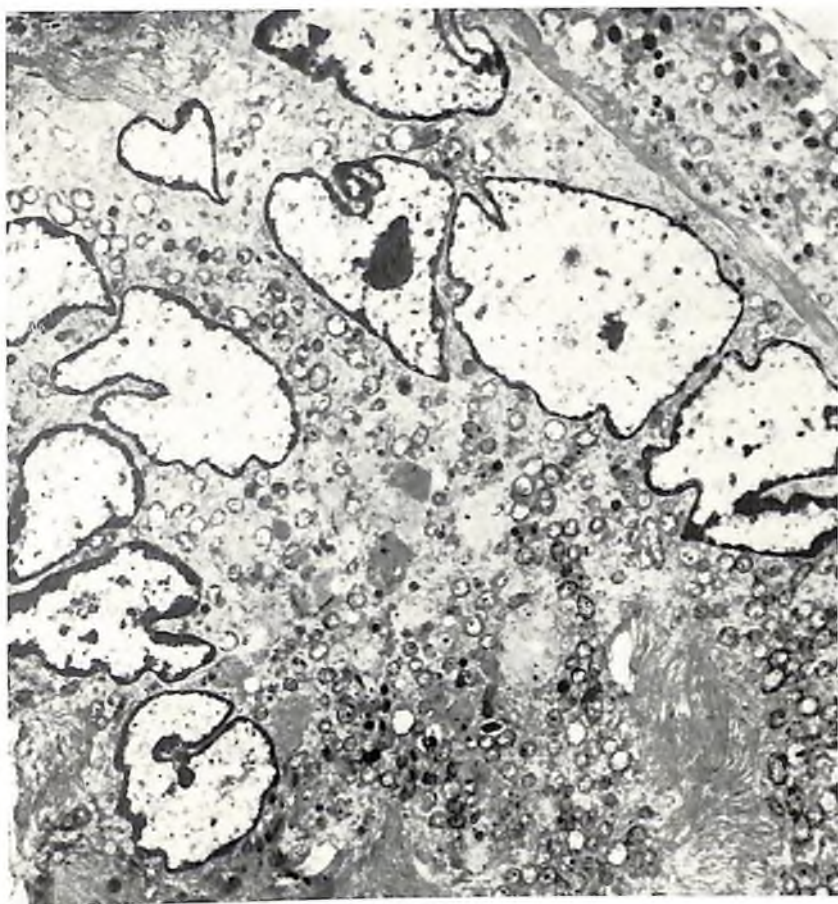


Рис. 47. Гигантская многоядерная клетка из предыдущего рисунка. Клетка содержит умеренное количество больших электронно-светлых включений, а также большое число интердигтирующих мембран. $\times 5000$.

организмов — бруцелл или лепрозных бацилл (Karlsbad et al., 1964; Allen et al., 1965). После фагоцитоза токсичной кремневой пыли может наблюдаться выраженный некроз макрофагов.

В гранулемах гигантские клетки развиваются из макрофагов (Davis, 1964; Gusek, 1964; Sutton, Weiss, 1965; Sutton, 1967). Так называемые «туберкулезные» гигантские клетки и гигантские клетки «инородных тел», видимо, развиваются сходным образом. Единичные макрофаги смыкаются между собой смежными отростками, и интердигтирующие цитоплазматические мембраны могут затем исчезнуть. Такой процесс можно рассматривать как противоположный тому, который

обеспечивает формирование при клеточном делении новой цитоплазматической мембраны (рис. 47).

Макрофаги с большим числом цитоплазматических отростков наблюдались в периферической лимфе в различных местах, включая лимфу, дренирующую гранулемы. Очевидно, существует непрерывное движение клеток через гранулему; лимфоциты и моноциты проникают в гранулему из крови; моноциты, видимо, созревают в макрофаги в гранулеме и мигрируют из нее в дренирующий лимфатический узел (Smith et al., 1970a, b). Во всяком случае некоторые гранулемы содержат капилляры с высокими эндотелиальными клетками, похожими на таковые в лимфатических узлах.

Роль моноцитов в развитии хронического воспаления подробно исследовалась в работах Spector с сотр. Вначале эти авторы изучали на крысах влияние внутрикожного введения различных белков.

Полиморфноядерные лейкоциты и моноциты мигрируют из кровеносных сосудов одновременно, но только моноциты задерживаются и созревают. Скорость миграции моноцитов была максимальной через 3—5 и 8—24 ч после стимуляции, т. е. миграция была двухфазной (Paz, Spector, 1962; Boughton, Spector, 1963).

Spector и Lykke (1966) исследовали развитие экспериментальных гранулем, используя тимидиновую метку и автордиографию, для того чтобы иметь возможность следить за клетками, которые синтезировали ДНК. Для слежения за фагоцитирующими клетками авторы даже использовали меченый углерод. Исследование показало, что после того, как моноциты мигрировали из кровотока, они делились в течение 12 нед и более. Делились также и некоторые клетки стенок кровеносных сосудов. Зона поражения увеличивалась преимущественно вследствие того, что эта пролиферация в определенной мере сопровождалась дальнейшей миграцией клеток. Клетки, нагруженные поглощенным материалом, обычно не делились. В том случае, если такие клетки делились, поглощенный ими материал захватывался молодыми гистиоцитами. Если тимидин-трифосфатную метку вводили до начала образования зоны поражения, мечеными оказывались эпителиоидные и гигантские клетки. Это свидетельствует о том, что эти клетки были образованы недавно и, видимо, развились из макрофагов. Одним из многих характерных признаков таких гранулем были грозди мелких округлых клеток. Соответствующая импульсная маркировка этих клеток тритиевым тимидином показала, что они, видимо, развиваются из больших бледноокрашенных клеток (бластные клетки). Авторы высказали предположение о том, что эти клетки находятся всего лишь на одной из ступеней своего жизненного цикла, либо развиваясь из макрофагов, либо превращаясь в них.

Скорость миграции моноцитов и полиморфноядерных лейкоцитов в гранулему была исследована методом трансфузии животным крови, содержащей меченые клетки (Spector et al., 1967). Скорость эмиграции полиморфноядерных лейкоцитов вначале была высокой, затем быстро падала, тогда как проникновение моноцитов в очаг повреждения было постоянным в течение 12 нед — около 200 000 клеток в сутки. Скорости проникновения полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов в очаг повреждения, видимо, контролировались изолированно друг от друга, что дало основание предположить наличие самостоятельных факторов, стимулирующих их миграцию. После проникновения в воспалительный очаг моноциты начинали делиться. В других экспериментах миграция моноцитов в гранулематозные очаги почти полностью завершилась через 24 ч после стимуляции; последующее увеличение числа мононуклеарных клеток осуществлялось главным образом за счет клеточного деления (Spector, Coote, 1965). Облучение костного мозга подавляет воспалительную реакцию, которая может быть восстановлена введением костномозговых клеток (Spector, Willoughby, 1968). Сходный в основном вывод был сделан Van Furth и Cohn (1968), которые работали с мышами, используя тимидиновую метку.

Факторы, обеспечивающие хроническое течение воспалительного процесса в коже крыс, были изучены в работах Spector с сопр. (1968) и обобщены в обзоре Spector (1969). Очаг хронического воспаления в коже, вызванный введением нативного белка и синтетических полимеров, был исследован гистологически с использованием меченого углерода и тритиевого тимидина. Было отмечено, что мононуклеарная реакция протекает более длительно после введения синтетических полимеров и зависит от размеров их молекул. Клеточная пролиферация снижалась через 3 дня, если только процесс не приобретал хронического течения, которое обуславливалось постоянным присутствием стимулятора в ткани и особенно внутриклеточно.

Ryan и Spector (1969, 1970) в последующих работах исследовали клеточные превращения в гранулемах, вызванных различными стимуляторами. Авторы пришли к выводу, что гранулемы могут быть разделены на два типа. При первом типе гранулем, вызываемых, в частности, каррагинином, зрелая гранулема в основном образована макрофагами, заполненными стимулятором. В этом случае уровень эмиграции и деления клеток был низким. Жизненный цикл макрофагов продолжался до 2 мес.

При других формах гранулем, вызванных, в частности, введением коклюшной палочки, паратифозной вакцины А и В или парафинового масла, небольшая часть макрофагов содержала стимулирующее начало, но при этом в очаге воспаления наблюдалась продолжительная эмиграция и смена клеток. Все

это представляет собой очаг пролиферации. Даже здесь макрофаги живут до 2 мес. Авторы предполагают, что происходит естественный отбор клеток, способных длительно выживать после поглощения стимулирующего матернала.

При низком уровне обмена клеток гранулема содержит множество зрелых долгоживущих макрофагов, которые, видимо, заполнены раздражителем, вызвавшим это воспаление. С другой стороны, в гранулемах с высоким обменом клеток содержится много молодых моноцитов. Воспалительный инфильтрат, вызванный введением БЦЖ, содержит смесь клеток, включая и эпителиоидные (Papadimitriou, Spector, 1972). Кажется вполне вероятным, что при высоком уровне обмена клеток очаг воспаления содержит множество клеток, которые легко повреждаются в процессе эндоцитоза; а при низком уровне обмена клеток очаг содержит долгоживущие клетки с высокой способностью к фагоцитозу. Видимо, в таких очагах с высоким уровнем обмена клеток может происходить естественный отбор долгоживущих клеток, что объясняет тенденцию очагов с высоким обменом клеток превращаться со временем в очаги с низким обменом клеток (Spector, 1969). Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что по крайней мере в некоторых разновидностях гранулем, помимо обмена макрофагов, происходит образование большого числа лимфоцитов.

Гранулематозные реакции могут быть вызваны многими стимуляторами; наиболее важным общим фактором является, видимо, сохранение в макрофагах части поглощенного матернала в неразрушенном виде. Spector с сотр. (1970) исследовали в тканях скорость распределения бактерий, меченных ¹²⁵I. Разрушение тех микроорганизмов, которые не вызывают образования гранулем, полностью завершалось через 48 ч после их введения. Те же микроорганизмы, которые вызывали образование гранулем, в значительных количествах сохранялись неразрушенными в тканях более 48 ч.

Особую важность представляют гранулемы, вызванные кремнием; частицы кремния поглощаются макрофагами и проникают во вторичные лизосомы. Они вызывают разрывы лизосомной мембраны, что, видимо, происходит вследствие образования водородной связи между кремниевой кислотой и фосфолипидами мембран лизосом. После этого лизосомные ферменты выходят в цитоплазму клетки и разрушают ее (Allison et al., 1966; Allison, 1970). Освобождающийся при этом кремний поглощается другими макрофагами, разрушая затем и их. Макрофаги, которые поглощают кремний, выделяют фактор, который стимулирует фибробласты к выработке коллагена (Heppleston, Styles, 1967).

Davis (1963a, b; 1964), исследовавший асбестовые гранулемы, показал, что когда асбестовые частицы поглощаются мак-

рофагами, они покрываются ферритином. В таких участках преобладают гигантские клетки, образовавшиеся за счет интердигитаций цитоплазматических отростков смежных макрофагов. Однако остается сомнительным, сохраняют ли гигантские клетки высокую фагоцитарную активность. Асбестовые тельца, обнаруживаемые в мокроте при асбестозе, образуются за счет полного или частичного поглощения асбестовых волокон макрофагами, последующего разрушения макрофагов и выделения покрытых ферритином асбестовых волокон (Holt, Young, 1967; Botham, Holt, 1968).

Там, где образование гранулемы вызывают бактерии, они сохраняются в макрофагах живыми сравнительно долгое время, как, например, при туберкулезе или лепре (Dumont, Sheldon, 1965; Allen et al., 1965). Внутриклеточное выживание микобактерии туберкулеза в культуре макрофагов может быть обусловлено неспособностью к слиянию вторичных лизосом и фагосом (Armstrong, Hart, 1971). Сходным образом в макрофагах, которые проглотили гистоплазму, некоторые микроорганизмы, по-видимому, сохраняются интактными, и при этом отсутствуют данные о слиянии лизосом и фагосом (Dumont, Robert, 1970). Альвеолярные макрофаги, полученные от мышей, которым вводили кортизон, обнаруживают неспособность к слиянию лизосом с фагосомами, в которых содержатся грибки (Merkow, Epstein et al., 1971). На равновесие между макрофагом и инфицирующим агентом может оказывать влияние и третий фактор. Например, в культуре ткани кремний потенцирует рост в макрофагах микобактерии туберкулеза, что, видимо, обусловлено повреждением лизосом. Действуя по тому же принципу, химиотерапевтические агенты могут оказывать влияние на равновесие между бактерией и макрофагом, хотя это и менее часто встречается. Hart (1968) предположил, что некоторые детергенты изменяют рост микобактерий туберкулеза за счет их накопления в лизосомах. Разумеется, такие противотуберкулезные вещества, как рифминофеназины, накапливаются в макрофагах в больших количествах (Conalty, Jackson, 1962).

В заключение можно сказать, что гранулема можно рассматривать как временный сторожевой заслон, создаваемый лимфоретикулярной системой в тканях. В гранулеме концентрируется множество зрелых макрофагов, число которых может увеличиваться за счет деления, а также большое число лимфоцитов.

«Иммунный» макрофаг

Было выдвинуто предположение, что при определенных условиях в качестве составной части иммунного ответа могут появляться специфически сенсibilизированные макрофаги. Эта

точка зрения была рассмотрена в обзорах Nelson (1969) и Stuart (1970). Хотя макрофаги играют важную роль в развитии и проявлении иммунитета, пока нет определенных доказательств существования такой таинственной единицы, как «иммунный» макрофаг (Mackness, Blanden, 1967). При инфицировании, которое вызывает клеточный иммунитет, макрофаг созревает (North, 1969a, b; 1970a, b). В процессе такого созревания вовлекаются как свободные, так и фиксированные макрофаги. Зрелые макрофаги содержат повышенное количество гидролитических ферментов и обладают повышенной способностью распластываться по стеклу, хотя это усиление функциональной активности и является в основном процессом неспецифичным.

Серия работ по «иммунным» макрофагам была выполнена Hurd (1969, 1970) на перитонеальных клетках мышей, иммунизированных *Corynebacterium ovis*. По сравнению с нормальными «иммунные» клетки были крупнее, обнаруживали меньше признаков пиноцитоза, содержали больше белка и больше следующих гидролитических ферментов: кислая фосфатаза, β -глюкуронидаза, катепсин D, β -нафтол-эстераза, β -нафтил-ацетат-эстераза и арилсульфатаза. «Иммуные» макрофаги поглощали меньше кислорода, чем нормальные клетки, но были в 2 раза активнее в отношении гликолиза. У «иммунных» макрофагов уровень АТФ был в 5 раз ниже, чем в нормальных клетках, а белковый синтез, измеренный по поглощению глицерина, был наполовину выше. «Иммуные» клетки содержали значительно больше лизосомных гранул. Однако все эти признаки являются лишь характеристикой высокой зрелости клеток.

Развитие клеточного иммунитета к *Listeria monocytogenes* было исследовано в работах North (1969a, b). После волны выраженной пролиферации фиксированных фагоцитов, выстилающих печеночные синусы, и макрофагов брюшной полости появляется популяция макрофагов с повышенной физиологической и бактерицидной активностью. Угнетение пролиферации купферовских клеток не подавляло развитие иммунитета, но общее облучение организма или предварительное введение антимиотического агента винбластина вызывало такое подавление, видимо, за счет разрушения предшественников мигрирующих макрофагов.

Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что высокая активность макрофагов в иммунном ответе может быть обусловлена либо неспецифической стимуляцией созревания этих клеток, либо присутствием на их клеточной поверхности слоя цитофильных антител. Истинным «иммунным» макрофагом могла бы быть клетка, которая наделена специфической способностью к фагоцитозу и разрушению одного определенного микроорганизма по причинам, не связанным

с присутствием адсорбированных на поверхности антител. Однако еще не получено убедительных доказательств в пользу того, что такие клетки действительно существуют.

Поглощение и переработка антигена

Вопросу поглощения макрофагами антигенов было посвящено значительное число работ, однако здесь будет обсуждена лишь небольшая их часть. Эта проблема достаточно подробно рассмотрена в обзорах Humphrey (1969) и Nelson (1969). В первую очередь следует подчеркнуть, что макрофаги участвуют в некоторых иммунных ответах. Так, Mandel с сопр. (1969) показали, что лимфоидные клетки могут реагировать непосредственно с некоторыми антигенами, характеризующимися тем, что конечным продуктом их распада является вещество типа ферритина. В некоторых случаях поглощение антигена может привести к угнетению иммунного ответа (Perkins, Makinodan, 1965).

Антигенные вещества поглощаются макрофагами неспецифично. Nap с сопр. (1970) наблюдали, что изологичный ферритин поглощался макрофагами лимфатических узлов в малом количестве за счет процесса пиноцитоза, в то время как гетерологичный ферритин поглощался тем же способом, но в гораздо больших количествах. Поэтому не исключено, что в последнем случае имело место специфическое опознавание макрофагами «своего» и «чужого». Nossall с сопр. (1968a, b) высказали предположение о том, что бактериальный протени флагеллин может проникать в макрофаг путем пиноцитоза, микропиноцитоза, а также прямого проникновения через мембрану, хотя последнее довольно сомнительно. Макрофаг одновременно может поглотить два антигена, причем они могут даже одновременно присутствовать в одном и том же пиноцитозном пузырьке (Rhodes, Lind, 1968; Rhodes et al., 1970).

После поглощения макрофагами антиген довольно быстро разрушается, однако некоторое количество его сохраняется в течение длительного времени частично в лизосомах и частично за их пределами. В этом случае антиген сохраняет свои иммуногенные свойства в течение длительного периода (Askopas et al., 1968).

Исследование взаимодействий между макрофагами и гемоглобином показало, что небольшое количество этого электронно-плотного антигена удерживается на клеточной поверхности и что именно эта фракция главным образом ответственна за его иммуногенность (Umanue, Cerattini, Bedford, 1969; Umanue, Cerattini, 1970). Было высказано предположение о том, что один антиген (пероксидаза) может задерживаться между мембранами ядерной оболочки, а также в цитоплазма-

тической сети (Catanzaro *et al.*, 1969). Возможно, однако, что эндогенная пероксидаза макрофага ошибочно могла быть принята за введенный антиген.

Высказывалось предположение, что поглощение макрофагами антигенов может быть осуществлено одним из следующих трех возможных путей. Антиген может удаляться из кровотока, тем самым угнетая развитие иммунологической толерантности. Антиген может транспортироваться макрофагами из одной части организма в другую. Наконец, антиген в макрофагах может длительное время сохраняться в иммуногенной форме (Kolsch, Mitchinson, 1968). В ситуации, когда антиген поглощается макрофагами, а антитела вырабатываются лимфоидными клетками, должны существовать особые формы взаимодействия между этими двумя типами клеток.

Между макрофагами и лимфоцитами существуют различные морфологические и биохимические взаимоотношения. В простейшем морфологическом примере — в лимфоретикулярной ткани — макрофаги могут быть окружены кольцом лимфоцитов либо плазматических клеток. В условиях *in vitro* были описаны различные взаимодействия как между лимфоцитами и макрофагами, так и между отдельными макрофагами. Например, Cline и Swett (1968) наблюдали, что лимфоциты людей с положительными туберкулиновыми пробами подвергаются бластной трансформации, т. е. их деление и увеличение численности клеток происходило в присутствии моноцитов именно данного субъекта. Трансформированные лимфоциты формировали островки, в центре которых располагались моноциты. Bartfield и Kelly (1968) установили сходные взаимоотношения между клетками у морской свинки. Hersh и Hargis (1963) показали, что если лимфоциты были культивированы в монослое макрофагов, то отмечалось значительное увеличение бласттрансформации лимфоцитов. Этот процесс можно было предотвратить, поместив между ними полупроницаемую мембрану. Существуют некоторые морфологические доказательства того, что пиронинофильное вещество, возможно РНК, может залегать в цитоплазматических тяжах между макрофагом и лимфоцитом. Это послужило основанием для предположения о существовании транспорта вещества между ними.

Если лимфоциты и макрофаги культивируются вместе, можно наблюдать, как лимфоциты двигаются вокруг макрофагов, внедряя свои отростки внутрь их цитоплазмы. Такой контакт может продолжаться до 40 мин. Лимфоциты могут быть полностью окружены макрофагами (Verman, 1966).

Сходные взаимодействия между клетками были изучены Smith и Doldman (1970). Лимфоциты выглядели прилипшими к макрофагу с помощью булавовидных утолщений на вершинах их островков. Зона контакта была ограничена от всего лимфоцита «кольцом» и содержала значительное количество

РНК. От поверхности этого «кольца» лимфоцита отходили шипикообразные отростки, которые формировали на поверхности макрофага зону прикрепления.

Взаимодействия между отдельными макрофагами были описаны в культуре ткани Agonson (1963). В этом исследовании можно было наблюдать, что между отдельными макрофагами формируются мостики, по которым передвигаются погибшие туберкулезные бактерии, как бы пытаясь пройти между ними. Следует отметить, что существуют несколько противоречивые автораднографические данные, однако позволяющие предполагать, что по этим мостикам может проходить также РНК. Сходные взаимосвязи были продемонстрированы на монослое макрофагов после добавления фитогемагглютинина или при добавлении туберкулина к культуре сенсibilизированных макрофагов. Такая взаимосвязь могла бы облегчить быструю диффузию антигена через лимфатические узлы и тем самым повышать скорость иммунного ответа (MacLaurin, 1969).

В отношении взаимодействия между макрофагами и лимфоцитами имеется мало ультраструктурных данных. Schoenberg с сотр. (1963) иллюстрировали наличие цитоплазматических мостиков между макрофагами и лимфоидными клетками в селезенке иммунизированных животных и предположили, что по ним может переходить «информация», возможно, в форме РНК.

Биохимические данные о взаимодействии между макрофагами и лимфоцитами в процессе иммунного ответа противоречивы. Некоторые авторы считают, что из макрофагов, имевших контакт с антигеном, может быть получена информационная РНК. Эта РНК может индуцировать в лимфоидных клетках формирование специфических антител (Fishman, 1961; Fishman, Adler, 1963; Bishop et al., 1967). Это подтверждалось, видимо, тем, что препарат РНК действительно содержал следы антигена (Askonas, Rhodes, 1965). Однако способность РНК кодировать синтез антител была подвергнута сомнению (Gottlieb et al., 1967), и было сделано предположение, что вся эта концепция является лабораторным артефактом (Roelants, Goodman, 1969). Если действительно во взаимодействие между макрофагами и лимфоцитами информационная РНК не вовлекается, то макрофаги (и, в частности, древовидные клетки) будут представлять собой лишь поверхность, на которой накапливается антиген и на которой лимфоциты могут взаимодействовать между собой. Макрофаги смогут даже изменять пролиферацию лимфоидных клеток.

Совершенно обособленная часть наблюдений относится к взаимодействию между антигенами и древовидными макрофагами. После введения различных антигенов сенсibilизированным животным антиген удерживается на древовидных клетках в герминативных центрах лимфоидной ткани (White, 1963;

Nassal et al., 1964; McDevitt et al., 1966; Humphrey et al., 1967). При контакте с антигеном такие клетки могут разрушаться (Hanna, Szakal, 1968). Вполне вероятно, что антиген связывается с поверхностью древовидных клеток, поскольку они несут на себе поверхностный слой адсорбированных антител. Функциональное назначение поверхностной адсорбции древовидных макрофагов неясно, однако возможно, что древовидная клетка служит каркасом, на котором лимфоциты могут накапливаться и взаимодействовать с антигеном.

Тем не менее данные о роли древовидных клеток довольно противоречивы. Например, Cohen с сопр. (1966) показали, что корпускулярные материалы, не обладающие антигенными свойствами, могут размещаться в лимфоидных фолликулах и именно в тех их частях, которые соответствуют локализации на древовидных клетках. В отличие Buyukozog с сопр. (1965), Straus (1970a, b) исследовал реакцию на антиген пероксидазы хрена и показал, что как антиген, так и антитела могут присутствовать и в лимфоцитах, и в плазматических клетках одновременно.

Обычным методом индуцирования более активного иммунного ответа является метод введения антигена в смеси с парафиновым маслом и убитыми туберкулезными бактериями (адьювант Фрейнда). Lind (1968) исследовал дренирующие лимфатические узлы после инъекции радиоактивного флагаеллина в адьюванте Фрейнда и отметил, что радиоактивная метка сохраняется в лимфатических узлах вокруг капелек парафинового масла. Возможно, что в этом случае лимфатические узлы действовали в качестве депо антигена, а водно-масляная среда — как поверхность, где могли взаимодействовать лимфоциты и антигены. Этот процесс аналогичен постулированной выше функции древовидных макрофагов. Upanue, Askonas и Allison (1969) исследовали адьювантную функцию макрофагов, используя в качестве антигена *Bacillus pertussis* и сульфат бериллия в качестве адьюванта. Было обнаружено, что макрофаги, содержащие *B. pertussis* и гемоцианин, вызывали образование более высокого уровня антител против гемоцианина, чем макрофаги, содержащие только гемоцианин. Адьювант оказывал свое влияние лишь в том случае, если он был поглощен макрофагами, но совместное присутствие в макрофаге адьюванта и антигена не являлось обязательным. Введение адьюванта не влияло на катаболизм и задержку гемоцианина, меченого ¹³¹I.

Основное критическое замечание в отношении многих работ по функции макрофагов в иммунном ответе состоит в том, что многие эксперименты проведены в весьма некустарных условиях и в них использовались мало известные или отличные от природных антигены, вводимые способом, который не соответствует таковому при истинном заболевании.

Было показано, что макрофаги играют определенную роль при созревании лимфотетикалярной системы. Трансплантация зрелых макрофагов новорожденным мышам ведет к усиленной иммунной реакции на овечьи эритроциты. Это дает основание предполагать, что у молодых мышей процессы переработки антигенов недостаточно развиты (Argyris, 1968).

Антимакрофагическая сыворотка

Представляет некоторый интерес тот факт, что сами макрофаги могут быть использованы в качестве антигена при экспериментальном получении антимакрофагической сыворотки. Хотя сообщения о сыворотках, которые обладают токсическим действием на макрофаги, в литературе появились уже давно, значительный всеобщий интерес к этому вопросу возник недавно и явился результатом обширных работ по антилимфоцитарной сыворотке. Сауеих с сотр. (1966) получали антимакрофагическую сыворотку у кроликов против мышинных макрофагов повторным введением животным перитонеальных макрофагов. Введение такой сыворотки мышам вызывало незначительный эффект. Однако когда мышам вводили антимакрофагическую сыворотку вместе с гемолитическим стрептококком, у животных развивались артрит и кардиопатия, а также синдром, напоминающий ревматизм у человека. Механизм этого процесса пока трудно понять, поскольку в норме кокки фагоцитируются полиморфноядерными лейкоцитами. Было показано, что антимакрофагическая сыворотка подавляет фагоцитоз макрофагами и образование антител (Упануе, 1968; Panijel, Сауеих, 1968; Despont, Cruchaud, 1969; Gennings, Hughes, 1969). У мышей антимакрофагическая сыворотка угнетает первичный ответ на бактериофаг, а если ее ввести в соответствующее время, она может ускорить развитие экспериментальной желтой лихорадки. Антимакрофагическая сыворотка может фактически разрушить макрофаги и вызвать гистологически различные повреждения стенки синусов селезенки, несмотря на то что клетки, выстилающие такие синусы, как принято считать, не являются истинными макрофагами.

Уничтожение клеток и противоопухолевая защита

Точно установлено, что наиболее важным фактором в отторжении трансплантата кожи является уничтожение клеток трансплантата клетками хозяина. Ультраструктура этого процесса была исследована Wiener с сотр. (1963). Ясно, что между мононуклеарными клетками хозяина и клетками трансплантата устанавливается очень тесный цитоплазматический контакт,

но оказывают ли мононуклеарные клетки на трансплантат прямое влияние, точно неизвестно. Не установлено также, действительно ли эти клетки являются представителями линии макрофагов.

Введение кремния животным с кожными трансплантатами вызывает значительное разрушение макрофагов и намного продлевает срок выживания трансплантата; это дает основание предполагать, что клетками-эффекторами (убийцами) могут быть макрофаги, по-видимому, покрытые цитофильными антителами (Pearsall, Weiser, 1968a, b).

Имеются также некоторые данные о том, что нормальные перитонеальные макрофаги могут продуцировать цитотоксические вещества. Pincus (1967) показал, что, когда очищенные белковые дериваты микобактерий туберкулеза инкубируют *in vitro* с перитонеальными макрофагами, в бесклеточной питательной среде появляется что-то, что оказывает токсическое, иммунологически неспецифическое действие на роговницу и кожу. Этот цитотоксический фактор, вероятно, является фосфолипидом, который действует на клеточные мембраны (Pincus et al., 1971).

Иммунный ответ на новообразования лучше наблюдать при экспериментальных опухолях (Alexander, 1968), однако и при некоторых опухолях человека, таких, как меланома, он может иметь определенное значение (Lewis et al., 1969). Макрофаг в этой реакции принимает по крайней мере некоторое участие. Взаимодействие между макрофагами и опухолевыми клетками может быть изучено в лимфатических узлах, дренирующих опухоль, или в самих опухолях. Хорошо известно, что в синусах лимфатических узлов, дренирующих раковые опухоли у человека, могут появляться множественные крупные макрофагоподобные клетки — картина, известная как «гиперплазия синусом» или «гистиоцитоз синусов». Неясно, откуда эти клетки поступают: либо они проносятся из клеток периферической лимфы, либо дифференцируются из эндотелиальных клеток. Существует мнение, что прогноз лучше у тех больных, в лимфатических узлах которых отмечается выраженная гиперплазия синусов, однако о возможных механизмах развития этих процессов нет никаких данных (Black et al., 1955, 1956).

Экспериментальные данные, противоречащие сказанному выше, были получены в работах Carter и Gershon (1966, 1967), Gershon и Carter (1967a, b). Эти авторы исследовали две гомотрансплантированные лимфы у хомяков, одна из которых быстро метастазировала, а другая — нет. В дренирующих лимфатических узлах последней отмечалась выраженная гиперплазия синусов, и наблюдались некоторые признаки того, что макрофаги гиперплазированных синусов поглощали опухолевые клетки, видимо, с определенной степенью специфичности. В неметастазирующей опухоли макрофаги представляли собой

зрелые стимулированные клетки, в то время как в метастазирующей опухоли они были незрелыми (Birbeck, Carter, 1972).

В опухолях человека можно обнаружить широкое разнообразие лимфоретикулярных клеток, включая макрофаги, клетки ретикулома и клетки, морфологически сходные с древовидными ретикулярными клетками; макрофаги можно наблюдать в состоянии митоза. Нет ультраструктурных данных о возможности этих клеток быть токсичными для опухолевых клеток за счет ингибирования их блокирующими антителами (Underwood, Carr, 1972).

Jougnéy и Atos (1962) описали взаимодействие между макрофагами и опухолевыми клетками в брюшной полости. Макрофаги охватывали отростками опухолевые клетки, быстро поглощали и переваривали их; при этом отмечалось явное разрушение мембран внедряющейся клетки с возможным слиянием цитоплазмы этих двух типов клеток. Bennett с сопр. (1964) показали, что сенсibilизированные макрофаги в тканевой культуре могут захватывать и разрушать опухолевые клетки. Аналогично этому Weiser с сопр. (Grander, Weiser, 1964; Chambers, Weiser, 1969, 1971, 1972) показали, что *in vitro* и в брюшной полости макрофаги плотно приклеиваются к опухолевым клеткам; при этом цитоплазматические отростки этих двух типов клеток переплетаются между собой, после чего макрофаги захватывают опухолевые клетки целиком или по частям. Стимулированные зрелые макрофаги в брюшной полости более эффективны в отношении угнетения роста опухолевых клеток, нежели менее зрелые (Ito, Miura, 1966). Когда перитонеальные макрофаги от иммунизированных животных реагируют *in vitro*, они приклеиваются к опухолевым клеткам, как это было описано выше (Lejeune, Evans, 1972). Хотя лимфоциты при некоторых экспериментальных условиях могут быть истинными эффекторными клетками, разрушающими опухолевые клетки (Gershon, Carter, 1970), более приемлемым общим толкованием взаимоотношений между лимфоцитами и макрофагами может быть то, что первые продуцируют вещество, которое прикрепляется к макрофагам, «вооружая» их или делая их цитотоксическими (Evans, Alexander, 1970). Возможные механизмы, за счет которых макрофаги могут разрушать опухолевые клетки, включают в себя присутствие на поверхности макрофагов цитотоксического вещества, возможно, производного лимфоцитов, выделение макрофагами цитотоксических факторов, фагоцитоз опухолевых клеток с последующим их лизосомным перевариванием, а также фокальное прикрепление макрофага к определенному специфическому участку поверхности опухолевой клетки с последующим выбрасыванием макрофагом отростков, которые отщепляют кусочки опухолевой клетки.

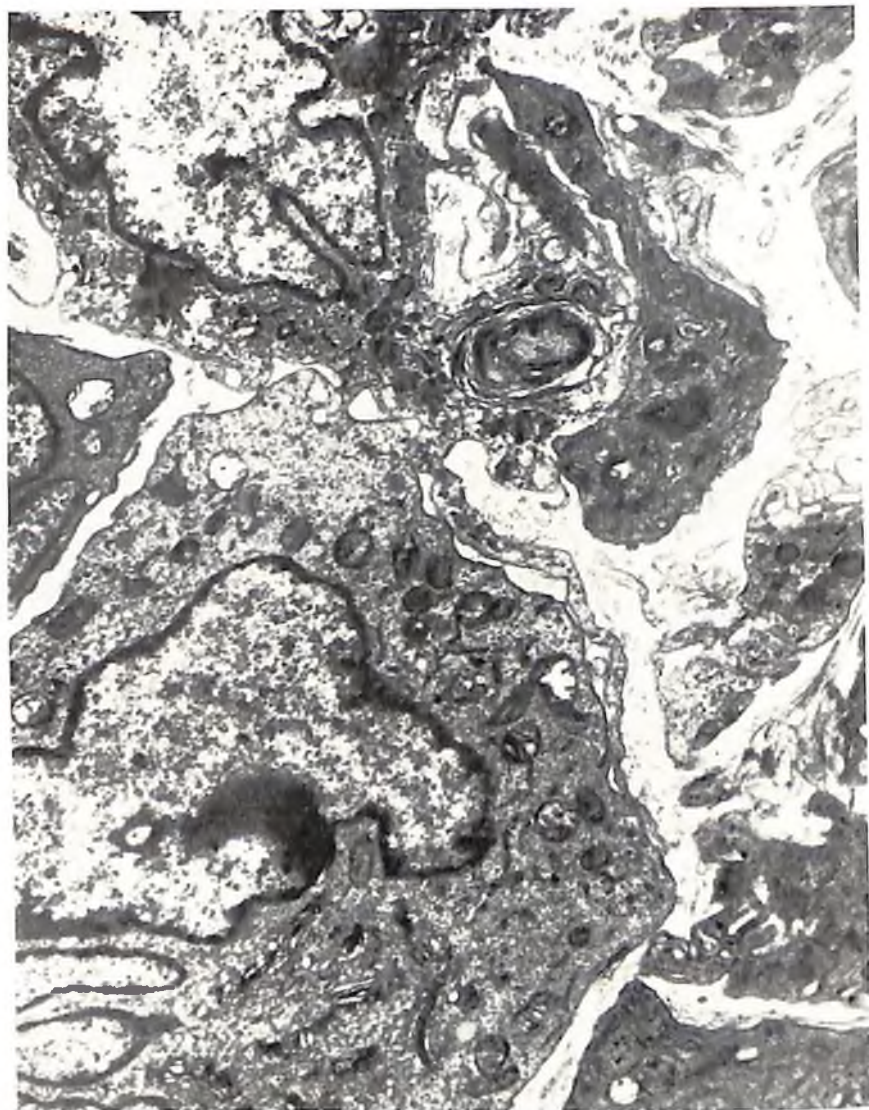


Рис. 48. Неопластическая клетка (в нижней части фото слева) и макрофаг крысы с трансплантированной опухолью. Предварительно животное было иммунизировано обработанными формалином опухолевыми клетками. Тонкий отросток цитоплазмы макрофага располагается прямо на опухолевой клетке. $\times 9000$.

Однако эти данные, полученные *in vitro* или в серозной полости, необязательно относятся к солидным опухолям. Fisher и Fisher (1972) не обнаружили сколько-нибудь значимых отношений между лимфоретикулярными и опухолевыми клет-

ками. Hard и Butler (1971) установили, что в опухолях почки, индуцированных диметилнитрозамином, за первоначальным инфильтратом макрофагами следовала инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками. Лимфоретикулярная реакция позже ослабевала, возможно, потому, что она была неэффективной. Сагг с сотр. (1973) исследовали лимфоретикулярную реакцию у крыс с привитыми опухолями. Они наблюдали большое число макрофагов, протягивающих длинные отростки фагоцитирующих явно жизнеспособные опухолевые клетки (рис. 48). Лимфоциты располагаются рядом с макрофагами при ситуации, которая позволила бы им «вооружить» макрофаги. Отсюда следует, что ультраструктурные данные подтверждают точку зрения о том, что макрофаги активно поглощают и разрушают малигнизированные клетки солидных опухолей. Участвующие в этих процессах клеточные механизмы требуют дальнейших исследований.

Секреция у макрофагов

Освобождение макрофагами веществ может состоять из следующих процессов: выделение существенно неизмененного поглощенного материала, выделение измененного остатка поглощенного материала, освобождение цитоплазматического материала путем клеточной дезинтеграции, высвобождение специфически синтезированного клеточного продукта либо путем секреции, либо путем частичной дезинтеграции клетки; лишь последний из этих процессов является истинной секрецией, и ее существование можно доказать только электронно-микроскопическим исследованием. Однако фактически ультраструктурных данных о наличии у макрофагов свойства секретировать не было получено. В самом деле, имеются лишь скудные ультраструктурные доказательства различных форм экзоцитоза. Например, Sutton и Weiss (1965) в условиях культуры ткани показали наличие по краю макрофага окаймленных пузырьков и предположили, что они являются материалом, вышедшим из клетки. Сигган и Clark (1964) описали ситуацию, когда макрофаги пытались фагоцитировать крупную массу материала; тот факт, что можно продемонстрировать наличие внеклеточного материала, является до некоторой степени доказательством секреции. С другой стороны, существует значительное количество функциональных данных, свидетельствующих о том, что макрофаги могут вырабатывать различные типы веществ, хотя и не всегда достаточно ясно, принимает ли в этом участие процесс истинной секреции.

Антибактериальные вещества

Производство макрофагами антибактериального вещества *in vitro* была продемонстрирована Gershon и Olitski (1965). Эти исследователи выращивали перитонеальные макрофаги мышей в присутствии и отсутствии *Salmonella typhi*. При исследовании надосадочной жидкости авторы обнаружили группу основных белков, которые *in vitro* разрушали бактерии. Инфицированная культура была богаче антибактериальными веществами, чем неинфицированная. При электрофорезе были выделены четыре вещества с различной бактерицидностью и устойчиво-

стью к действию кислот, трипсина и нагревания. Комплекс этих веществ был описан как моноцитин. Однако не исключена возможность, что эти вещества являются просто продуктами распада погибших макрофагов.

Антибактериальное вещество лизоцим было впервые обнаружено в перитонеальных макрофагах Barnes (1941). Он оказался довольно низкомолекулярным белковым соединением с высоким содержанием аргинина. С тех пор появилось несколько сходных работ, таких, как исследование Murgvik с сопр. (1961) на альвеолярных макрофагах и исследование Briggs с сопр. (1966), в котором было установлено, что этот фермент присутствует в моноцитах, но не содержится в ретикулоэндотелиальных клетках костного мозга. Brumfitt и Glynn (1960) культивировали *Micrococcus lysodeikticus* вместе с макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами. Микроорганизмы, которые *in vitro* были резистентны к лизоциму, не переваривались фагоцитами, в то время как микроорганизмы, которые *in vitro* оказались чувствительными к лизоциму, фагоцитами переваривались. Это означает, что лизоцим может иметь определенное биологическое значение. Однако все эти наблюдения могут просто относиться к факту присутствия фермента внутри макрофага. Murgvik и Heise (1951) наблюдали, что в сыворотке иммунизированных кроликов присутствовало туберкулостатическое вещество, которое было похоже на лизоцим. Cohn и Wiener (1963a) исследовали ферментативную активность перитонеальных макрофагов мышей, а также нормальных и активированных альвеолярных макрофагов. Они обнаружили, что активность лизоцима альвеолярных макрофагов была намного выше, чем таковая у перитонеальных макрофагов, и что активность активированных альвеолярных макрофагов была значительно выше таковой в норме. После фагоцитирования убитых нагреванием бактерий был отмечен значительный выход ферментов в надосадочную фракцию; это было особенно заметно в отношении лизоцима (Cohn, Wiener, 1963b).

Затем в 1967 г. Heise и Murgvik показали, что, когда альвеолярные макрофаги кролика культивировали *in vitro*, в среде накапливались лизоцим и в меньшей степени кислая фосфатаза и катепсин. Это явление не зависело от концентрации в среде сыворотки и наблюдалось в отсутствие фагоцитоза.

На связь между лизоцимом и макрофагами указывает в своей работе Ossermann и Lawler (1966). Эти авторы детально исследовали физико-химические и иммунохимические характеристики лизоцима, присутствующего в сыворотке и моче больных моноцитарной и мононуклеотарной лейкемией. Авторы обнаружили, что этот лизоцим близко напоминал лизоцим здорового человека, который обнаруживался в слезной жидкости, слюне, сыворотке крови и лейкоцитах, но весьма заметно отличался от лизоцима яичного белка, т. е. птичьего

лизоцима. Авторы отметили большое увеличение содержания лизоцима и в сыворотке, и в моче. Поскольку в этих условиях в крови и костном мозге наблюдается значительное увеличение числа моноцитов, хотя и аномальных, резонно было бы предположить, что лизоцим вырабатывается моноцитами.

Таким образом, очевидно, что если даже и не все макрофаги содержат, а возможно, и вырабатывают определенное количество лизоцима, он имеет определенное отношение к процессу экспериментальных инфекций и может вырабатываться *in vitro* и, возможно, *in vivo*. Внутриклеточный механизм продукции лизоцима остается неясным. Непонятно также, связана ли выработка лизоцима с истинной секреторной или это является лишь простой клеточной дегенерацией. Остается весьма сомнительным, принимает ли лизоцим определенное участие в биологической реакции на инфекцию.

Пироген

Характерной реакцией теплокровных животных на травму, бактериальную или вирусную инфекцию является лихорадка — устойчивое повышение температуры тела. В пятидесятых годах установлено, что во время инфекций главной причиной лихорадки в ответ на стимуляцию является выделение клетками хозяина вызывающего лихорадку вещества, или пирогена. Atkins (1960) в своем обзоре литературы по этой проблеме пришел к выводу о том, что «гранулоциты... в настоящее время остаются единственным известным источником» пирогена.

Однако трудность в этом вопросе состоит в том, что существуют различные широко известные воспалительные заболевания человека, при которых лихорадка выражена, а ответ со стороны полиморфноядерных лейкоцитов слабый. К ним относятся, как правило, гранулематозные поражения, при которых в воспалительном экссудате преобладают макрофаги; туберкулез в этом отношении является наиболее демонстративным.

Предположение о том, что, кроме полиморфноядерных лейкоцитов, в выработке пирогена принимают участие и другие клетки, выдвинул Johanovsky (1960), который исследовал морские свинок, гиперсенсibilизированных БЦЖ или преципитатами дифтерийного анатоксина. Когда клетки селезенки или лимфатических узлов этих животных инкубировали со специфическим токеном, выделялся пироген. В нескольких похожих экспериментах Allen (1965a) инкубировала клетки лимфатических узлов от гиперсенсibilизированных животных со специфическим антигеном. После инкубации по крайней мере в течение 5 ч клетки освобождали пироген, который вызвал короткую монофазную лихорадочную реакцию, типичную для эндогенного пирогена.

Значение других клеток, помимо полиморфноядерных лейкоцитов, в фибрильном ответе было подчеркнуто Allen (1965b, c) при исследовании лихорадки при агранулоцитозе. После того как кролики были гиперсенситилизованы к туберкулезу, они получали определенную дозу азотистого иприта для индукции агранулоцитоза. Когда подготовленным таким образом животным вводили БЦЖ, они давали температурную реакцию, сходную с таковой у контрольных животных. Точно так же их сыворотка содержала столько же пирогенного материала, сколько и сыворотка контрольных (гиперсенситилизованных) животных с нормальным содержанием полиморфноядерных лейкоцитов.

Atkins и Heijn (1965) исследовали пирогенный эффект от туберкулина на сенситилизованных кроликах. При инкубации туберкулина с различными тканями кроликов, сенситилизованных внутривенным введением туберкулина, эти авторы не смогли получить данные, подтверждающие мнение Johansky о том, что ткани лимфатического узла или селезенки выделяют пироген, но при этом предположили, что клетки крови были стимулированы.

Предполагаемый механизм состоял в том, что туберкулин заставляет сенситилизованные моноциты освободить антигена. Антигена вместе с антигенами оказывают влияние на полиморфноядерные лейкоциты и заставляют их выделять пироген.

Atkins с сотр. (1967) показали, что механизм этого явления был проще. Они использовали сенситилизованных туберкулином кроликов и из смывов легких получали макрофаги. Когда *in vitro* эти клетки были инкубированы с туберкулином, они выделяли в надосадочную жидкость пироген, но хотя медленнее, чем полиморфноядерные лейкоциты. Выделение пирогена почти полностью ингибировалось пуромицином, так что, возможно, здесь наблюдался процесс истинного синтеза. В этих условиях мононуклеарные клетки селезенки и лимфатических узлов пироген не продуцируют, однако вырабатывают его, если приводят к стимуляции стафилококками.

Почти столь же убедительные данные о том, что моноциты человека высвобождают эндогенный пироген, были представлены Vodel и Atkins (1967). Авторами были исследованы больные, у которых соотношение циркулирующих моноцитов и полиморфноядерных лейкоцитов было очень высоким, как это бывает при агранулоцитозе и острой моноцитарной лейкемии. Одновременно с этим была исследована мононуклеарная фракция у здоровых людей. Клетки инкубировались со стафилококками, и материал, полученный из надосадочной жидкости, вводили кроликам, у которых это вызывало повышение температуры. Тщательно исключив возможность выделения пирогена за счет загрязнения полиморфноядерными лейкоцитами, авто-

ры безоговорочно утверждают, что моноциты являются активными продуцентами пирогена.

Довольно сходные выводы были сделаны Nahn с сопр. (1967), которые исследовали индуцированные маслом перитонеальные макрофаги. В специфических и несколько искусственных условиях (четырёхчасовая инкубация в экссудате, а затем в изотоническом растворе без калия) эти клетки выделяли пироген. Кривые времени лихорадки, вызванной этим материалом и пирогеном полиморфноядерных лейкоцитов, были сходны. Однако в количественном отношении макрофаги выделяли пирогена в 5 раз меньше, чем полиморфноядерные лейкоциты.

Можно сделать заключение о том, что сейчас имеется достаточно оснований утверждать, что макрофаги продуцируют и освобождают эндогенный пироген *in vitro* в ответ на специфические и неспецифические стимулы. Механизмы выработки и высвобождения, химическая природа и физиологическая роль пирогена у интактных животных в настоящее время еще мало понятны.

Интерфероны

Образование веществ, угнетающих рост вирусов, — интерферонов является характерной реакцией клеток млекопитающих на вирусную инфекцию. Было показано, что перитонеальные и альвеолярные макрофаги высвобождают интерфероны во время роста *in vitro* в присутствии различных вирусов (Glasgow, 1965, 1966; Nagaw et al., 1966; Acton, Murgvik, 1966; Subrahmanyan, Mims, 1970). Макрофаги иммунизированных мышей продуцируют больше интерферона, чем макрофаги нормальных мышей, и эта продукция является истинным процессом синтеза, поскольку она угнетается актиномицином D (Glasgow, 1966). Условия угнетения синтеза интерферонов перитонеальными макрофагами кролика свидетельствуют о том, что истинный синтез *de novo* происходит при последовательной транскрипции и трансляции генетической информации (Smith, Wagner, 1966a).

Значение этого исследования, проведенного *in vitro*, для понимания сущности этого процесса в живом организме в настоящее время остается неясным. Копо и Но (1965) исследовали *in vitro* продукцию интерферона клетками, выделенными из различных ретикулоэндотелиальных органов, и обнаружили, что клетки из селезенки образуют интерферон быстрее, чем таковые из других органов, и способом, сходным с его образованием у интактных животных. Значение интерферонов макрофагов подвергли сомнению, когда было установлено, что интерфероны, образуемые *in vitro* макрофагами кролика, имели

молекулярную массу 37 000 и 45 000, тогда как интерфероны, обнаруженные *in vivo*,— 51 000 и 134 000 (Smith, Wagner, 1966b).

Таким образом, можно сделать вывод, что в условиях *in vitro* макрофаги из различных анатомических областей у некоторых видов животных синтезируют интерфероны, однако ультраструктурные механизмы этого процесса неясны, а биологическое значение сомнительно.

Phillips и Thorbeske (1966) показали, что макрофаги участвуют в формировании некоторых плазменных белков. Эти авторы создавали химеры путем инъекции костного мозга крыс летально облученным мышам. Клетки донора идентифицировались по присутствию маркерных хромосом. На культуре клеток из ретикулоэндотелиальных органов, а также на культуре перитонеальных клеток было показано, что в культуральной жидкости после 4 нед инкубации содержатся β 1с-глобин и трансферрин. Иммунологически эти вещества были идентифицированы как белки крыс, также как и клетки, которые в культуре ткани были идентифицированы по маркерным хромосомам.

Значение этих данных, полученных *in vitro* для целого организма животного, до сих пор неизвестно. Следует подчеркнуть, что клеточные культуры не были чисто макрофагальными.

Существуют также неяркие данные о том, что клетки ретикулоэндотелиальной системы могут продуцировать определенные факторы свертывания крови; блокада ретикулоэндотелиальной системы угнетает продукцию протромбина и проконвертина (Slatis, 1958). Но это не является абсолютным доказательством того, что макрофаги продуцируют эти вещества.

Другим веществом, которое могут вырабатывать макрофаги, является амилоид (Cohen, 1965). Амилоид состоит в основном из белка и в меньшей степени из углеводного компонента. При некоторых нарушениях, при которых наблюдается длительное повышение уровня иммуноглобулинов в сыворотке, амилоид откладывается между клетками таких органов, как печень, почки, селезенка, и вызывает дегенерацию этих клеток за счет нарушения доставки к ним кислорода. Амилоид состоит из тонких фибрилл диаметром около 0,0075 мкм с периодичностью 0,01 мкм. Точно установлено, что по крайней мере в печени фибриллы амилоида обнаруживаются в вакуолях внутри макрофагов (Sorenson et al., 1964). Эти наблюдения позволяют говорить скорее о секреции, чем о фагоцитозе, однако это не является несомненным.

Таким образом, в условиях *in vitro* макрофаги секретируют ферменты, особенно лизоцим, а также пироген, интерферон и, возможно, некоторые плазменные белки и амилоид. Продукция пирогена представляет собой, по-видимому, важный биологический механизм; истинное значение макрофагов в продукции других веществ в настоящее время неясно.

Глава девятая

Макрофаг в обмене железа и липидов

Макрофаги принимают важное участие в разрушении эритроцитов и в обмене их составных частей, а также в обмене липидов.

По данным патологоанатомических исследований, давно известно, что при различных патологических состояниях эритроциты секвестрируются и разрушаются в селезенке, а в условиях избыточного их разрушения — и в печени.

Место физиологического распада эритроцитов было изучено Ehrenstein и Locker (1958). После введения кролику гомологичных эритроцитов, меченных ^{59}Fe , 74% метки было обнаружено в костном мозге, 2% — в селезенке, 9,4% — в печени и 7,9% — в легких. Сходные результаты были получены Miescher (1956) и Hugher-Jones (1961a). С другой стороны, Hughes-Jones (1961b), Keene и Jandl (1965), проводя исследования на крысах, обнаружили, что костный мозг в процессе элиминации эритроцитов играет незначительную роль. Более важную роль костный мозг играл после углеродной блокады животного или когда он был лишен гемопоэтических клеток. При обзоре более ранних работ Keen и Jandl приходят к заключению, что селезенка элиминирует слегка измененные, а печень — сильно измененные эритроциты.

Скорость клиренса эритроцитов была исследована Noyes с сотр. (1960). Эти авторы вводили меченые нежизнеспособные эритроциты человеку и кроликам. В среднем клирене малых количеств эритроцитов составлял 61% в час, т. е. в 20—40 раз превышал скорость нормального разрушения эритроцитов. Железо от небольшого количества эритроцитов утилизировалось быстро. Когда же вливалось большое количество эритроцитов, то около половины составляющего их железа задерживалось в организме до 2 нед.

Функция селезенки в отношении эритроцитов была подробно рассмотрена в обзоре Crosby (1959). В этом обзоре обсуждены возможные механизмы, по которым могла бы действовать селезенка. При этом выделены два основных механизма. Старые эритроциты могут удаляться макрофагами селезенки целиком — так называемый отбор клеток или же гранулы железа из эритроцита могут удаляться без разрушения самой клетки — так называемое выкапывание.

Точный механизм переваривания недееспособных эритроцитов в эпоху доэлектронной микроскопии был исследован очень слабо. Предполагалось, что это либо лизис или фрагментация эритроцитов с последующим фагоцитозом, либо фагоцитоз целых клеток, Edwards и Simon (1970) подробно исследовали этот процесс на примере селезенки крысы. Процесс фагоцитоза осуществлялся как в белой, так и в красной пульпе макрофагами, но не эндотелиальными клетками, выстилающими синусы. Матрике эритроцитов в фагоцитарных вакуолях становился гетерогенным и зернистым. В последующем, видимо, происходило внедрение мембраны фагосомы внутрь матрикса эритроцита, так что его пронизывала серия тоннелей цитоплазмы. Сначала в цитоплазме эритроцита обнаруживался ферритин, по-видимому, способный проникать через цитоплазматическую мембрану и легко достигать прилегающую цитоплазму. Здесь же можно было видеть ромбовидные кристаллы, возможно гематондина. У кроликов (Simon, Burke, 1970) поглощаются целые эритроциты. Четко видимые тоннели цитоплазмы не образуются, вероятно, вследствие того, что эритроциты разрушаются с меньшим искажением формы. Мнелиновые фигуры, однако, отчетливо выражены. При экспериментальной гемолитической анемии, вызванной введением фенилгидразина, механизм разрушения эритроцитов, вероятно, обычный (Rifkind, 1965).

Rifkind (1966) показал, что в разрушение эритроцитов вовлекаются лизосомные ферменты. Связь лизосомы с фагосомой, пожалуй, лучше всего заметна при фагоцитозе эритроцитов альвеолярными макрофагами кошки. Здесь лизосомы макрофагов имеют выраженные паракристаллоидные электронно-плотные сердцевинки, и заметно, что они сливаются с поглощенными эритроцитами. В мембране захваченного эритроцита появляются разрывы, возникающие за счет разрушения ее белковых компонентов. Вслед за этим внутри фагоцитарных пузырьков появляется ферритин (Collet, 1970; Collet, Petrik, 1971a, b).

В более ранних работах о красных кровяных клетках выдвигалось предположение, что эритроциты часто разрушаются путем фрагментации; фрагменты затем поглощаются макрофагами селезенки и печени (Rous, Robertson, 1917). Essner (1960) продемонстрировал процесс поглощения фрагментов эритроцитов в искусственных условиях эксперимента в брюшной полости. Kouyama с сотр. (1964) и Lawson с сотр. (1969) наблюдали поглощение фрагментов измененных эритроцитов при гемолитической анемии, а Wennberg и Weiss (1968) обнаружили сходный процесс при заболевании, связанном с наличием гемоглобина H. Однако в целом интраваскулярное разрушение эритроцитов, по-видимому, не играет важной роли в нормальном удалении этих клеток.

Точная взаимосвязь между выработкой билирубина и разрушением эритроцитов еще не изучена.

Ясно, что макрофаги разрушают эритроциты и что билирубин частично является продуктом метаболизма красных кровяных телец. Однако остается недостаточно ясным, в каких клетках образуется билирубин. With (1968) в обзоре, посвященном желчным пигментам, пришел к выводу, что билирубин частично образуется в печени, частично — за ее пределами, в частности в костном мозге и селезенке. Его мнение о том, что макрофаги в значительной мере ответственны за формирование желчного пигмента, убедительно подтвердили эксперименты Dumont с сотр. (1962), которые обнаружили, что уровень билирубина в лимфе ductus toracicus значительно уменьшился при введении торотраста в дозе, достаточной для того, чтобы вызвать обширное повреждение макрофагов. Хотя стадии распада эритроцита внутри макрофага можно интерпретировать как частично представляющие стадии образования билирубина, тем не менее механизм экскреции билирубина в кровяное русло исследован не был. Более того, ясно, что если в кровь экспериментального животного ввести в большой дозе гемоглобин, то он может поглощаться как макрофагами, так и эпителиальными клетками печени. Это означает, что хотя макрофаг, по-видимому, является главным местом разрушения старых эритроцитов, но он не единственное место уничтожения искусственно введенного гемоглобина (Goldfischer et al., 1970).

Несомненно, что ферритин образуется внутри макрофагов (Richter, 1959; Muir, Golberg, 1961a, b). Он появляется внутри лизосом, а также в свободном виде в цитоплазме вскоре после поглощения эритроцитов. Возможно, железо присоединяется к апоферритину, уже присутствующему в макрофаге. Место синтеза апоферритина еще недостаточно четко определено. Muir и Golberg (1961a) предполагают, что это место может находиться либо в цитоплазме, либо в фагоцитарных вакуолях.

Обработка железа в костном мозге была основательно исследована методом электронной микроскопии. Поразительной чертой костного мозга является наличие в нем группы, или островков, эритробластов, окруженных макрофагами, или ретикулярными клетками. Группой французских исследователей (Bessis, Breton-Gorius, 1959, 1962; Koyhani, Bessis, 1969), а также Orlic с сотр. (1965) было высказано мнение, что ферритин переходит из макрофагов в эритробласты. Не вызывает сомнения, что на их иллюстрациях ферритин находится в пиноцитозных пузырьках, расположенных по краям эритробласта. С другой стороны, Такака с сотр. (1966) указывают, что на мембране эритробластов обнаруживается относительно мало ферритина, и предполагают, что апоферритин на поверхности эритробласта извлекает железо из окружающей среды.

Иную точку зрения развивает Вегман (1967). Он также обнаружил в костном мозге мышей подобные островки. Однако по краю макрофага были видны множественные микропиноцитозные пузырьки, сильно нагруженные обломками эритроцитов, содержащих множество паракристаллоидных включений. Вегман, подробно обсудив литературу по эритробластическим островкам, указывает, что ферритин может перемещаться в одном направлении.

Существуют некоторые доказательства того, что наряду с депонированием запасов железа макрофаги могут выполнять контролирующие функции по распределению железа между гемопoэтическими и другими органами (MacSween, MacDonald, 1969; MacDonald et al., 1969). Макрофаги из различных анатомических областей поглощают железо, связанное с транспортным белком плазмы — трансферрином. Легочные макрофаги от анемизированных животных поглощают железа меньше, чем нормальные, а макрофаги от животных с вызванным скинндаром плевритом — больше, чем в контроле.

Макрофаг в обмене липидов

Значение макрофагов в обмене липидов стало очевидным сравнительно давно, когда Anitschkow (1913) удалось индуцировать атеросклероз скормливанием животным холестерина и показать, что большие количества липидов накапливаются в макрофагах печени.

Уже много лет известно о том, что если вводить искусственно (внутривенно или подкожно) различные виды липидов, то они фагоцитируются соответствующим набором макрофагов, как и другой корпускулярный материал (Saxl, Donath, 1924; Tompkins, 1946). Однако это не обязательно бывает при метаболизме липидов у интактных животных.

Обмен инъектированных липидов в макрофагах был изучен Tompkins (1946), который вводил холестерин в подкожные ткани крыс и показал наличие эфиров холестерина в месте инъекции. После введения в брюшную полость липиды могут быть обнаружены гистохимическими методами в дренирующих (диафрагмальных) лимфатических узлах. После введения таких веществ, как олеат холестерина, суданофильный материал сохраняется в лимфатическом узле дольше, чем после инъекции холестерина. Кроме того, гистохимическими методами в лимфатических узлах могут быть выявлены разнообразные липиды, это означает, что исходный липид был метаболически изменен, возможно, в макрофагах (French, Morris, 1960; Day, French, 1961). Позже Day с сотр. показали, что макрофаги обладают способностью в различных условиях гидролизовать и эстерифицировать различные липиды, включая триглицерин

ды и холестерин. Скорость эстерификации холестерина уменьшается в присутствии лецитина (Day, 1964). Эта серия наблюдений за метаболическими свойствами макрофагов приобретает значение в связи с полученными данными о том, что макрофаги артериальной стенки при экспериментальном атеросклерозе синтезируют фосфолипиды.

Поглощение липидов и липопротеинов *in vitro* было исследовано Casley-Smith и Day (1966) методом электронной микроскопии; авторы вводили в среду с макрофагами кукурузное масло, холестерин и липопротеиды, а их поглощение контролировали с помощью количественных радиоизотопных меток. Более крупные частицы кукурузного масла и холестерина поглощались большими пузырьками, в то время как мелкие частицы липопротеина поглощались мелкими пузырьками (100 нм и меньше). Этот последний процесс происходил одинаково быстро как при температуре 0°C, так и при 37°C и поэтому, видимо, он является энергезависимым. Сведений о внеклеточной деградации липидов не имеется.

Характерным признаком атеросклеротических бляшек является присутствие в них большого количества макрофагов, в различной степени нагруженных липидами. Leary (1941, 1949) первым выдвинул теорию, основанную главным образом на данных исследования с помощью световой микроскопии фиксированных срезов тканей, согласно которой макрофаги, уже нагруженные липидами («пенистые» клетки), мигрируют из селезенки, печени и легких с током крови к артериальной стенке и здесь дегенерируют, являясь первопричиной образования атеросклеротической бляшки. Противоположной является точка зрения Duguid (1946), который считал, что изначальным событием является тромбоз с последующим перевариванием и организацией тромба; в этот последний процесс вовлечены макрофаги. Исследуя патогенез холестеринового атеросклероза у кроликов, Rannie и Duguid (1953) выявили нагруженные липидами пенистые клетки в просвете кровеносных сосудов, а также группы таких клеток, прикрепленных к эндотелию. Они предположили, что эти клетки включаются в стенку сосуда, когда эндотелий нарастает на них. Duff с сотр. (1957) пришли к сходным выводам и предположили, что нагруженные липидами моноциты, которые они наблюдали как на поверхности сосуда, так и глубоко в эндотелии, развивались из моноцитов крови. Точно так же Poole и Florey (1958) обнаружили в таких очагах поражения липид в эндотелиальных клетках и макрофагах, но при этом четко выявили макрофаги, проходящие через эндотелий. Фагоцитарная природа макрофагов в атероматозных поражениях была убедительно показана Duff с сотр. (1954). Торотраст после внутривенного введения обнаруживался в макрофагах атероматозных бляшек.

Гистохимия макрофагов при естественном и эксперимен-

тальном атеросклерозе была исследована Adams и Bayliss (1963), Adams с сопр. (1963а). Макрофаги содержали холестерин, фосфолипид и значительное количество окислительных ферментов и фосфатаз. Возможность того, что холестерин и его эфиры фиброгенны, была изучена методом их имплантации в соединительную ткань крысы. Холестерин вызывает образование гигантоклеточной гранулемы (Adams et al., 1963b); холестерин, свободные жирные кислоты и некоторые насыщенные глицериды оказывают выраженный фиброгенный эффект (Abdulla et al., 1967). Введение фосфолипида делает возможным более быстрое рассасывание гранулемы вследствие более быстрого рассасывания холестерина (Adams et al., 1963; Adams, Morgan, 1967). Значение полученных данных состоит в том, что фосфолипиды могут обладать защитным действием в отношении прогрессирования атеромы в артериальной стенке путем стимуляции метаболизма холестерина в макрофагах и тем самым его удаления прежде, чем он вызовет выраженный фиброгенный эффект.

Ультраструктура экспериментальных атероматозных поражений была исследована на кроликах в работах Bueck (1958) и Parker (1960). В участках повреждения «пенистые» клетки часто настолько были переполнены липидами, что определить их действительное происхождение и провести идентификацию было нелегко. Более поздние исследования, посвященные тонкой структуре участков атероматоза, были проведены на кроликах (Parker, Odland, 1966a, b), собаках (Geer, 1965), крысах (Still, O'Neal, 1962; Hess, Staubli, 1963), а также на человеке (Geer et al., 1961).

Существуют значительные межвидовые отличия. Хотя некоторые «пенистые» клетки явно развиваются из гладкой мышцы (Geer, 1965; Parker, Odland, 1966a, b), можно четко видеть, что моноциты или макрофаги прилипают к эндотелию (Still, O'Neal, 1962; Hess, Staubli, 1963), накапливают, переваривают и выделяют липиды в кровоток. «Пенистые» клетки, напоминающие липидсодержащие макрофаги, наблюдались в облученных артериях (Kirkpatrick, 1967). Здесь некоторые «пенистые» клетки также могли развиваться из гладкомышечных клеток. Cookson (1971) провел превосходное исследование происхождения «пенистых клеток» при атеросклерозе. У кроликов с умеренной гиперхолестеринемией были обнаружены два типа «пенистых» клеток. Один тип клеток характеризовался содержанием многочисленных цитоплазматических фибрилл. Такие клетки были окружены базальной мембраной. Возможно, что это были гладкомышечные клетки. Другим типом клеток были макрофаги, которые имели многочисленные цитоплазматические отростки, содержали много цитоплазматических включений, давали положительную реакцию на кислотную фосфатазу и обладали металлофилией.

При ряде редких заболеваний у человека в макрофагах наблюдается ненормально большое накопление липидов или полисахаридов, собранных обычно в больших вторичных лизосомах. Во многих случаях такие заболевания обусловлены врожденным дефицитом ферментов, необходимых для метаболизма этих веществ. Наиболее характерной в этом отношении является болезнь Гоше, когда в клетках в виде тубулярных структур диаметром 0,025—0,07 мкм накапливается гликолипид, цереброзид. При различных повреждениях цитоплазматические включения сильно варьируют по своей ультраструктуре, что может быть хотя бы частично обусловлено различиями в постановке экспериментов в разных лабораториях (Bunning, 1970; Resibois et al., 1970). Искусственное нарушение накопления можно вызвать у экспериментальных животных повторными инъекциями веществ, которые макрофаги не могут метаболизировать, например метилцеллюлозы (Teoh, 1961).

Ксантомы представляют собой участки поражения кожи, образованные главным образом липидсодержащими макрофагами. Такие участки поражения наблюдаются у человека и, как правило, при наличии у него в плазме повышенного уровня липидов, а также у кроликов при содержании их на диете, богатой жиром. В каждом из этих случаев основным клеточным компонентом являются обычно макрофаги, но иногда встречаются и перициты. Они содержат вакуоли, миелиновые фигуры и обломки холестерина; липопротенновые агрегаты иногда видны в стенке кровеносных сосудов (Imaeda, 1960; Parker, Odland, 1969; Zemel et al., 1969).

Уже давно известно, что существует взаимосвязь между секрецией стероидов, особенно эстрогенов, и активностью макрофагов. Nicol (1932, 1935) в эксперименте на животных показал, что число макрофагов в эндометрии падало после овариэктомии и, напротив, увеличивалось после инъекции эстрогенов. Число макрофагов было максимальным в период проэструса (когда секреция эндогенных эстрогенов была высокой) и в процессе метаэструса (во время отторжения эндометрия). Функция ретикулоэндотелиальной системы всего организма, измеренная по поглощению конго красного после его внутривенной инъекции, увеличивается у женщин во время беременности. Сходное увеличение поглощения коллоидов из кровяного русла наблюдается у экспериментальных животных в проэструсе, во время беременности (когда уровень эстрогенов высок) и в метаэструсе, когда имеется выраженная дегенерация эндометрия (Vernon-Roberts, 1969). Ясно, что высокие дозы эстрогенов увеличивают скорость клиренса коллоидов из кровяного русла; частично это происходит за счет пролиферации купферовских клеток (Kelly et al., 1962). Однако методы, используемые для измерения клиренса коллоида, определяют другие факто-

ры, а не функцию макрофагов, и в настоящее время еще совсем неясно, оказывают ли эстрогены прямое действие на макрофаги.

В литературе приводятся сведения о том, что ретикулоэндотелиальные клетки, возможно макрофаги, могут принимать участие в метаболизме стероидов. Berliner с сотр. (1964) установили, что ретикулоэндотелиальные клетки надпочечников могут присоединять гидроксильную группу к кортизолу в положении 17 стероидного кольца. И та же группа авторов (Nabors et al., 1967) позже показала, что ретикулоэндотелиальные клетки печени могут восстанавливать кольцо А кортикостероидов и таким образом снижать уровень противвоспалительной стероидной активности. Возникшие в результате этого химически восстановленные стероиды могут вызвать лихорадку, снижают холестерин крови и обладают свойствами анестетиков.

Глава десятая

Цитология опухолей

макрофагического происхождения

Как сообщалось в третьей главе, экспериментальное исследование на грызунах убедительно доказало, что макрофаги в основном развиваются из циркулирующих в крови моноцитов костномозгового происхождения. В отношении лимфоретикулярной ткани человека такой категоричный вывод делать нельзя. Многие патологи, используя световую микроскопию, описывают существование большой клетки диаметром около 20 мкм. При окраске обычными методами, используемыми при световой микроскопии, цитоплазма ее выглядит бледной, ядро — большим, бледноокрашенным, с грубой открытой сеткой хроматина. Этот тип клеток был описан как «клетка ретикулума», или ретикулярная клетка¹. Последний термин довольно двусмыслен и не может быть использован для обозначения таких клеток.

Некоторые критически настроенные авторы (например, Gall, 1958) отрицали существование их как самостоятельных клеток. Исследование ультраструктуры лимфоретикулярной ткани человека (Bernhard, Leplus, 1964; Mori, Lennert, 1969) тем не менее показывают, что в этой ткани имеются клетки, которые не могут быть определены отнесены ни к лимфоцитам, ни к макрофагам, ни к фибробластам. Их диаметр колеблется от 15 до 30 мкм и часто, хотя и не всегда, они длиннее по одной оси, чем по другой. Их ядро имеет открытую сеть хроматина и иногда ядрышко. Цитоплазматический сок плотный у клеток меньшего размера и бледный у более крупных клеток. Клетки содержат значительное число рибосом, многие из которых агрегированы в полисомы. Митохондрии обычно немногочисленны и преимущественно небольшие по размеру. Лизосом немного или они совсем отсутствуют. Мембранная система, гладкая и шероховатая цитоплазматическая сеть развита довольно слабо. Клеточная поверхность, особенно у более крупных клеток, может иметь умеренное число цитоплазматических отростков. Удобно называть такие клетки клетками ретикулума и различать широкий диапазон их размеров путем

¹ Несмотря на критическое отношение автора книги к термину «ретикулярная клетка», он распространен в литературе, в том числе и советской, и вошел в международную гистологическую номенклатуру. (Прим. ред.)

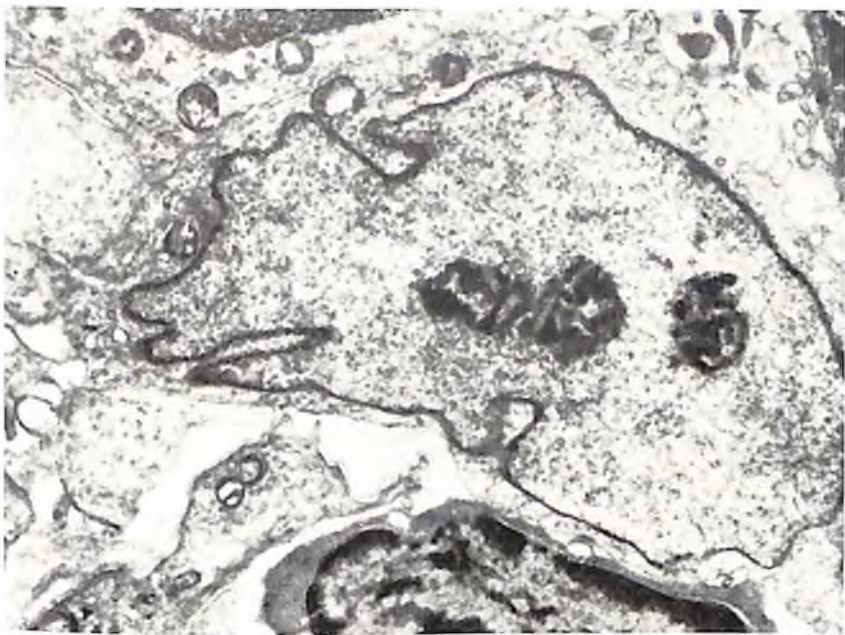


Рис. 49. Лимфатический узел человека (норма). Слегка вытянутой формы клетка содержит вытянутое ядро с инвагинацией и хорошо заметным ядрышком. Эту клетку следовало бы описать как малую клетку ретикулума. $\times 10\ 000$.

описания таких клеток, как мелкие или крупные клетки ретикулума. Между макрофагами и такими клетками обнаружены промежуточные формы, хотя убедительных данных о том, что такая трансформация обычно происходит, нет. Более того, опухолевые клетки этого типа часто обладают способностью образовывать истинный коллаген. Таким образом, термин «клетки ретикулума» объединяет гетерогенную группу клеток, многие из которых могут быть предшественниками макрофагов, а некоторые способны продуцировать коллаген. Надежных данных о том, что эти клетки в норме могут часто делиться, пока нет (рис. 49).

Опухоли макрофагического происхождения

Новообразования, состоящие из зрелых дифференцированных макрофагов, можно обнаружить крайне редко. С другой стороны, у человека довольно часто обнаруживаются новообразования, которые происходят из клеток ретикулума.

Экспериментальные новообразования ретикулоэндотелиальной системы были индуцированы у животных повторными

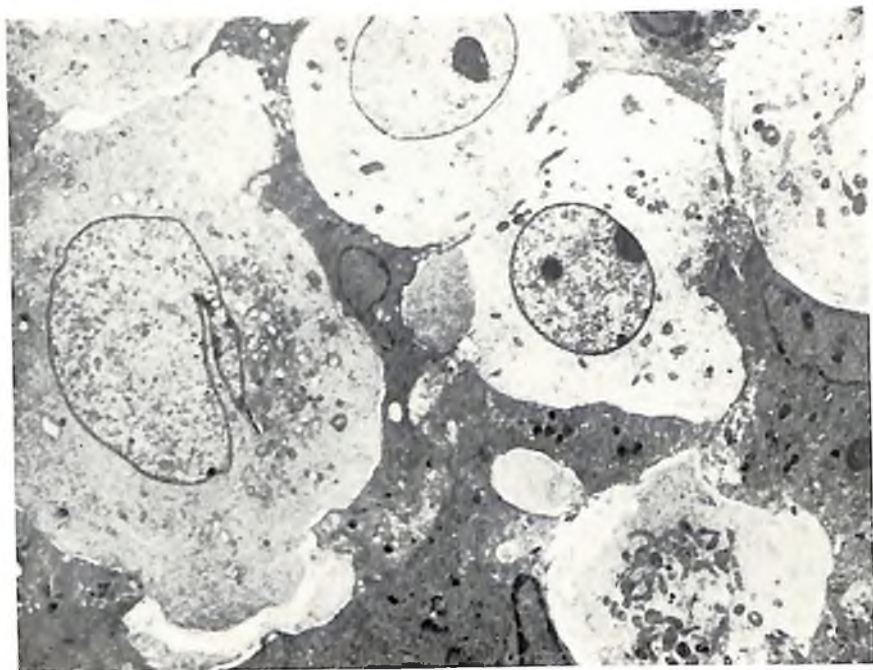


Рис. 50. Микрофотография лимфатического узла пациента с болезнью Ходжкина. Видны большие аномальные клетки ретикулома с электроно-светлой цитоплазмой. Клетки имеют многочисленные тонкие цитоплазматические отростки. $\times 3000$.

инъекциями чужеродных веществ. Gillman с сотр. (1949) вызывали гиперплазию ретикулоэндотелиальных элементов в печени повторными инъекциями трипанового синего. В дальнейшем развивалось два типа новообразований: ретикулоклеточная саркома, обладавшая только местной инвазивностью, и веретенноклеточная саркома, которая широко инвазировала и метастазировала.

Инъекция радиоактивной двуокиси тория (торотраст) в качестве рентгеноконтрастной среды создала неожиданную модель патологического процесса у человека (Silva da Horta, 1967; Grama, 1971). В месте отложения материала имела гранулематозная реакция, которая спустя много лет приводила к неопластическому перерождению. Наиболее частыми новообразованиями были ретикулоклеточные саркомы и саркомы, возникающие из клеток, которые выстилают синусы печени, хотя и остается неясным, были ли это макрофаги или эндотелиальные клетки.

У человека встречаются чаще всего два вида опухолей, которые можно считать опухолями из клеток ретикулома, — это болезнь Ходжкина и ретикулоклеточная саркома (Rapra-



Рис. 51. Двухъядерная клетка ретикулума из лимфатического узла пациента с болезнью Ходжкина. В ядрах хорошо заметны ядрышки. В цитоплазме имеются мелкие ряды цитоплазматической сети и умеренное число свободных РНП-гранул. Митохондрии, как часто бывает в этих клетках, обнаруживают дегенеративные изменения. $\times 11\,000$.

portl, 1966). Оба эти вида поражают главным образом лимфатические узлы, селезенку и печень, но могут распространяться и на другие ткани и органы; обе эти опухоли — злокачественные. Их ультраструктура была показана в работах Bernhard и Lerlus (1964), Mori и Lennert (1969). При болезни Ходжкина наиболее выражена и, вероятно, является неопластической клетка диаметром от 10 до 40 мкм, которая напоминает крупную клетку ретикулума, как это было описано выше. Клетки меньшего размера имеют единичное ядро, более крупные клетки имеют два ядра, часто спаренные, с выраженным ядрышком. В цитоплазме преобладают свободные рибосомы, цитоплазматическая сеть шероховатого типа представлена весьма скудно. Митохондрий встречается мало. В клетке имеется обычно один — два мелких окруженных мембраной плотных тельца, являющихся, видимо, лизосомами. Иногда, но не всегда на поверхности клетки имеются выраженные микроворсинки (рис. 50, 51, 52), обычно эти клетки находятся в окружении различного числа эозинофилов и лимфоцитов и отложений характерной для них фиброзной ткани. Опухолевые клетки ретикулоцеллюлярной саркомы похожи на только что описанные

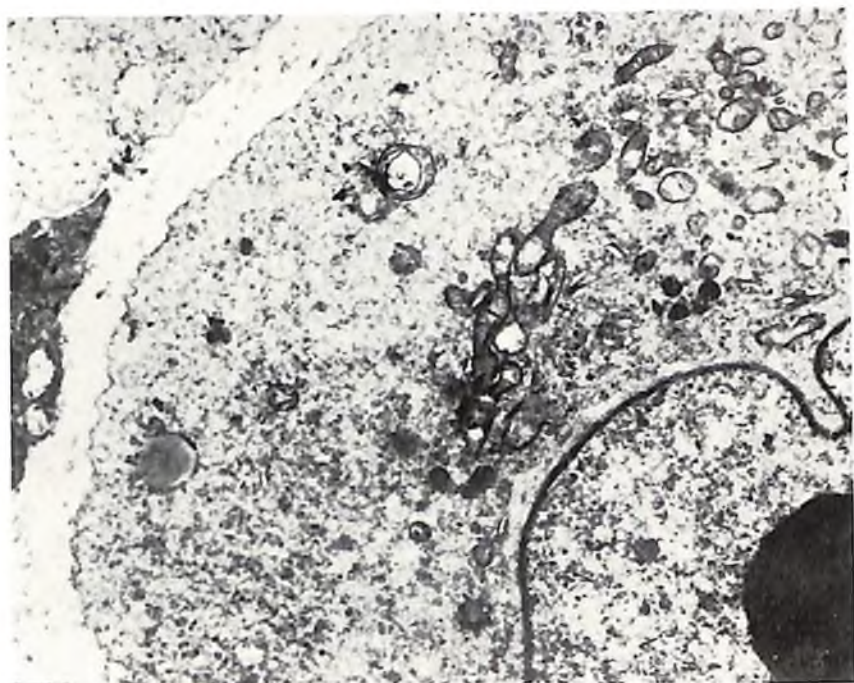


Рис. 52. Деталь аномальной клетки ретикулума из лимфатического узла пациента с болезнью Ходжкина. Клетка имеет многочисленные мелкие цитоплазматические отростки; митохондрии сконцентрированы группами около клеточного центра; в цитоплазме также видны мелкие лизосомы и мелкие жировые капли. Хорошо заметно ядрышко. $\times 10\ 000$.

клетки. Каждая отдельная опухоль образована обычно либо мелкими, либо крупными клетками ретикулума. Часто отдельные опухолевые клетки бывают оплетены сетью очень тонких коллагеновых волокон. Саркома из клеток ретикулума наблюдается чаще у тех больных, которые принимали иммунодепрессивные препараты с целью обеспечения приживляемости трансплантатов.

Злокачественные опухоли, образованные дифференцированными макрофагами, встречаются намного реже. В коже обнаруживаются фиброзные узелки, состоящие главным образом из гистиоцитов; большинство из них не является истинно опухолевыми. Похожие узелки несколько желтоватого цвета, в которых гистиоциты содержат в большом количестве липиды, известны под названием «ксантомы». Они обычно, хотя и не всегда, сопровождаются повышением уровня липидов (см. восьмую главу). И эти узелки, по-видимому, тоже не являются истинно неопластическими. Узелки озлокачествления в коже возникают совершенно иначе и образованы они бывают

клетками, которые скорее напоминают эпителиоидные макрофаги. Под электронным микроскопом в этих клетках обнаруживаются множественные псевдоподии, часто интердигтирующие между собой; цитоплазма содержит развитую цитоплазматическую сеть и плотные тельца, видимо, лизосомы. Такие поражения рецидивируют, могут метастазировать и привести больного к гибели. Enzinger (1970) и Mackenzie (1971) для таких новообразований предложили специальный термин — эпителиоидноклеточная саркома. По-видимому, они являются истинными злокачественными опухолями из дифференцированных макрофагов. Поражения, известные под названием «фиброксантосаркома», по своей природе, видимо, сходны (Merkow, Frich et al., 1971); однако в таких узелках многие из малигнизированных гистиоцитов содержат значительное количество липидов, а также малигнизированные фибробласты.

К этим локальным опухолям относится также ряд редко встречающихся заболеваний человека, при которых ткани диффузно инфильтрированы гистиоцитами; общим названием для этой группы состояний является термин «гистиоцитоз». Такие поражения, видимо, являются неопластическими, а в клиническом отношении одни из них довольно быстро приводят к летальному исходу, в то время как другие относительно доброкачественны. Об ультраструктуре таких поражений сообщали различные исследователи (Basset et al., 1965; Cancella et al., 1967; de Man, 1968; Morales et al., 1969; Shamoto, 1970). Входящие в состав таких поражений макрофаги находятся на различных стадиях дифференцировки, но все содержат своеобразные цитоплазматические включения продолговатой или даже тубулярной формы с электронно-плотной сердцевиной. Природа этих включений неясна, но они напоминают включения в клетках Лангерганса кожи, а также в клетках *verruiformis* при микропиноцитозе. Эти образования можно, по-видимому, рассматривать как диффузную неопластическую пролиферацию макрофагоподобных клеток.

Следует подчеркнуть, что происхождение всех этих состояний требует дальнейших подробных электронно-микроскопических исследований.

Глава одиннадцатая

Макрофагоподобные клетки

В настоящей книге говорилось о том, что макрофаги — это тесно связанная группа клеток, развивающихся главным образом из мононуклеарных клеток костного мозга, обладающих в поре высокой фагоцитарной активностью, сходных по своей биохимической и ультраструктурной организации и реально или в потенции способных к свободному передвижению и выходу из общего пула макрофагов. Наряду с этими клетками имеется еще ряд клеток в составе различных систем организма, которые по многим признакам похожи на макрофаги, но хотя у этих клеток и можно стимулировать фагоцитоз, однако далеко не всегда они являются свободными фагоцитами и не могут составить часть общего пула макрофагов в организме. Ультраструктура этих клеток будет кратко рассмотрена в этой главе, в частности в связи с их фагоцитарной функцией. Таких клетками являются большая альвеолярная клетка легких, мезотелиальная клетка, клетка Сертоли, эпителиальная ретикулярная клетка тимуса, остеокласт и хондрокласт. Все эти клетки можно считать секвестрированными фагоцитами, в разной степени обладающими фагоцитарной активностью, но эта активность ограничена только пределами своей анатомической области.

Большая альвеолярная эпителиальная клетка

Давно существующие противоречия о происхождении фагоцитирующих клеток легочных альвеол обсуждаются в других работах. В настоящее время общепризнано, что основная часть этих клеток в большинстве обстоятельств является истинными макрофагами, которые, предположительно, развиваются из клеток костного мозга и частично из клеток интерстициальной ткани легких. Однако в альвеоле всегда должно быть небольшое число слущенных эпителиальных клеток, и при определенных патологических состояниях их пропорция может увеличиваться.

Цель настоящего раздела состоит в том, чтобы рассмотреть структуру и функцию больших альвеолярных клеток, или гранулярных пневмоцитов.



Рис. 53. Большая альвеолярная клетка легкого мыши. Група цитоплазматических отростков направлена в просвет альвеолы (верхняя часть рисунка). Цитоплазма содержит многочисленные электронно-плотные осмиофильные миелиновые тельца и несколько крупных митохондрий. $\times 21\ 000$.

Обзор литературы по структуре больших альвеолярных эпителиальных клеток был сделан Sorokin (1966, см. у этого автора более полную библиографию). Это крупные клетки, иногда упакованные в иншу стенки альвеолы, а иногда выступающие в просвет альвеолы. Они отличаются от слущи-

вающихся альвеолярных клеток размером, большим осмифильными включениями, выраженными митохондриями и мелкими микроворсинками на свободной поверхности клетки (рис. 53) (Low, 1952; Karger, 1958; Schulz, 1959). Выраженные осмифильные включения имеют диаметр от 0,1 до 1 мкм, ограничены мембраной и имеют миелиноподобную структуру; они содержат суданофильный липид и гликопротеин и, видимо, выделяют в просвет альвеолы сурфактанты, которые снижают поверхностное натяжение альвеолы (Klaus et al., 1962; Bensch et al., 1964; Hatasa, Nakatuga, 1965) (см. рис. 45). По краю цитоплазматических включений в большом количестве выявляется кислая фосфатаза (Coggin et al., 1969). При использовании электронно-микроскопических и автордиографических методов были получены данные, свидетельствующие о том, что после введения меченого тритием пальмитата он появляется в больших альвеолярных клетках, в их осмифильных включениях, что отчетливо указывает на процесс активной секреции (Askin, Kuhn, 1971).

Большие альвеолярные клетки обладают весьма слабой фагоцитарной активностью, если они расположены в альвеолярной стенке (Low, Samraio, 1957). Однако вполне возможно, что при выходе больших альвеолярных клеток в просвет альвеолы они становятся более активными. Различные экспериментальные исследования макрофагов часто проводятся на популяциях клеток, которые вымываются из легких. Такие препараты должны неизбежно содержать различное число больших альвеолярных клеток, которые можно идентифицировать только методом электронной микроскопии.

Мезотеллиальная клетка

Во многих ранних исследованиях свободных макрофагов серозных полостей предполагалось, что мезотеллиальные клетки являются возможными предшественниками макрофагов (Carpell, 1929). Мезотеллиальные клетки представляют собой уплощенные клетки, обычно соединенные со своими соседями десмосомами или многочисленными довольно прямыми пальцевидными отростками длиной 0,5—1 мкм, расположенными на их серозной поверхности. В сравнении с макрофагом цитоплазма этих клеток имеет слабо развитую шероховатую цитоплазматическую сеть и другие мембранные структуры. Вдоль серозной поверхности клетки имеются множественные микропиноцитозные пузырьки около 0,05—0,1 мкм в диаметре (рис. 54).

Крупных вакуолей, таких, как у макрофага, мезотеллиальные клетки не содержат; у них отсутствует также выступающая зона цитоплазмы, которая характерна для макро-



Рис. 54. Мезотелиальная клетка из сальника мышцы. Тонкие уплощенные края цитоплазмы соединяются с помощью десмосом. Клетка имеет тонкие пальцевидные отростки и многочисленные микроинноцитозные пузырьки. $\times 13\ 000$. (В рамке $\times 20\ 000$.)

фагов (Carr, 1967). Felix и Dalton (1956) изучили способность мезотелиальных клеток заглатывать частички и пришли к выводу о том, что они не могут поглощать такие большие структуры, как гранулы меланина, но в то же время они в состоянии заглатывать такие мелкие частички, как торофраст. Это указывает на способность мезотелиальных клеток к микропиноцитозу, но не к истинному фагоцитозу.

Однако кажется вероятным, что при определенных патологических состояниях мезотелиальные клетки могут быть активно фагоцитирующими клетками, как, например, после стимуляции плевральной полости такими раздражителями, как жирорастворимый краситель судан III (Young, 1928). Может наблюдаться и обратное явление. Если миллиметровая камера имплантирована в брюшную полость, на ее поверхности оседают свободные перитонеальные макрофаги, которые через несколько дней становятся серозными клетками (Eske-land, 1967).

Клетки Сертоли

Клетки Сертоли¹ лежат между герминативными клетками яичка; их главная функция заключается в создании условий для внутриклеточного созревания сперматид. Они имеют пирамидальную форму с вершиной, направленной в просвет извитого семенного канальца; их ядра имеют характерное впячивание. Длинная ось ядра может располагаться либо параллельно, либо перпендикулярно базальной мембране извитого семенного канальца. В цитоплазме этих клеток выявляются кислая фосфатаза и другие лизосомные ферменты (Niemi et al., 1962; Niemi, Kogmano, 1965).

При электронной микроскопии видно (Bawa, 1963; Carr et al., 1968), что в норме основная масса цитоплазмы клеток Сертоли располагается по периферии семенного канальца, а ее отростки направлены в просвет канальца. Цитоплазматический матрикс, как правило, более плотный, чем таковой у окружающих герминативных клеток. Гранулярная и агранулярная цитоплазматическая сеть клеток Сертоли развита умеренно. Для каждой клетки Сертоли характерно присутствие лизосомных плотных телец, преимущественно гомогенных по своей структуре и несколько напоминающих лизосомы макрофагов (рис. 55).

На обращенном в просвет краю клетки имеются выросты цитоплазмы; они прикрывают собой полые инвагинации клеточной поверхности. На поверхности клеток Сертоли как

¹ В соответствии с Ленинградской Международной гистологической номенклатурой эти клетки называются «суспендоцитами». (Прим. ред.)

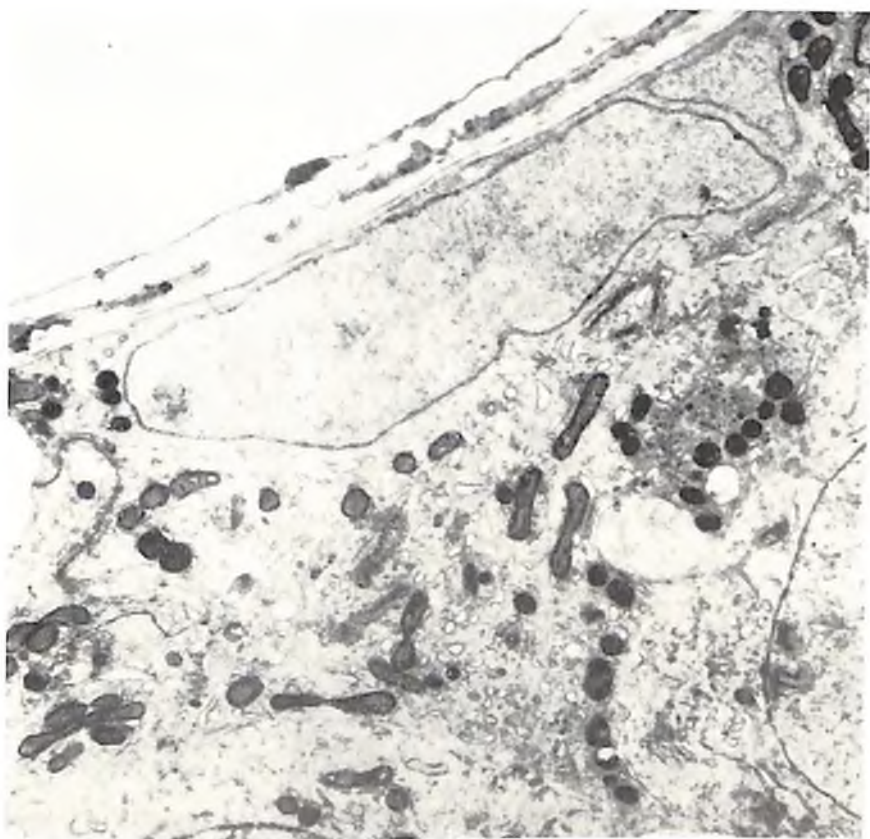


Рис 55. Клетка Сертоли семенника крысы. Уплотненное ядро клетки располагается против капсулы семенного канальца; клетка имеет хорошо развитый комплекс Гольджи и группу лизосом. $\times 7000$.

часть нормального процесса созревания сперматозоидов обнаруживаются головки сперматид, которые пучками вдавлены в их цитоплазму. Механика того, что происходит внутри клеток Сертоли, на уровне органелл или биохимическом уровне пока остается неизвестной; однако вполне вероятно, что клетки Сертоли заглатывают мелкие фрагменты сперматид. При различных патологических состояниях клетки Сертоли могут фагоцитировать герминативные клетки.

Фагоцитарные свойства клеток Сертоли были четко продемонстрированы в исследованиях Slegg и Macmillan (1965), которые вводили взвесь угля внутрь семенного канальца и обнаружили, что уголь поглощается клетками Сертоли. После аналогичных инъекций коллоидного железа в вакуолях клеток Сертоли были обнаружены заключенные частицы суспензии (Carr et al., 1968).

Эпителиальная ретикулярная клетка тимуса

Присутствие в тимусе особых клеток эпителиальной природы было убедительно показано в наблюдении Metcalf и Ishidate (1961) на изолированной группе клеток, положительно окрашивающихся периодной кислотой по методу Шиффа и потому содержащих гликопротеин. Эти клетки были охарактеризованы как самостоятельная группа клеток также и методом электронной микроскопии (Palumbi, Millonig, 1961; Weiss, 1963b; Clark, 1963). Более ранняя литература, посвященная изучению этих клеток, была приведена в обзоре Togo (1967), а ультраструктура — в обзоре Carr (1970).

Эпителиальные ретикулярные клетки — это крупные клетки, которые, хотя и не всегда четко, можно разделить на кортикальные и медуллярные, учитывая при этом значительное сходство между ними. И в корковом, и в мозговом слое они формируют стромообразующую переплетающуюся сеть органа и их отростки соединяются друг с другом при помощи десмосом.

Кортикальные клетки образуют множество отростков, которые формируют вокруг кровеносных сосудов функционально неполный футляр. Цитоплазма таких клеток содержит эргастоплазму и небольшое число мелких секреторных гранул. Однако отличительной чертой цитоплазмы этих клеток является присутствие в них многочисленных тонофибрилл, близких по структуре к кератиновым нитям клеток ороговевающего эпителия (рис. 56).

Клетки мозгового слоя, в свою очередь, имеют гораздо более развитую цитоплазматическую сеть, комплексе Гольджи и содержат множество ограниченных мембраной гранул. Их наиболее характерной чертой является присутствие внутриклеточных вакуолей диаметром 1 мкм и более. От поверхности этих клеток отходят микроворсинки и даже реснички. После инволюции тимуса эти клетки гипертрофируются (Ito, Hashino, 1962; Gad, Clark, 1968). Они также поглощают радиоактивные сульфаты (Clark, 1968). Clark представляет данные о том, что во время острой инволюции тимуса «лимфопоэз и включение сульфата... линейно коррелировали со всеми вариациями, что послужило косвенным основанием выдвинуть гипотезу о том, что эпителиальные клетки мозгового слоя тимуса секреторируют сульфатированный мукоидный лимфопоэтический гормон».

Медуллярные эпителиальные клетки играют также важную роль в формировании своеобразных дегенерирующих клеточных завихрений, получивших название «тельца Гассалья». Кроме того, было высказано предположение о том, что эпителиальные ретикулярные клетки являются фагоцитами, по крайней мере по отношению к лимфоцитам (Togo, 1967; Cowan, Sorenson, 1964; Blackburn, Miller, 1964b). Однако Jad и Clark

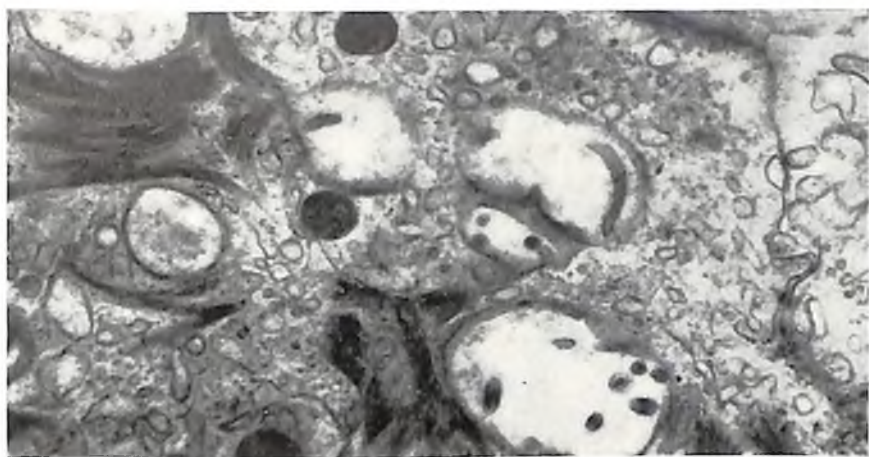


Рис. 56. Ретикулоэндотелиальная клетка тимуса мыши. Цитоплазма содержит микрофибриллярные образования и вакуоли, содержащие микроворсинки. $\times 22\,000$.

(1968) не представили убедительных доказательств фагоцитоза.

Эпителиальные ретикулярные клетки тимуса поэтому можно спутать с макрофагами, хотя и возможно, что в тимусе они обладают фагоцитарной активностью. Эта функция, возможно, является более важной, чем секреция лимфопоэтического гормона.

Остеокласт

Присутствие вдоль края костной трабекулы больших многоядерных клеток было впервые описано Kolliker (1872). Более поздние исследования в этой области были обсуждены в обзоре Hancox (1956). Эти клетки имеют диаметр 20—100 мкм и могут содержать до 100 ядер. Их цитоплазма в основном является базофильной, но она может содержать и гликопротеиновые включения. Цитоплазма остеокластов содержит широкий набор лизосомальных ферментов, что делает эти клетки похожими на макрофаги другой локализации. Этот набор включает в себя кислую фосфатазу, β -галактозидазу, β -глюкуронидазу, фосфоамидазу и аминоксипептидазу. Кислая фосфатаза часто присутствует в зоне явного контакта кости и клетки (Burstone, 1959; Топпа, 1961; Vaes, 1969).

Ультраструктура остеокласта была исследована Scott и Pease (1956), Cameron и Robinson (1958), Hancox и Boothroyd (1961), Gonzales и Karnovsky (1961), Anderson и Parker (1966). Результаты этих исследований в основном совпадают.

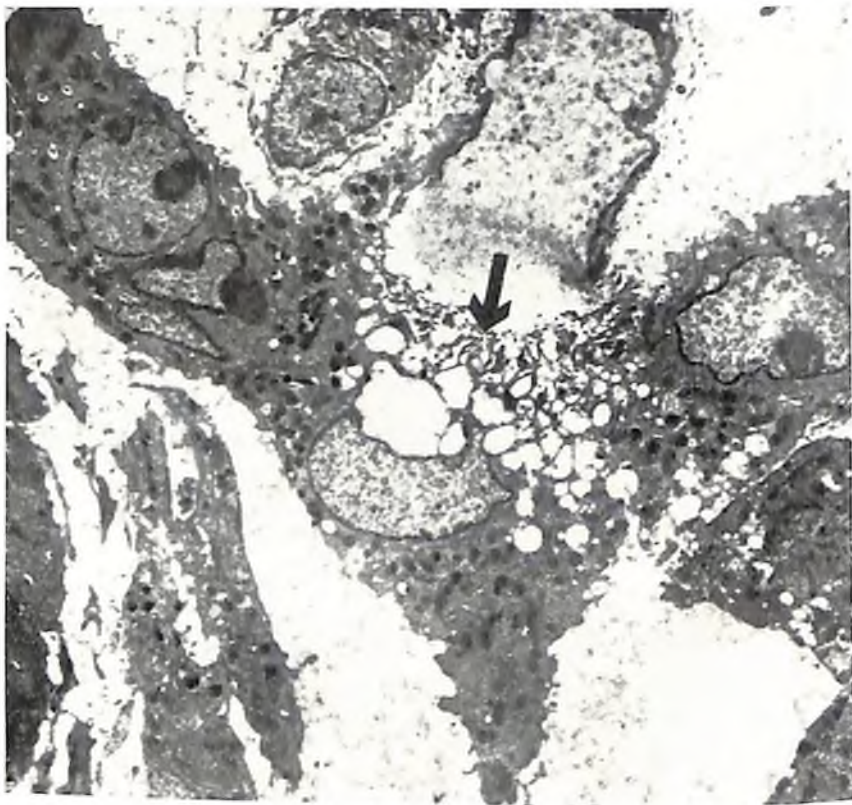


Рис. 57. Многоядерный остеокласт из метафиза бедра новорожденной крысы. Хорошо заметна щеточная кайма (стрелка), лежащая по соседству с трабекулой кости. $\times 10\,000$.

Остеокласты имеют характерный неровный край, обращенный к поверхности кости. Между отростками цитоплазмы остеокласта располагаются множественные инвагинаты, в которых обнаруживаются кристаллы солей костной ткани (рис. 57, 58). Эти кристаллы можно также видеть в вакуолях внутри клетки. В эпифизах трубчатых костей в зоне резорбции хряща можно видеть довольно крупные куски основного хрящевого вещества. Вероятно, в этом случае пронесходит секрция остеокластом веществ типа лизосомных ферментов. Однако это положение до сих пор еще не получило достаточно убедительных подтверждений на ультраструктурном уровне. В процесс резорбции хряща обычно вовлекаются также и макрофаги (Anderson, Parker, 1967).

В условиях *in vitro* цитоплазматическая мембрана остеокластов рядом с рассасывающейся костью образует множественные мелкие «щетинки» длиной 0,015—0,02 мкм; цитоплаз-

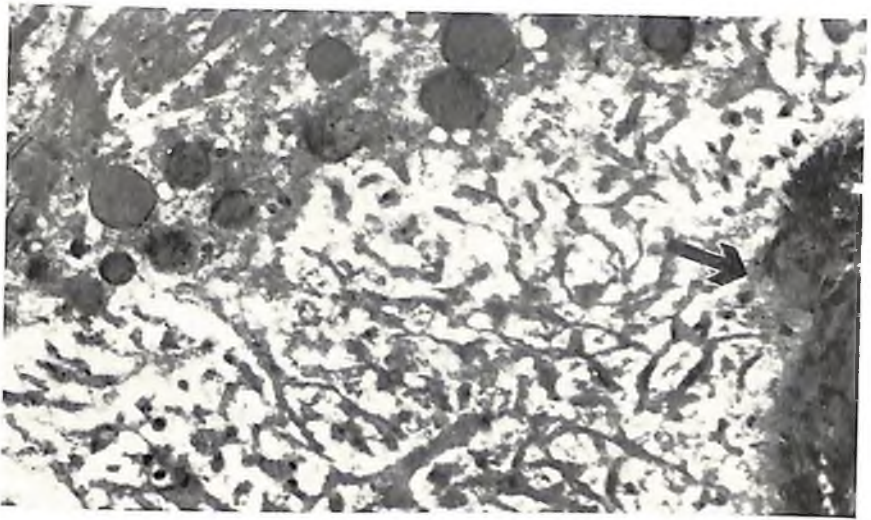


Рис. 58. Деталь щеточной каймы. Тонкие кристаллы солей кальция лежат между цитоплазматическими отростками остеокластов. Стрелка показывает на основное вещество (матрике) костной ткани. $\times 20\,000$.

матричная мембрана в этой области как бы вдавливается, образуя окаймленные пузырьки. Если в питательной среде присутствует тиреоидный гормон кальцитонин, формирование остеокластом рифленого края заметно угнетается. Это означает, что кальцитонин угнетает резорбцию кости за счет прямого влияния на остеокласты (Kallio et al., 1971, 1972).

Scott (1967) представил убедительные данные о сходстве макрофагов других локализаций и остеокласта, показав при этом, что они содержат ограниченные мембраной плотные тельца, похожие на таковые у других макрофагов. Одни из таких плотных гранул представляют собой мелкие, однородные, мелкозернистые субструктуры, напоминающие первичные лизосомы макрофагов. Другие — более крупные и плеоформные и представляют собой остаточные тельца. Doty с соотр. (1968) показали, что эти тельца содержат кислую фосфатазу.

В настоящее время не остается сомнений в том, что остеокласты фагоцитируют костную ткань. В условиях *in vitro* остеокласты передвигаются подобно макрофагам, формируя при этом рифленый край и многочисленные пузырьки (Hancox, Boothroyd, 1961). Однако авторы предупреждают, что пока нельзя с уверенностью утверждать, обеспечивают ли в действительности остеокласты резорбцию костной ткани или они уничтожают остатки уже резорбированной другим способом костной ткани.

Данные о происхождении остеокластов весьма противоречивы; возможными предшественниками называли моноциты,

лимфоциты, остециты, хондроциты. Топпа (1961, 1963) изучал характер распределения метки у молодых животных и животных после перелома, вводя им меченый тритием тимидин. Зрелые остеокласты метятся не сразу. Их предшественниками были мононуклеарные клетки, интерпретированные автором как остеобласты различной степени зрелости. Fischman и Hay (1962) исследовали регенерацию ампутированной конечности тритона методом автордиографии после введения тимидина, меченного тритием. На 4—5-й день после ампутации в зоне повреждения наблюдался значительный приток меченых полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов. На 8-й день 90% остеокластов оказались мечеными, однако метку содержали не все ядра остеокластов. Вскоре после этого меченые клетки уже больше не появлялись; это позволяет предполагать, что жизненный цикл остеокластов длится не более 10 дней. Авторы также не наблюдали у остеокластов митозов. Jee и Nolan (1963) вводили в питательную артерию бедра кролика костный уголь и на срезах кости исследовали процесс его фагоцитирования. Уголь выявлялся сначала в кровеносных сосудах, затем в макрофагах и значительно позже в остеокластах. Наиболее разумным заключением этих авторов явилось то, что остеокласты, видимо, образуются путем слияния мононуклеарных фагоцитирующих клеток, в основном костномозгового происхождения. Эти клетки, по-видимому, являются истинными макрофагами, хотя, являются ли они идентичными макрофагами в других органах, неясно. Незрелые клетки — предшественники остеокластов при интенсивном обмене костной тканью могут иметь высокую степень сходства с клетками — предшественниками остеобластов.

В вопросе о том, существует ли особый тип клеток — хондрокласты, ответственные за разрушение хряща, пока еще нет определенной ясности. Данные Anderson и Parker (1967) служат основанием для предположения о том, что за процесс разрушения хряща ответственны макрофаги и остеокласты. Эти данные не подтверждают тезис о существовании самостоятельной группы клеток — хондрокластов.

Литература

- Abdulla Y. H., Adams C. W. M., Morgan R. S.*—«*J. Path. Bact.*», 1967, 94, 63—71.
- Acton J. D., Myrvik Q. N.*—«*J. Bact.*», 1966, 91, 2300—2304.
- Adam W. S.*—«*Nature*» (Lond.), 1966, 211, 881—772.
- Adams C. W. M., Bayliss O. B.*—«*J. Path. Bact.*», 1963, 85, 113—119.
- Adams C. W. M., Morgan R. S.*—«*J. Path. Bact.*», 1967, 94, 73—76.
- Adams C. W. M., Bayliss O. B., Ibrahim M. Z. M.*—«*J. Path. Bact.*», 1963, 85, 421—430.
- Adams C. W. M., Bayliss O. B., Ibrahim M. Z. M., Webster M. W.*—«*J. Path. Bact.*», 1963, 86, 431—436.
- Adlersberg L., Singer J. M., Ende E.*—«*J. reticuloendothel. Soc.*», 1969, 6, 536—560.
- Adrian E. K., Watker B. W.*—«*J. Neuropath. exp. Neurol.*», 1962, 21, 597—609.
- Albrecht R. M., Hinsdill R. D., Sabdok P. L., Mackenzie A. B., Sachs L. B.*—«*Expl. Cell Res.*», 1972, 70, 230—232.
- Alexander P.*—«*Prog. exp. Tumor Res.*», 1968, 10, 22—71.
- Allen I. V.*—«*J. Path. Bact.*», 1965a, 89, 481—494.
- Allen I. V.*—«*J. Path. Bact.*», 1965b, 89, 495—502.
- Allen I. V.*—«*Immunology*», 1965c, 8, 396—405.
- Allen J. M., Brieger E. M., Rees R. J. W.*—«*J. Path. Bact.*», 1963, 89, 301—306.
- Allen J. M., Cook G. M. W.*—«*Expl. Cell Res.*», 1970, 59, 105—116.
- Allison A. C., Harrington J. S., Birbeck N.*—«*J. exp. Med.*», 1966, 124, 141—153.
- Allison A. C.*—In: *The Mononuclear Phagocyte* (van Furth R., ed.), Blackwell, London, 1970.
- Amos H. E., Lachmann P. J.*—«*Immunology*», 1970, 18, 269—278.
- Anderson C. E., Parker J.*—«*J. Bone Joint Surg.*», 1967, 48A, 899—914.
- Anitschkow N.*—«*Münch. med. Wschr.*», 1913, 2, 2255—2258.
- Anton E., Brandes D.*—«*J. Ultrastruct. Res.*», 1969, 26, 69—84.
- Aoki T., Hammerling U., de Harven E., Boyse E. A., Old L. J.*—«*J. exp. Med.*», 1969, 130, 979—1031.
- Argyris B. A.*—«*J. exp. Med.*», 1968, 128, 458—467.
- Armstrong J. A., Hart P. d'A.*—«*J. exp. Med.*», 1971, 134, 713—740.
- Aronow R., Danon D., Shahar A., Aronson M.*—«*J. exp. Med.*», 1964, 120, 943—954.
- Aronson M.*—«*J. exp. Med.*», 1963, 118, 1083—1088.
- Aronson M., Elberg S.*—«*Proc. nat. Acad. Sci.*» (U.S.A.), 1962, 48, 208—214.
- Aronson M., Shahar M.*—«*Expl. Cell Res.*», 1965, 38, 133—143.
- Aschoff L.*—In: *Lectures in Pathology*, p. 1—33. Hoeber, New York, 1924.
- Ashworth G. T., Difuzio N. R., Riggi S. J.*—«*Exptl. mol. Path.*», Suppl. 1, 1963, 83—103.
- Askin F. B., Kuhn C.*—«*Lab. Invest.*», 1971, 25, 260—268.
- Askonas B. A., Rhodes J. M.*—«*Nature*» (Lond.), 1965, 205, 470—474.
- Askonas B. A., Auzins I., Unanue E. R.*—«*Bull. Soc. Chim. Biol.*», 1968, 50, 1113—1128.

- Aberman K.*—«The Liver», v. 1, p. 61—136 (Rouiller Ch., ed.), Academic Press, New York—London, 1963.
- Arkins E.*—«Physiol. Rev.», 1960, 40, 580—646.
- Atkins E., Heijn C.*—«J. exp. Med.», 1965, 122, 207—235.
- Atkins E., Bodel P., Francis L.*—«J. exp. Med.», 1967, 126, 357—384.
- Axline S., Cohn Z. A.*—«J. exp. Med.», 1970, 131, 1239—1260.
- Bailliff R. N.*—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1963, 88, 3—15.
- Balbridge C. W., Gerard R. W.*—«Am. J. Physiol.», 1933, 103, 235—236.
- Ballantyne B.*—In: The Reticuloendothelial System and Atherosclerosis (Diluzio N. R., Paolletti R., eds.), p. 121—132. Plenum Press, New York, 1967.
- Ballantyne B.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1968, 5, 399—411.
- Ballantyne B., Burwell R. G.*—«Nature» (Lond.), 1965, 206, 1122—1125.
- Balner H.*—«Transplantation», 1963, 1, 217—233.
- Barka T., Schaffner F., Popper H.*—«Lab. Invest.», 1961, 10, 189—607.
- Barnes J. M.*—«Brit. J. exp. Path.», 1941, 21, 264—275.
- Bartfeld H., Kelley R.*—«J. Immunol.», 1968, 100, 1000—1005.
- Basset F., Nezelof C., Mallet R., Turiaf J.*—«C. r. hebdom. Seanc. Acad. Sci.» (Paris), 1965, 26, 5719—5720.
- Bawa S. R.*—«J. Ultrastr. Res.», 1963, 9, 459—474.
- Beard J. W., Rous P.*—«J. exp. Med.», 1934, 59, 593—607.
- Bennett B.*—«Am. J. Path.», 1966, 48, 165—181.
- Bennett B., Bloom B. R.*—«Transplantation», 1967, 5, 996—1000.
- Bennett B., Old L. J., Boyce E. A.*—«Transplantation», 1964, 2, 183—201.
- Bennett H. S., Luft J. H., Hampton J. C.*—«Am. J. Physiol.», 1959, 196, 381—390.
- Bennett W. E., Cohn Z. A.*—«J. exp. Med.», 1966, 123, 145—160.
- Bensch K., Schaefer K., Avery M. E.*—«Science» (N. Y.), 1964, 145, 1318—1319.
- Berken A., Benacerraf B.*—«J. exp. Med.», 1966, 123, 119—144.
- Berliner D. L., Nabors C. J., Dougherty T. F.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1964, 1, 1—17.
- Berman L.*—«Lab. Invest.», 1966, 15, 1084—1099.
- Berman L.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1967, 17, 291—313.
- Bernhard W., Leptus R.*—«Fine Structure of the Normal and Malignant Human Lymph Node». Macmillan (Pergamon), New York, 1964.
- Berry L. J., Spies T. D.*—«Medicine», 1959, 28, 239—300.
- Bertalanffy F. D.*—«Int. Rev. Cytol.», 1964a, 16, 234—328.
- Bertalanffy F. D.*—«Int. Rev. Cytol.», 1964b, 17, 214—297.
- Bessis M., Breton-Gorius J.*—«J. biophys. biochem. Cytol.», 1959, 6, 231—236.
- Bessis M., Breton-Gorius J.*—«Blood», 1962, 19, 635—653.
- Bessis M., Thiery J. P.*—«Int. Rev. Cytol.», 1961, 12, 199—241.
- Biozzi G., Benacerraf B., Halpern B. N.*—«Br. J. exp. Path.», 1953, 34, 441—457.
- Birbeck M. S. C., Carter R. L.*—«Int. J. Cancer», 1972, 9, 249—257.
- Bishop D. C., Pisciotto A. V., Abramoff P.*—«J. Immunol.», 1967, 99, 751—759.
- Black M. M., Opler S. R., Speer F. D.*—«Surg. Gynec. Obstet.», 1955, 100, 543—551.
- Black M. M., Opler S. R., Speer F. D.*—«Surg. Gynec. Obstet.», 1956, 102, 599—603.
- Blackburn W. R., Miller J. F. A. P.*—«Lab. Invest.», 1967a, 16, 66—83.
- Blackburn W. R., Miller J. F. A. P.*—«Lab. Invest.», 1967b, 16, 833—846.
- Blandin R. V.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1968, 5, 179—202.
- Blinzinger K., Kreutzberg G.*—«Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1968, 85, 145—157.
- Bloom W.*—In: Handbook of Hematology (Downey H., ed.), p. 373—437. Hoeber, New York, 1938.

- Boak J. K., Christie G. H., Ford W. C., Howard J. G. — «Proc. roy. Soc. B.», 1968, 169, 307—327.
- Bodel P., Atkins E. — «New Engl. J. Med.» 1967, 276, 1002—1008.
- Bonicke R., Fasske E., Themann H. — «Klin. Wschr.», 1963, 41, 753—768.
- Botham S. K., Holt P. F. — «J. Path. Bact.», 1968, 96, 443—453.
- Boughton B., Spector W. G. — «J. Path. Bact.», 1963, 85, 371—381.
- Bowden D. H., Davies E., Wyatt J. P. — «Arch. Pathol.», 1968, 86, 667—670.
- Boyden S. V. — «J. exp. Med.», 1962, 115, 453—466.
- Boyden S. V. — «Int. Rev. exp. Pathol.», 1964, 2, 311—356.
- Boyden S. V., Sorkin E. — «Immunology», 1961, 4, 244—252.
- Braunstein H., Schmalz F. — In: The Mononuclear Phagocyte, p. 62—81 (van Furth R., ed.), Blackwell, London, 1970.
- Braunstein H., Freiman D. G., Gall E. A. — «Cancer», 1958, 11, 829—837.
- Breatnach A. S. — «J. Anat.», (Lond.), 1964, 98, 265—270.
- Breathnach A. S. — «Int. Rev. Cytol.», 1965, 18, 1—37.
- Briggs R. S., Perillie P. E., Finch S. C. — «J. Histochem. Cytochem.», 1966, 14, 167—170.
- Brooks R. E., Siegel B. Z. — «Blood», 1966, 27, 687—705.
- Brucher H. — In: Physiology and Pathology of Leucocytes (Braunsteiner F., Zucker-Franklin D., eds.), Grune and Stratton, New York, 1958.
- Brumfitt W., Glynn A. A. — «Br. J. exp. Pathol.», 1961, 42, 408—423.
- Brunning R. D. — «Human Pathology», 1970, 1, 99—124.
- Bruyn de P. P. H. — «Anat. Rec.», 1945, 93, 295—315.
- Buck R. C. — «Am. J. Pathol.», 1958, 34, 897—909.
- Burke J. S., Simon G. T. — «Am. J. Pathol.», 1970a, 58, 127—155.
- Burke J. S., Simon G. T. — «Am. J. Pathol.», 1970b, 58, 157—181.
- Burkel W. E., Low F. N. — «Am. J. Anat.», 1965, 118, 769—784.
- Burstone M. S. — «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1959, 85, 431—444.
- Buyukozer I., Mutlu K. S., Pepe F. A. — «Am. J. Anat.», 1965, 117, 385—416.
- Cameron D. A., Robinson R. A. — «J. Bone Jt. Surg.», 1958, 40A, 414—418.
- Cancelli P. A., Lahcy E., Carnes W. H. — «Cancer», 1967, 20, 1986—1991.
- Cappell D. F. — «J. Path. Bact.», 1929, 33, 429—452.
- Carr I. — «J. Path. Bact.», 1962, 83, 443—448.
- Carr I. — «Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1967a, 80, 534—555.
- Carr I. — «J. Path. Bact.», 1967b, 94, 323—330.
- Carr I. — «Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1968a, 89, 328—354.
- Carr I. — «Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1968b, 89, 355—370.
- Carr I. — «Int. Rev. Cytol.», 1970, 27, 283—348.
- Carr I. — «J. Anat.» (Lond.), 1972, 112, 383—389.
- Carr I., Clarke J. A., Salisbury A. J. — «J. Microsc.», 1969, 89, 105—111.
- Carr I., Clegg E. J., Meek G. A. — «J. Anat.» (Lond.), 1968, 102, 501—509.
- Carr I., Everson G., Rankin A., Rutherford J. — «Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1970, 105, 339—349.
- Carr I., Williams M. A. — In: The Reticulo-endothelial System and Atherosclerosis (Diluzio N. R., Paoletti R., eds.), p. 98—107. Plenum Press, New York, 1967.
- Carr K., Carr I. — «Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1970, 105, 234—241.
- Carrel A., Ebeling A. H. — «J. exp. Med.», 1922, 36, 365—377.
- Carrel A., Ebeling A. H. — «J. exp. Med.», 1926, 44, 285—305.
- Carson M. E., Dannenberg A. M. — «J. Immunol.», 1965, 94, 99—104.
- Carstein P. M. — «Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1961, 54, 252—261.
- Carter R. L., Gershon R. K. — «Am. J. Pathol.», 1966, 49, 637—655.
- Carter R. L., Gershon R. K. — «Am. J. Pathol.», 1967, 50, 203—217.
- Casley-Smith J. R. — «Q. J. exp. Physiol.», 1964, 49, 365—383.
- Casley-Smith J. R. — «Br. J. exp. Pathol.», 1965, 46, 35—49.
- Casley-Smith J. R. — «J. Microscopy», 1969, 90, 15—30.

- Casley-Smith J. R., Day A. J.*—«Q. Jl exp. Physiol.», 1966, 51, 1—10.
Casley-Smith J. R., Reade P. C.—«Br. J. exp. Path.», 1965, 46, 473—480.
Catabzaro P. J., Graham R. C., Jr., Schwartz H. J.—«J. Immunol.», 1969, 103, 618—621.
Cayeux P., Panijel P., Cluzan R., Levillain R.—«Nature» (Lond.), 1966, 212, 688—691.
Chambers V. C., Weiser R. S.—«Cancer Res.», 1969, 29, 301—317.
Chang Y. H.—«J. nat. Cancer Inst.», 1964, 32, 19—35.
Chang Y. H.—«Expl. Cell Res.», 1969, 53, 42—48.
Chapman J. A., Elvès M. W., Gough J.—«J. Cell Sci.», 1967a, 2, 359—370.
Chapman J. A., Gough J., Elves M. W.—«J. Cell Sci.», 1967b, 2, 371—376.
Christensen R. G., Marshall J. M.—«J. Cell Biol.», 1965, 25, 443—457.
Clark S. L.—«Am. J. Anat.», 1962, 110, 217—258.
Clark S. L.—«Am. J. Anat.», 1963, 112, 1—34.
Clark S. L.—«J. exp. Med.», 1968, 128, 927—957.
Clegg E. J., Macmillan E. W.—«J. Anat.», 1965, 99, 219—229.
Cliff W. J.—«Phil. Trans. Roy. Soc. B.», 1963, 246, 305—325.
Cline N. S., Lehrer R. I.—«Blood», 1968, 32, 423—435.
Cline M. J., Swett V. C.—«J. exp. Med.», 1968, 128, 1309—1324.
Cohen A. S.—«J. Ultrastruct. Res.», 1964, 10, 124—144.
Cohen A. S.—«Int. Rev. exp. Path.», 1965, 4, 159—243.
Cohen A. S., Vassalli P., McCluskey R. T., Benacerraf B.—«Lab. Invest.», 1966, 15, 1143—1155.
Cohn Z. A.—«J. exp. Med.», 1963a, 117, 27—42.
Cohn Z. A.—«J. exp. Med.», 1963b, 117, 43—53.
Cohn Z. A.—«J. exp. Med.», 1966, 124, 557—571.
Cohn Z. A.—«Adv. Immunol.», 1968, 9, 163—214.
Cohn Z. A.—In: *The Mononuclear Phagocytes* (van Furth R., ed.), Blackwell, London, 1970.
Cohn Z. A., Benson B.—«J. exp. Med.», 1965a, 121, 153—169.
Cohn Z. A., Benson B.—«J. exp. Med.», 1965b, 121, 835—848.
Cohn Z. A., Benson B.—«J. exp. Med.», 1965c, 122, 455—466.
Cohn Z. A., Ehrenreich B. A.—«J. exp. Med.», 1969, 129, 201—226.
Cohn Z. A., Fedorko M. E., Hirsch J. G.—«J. exp. Med.», 1966a, 123, 757—766.
Cohn Z. A., Hirsch J. G., Fedorko M. E.—«J. exp. Med.», 1966b, 123, 747—756.
Cohn Z. A., Parks E.—«J. exp. Med.», 1967a, 125, 213—230.
Cohn Z. A., Parks E.—«J. exp. Med.», 1967b, 125, 1091—1104.
Cohn Z. A., Parks E.—«J. exp. Med.», 1967c, 125, 417.
Cohn Z. A., Weiner E.—«J. exp. Med.», 1963a, 118, 991—1008.
Cohn Z. A., Weiner E.—«J. exp. Med.», 1963b, 118, 1009—1021.
Collet A. J.—«Anat. Rec.», 1970, 167, 277—289.
Collet A. J., Petrik P.—«Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1971a, 116, 464—476.
Collet A. J., Petrik P.—«Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1971b, 116, 477—486.
Colwell C. A., Hess A. R.—«Am. Rev. Resp. Dis.», 1963, 88, 47—54.
Conally M. L., Jackson R. D.—«Br. J. exp. Path.», 1962, 43, 650—654.
Cookson F. B.—«Br. J. exp. Path.», 1971, 52, 62—69.
Cooper G. N., Stuart A. E.—«Nature» (Lond.), 1961, 191, 294—295.
Cooper G. N., West D.—«Aust. J. exp. Biol. Med.», 1964, 40, 485—498.
Corrin B., Clark A. E., Spencer H.—«J. Anat.» (Lond.), 1969, 104, 65—70.
Cortan R.—«Exp. Mol. Path.», 1965, 4, 217—231.
Cowan W. K., Sorensen G. D.—«Lab. Invest.», 1964, 13, 353—370.
Crosby W. H.—«Blood», 1959, 14, 399—408.
Curran R. C., Clark A. E.—«J. Path. Bact.», 1964, 88, 489—502.

- Curran R. C., Lovell D., Clark A. E.—«J. Path. Bact.», 1966, 91, 429—439.
- Daems W. Th., Persijn J. P.—In: Electron Microscopy (Titbach M., ed.), p. 225—226. Czech. Acad. Sci. Prague, 1964.
- Dannenberg A. M.—«Bact. Rev.», 1968, 32, 85—102.
- Dannenberg A. H., Bennett W. E.—«J. Cell. Biol.», 1964, 21, 1—13.
- Dannenberg A. M., Burstone M. S., Walter P. C., Kinsley J. W.—«J. Cell. Biol.», 1963, 17, 465—486.
- Dannenberg A. M., Kapral F. A., Walter P. C.—«J. Immunol.», 1963b, 90, 448—465.
- Davey M. J., Asherson G. L.—«Immunology», 1967, 12, 13—20.
- David J. R.—«Fedn. Proc. Fedn. Am. Soc. exp. Biol.», 1968a, 27, 6—12.
- David J. R.—«Cancer Res.», 1968b, 28, 1287—1291.
- David J. R., al Askari S., Lawrence H. S., Thomas L.—«J. Immunol.», 1964, 93, 264—273.
- Davis J. M. G.—«Br. J. exp. Path.», 1963a, 44, 454—464.
- Davis J. M. G.—«Br. J. exp. Path.», 1963b, 44, 568—575.
- Davis J. M. G.—«Br. J. exp. Path.», 1964, 45, 634—641.
- Day A. J.—«Q. Jl exp. Physiol.», 1960, 45, 220—228.
- Day A. J.—«J. Atheroscler. Res.», 1964, 4, 117—130.
- Day A. J., French J. E.—«Q. Jl exp. Physiol.», 1959, 44, 239—243.
- Day A. J., French J. E.—«J. Path. Bact.», 1961, 81, 247—248.
- Day A. J., Harris P. M.—«Q. Jl exp. Physiol.», 1960, 45, 213—219.
- Deane H. W.—«Anat. Rec.», 1964, 149, 453—473.
- Deno R. A.—«Am. J. Anat.», 1936, 60, 433—471.
- Despont J. P., Cruchaud A.—«Nature» (Lond.), 1969, 223, 838—839.
- Diluzio N. R., Salky N. K., Riggi S. J., Lapman A. J.—«Proc. Jap. Soc. Res.», 1964, 4, 15—30.
- Dorfman R. F.—«Nature» (Lond.), 1961, 190, 1021—1022.
- Doty P.—In: Lysosomes in Bacteriology and Pathology (Dingle J. T., Fell H. B., eds.), North Holland. Amsterdam, 1968.
- Dougherty T. F.—«Am. J. Anat.», 1944, 74, 61—96.
- Downey R. J., Diedrich B. F.—«Expl. Cell Res.», 1968, 50, 483—489.
- Drinker C. K., Yoffey J. M.—«Lymphatics, Lymph and Lymphoid tissue». Cambridge University Press. London, 1941.
- Duff G. L., McMillan G. C., Lautsch E. V.—«Am. J. Path.», 1954, 30, 941—955.
- Duff G. L., McMillan G. C., Ritchie A. C.—«Am. J. Path.», 1957, 33, 845—874.
- Duguid J. B.—«J. Path. Bact.», 1946, 58, 207—212.
- Dumonde D. C., Wolstencroft R. A., Ianayi G. S., Matthew M., Morley J., Howson W. T.—«Nature» (Lond.), 1969, 224, 38—42.
- Dumont A.—«J. Ultrastruct. Res.», 1969, 29, 191—209.
- Dumont A., Robert A.—«Lab. Invest.», 1970, 23, 278—286.
- Dumont A., Sheldon H.—«Lab. Invest.», 1965, 14, 2034—2055.
- Dumont A., Stertzer S. M., Mulholland J. H.—«Am. J. Physiol.», 1962, 202, 704—706.
- Dunning H. S., Furth J.—«Am. J. Path.», 1935, 11, 895—913.
- Dunning H. S., Stevenson L.—«Am. J. Path.», 1934, 10, 343—348.
- Ebert R. H., Florey H. W.—«Br. J. exp. Path.», 1939, 20, 342—356.
- Edwards V. D., Simon S. T.—«J. Ultrastruct. Res.», 1970, 33, 187—201.
- Ehrenreich B. A., Cohn Z. A.—«J. Cell Biol.», 1968, 38, 244—248.
- Ehrenreich B. A., Cohn Z. A.—«J. exp. Med.», 1969, 129, 227—243.
- Ehrenstein G., Lockner D.—«Nature» (Lond.), 1958, 181, 911.
- Elias P. M., Epstein W. L.—«Am. J. Path.», 1968, 52, 1207—1223.
- Enders A. C., King B. F.—«Anat. Rec.», 1970, 167, 231—251.
- Enzinger F. M.—«Cancer» (N. Y.), 1970, 26, 1029—1041.
- Epstein W. L.—«Proc. Allergy», 1967, 11, 36—88.
- Epstein W. L., Skahan J. R., Krasnobrod H.—«Am. J. Path.», 1963, 43, 391—405.

- Eskeland G.*—«Regeneration of Peritoneum. An Experimental Study». Universitets forlaget (Oslo).—«Acta Pathol. Microbiol. Scand.», 1966, 68, 355—378, 379—395, 501—516.
- Essner E.*—«J. biophys. biochem. Cytol.», 1960, 7, 329—334.
- Evans R., Alexander P.*—«Nature» (Lond.), 1970, 228, 620—622.
- Fahimi H. D.*—«J. cell. Biol.», 1970, 47, 247—262.
- Farquar M. A., Hartmann J. F.*—«J. Neuropath. exp. Neurol.», 1967, 16, 18—39.
- Fauve R. M., Dekaris D.*—«Science» (N. Y.), 1968, 160, 795—796.
- Fedorko M. E., Hirsch J. G., Cohn Z. A.*—«J. Cell Biol.», 1968a, 38, 377—391.
- Fedorko M. E., Hirsch J. G., Cohn Z. A.*—«J. Cell Biol.», 1968b, 38, 392—402.
- Felix M. D., Dalton A. J.*—«J. biophys. biochem. Cytol.», 1956, 2, Suppl. 109—114.
- Fenn W.*—«J. gen. Physiol.», 1921, 4, 373—385.
- Field E. J.*—«J. Neuropath. exp. Neurol.», 1957, 16, 48—56.
- Fischer R.*—In: The Mononuclear Phagocyte (van Furth R., ed.), Blackwell, London, 1970.
- Fischman D. A., Hay E. D.*—«Anat. Rec.», 1962, 143, 329—334.
- Fishman M.*—«J. exp. Med.», 1961, 114, 837—856.
- Fishman M., Adler F. L.*—«J. exp. Med.», 1963, 117, 595—602.
- Foot N.*—«Anat. Rec.», 1925, 30, 15—51.
- Forbes I. J., Mackaness G. B.*—«Lancet», 1963, ii, 1203—1204.
- Fox H.*—«J. Path. Bact.», 1967, 93, 710—717.
- Fox H., Kharkongor F. N.*—«J. Path. Bact.», 1970, 101, 267—276.
- French J. E., Morris B.*—«J. Path. Bact.», 1960, 79, 11.
- Fresen O., Wellensiek H. J.*—«Verb. dtsh. Ges. Pathol.», 1959, 42, 353—363.
- Friend D. S., Farquar M. G.*—«J. Cell Biol.», 1967, 35, 357—376.
- Friend D. S., Rosenau W., Winfield J. S., Moon H. D.*—«Lab. Invest.», 1969, 20, 275—282.
- Gabriel E. R., Pyzikiewicz T., Mlodozieniec P.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1967, 4, 223—227.
- Gad B., Clark S. L., Jr.*—«Am. J. Anat.», 1968, 122, 573—606.
- Galindo B., Imaeda T.*—«Anat. Rec.», 1962, 143, 399—405.
- Galindo B., Imaeda T.*—«Lab. Invest.», 1966, 15, 1659—1681.
- Galindo B., Imaeda T., Kanetsuna F.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1969, 6, 59—77.
- Gall E. A.*—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1958, 73, 120—130.
- Gazayerli M.*—«J. Path. Bact.», 1936, 43, 357—366.
- Gedigk P., Bontke E.*—«Birchow's Arch.», 1957, 330, 538—568.
- Geer J. C.*—«Am. J. Path.», 1965, 47, 241—252.
- Geer J. C., McGill H. C., Strong J. P.*—«Am. J. Path.», 1961, 38, 263—288.
- George M., Vaughan J. H.*—«Proc. Soc. exp. Biol.», 1962, 111, 511—521.
- Gershon R. K., Carter R. L.*—«Am. J. Path.», 1967a, 50, 137—157.
- Gershon R. K., Carter R. L., Lane N. J.*—«Am. J. Path.», 1967b, 51, 1111—1134.
- Gershon R. K., Carter R. L.*—«Nature» (Lond.), 1970, 226—370.
- Gershon Z., Olitski A. L.*—«Proc. Soc. exp. Biol.», 1965, 119, 32—34.
- Ghani A. R.*—«J. Path.», 1969, 97, 11—21.
- Gieseking R.*—«Beitr. Path. Anat.», 1963, 128, 259—282.
- Gillman J., Gillman T., Gilbert C.*—«S. Afr. J. med. Sci.», 1949, 14, 21—83.
- Gillman T., Wright L. J.*—«Nature» (Lond.), 1966, 209, 263—265.
- Glasgow L. A.*—«J. exp. Med.», 1965, 121, 1001—1018.
- Glasgow L. A.*—«J. Bact.», 1966, 91, 2185—2191.
- Gless P.*—«Neurologia Morphology and Function». Blackwell, Oxford, 1955.

- Goggins J. F., Lazarus G. S., Fullmer H. M.—«J. Histochem. Cytochem.», 1968, 16, 688—692.
- Goldberg B., Kantor F. S., Benacerraf B.—«Br. J. exp. Path.», 1962, 43, 621—626.
- Goldfischer S., Novikoff A. B., Albala A., Biempica L.—«J. Cell Biol.», 1970, 44, 513—530.
- Goldman A. S., Walker B. E.—«Lab. Invest.», 1963, 11, 808—813.
- Goldstein M. N.—«Anat. Rec.», 1954, 118, 577—592.
- Goldstein M. N., McCormick T.—«Am. J. Path.», 1957, 33, 737—747.
- Gomori G.—«Arch. Path.», 1941, 32, 189—199.
- Gonatas N. K., Zimmerman H. M., Levine S.—«Am. J. Path.», 1963, 42, 455—469.
- Gonatas N. K., Levine S., Shoulson R.—«Am. J. Path.», 1964, 44, 565—583.
- Gonzales F., Karnovsky M.—«J. biophys. biochem. Cytol.», 1961, 9, 299—316.
- Goodman J. W.—«Blood», 1964, 23, 18—26.
- Gordon G. B., King D. W.—«Am. J. Path.», 1960, 37, 279—291.
- Gottlieb A. A., Glisik V. R., Doty P.—«Proc. natn. Acad. Sci.», (U. S. A.), 1967, 57, 1849—1856.
- Grampa G.—«Pathology Annual», p. 147—169. (Sommers S. C., ed.), Butterworths. London, 1971.
- Granger G. A., Weiser R. S.—«Science» (N. Y.), 1964, 145, 1427—1429.
- Grogg E., Pearse A. G. E.—«Brit. J. exp. Path.», 1952, 33, 567—576.
- Gusek W.—«Symp. Ital. Ges. Pathol.» 35—63, Instituto per la diffusione di opere scientifiche. Milan, 1959.
- Gusek W.—«Med. Welt», 1964, 850—866.
- Gusek W., Naumann P.—«Verb. dtsh. Ges. Path.», 1959, 43, 254—257.
- Haan de J., Hoekstra R. A.—«Arch. exp. Zellforsch.», 1927, 5, 35—45.
- Hahn H. H., Char D. C., Postel W. B., Wood W. B.—«J. exp. Med.», 1967, 126, 385—394.
- Hall J. G., Morris B. M., Moreno G. D., Bessis M.—«J. exp. Med.», 1967, 125, 91—110.
- Hampton J. C.—In: Electron Microscope Anatomy (Kurts S. M., ed.), p. 41—58. Academic Press. New York—London, 1964.
- Hampton J. C.—«Acta Anat.», 1958, 32, 262—291.
- Han S. S., Avery J. K.—«Anat. Rec.», 1965, 151, 41—58.
- Han S. S., Han I. H., Johnson A. G.—«Am. J. Anat.», 1970, 129, 141—168.
- Hancox N. M.—In: The Biochemistry and Physiology of Bone Academic Press. London—New York, 1956.
- Hancox N. M., Boothroyd B.—«J. biophys. biochem. Cytol.», 1961, 3, 651—661.
- Hanna M. G., Szakal A. K.—«J. Immunol.», 1968, 101, 949—962.
- Hard G. C.—«Lab. Invest.», 1969, 29, 309—315.
- Hard G. C.—«Br. J. exp. Path.», 1970, 51, 97—105.
- Harris H.—«Br. J. exp. Path.», 1953, 34, 276—279.
- Harris H.—«Physiol. Rev.», 1954, 34, 529—562.
- Hart P. d'A.—«Science» (N. Y.), 1968, 162, 686—689.
- Hashimoto M.—«Tohoku J. exp. Med.», 1966, 89, 177—191.
- Hatasa K., Nakamura T.—«Z. Zellforsch. Mikresk. Anat.», 1965, 68, 266—277.
- Hayashi M., Fishman W. H.—«J. Histochem. Cytochem.», 1962, 10, 101—108.
- Heise E. R., Myrvik Q. N.—«J. reticuloendothel. Soc.», 1967, 4, 510—523.
- Helminen H. J., Ericsson J. L. E.—«J. Ultrastr. Res.», 1968, 25, 214—227.

- Helminen H. J., Ericsson J. L. E.*—«J. Ultrastr. Res.», 1968b, 25, 228—239.
- Helminen H. J., Ericsson J. L. E., Orrenius S.*—«J. Ultrastr. Res.», 1968, 25, 240—252.
- Heppleston A. G., Styles J. A.*—«Nature» (Lond.) 1967, 214, 521—522.
- Herbeval-Bolikowska H., Fourot-Bauzon M., Robert-Hettich C., Christophe M.*—«Nouv. Rev. Fr. Hemat.», 1966, 6, 576—583.
- Herndon R. M.*—«J. Cell Biol.», 1964, 23, 277—293.
- Hersh E. M., Harris J. E.*—«J. Immunol.», 1968, 100, 1184—1194.
- Hess M. W., Luscher E.*—«Expl. Cell Res.», 1970, 59, 193—196.
- Hess R., Staubli W.*—«Am. J. Path.», 1963, 43, 301—355.
- Hirsch G. C.*—«Ann. Rev. Microbiol.», 1965, 19, 339—350.
- Hirsch G. C., Fedorko M. E.*—In: *The Mononuclear Phagocytes* (van Furth R., ed.). Blackwell, London, 1970.
- Hirsch G. C., Fedorko M. E., Cohn Z. A.*—«J. Cell Biol.», 1968, 38, 629—632.
- Hofbauer J.*—«Am. J. Obstet. Gynec.», 1925, 10, 1.
- Holl P. F., Young D. K.*—«J. Path. Bact.», 1967, 93, 696—698.
- Holub M.*—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1962, 99, 477—486.
- Horn R. G., Koenig M. G., Goodman J. S., Collins R. D.*—«Lab. Invest.», 1969, 21, 406—414.
- Horta S. da*—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1967, 145, 676—699.
- Hortega P. del.*—In: *Cytology and Cellular Pathology of the Nervous System*. Hoeber, New York, 1932.
- Howard J. G.*—«J. Path. Bact.», 1959, 78, 465—470.
- Howard J. G.*—«Scot. med. J.», 1961, 6, 60—82.
- Howard J. G., Benacerraf B.*—«Br. J. exp. Path.», 1966, 47, 193—200.
- Hudson G.*—«Acta Anat.», 1968, 71, 100—107.
- Hudson G.*—«Acta Anat.», 1969, 73, 136—141.
- Hudson G., Yoffey J. M.*—«J. Anat.», 1963, 97, 409—416.
- Hudson G., Yoffey J. M.*—«J. Anat.», 1968, 103, 515—525.
- Hughes-Jones N. C.*—«Clin. Sci.», 1961a, 20, 315—322.
- Hughes-Jones N. C.*—«Clin. Sci.», 1961b, 20, 323—332.
- Huhn D.*—«Blut», 1966, 13, 1—14.
- Huhn D., Steidle C.*—«Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1967, 82, 391—405.
- Humphrey J. H.*—«Antibiot. Chemother.» (Basel), 1969, 15, 7—23.
- Humphrey J. H., Askonas B. A., Auzins I., Schechter I., Sela M.*—«Immunology», 1967, 13, 71—86.
- Imaeda T.*—«J. invest. Derm.», 1960, 34, 331—337.
- Irwin D. A.*—«Can. med. Ass. J.», 1932, 27, 353—356.
- Ito T., Hoshino T.*—«Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1962, 56, 445—464.
- Ito T., Miura M.*—«Proc. Jap. Soc. Res.», 1966, 6, 127—140.
- Jacoby F.*—In: *Cells and Tissues in Culture* (Willmer E. N., ed.), v. 2, p. 1—93. Academic Press, London—New York, 1965.
- Jacques P. J.*—In: «Lysosomes in Biology and Pathology», 1970 (Dingle J. T., Fell H. B., eds.), v. 2, p. 395—420 (1969). North Holland, Amsterdam.
- Jaffe R. H.*—In: *Handbook of Hematology* (Downey H., ed.), v. 2, p. 975—1271. Hamilton, London, 1938.
- Jayatilaka A. J.*—«J. Anat.» (Lond.), 1965, 155, 117—132.
- Jee W. S. S., Nolan P. D.*—«Nature» (Lond.), 1963, 200, 225—226.
- Jenkin C., Benacerraf B.*—«J. exp. Med.», 1960, 112, 403—417.
- Jennings H. F., Hughes L. A.*—«Nature» (Lond.), 1969, 221, 79—80.
- Jennet F. S., Cain W. A., Good R. A.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1969, 6, 391—410.
- Jennet F. S., Good R. A.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1967, 4, 351—369.
- Johanovsky J.*—«Immunology», 1960, 3, 179—189.
- Journey L. J.*—«Cancer Res.», 1963, 24, 1931—1936.
- Journey L. J., Amos D. B.*—«Cancer Res.», 1962, 22, 998—1001.
- Kajikawa K.*—«Tohoku J. exp. Med.», 1964, 81, 350—365.

- Kajikawa K., Kakanishi I., Kondo K.*—«Recent. Adv. Res.», 1970, 9, 83—95.
- Kallio D. M., Garant P. R., Minkin C.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1971, 37, 169—177.
- Kallio D. M., Garant P. R., Minkin C.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1972, 39, 205—216.
- Karlsbad G., Kessel R. W. I., de Petris S., Monaco L.*—«J. gen. Microbiol.», 1964, 35, 383—390.
- Karnovsky M. L.*—«Physiol. Rev.», 1962, 42, 143—168.
- Karrer H. E.*—«J. biophys. biochem. Cytol.», 1958, 4, 693—700.
- Karrer H. E.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1961, 5, 116—141.
- Kawabata S., Asakawa M.*—«Proc. Jap. Soc. Res.», 1965, 5, 78—89.
- Keene W. R., Jandl J. M.*—«Blood», 1965, 26, 157—175.
- Keller H. U., Sorkin E.*—«Int. Arch. Allergy», 1967, 31, 575.
- Keller H. U., Sorkin E.*—«Experientia», 1968, 24, 641.
- Kelly L. S., Dobson E. L.*—«Br. J. exp. Path.», 1971, 52, 88—99.
- Kelly L. S., Brown B. A., Dobson E. L.*—«Proc. Soc. exp. Biol. Med.», 1962, 110, 555—559.
- Khoo K. K., Mackaness G. B.*—«Aust. J. exp. Biol. med. Sci.», 1964, 42, 707—716.
- Kinsky R. G., Christie G. H., Elson J., Houard J. G.*—«Br. J. exp. Path.», 1969, 50, 438—447.
- Kirkpatrick J. B.*—«Am. J. Path.», 1967, 50, 291—309.
- Kirkpatrick J. B., Sorenson G. D.*—«Exp. molec. Path.», 1965, 4, 627—639.
- Kiyono K.*—«Die Vitale Carminspeicherung», Fischer Verlag, Jena, 1914.
- Klaus M., Reiss O. K., Tooley W. H., Piel C., Clements J. A.*—«Science» (N. Y.) 1962, 137, 750—751.
- Klemperer P.*—In: Handbook of Hematology (Downey H., ed.), v. 3, 1591—1754. Hoeber, New York, 1938.
- Kolliker A.*—«Die normale Resorption des Knochengewebes», Vogel, Leipzig, 1873.
- Kolouth F.*—«Am. J. Path.» 1939, 15, 413—428.
- Kolsch E., Mitchison N. A.*—«J. exp. Med.», 1969, 128, 1059—1079.
- Konigsmark B. W., Sidman R. L.*—«J. Neuropath. exp. Neurol.», 1963, 22, 643—676.
- Kono Y., Ho M.*—«Virology», 1965, 25, 164—166.
- Korn E. D., Weisman R. A.*—«J. Cell Biol.», 1967, 32, 219—227.
- Kosunen T. V., Waksman B. H., Flax M. H., Tohen W. S.*—«Immunology», 1963a, 6, 276—290.
- Kosunen T. V., Waksman B. H., Samuelson I. K.*—«J. Neuropath. exp. Neurol.», 1963b, 22, 367—380.
- Koyama S., Sadako A., Depuchi K.*—«Mie med. J.», 1964, 14, 143—188.
- Koyhani E., Bessis M.*—«Nouv. Rev. Fr. Hemat.», 1969, 9, 803—816.
- Kubie L. S.*—«J. exp. Med.», 1927, 46, 615—626.
- Kuhn N. O., Olivier M. I.*—«J. Cell Biol.», 1965, 26, 977—979.
- Lawson N. S., Schintzer B., Smith E. B.*—«Arch. Path.», 1969, 87, 491—501.
- Lay W. H., Nussenzweig V.*—«J. exp. Med.», 1968, 128, 991—1007.
- Lay W. H., Nussenzweig V.*—«J. Immunol.», 1969, 102, 1172—1178.
- Leake E. S., Heise E. R.*—«The Reticuloendothelial System and Atherosclerosis», p. 136—149, 1967.
- Leake E. S., Myrvik Q. N.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1966, 3, 83—100.
- Leake E. S., Myrvik Q. M.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1968, 5, 33—55.
- Leake E. S., Myrvik Q. N.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1970, 8, 407—420.
- Leake E. S., Evans D. G., Myrvik Q. N.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1971, 9, 174—199.
- Leary T.*—«Archs Path.», 1941, 32, 507—555.
- Leary T.*—«Archs Path.», 1949, 47, 1—36.
- Lewis O. J.*—«J. Anat.» (Lond.), 1961, 91, 245—250.

- Lewis W. H.*—«Bull. Johns Hopk. Hosp.», 1924, 35, 183—185.
- Lewis W. H.*—«Bull. Johns Hopk. Hosp.», 1931, 49, 17.
- Lewis W. H., Gey G. O.*—«Bull. Johns Hopk. Hosp.», 1923, 34, 369—371.
- Lewis M. G., Ikonopisov R. L., Nairn R. C., Phillips T. M., Fairley G. H., Bodenham D. C., Alexander P.*—«Brit. med. J.», 1969, 3, 547—552.
- Lewis W. H., Webster L. T.*—«J. exp. Med.», 1921, 33, 261.
- Lind P. E.*—«Aust. J. exp. Biol. med. Sci.», 1968, 46, 189—208.
- Lindblad G., Bjorkman N.*—«Acta Path. Microbiol. Scand.», 1964, 62, 155—164.
- Lison L., Smulders J.*—«Nature» (Lond.), 1948, 162, 65.
- Lobel B. L., Deane H. W.*—«Endocrinology», 1962, 70, 567—578.
- LoBuglio A. F., Cotran R. S., Jandt J. H.*—«Science», (N. Y.), 1967, 158, 1582—1585.
- Lockard V. G., Sharbaugh R. J., Arheiger R. B., Grogan J. B.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1971, 9, 97—107.
- Lockwood W. R., Allison F.*—«Brit. J. exp. Path.», 1966, 47, 158—162.
- Low F. N.*—«Anat. Rec.», 1952, 113, 437—459.
- Low F. N., Freeman J. A.*—«Electron Microscopic Atlas of Normal and Leukaemic Blood», McGraw Hill, New York, 1958.
- Low F. N., Sampaio M. M.*—«Anat. Rec.», 1957, 127, 51—56.
- Lozzio B. B.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1967, 4, 85—108.
- Luckett W. P.*—«Anat. Rec.», 1970, 167, 141—164.
- Luric M. B.*—«J. exp. Med.», 1939, 69, 579—606.
- Luse S. A.*—«J. biophys. biochem. Cytol.», 1956, 2, 531—541.
- Machado E., Lozzio B. B., Rouer M.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1968, 5, 297—314.
- Mackaness G. B.*—«J. exp. Med.», 1962, 116, 381—406.
- Mackaness G. B., Blanden R. V.*—«Progr. Allergy», 1967, 11, 89—140.
- Marchand F.*—«Haematologica», 1924, 5, 304.
- Marshall A. H. E.*—«J. Path. Bact.», 1946, 58, 729—738.
- Marshall A. H. E.*—«An. Outline of the Cytology and Pathology of the Reticular Tissue». Oliver and Boud, 1956.
- Marchall A. H. E., White R. G.*—«Brit. J. exp. Path.», 1950, 31, 157—174.
- Maruyama K., Masuda T.*—«Ann. Rep. Virus Inst. Kyoto», 1965, 88, 50—61.
- MacSween R. N. M., MacDonald R. A.*—«Lab. Invest.», 1969, 21, 230—235.
- Matter A., Orci L., Fossman W. G., Rouiller Ch.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1968, 23, 272—279.
- Maximow A. A.*—In: Special Cytology (Cowdry E. V., ed.), p. 711, 770, 1928.
- Maximow A. A., Bloom W.*—«A Textbook of Histology», Saunders, Philadelphia—London, 1931.
- Mayberry H. E.*—«Anat. Rec.», 1964, 149, 99.
- Mayhew T., Williams M. A.*—«J. Anat.» (Lond.), 1971, 108, 602.
- McCallum D. K.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1969a, 6, 232—252.
- McCallum D. K.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1969b, 6, 253—270.
- McCutcheon M.*—«Physiol. Rev.», 1946, 26, 319—336.
- McDevitt H., Askonas B. A., Humphrey J. H., Schechter I., Sela M.*—«Immunology», 1966, 11, 337—351.
- Mac Donald R., Mac Sween R. N. M., Pechest G. S.*—«Lab. Invest.», 1969, 21, 236—245.
- McFadden K. D.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1969, 5, 385—398.
- Mckenzie D. H.*—«Br. J. Cancer», 1971, 25, 458—461.
- Mac Laurin B. P.*—«Aust. J. exp. Biol. med. Sci.», 1969, 47, 105—112.
- Majno G., Palade G. E.*—«J. biophys. biochem. Cytol.», 1961, 11, 571—605.

- Majno G.*—In: *Handbook of Physiology*, Sect. 2, v. 3, p. 2293—2375. Am. Physiol. Soc., 1964.
- Man de J. C. H.*—«*J. Path. Bact.*», 1968, 95, 123—126.
- Mandel T., Byrt P., Ada G. L.*—«*Expl. Cell Res.*», 1969, 58, 175—182.
- Medawar J.*—«*Br. J. exp. Path.*», 1940, 21, 205—211.
- Menzies D. W.*—«*Nature*» (Lond.), 1965, 208, 163—165.
- Merkow L. P., Epstein M., Sidransky H., Verney E., Pardo M.*—«*Am. J. Path.*», 1971, 62, 57—66.
- Merkow L. P., Frich J. C., Stifkin M., Kyreages C. G., Pardo M.*—«*Cancer*», 1971, 28, 372—383.
- Metcalf D., Ishidate M.*—«*Nature*» (Lond.), 1961, 191, 305.
- Metchnikoff E.*—«*Lectures on the Comparative Pathology of Inflammation*». 1891. Reprinted 1968. Dove Publications. New York.
- Metzger G. V., Casarett L. J.*—«*J. reticuloendothel. Soc.*», 1969, 6, 435—447.
- Meyer O. T., Dannenberg A. M., Mizunoe K.*—«*J. reticuloendothel. Soc.*», 1970, 7, 15—31.
- Miescher P.*—In: *Physiopathology of the Reticuloendothelial System* (Halpern B. N., Benacerraf B., Delafresnaye J. F., eds.), p. 147. Thomas. Springfield, 1956.
- Milanesi S.*—«*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*», 1965a, 41, 1221—1223.
- Milanesi S.*—«*Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*», 1965b, 41, 1223—1225.
- Mills D. M., Zucker-Franklin D.*—«*Am. J. Path.*», 1969, 54, 147—166.
- Mims C. A.*—«*Br. J. exp. Path.*», 1964a, 45, 37—43.
- Mims C. A.*—«*Bact. Rev.*», 1964b, 28, 30—71.
- Moe R. E.*—«*Am. J. Anat.*», 1963, 112, 311—335.
- Moe R. E.*—«*Am. J. Anat.*», 1964, 114, 341—370.
- Monis B., Weinberg T., Spector G. J.*—«*Br. J. exp. Path.*», 1968, 49, 302—310.
- Moore R. D., Schoenberg M. D.*—«*Am. J. Path.*», 1964a, 45, 991—1006.
- Moore R. D., Schoenberg M. D.*—«*Br. J. exp. Path.*», 1964b, 45, 488—497.
- Moore R. D., Mumaw V. R., Schoenberg M. D.*—«*Exp. molec. Path.*», 1964, 3, 31—50.
- Morales A. R., Fine G., Horn R. C., Watson J. H. C.*—«*Lab. Invest.*», 1969, 20, 412—423.
- Mori M., Ishii N., Onoe T.*—«*J. reticuloendothel. Soc.*», 1969, 6, 140—157.
- Mori M., Ishii Y., Onoe T.*—«*Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.*», 1971, 112, 158—172.
- Mori S.*—«*Sapporo Igaku Zashi*», 1966, 30, 65—84.
- Mori S., Leblond C. P.*—«*J. comp. Neurol.*», 1969, 135, 57—59.
- Mori Y., Lennert K.*—«*Electron Microscopic Atlas of Lymph Node Cytology and Pathology*». Springer-Verlag. Heidelberg, 1969.
- Morita T., Perkins E. H.*—«*J. reticuloendothel. Soc.*», 1965, 2, 406—419.
- Mudd S., McCutcheon M., Lucks B.*—«*Physiol. Rev.*», 1934, 14, 210—275.
- Muir A. R., Golberg L.*—«*Q. Jl exp. Physiol.*», 1961a, 46, 289—298.
- Muir A. R., Golberg L.*—«*J. Path. Bact.*», 1961b, 82, 471—482.
- Myrvik Q. N., Heise R. S.*—«*Am. Rev. Tuberc.*», 1951, 64, 669—681.
- Myrvik Q. N., Leake E. S., Fariss B.*—«*J. Immunol.*», 1961a, 86, 128—132.
- Myrvik Q. N., Leake E. S., Fariss B.*—«*J. Immunol.*», 1961b, 86, 133—138.
- Myrvik Q. N., Leake F. S., Oshima S.*—«*J. Immunol.*», 1962, 89, 745—751.
- Nabors C. J., Berliner D. L., Dougherty T. F.*—«*J. reticuloendothel. Soc.*», 1967, 4, 237—253.
- Nagano Y., Kojima Y., Arakawa J., Kanashiro R. S.*—«*Jap. J. exp. Med.*», 1966, 36, 481—487.
- Nelson D.*—«*The Macrophage in Immunology*». North Holland. Amsterdam, 1969.
- Nicol T.*—«*J. Anat.*», 1932, 66, 181.

- Nicol T.*—«Trans. roy. Soc. Edinb.», 1935, 58, 449.
- Nicol T., Bilbey D. L. J.*—«Nature», (Lond.), 1958, 182, 192.
- Niculescu P., Rouiller Ch.*—«Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1967, 76, 313—338.
- Nicols B. A., Bainton D. F., Farguar M. G.*—«J. Cell Biol.», 1971, 50, 498—515.
- Niemi M., Harkoven H., Kokko A.*—«J. Histochem. Cytochem.», 1962, 10, 186—193.
- Niemi M., Kormanio H.*—«Anat. Rec.», 1965, 151, 159—170.
- North R. J.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1966a, 16, 83—95.
- North R. J.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1966b, 16, 96—108.
- North R. J.*—«J. exp. Med.», 1969a, 130, 299—314.
- North R. J.*—«J. exp. Med.», 1969b, 130, 315—326.
- North R. J.*—«J. exp. Med.», 1970a, 132, 521—534.
- North R. J.*—«J. exp. Med.», 1970b, 132, 535—545.
- North R. J., Mackaness G. B.*—«Brit. J. exp. Path.», 1963a, 44, 601—607.
- North R. J., Mackaness G. B.*—«Brit. J. exp. Path.», 1963b, 44, 608—611.
- Nossal G. J. V., Abbot A., Mitchell J.*—«J. exp. Med.», 1968a, 127, 263—276.
- Nossal G. J. V., Abbot A., Mitchell J., Lummus Z.*—«J. exp. Med.», 1968b, 127, 277—289.
- Nossal G. J. V., Ada G. L., Austin C. M.*—«Aust. J. exp. Biol. med. Sci.», 1964, 42, 311—330.
- Nossal G. J. V., Ada G. L., Austin C. M., Pye J.*—«Immunology», 1965, 9, 349—357.
- Novikoff A. B., Essner E.*—«Am. J. Med.», 1960, 29, 102—131.
- Noyes W. D., Bothwell T. H., Finch C. A.*—«Br. J. Haemat.», 1960, 6, 43—55.
- Odor D. C.*—«J. biophys. biochem. Cytol.», 1956, 2, Suppl, 105—108.
- Oldfield F. E.*—«Expl. Cell Res.», 1963, 30, 125—138.
- Onoe T., Tsukada H.*—«Tohoku J. exp. Med.», 1964, 81, 340—349.
- Orci L., Pictet R., Rouiller C.*—«J. Microscopie», 1967, 6, 413—417.
- Oren R., Farnham A. E., Saito K., Milofsky E., Karnovsky M. L.*—«J. Cell Biol.», 1963, 17, 487—502.
- Orlic D., Gordon A. S., Rhodin J. A. G.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1965, 13, 516—542.
- Ossermann E. T., Lawler D. P.*—«J. exp. Med.», 1966, 124, 921—952.
- Palumbi G., Millonig G.*—«Arch. ital. Anat. Embriol.», 1960, 65, 155—167.
- Panijel J., Cayeux P.*—«Immunology», 1968, 14, 769—780.
- Paradimitriou J. M., Spector W. G.*—«J. Path.», 1971, 105, 187—204.
- Paradimitriou J. M., Walters M. N. J.*—«Am. J. Anat.», 1968, 123, 475—488.
- Parakkal P. F.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1969a, 29, 210—217.
- Parakkal P. F.*—«J. Cell Biol.», 1969b, 41, 345—354.
- Parker F.*—«Am. J. Path.», 1960, 36, 19—53.
- Parker F., Odland G. F.*—«Am. J. Path.», 1966a, 48, 197—239.
- Parker F., Odland G. F.*—«Am. J. Path.», 1966b, 48, 451—482.
- Parker F., Odland G. F.*—«J. invest. Derm.», 1969, 52, 136—147.
- Parks H. F., Chiquoine A. D.*—In: Electron Microscopy (Rhodin J., Sjostrom F. S., eds), p. 151—154. Almqvist and Wiksell, Stockholm, 1957.
- Patek P. R., de Mignard V. A., Bernick S.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1967, 4, 211—218.
- Paz R. A., Spector W. G.*—«J. Path. Bact.», 1962, 84, 85—103.
- Pearsall N. N., Weiser R. S.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1968a, 5, 107—120.
- Pearsall N. N., Weiser R. S.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1968b, 5, 121—133.
- Pease D. C.*—«Blood», 1956, 11, 501—526.
- Penfield W.*—«Am. J. Path.», 1925, 1, 77—90.

- Perkins E. H., Makinodan T.*—«J. Immunol.», 1965, 94, 765, 777.
- Perkins E. H., Nettesheim P., Morita T.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1966, 3, 71—82.
- Perkins E. H., Nettesheim P., Morita T., Walberg H. E.*—In: *The Reticuloendothelial System in Atherosclerosis* (Diluzio N. R., Paoletti R., eds.), Nleum Press. New York, 1967.
- Pernis B., Bairati A., Milanesi S.*—«Rath. Microbiol.» (Basel), 1966, 29, 837—853.
- Petterson J. C.*—«Anat. Rec.», 1964, 149, 269—278.
- Phillips M. E., Thorbecke G. T.*—«Int. Arch. Allergy», 1966, 29, 553—567.
- Pictet R., Orci L., Forssmann W. G., Girardier L.*—«Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1969a, 96, 372—399.
- Pictet R., Orci L., Forssmann W. G., Girardier L.*—«Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1969b, 96, 400—417.
- Pincus W. B.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1967, 4, 140—150.
- Pincus W. B., Spanis C. W., Sintek D. E.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1971, 9, 552—567.
- Pinkett M. O., Cowdrey C. R., Nowell P. C.*—«Am. J. Path.», 1966, 48, 859—865.
- Pisano J. C., Diluzio N. R.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1970, 7, 386—396.
- Pisano J. C., Giluzio N. R., Salky N. K.*—«Nature» (Lond.), 1970, 226, 1049—1050.
- Policard A., Collet A., Martin J. C., Pregerman S., Reuet C.*—«C. r. heb. Seanc. Acad. Sci.» (Paris), 1963, 256, 3404—3406.
- Policard A., Collet A., Martin J. C., Reuet C.*—«Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1965, 66, 96—105.
- Pollock E., Pegram C. N., Vasquez J. J.* «J. reticuloendothel. Soc.», 1971, 9, 383—391.
- Ponfick E.*—«Virchows Arch. path. Anat.», 1969, 48, 1—55.
- Poole J. C. F., Florey H. W.*—«J. Path. Bact.», 1958, 75, 245—251.
- Prose P. H., Lee L., Balk S. D.*—«Am. J. Path.», 1965, 47, 403—417.
- Rabinovitch M.*—«Expl. Cell Res.», 1967a, 46, 19—28.
- Rabinovitch M.*—«J. Immunol.», 1967b, 99, 232—237.
- Rabinovitch M.*—«J. Immunol.», 1967c, 99, 115—1120.
- Rabinovitch M.*—«Seminars, Haematol.», 1968, 5, 134—155.
- Rabinovitch M.*—In: *The Mononuclear Phagocyte* (van Furth R., ed.), Blackwell, London, 1970.
- Rabinovitch M., Gary P.*—«Expl. Cell Res.», 1968, 52, 363—369.
- Rambourg A., Leblond C. P.*—«J. Cell Biol.», 1965, 32, 27—53.
- Rammie I., Duguid J. B.*—«J. Path. Bact.», 1953, 66, 395—398.
- Ranvier L.*—«Arch. Physiol.», 1870, 1, 421—428.
- Ranvier L.*—«C. r. heb. Seanc. Acad. Sci.» (Paris), 1890, 110, 165.
- Rappaport H.*—«Tumours of the Hematopoietic System», Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C., 1966.
- Rebuck J. W., Boyd C. B., Riddle J. M.*—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1960, 88, 30—42.
- Rebuck J. W., Crowley J. H.*—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1955, 59, 757—794.
- Renaut J.*—«Arch. d'anat. microsc.», 1907, 9, 495.
- Resibois A., Tondeur M., Mockel S., Dustin P.*—«Int. Rev. exp. Path.», 1970, 9, 93—149.
- Rhodes J. M., Lind I.*—«Immunology», 1968, 14, 511—525.
- Rhodes J. M., Lind I., Birch-Andersen A., Raen H.*—«Immunology», 1970, 17, 441—452.
- Rich A. R., Lewis M. R.*—«Bull. Johns Hopk. Hosp.», 1932, 50, 115—119.
- Richter G. W.*—«J. exp. Med.», 1959, 109, 197—216.
- Rifkind R. A.*—«Blood.», 1965, 26, 433—448.

- Rifkind R. A.*—«Am. J. Med.», 1966, 41, 711—723.
- Riggi S. J., Diluzio N. R.*—«Am. J. Physiol.», 1961, 290, 297—300.
- Roberts D. K., Latta J. S.*—«Anat. Rec.», 1964, 138, 81—101.
- Roberts D. M., Themann H., Knust F. J., Preston F. E., Donaldson J. R.*—«J. Path.», 1970, 100, 249—255.
- Robertson J. S.*—«Aust. J. exp. Biol.», 1952, 30, 59—71.
- Robertson W. F.*—«J. ment. Sci.», 1900, 46, 733—752.
- Roelants G. E., Goodman J. W.*—«J. exp. Med.», 1969, 130, 557—574.
- Roser B.*—«Aust. J. exp. Biol. med. Sci.», 1965, 43, 553—562.
- Roser B.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1970, 8, 139—161.
- Roser R.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1968, 5, 455—471.
- Ross R., Benditt E. P.*—«J. Cell Biol.», 1962, 12, 533—451.
- Ross R., Odland C.*—«J. Cell Biol.», 1968, 39, 152—168.
- Roth S. L., Porter K. R.*—«J. Cell Biol.», 1964, 20, 313—332.
- Rouiller Ch., Jezequel A. M.*—«The Liver», 1963, v. 1, p. 195—264. Academic Press. New York—London, 1963.
- Rous P.*—«J. exp. Med.», 1925a, 41, 379—397.
- Rous P.*—«J. exp. Med.», 1925b, 41, 399—411.
- Rous P., Beard J. W.*—«J. exp. Med.», 1934, 59, 577—591.
- Rous P., Robertson O. M.*—«J. exp. Med.», 1917, 25, 651—664.
- Russell D. S.*—«Am. J. Path.», 1929, 5, 451—458.
- Russell G. V.*—«Texas Rep. exp. Biol.», 1962, 20, 338—351.
- Russell P., Roser B.*—«Aust. J. exp. Biol. med. Sci.», 1966, 44, 629—638.
- Ryan G. B., Spector W. G.*—«J. Path.», 1969, 99, 139—151.
- Ryan G. B., Spector W. G.*—«Proc. roy. Soc. B.», 1970, 175, 269—292.
- Ryser M. J. P.*—«Science» (N. Y.), 1968, 159, 390—396.
- Sabin F. R.*—«J. exp. Med.», 1939, 70, 67—82.
- Sagehlet R. W., Reed T. H.*—«J. Cell Biol.», 1968, 36, 595—602.
- Saito K., Sutter E.*—«J. exp. Med.», 1965, 121, 727—738.
- Sakuma S.*—«Proc. Jap. Coc. Res.», 1966, 6, 58—67.
- Salvin S. B., Nishio J.*—«J. Immunol.», 1969, 103, 138—141.
- Salvin S. B., Sell S., Nishio J.*—«J. Immunol.», 1971, 107, 655—662.
- Sanders C. L., Adey R. R.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1969, 6, 1—23.
- Santos-Buch C. A., Treadwell P. M.*—«Am. J. Rath.», 1968, 51, 505—525.
- Saxl P., Donath F.*—«Wien. Klin. Wschr.», 1924, 38, 66—68.
- Schmidt F. C.*—«Anat. Anz.», 1960, 108, 376—387.
- Schneeberger-Keeley E. E., Burger E. J., Jr.*—«Lab. Invest.», 1970, 22, 361—369.
- Schoenberg M. D., Mumaw V. R., Moore R. D., Weisberger A. S.*—«Science» (N. Y.), 1963, 143, 964.
- Schulz R. L., Maynard E. A., Pease D. C.*—«Am. J. Anat.», 1957, 100, 369—408.
- Shulz H.*—«The Submicroscopic Anatomy and Pathology of the Lung», Springer, Berlin, 1959.
- Shulz P.*—«Arch. Exp. Veterinaarmed.», 1965, 19, 1341—1368.
- Scott B. L.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1967, 19, 417—431.
- Scott B. L., Pease D. C.*—«Anat. Rec.», 1956, 126, 465—496.
- Shands J. M.*—In: Modern Trends in Immunology (Cruickshank R., Wier D. M., eds.), Butterworths, London, 1967.
- Shamoto M.*—«Cancer», 1970, 26, 1102—1108.
- Shirahama T., Cohen A. S.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1970, 33, 587—597.
- Shirahama T., Cohen A. S., Rodger O. G.*—«Expl. molec. Path.», 1971, 14, 110—123.
- Shorter R. G., Titus J. L.*—«Proc. Staff Meet. Mayo Clinic», 1962, 37, 669—679.
- Shorter R. G., Titus J. C., Divertie M. B.*—«Thorax», 1966, 21, 32—37.
- Simon G. T., Burke J. S.*—«Am. J. Path.», 1970, 58, 451—469.
- Simon G. T., Pictet R.*—«Acta Anat.», 1964, 57, 163—171.
- Simpson M. E.*—«J. med. Res.», 1922, 43, 78—144.

- Singer J. M., Adlersberg L., Koenig E. M., Ende E., Tchorsch Y.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1969, 6, 561—589.
- Smith E. B., White D. C., Hartsock R. J., Dixon A. C.*—«Am. J. Path.», 1967, 50, 159—175.
- Smith C. W., Goldman A. S.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1970, 8, 91—104.
- Smith J. B., Mackintosh G. H., Morris B.*—«J. Anat.», 1970a, 107, 87—100.
- Smith J. B., Mackintosh G. H., Morris B.*—«J. Path.», 1970b, 100, 21—30.
- Smith T. J., Wagner R. R.*—«J. exp. Med.», 1967a, 125, 559—577.
- Smith T. J., Wagner R. R.*—«J. exp. Med.», 1967b, 125, 579—593.
- Snook T.*—«Anat. Rec.», 1964, 148, 129—160.
- Solnitzky T.*—«Anat. Rec.», 1937, 69, 55—70.
- Sorenson G. D.*—«Am. J. Anat.», 1960, 107, 73—96.
- Sorenson G. D., Heffner W. A., Kirkpatrick J. B.*—«Am. J. Path.», 1964, 44, 629—644.
- Sorokin S.*—«J. Histochem. Cytochem.», 1966, 14, 884—897.
- Spector W. G., Walters M. N. I., Willoughby D. A.*—«J. Path. Bact.», 1965, 90, 181—192.
- Spector W. G.*—«Int. Rev. exp. Path.», 1969, 8, 1—55.
- Spector W. G., Cooté E.*—«J. Path. Bact.», 1965, 90, 589—598.
- Spector W. G., Lykke A. W. J.*—«J. Path. Bact.», 1966, 92, 163—177.
- Spector W. G., Willoughby D. A.*—«Bact. Rev.», 1963, 27, 117—152.
- Spector W. G., Willoughby D. A.*—«J. Path. Bact.», 1968, 96, 389—399.
- Spector W. G., Lykke A. W. J., Willoughby D. A.*—«J. Path. Bact.», 1967, 93, 101—107.
- Spector W. G., Heesom N., Stevens J. E.*—«J. Path. Bact.», 1968, 96, 203—213.
- Spector W. G., Reichhold N., Ryan G. B.*—«J. Path.», 1970, 101, 339—354.
- Sprick M. G.*—«Am. Rev. Tuberc.», 1956, 74, 552—565.
- Stasny P., Ziff M.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1970, 7, 140—146.
- Steiner J. W.*—«Am. J. Path.», 1961, 38, 411—436.
- Stevanovic J., Webb T., Lapresle C. I.*—«Ann. Inst. Pasteur.», 1962, 103, 276—284.
- Stiffel C., Mouton D., Biozzi G.*—In: Mononuclear Phagocytes (van Furth R., ed.), Blackwell. London, 1970.
- Still W. J. S., O'Neal R. M.*—«Am. J. Path.», 1962, 48, 197—239.
- Straus W.*—«J. Histochem. Cytochem.», 1970, 18, 120—130.
- Straus W.*—«J. Histochem. Cytochem.», 1970, 18, 131—142.
- Stuart A. E.*—«J. Path. Bact.», 1962, 84, 193—200.
- Stuart A. E.*—«J. Path. Bact.», 1967, 93, 338—340.
- Stuart A. E.*—«The Reticuloendothelial System», Livingstone, Edinburgh, 1970.
- Stuart A. E., Clark J., Boulton J., Collee J. G.*—«J. Path. Bact.», 1969, 97, 93—98.
- Stuart A. E., Davidson A. E.*—«J. Path.», 1971a, 103, 41—47.
- Stuart A. E., Davidson A. E.*—«J. Path.», 1971b, 103, 194—198.
- Stuart A. E., Davidson A. E.*—«J. Path.», 1971c, 104, 37—43.
- Stuart A. E., Biozzi G., Stiffel C., Halpern B. N., Moulton D.*—«Brit. J. exp. Path.», 1960, 41, 599—604.
- Stuart A. E., Davidson A. E., Cumming R. A.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1967, 4, 109—121.
- Subrahmanyam T. P., Mims C. A.*—«J. reticuloendothel. Soc.», 1970, 7, 32—42.
- Suter E., Hulliger I.*—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1960, 88, 1237—1244.
- Sutton J. S.*—«Natn. Cancer Inst. Monogr.», 1967, 26, 71—141.
- Sutton J. S., Weiss L.*—«J. Cell Biol.», 1965, 28, 303—332.
- Swartzendruber D. C., Congdon C. C.*—«J. Cell Biol.», 1963, 19, 641—646.

- Szakai A. K., Hanna M. G.*—«Expl. molec. Path.», 1968, 8, 75—89.
- Tanaka H.*—«Ann. Rep. Inst. Virus Res. Kyoto Ser. A.», 1958, 1, 87—149.
- Tanaka Y., Epstein L. N., Brecher G., Stohlman F.*—«Blood», 1966, 22, 614—629.
- Teoh T. B.*—«J. Path. Bact.», 1961, 81, 33—44.
- Thomas C. E.*—«Am. J. Anat.», 1967, 120, 526—552.
- Thompson J., van Furth R.*—«J. exp. Med.», 1970, 131, 429—442.
- Thorbecke G. J., Old L. J., Benacerraf B., Clarke D. A.*—«J. Histochem. Cytochem.», 1963, 8, 392—399.
- Tompkins E. H.*—«Archs. Path.», 1946, 42, 299—319.
- Tompkins E. H.*—«Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1955, 59, 732—745.
- Tonna E. A.*—«Anat. Rec.», 1961, 137, 251—270.
- Tonna E. A.*—«Nature» (Lond.), 1963, 200, 226—227.
- Toro I.*—«Meth. Achiel. exp. Path.», 1967, 3, 306—339.
- Toro I., Rohlich P.*—«Acta Morphol. Sci. Hung.», 1962, 11, 414—432.
- Toro I., Ruzsa P., Rohlich P.*—«Expl. Cell Res.», 1972, 26, 601—603.
- Treadwell P. E., Santos-Bisch C. A.*—«Am. J. Path.», 1968, 51, 483—503.
- Unanue R. E.*—«Nature» (Lond.), 1968, 218, 36.
- Unanue E. R., Askonas B. A., Allison A. C.*—«J. Immunol.», 1969, 103, 71—78.
- Unanue E. R., Cerottini J. C.*—«J. exp. Med.», 1970, 131, 711—725.
- Unanue E. R., Cerottini J. C., Bedford M.*—«Nature» (Lond.), 1969, 222, 1193—1195.
- Ungar J., Wilson G. R.*—«Am. J. Path.», 1935, 11, 681—692.
- Vaes G.*—In: *Lysosomes in Biology and Pathology* (Dingle J. T., Fell H. B., eds.), North Holland, Amsterdam, 1969.
- van Furth R.*—In: *The Mononuclear Phagocyte* (van Furth R. ed.). Blackwells. London, 1970.
- van Furth R., Cohn Z. A.*—«J. exp. Med.», 1968, 128, 415—435.
- van Furth R., Duk M. M. C. D.-D.*—«J. exp. Med.», 1970, 132, 813—828.
- van Furth R., Hirsch J. G., Fedorko M. E.*—«J. exp. Med.», 1970, 132, 794—805.
- Vaughan R. B.*—«Br. J. exp. Path.», 1965, 46, 71—87.
- Vaughan R. B., Bouden S. U.*—«Immunology», 1964, 7, 118—126.
- Vernon-Roberts B.*—«Nature» (Lond.), 1969, 222, 1286—1288.
- Vernon-Roberts B.*—«Int. Rev. Cytol.», 1969b, 25, 131—159.
- Virolainen M.*—«J. exp. Med.», 1968, 127, 943—952.
- Volkman A.*—«J. exp. Med.», 1966, 124, 241—254.
- Volkman A., Gowmans J. L.*—«Br. J. exp. Path.», 1965a, 46, 50—61.
- Volkman A., Gowmans J. L.*—«Br. J. exp. Path.», 1965b, 46, 62—70.
- Von Kupffer C.*—«Arch. mikrosk. Anat.», 1876, 12, 353—358.
- Wachstein M.*—In: *The Liver*, v. 2. p. 137—194. Academic Press. New York—London, 1963.
- Wanstrup J., Christensen H. E.*—«Acta path. microbiol. scand.», 1966, 66, 169—189.
- Ward P. A.*—«J. exp. Med.», 1968, 128, 1201—1221.
- Watanabe I., Donahue S., Hoggart L.*—«J. Ultrastruct. Res.», 1967, 20, 366—382.
- Watanabe Y.*—«Tohoku J. exp. Med.», 1965, 89, 167—176.
- Weber R.*—In: *Lysosomes* (de Reuck A. V. R., Cameron M. P., eds.). Churchill, London, 1963.
- Weiss L.*—«J. biophys. biochem. Cytol.», 1957, 3, 599—609.
- Weiss L.*—«J. Anat.», 1959, 93, 465—477.
- Weiss L.*—«Bull. Johns Hopk. Hosp.», 1961, 108, 171—199.
- Weiss L.*—«Am. J. Anat.», 1962, 111, 131—175.
- Weiss L.*—«Am. J. Anat.», 1963a, 113, 51—59.
- Weiss L.*—«Anat. Rec.», 1963b, 145, 413—438.
- Weiss L.*—«Bull. Johns Hopk. Hosp.», 1964, 115, 99—173.

- Weiss L.—«J. Cell Biol.», 1965, 25, pt. 2, 149—177.
- Weiss L.—In: Histology (Greep R. O., ed.), p. 394—419. McGraw Hill. New York—London, 1966a.
- Weiss L.—«J. Morph.», 1966b, 117, 467—538.
- Weiss L., Fawcett D. W.—«J. Histochem. Cytochem.», 1953, 1, 47—65.
- Wells A. G., Carmichael E. A.—«Brain», 1930, 5, 1—10.
- Wennberg E., Weiss L.—«Blood», 1968, 31, 778—790.
- White R. G.—In: The Immunologically Competent Cell: Its Nature and Origin (Wolstenholme G. E. W., Knight J., eds), p. 6—20. Churchill, London, 1963.
- Whitelaw D. M.—«Blood», 1966, 28, 455—464.
- Wiener J.—In: The Reticuloendothelial System and Atherosclerosis (Diluzio N. R., Paoletti R., eds.), p. 85—97. Plenum Press, New York, 1967.
- Wiener J., Spiro D., Russel P. S.—«Am. J. Path.», 1963, 41, 319—343.
- Wiener J., Spiro D., Zunker H. O.—«Am. J. Path.», 1965, 47, 723—763.
- Wiener J., Cottrell T. S., Margaretten W., Spiro D.—«Am. J. Path.», 1967, 50, 187—201.
- Wilkinson P. C., Borel J. F., Stecher-Levin V. J., Sorkin E.—«Nature» (Lond.), 1969, 222, 244—247.
- Wilkinson P. J., Cater D. B.—«J. Path. Bact.», 1969, 97, 219—230.
- Williams M. A., Carr I.—«Expl. Cell Res.», 1968, 51, 196—210.
- Williams W. J., Erasmus D. A., James E. M. J., Davies T.—«Postgrad. med. J.» 1970, 46, 495—500.
- Willoughby D. A., Coote E., Spector W. G.—«Immunology», 1967, 12, 165—178.
- Wisse E.—«J. Ultrastruct. Res.», 1970, 31, 125—150.
- Wisse E.—«J. Ultrastruct. Res.», 1972, 38, 528—562.
- Wisse E., Daems W. Th.—In: Mononuclear Phagocytes, p. 200—209. Blackwell, Oxford, 1970.
- With T. K.—«Bile Pigments: Chemical, Biological and Technical Aspects», Academic Press, New York—London, 1968.
- Wolff K.—«J. Cell Biol.», 1967, 35, 468—473.
- Wolfgram F., Rose A. S.—«J. Neuropath. exp. Neurol.», 1957, 16, 514—531.
- Wood R. L.—«Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.», 1963, 58, 679—692.
- Wynn R. M.—«Am. J. Obstet. Gynec.», 1967, 97, 235—248.
- Wyssokowitch W.—«Z. Hyg. Infekt-Br.», 1887, 1, 3.
- Yamagishi M.—«Arch. histol. Jap.», 1959, 18, 223—261.
- Yamori T., Mori Y.—«Tohoku J. exp. Med.», 1964, 81, 330—339.
- Yamori T., Mori Y.—«Tohoku J. exp. Med.», 1967, 91, 367—374.
- Yarborough O. J., Meyer O. T., Dannenberg A. M., Pearson B.—«J. reticuloendothel. Soc.», 1967, 4, 390—408.
- Young J. J.—«J. Path. Bact.», 1928, 31, 265—275.
- Zamboni L., Pease D. C.—«J. Ultrastruct. Res.», 1961, 5, 65—85.
- Zemel H., Deeken J., Asef N., Packer J.—«Archs. Path.», 1970, 89, 111—118.
- Zuscer-Franklin D., Davidson M., Thomas L.—«J. exp. Med.», 1966, 124, 533—541.
- Zwillenberg I. O., Zwillenberg H. I.—«Experientia», 1962, 18, 136—137.
- Additional References added in Proof.
- Allison A. C., Daviès P., de Petris S.—«Nature New Biol.», 1971, 232, 153—155.
- Brederoo P., Daems W. Th.—«Z. Zellforsch. mikrosk. Anat.», 1972, 126, 136—156.
- Carr I., McGinty F.—«J. Path.» 1973 (in press).
- Carr I., Underwood J. C. E.—«Int. Rev. Cytol.», 1973 (in press).
- Carr I., Underwood J. C. E., McGinty F., Wood P.—«J. Path.», 1973 (in press).

- Chambers R. C., Weiser R. S.*—«Cancer Res.», 1971, 31, 2059—2066.
Chambers R. C., Weiser R. S.—«Cancer Res.», 1972, 32, 413—419.
Emeis J. J., Wisse E.—In: *The Reticuloendothelial System and Immune Phenomena* (Diluzio N. R., ed.), Plenum, New York, 1971.
Fisher E. R., Fisher B.—«Arch. Path.», 1972, 94, 137—146.
Hard G. C., Butler W. H.—«Cancer Res.», 1971, 31, 337—347.
Lejeune F., Evans R.—«Eur. J. Cancer», 1972, 8, 549—565.
Statis P.—«Scand. J. clin. Lab. Invest.», 1958, 10, suppl. 33, 1—59.
Spritzer A. A., Watson J. A.—«Hlth. Phys. », 1964, 10, 1093—1097.
Spritzer A. A., Watson J. A., Auld J. A., Guetthoff M. A.—«Archs. envir. Hlth.», 1968, 17, 726.
Underwood J. C. E., Carr I.—«Virchows Archiv. Abt. B. Zellpath.», 1972, 12, 39—50.

ИБ № 637

Ян Карр

МАКРОФАГИ. ОБЗОР УЛЬТРАСТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ

(пер. с англ.)

Редактор Ю. П. Афанасьев

Художественный редактор И. А. Гурова

Корректор М. Х. Яшина

Техн. редактор И. И. Людковская

Обложка художника А. Э. Казаченко

Сдано в набор 21.03.78. Подписано к печати 13.07.78. Формат бумаги 60×90¹/₁₆. Бум. мелов. Лит. г. Печать высокая. Усл. печ. л. 11,75, уч.-изд. л. 12,23. Тираж 5 000 экз. Заказ № 5823. Цена 1 р. 60 к. Издательство «Медицина», Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Типография издательства «Горьковская правда», г. Горький, ул. Финсер, 32.

1 р. 60 к.

МЕДИЦИНА-1978