



АКАДЕМИЯ НАУК УЗБЕКСКОЙ ССР  
ИНСТИТУТ БИОХИМИИ

612.11  
Л420

· К.А. ЗУФАРОВ  
К.Р. ТУХТАЕВ  
А.Ю. ЮЛДАШЕВ

# ЛЕЙКОЦИТЫ И КЛЕТКИ РЫХЛОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

(ультраструктурно-  
функциональные аспекты)



На дом не выдаётся

ИЗДАТЕЛЬСТВО „ФАН“ УЗБЕКСКОЙ ССР  
ТАШКЕНТ — 1979

УДК 612.112.+611—018.2

Лейкоциты и клетки рыхлой соединительной ткани (ультраструктурно-функциональные аспекты). К. А. З у ф а р о в, К. Р. Т у х т а е в, А. Ю. Ю л д а ш е в. Ташкент, «Фан» УзССР. 1979, с. 126.

В работе описаны ультраструктурные и функциональные особенности лейкоцитов и клеток рыхлой соединительной ткани — основных структурных компонентов внутренней среды организма. Детально рассматриваются цитофункциональные особенности клеток лейкопоза в процессе их дифференцировки в костном мозге и жизнедеятельности в тканях. Обсуждаются вопросы взаимоотношения клеток рыхлой соединительной ткани и лейкоцитов с эпителиальными клетками. Показана роль клеточных структур внутренней среды в осуществлении защитно-барьерных функций организма при инфекционном воздействии.

Для медиков и биологов широкого профиля, морфологов, цитологов, патологов, гематологов, клиницистов и др.

Ил. 67. Библиогр. 341 назв.

Ответственный редактор  
доктор мед. наук А. И. НИКОЛАЕВ

3  $\frac{21003-1042}{M 355(06)-79}$  103-79 2007000000

© ИЗДАТЕЛЬСТВО «ФАН» УзССР, 1979 г.

## ВВЕДЕНИЕ

Внутренняя среда организма, отличающаяся относительным постоянством клеточного состава и физико-химических свойств, играет важнейшую роль в поддержании динамических условий существования клеток и тканей организма. Понятие «внутренняя среда организма» в физиологическом смысле включает кровь, лимфу и тканевую жидкость, омывающие все клетки и ткани организма.

В связи с широким применением на современном этапе развития биологической и медицинской науки таких методов исследования, как электронная микроскопия, гистоцитохимия, гистоавтордиография, ультраструктурная цитохимия и автордиография, цитоспектрофотометрия и др., наши представления о роли тканей внутренней среды в осуществлении различных функций организма значительно расширились и дополнились новыми фактами.

Определенные успехи достигнуты в области изучения структуры и функций рыхлой соединительной ткани различных органов, представляющей собой важный компонент внутренней среды организма, непосредственно участвующий в регуляции функций некоторых органов и тканей. Получены новые данные о происхождении, структуре и функции клеток и межклеточного основного вещества рыхлой соединительной ткани, об их тесной взаимосвязи с эпителиальной тканью.

Применение методов хромосомной метки и клонального анализа позволило показать общность происхождения клеток крови и рыхлой соединительной ткани, что подтверждает выводы выдающихся русских и советских гистологов А. Максимова, А. А. Заварзина и В. И. Елисеева о единстве структур внутренней среды как в гистогенетическом, так и в функциональном отношении. Эти идеи, основанные на экспериментальных исследованиях с помощью классических методов гистологии, находят свое подтверждение и дальнейшее развитие в наше время (Хрущов, 1976).

Лейкоциты крови, способные к активному движению, мигри-

руют из кровеносного русла в рыхлую соединительную ткань и являются постоянными ее компонентами. Роль тканевых лейкоцитов, или, как их иначе называют, «пришлых элементов соединительной ткани», в осуществлении многочисленных функций рыхлой соединительной ткани не подлежит сомнению. Наибольшее значение лейкоциты имеют в осуществлении защитно-барьерных функций организма. Эти качества мигрирующих в ткани лейкоцитов крови в комплексе с клетками рыхлой соединительной ткани ярко проявляются в условиях патологии, классической моделью которой издавна служит очаг воспаления. Если в физиологических условиях процессы лейкопоэза и разрушения лейкоцитов в тканях находятся в состоянии динамического равновесия, то при патологии это равновесие нарушается, что проявляется в виде количественных и качественных изменений лейкоцитов крови и органов кроветворения. Наиболее показательным примером изменения динамического равновесия между лейкопоэзом, выходом лейкоцитов в кровеносное русло, с одной стороны, и разрушением лейкоцитов в тканях, с другой, является наблюдаемый при различных патологических состояниях регенераторный нейтрофильный сдвиг влево, важное диагностическое и прогностическое значение которого для клинической практики не требует аргументаций. Функциональная морфология лейкоцитов крови, их количественные и качественные изменения при различных патологических состояниях, диагностическое и прогностическое значение этих сдвигов довольно подробно освещены в многочисленных фундаментальных монографиях и обзорах по гематологии (Кассирский, Алексеев, 1948, 1970; Истаманова и др., 1973).

Лейкоциты крови значительную часть своего жизненного цикла проводят в тканях, в частности в рыхлой соединительной ткани, где проявляются их основные функциональные качества. Вопрос о структурно-функциональных перестройках лейкоцитов в тканях, их взаимоотношениях с клетками соединительной ткани до настоящего времени остается малоизученным. Не до конца выяснена взаимосвязь между цитофункциональным состоянием тканевых лейкоцитов и процессами пролиферации, дифференцировки клеток лейкопоэза в кроветворных органах, в частности в костном мозге. Естественно, определенные патологические процессы, сопровождающиеся нарушением лейкопоэза в целом, будь то снижение темпов пролиферации, или же угнетение синтетических процессов в клетках, обеспечивающие накопление комплекса необходимых для выполнения специфической функции лейкоцитов химических компонентов (ферментов, фагоцитов, опсопинов и др.), несомненно, отрицательно отражаются на функции лейкоцитов в тканях. Заслуживают определенного внимания вопросы, в какой степени функциональное состояние тканевых лейкоцитов зависит от процессов созревания их в кроветворных

органах, как влияют те или иные патологические процессы на отдельные стороны лейкопоэза.

За последние годы лимфоциты стали объектом пристального внимания исследователей самых различных специальностей. Открытие системы Т- и В-лимфоцитов позволило различать клетки иммунологической памяти (предположительно Т-лимфоциты) и предшественников антителопродуцирующих клеток (В-лимфоциты). Достигнуты крупные успехи в области изучения клеточных основ иммунитета, что позволяет распознавать тонкие механизмы процессов иммуногенеза и наметить пути управления ими.

В настоящее время иммунология прочно вошла в самые различные области теоретической и клинической медицины. Достижения иммунологии с успехом используются в диагностике, лечении инфекционных заболеваний. Организм находится в постоянном контакте с большим числом микроорганизмов, многие из которых необходимы макроорганизму для выработки и усвоения различных витаминов и др. При определенных условиях представители нормальной микрофлоры, так называемые условно патогенные микроорганизмы, или даже сапрофиты могут стать источником заболевания. Воздействие патогенного микроорганизма вызывает ответную реакцию, направленную на защиту макроорганизма от микробов и продуктов их секреции — токсинов. Защитная функция организма — сложный процесс, в котором основную, если не единственную роль играют клетки внутренней среды организма — рыхлой соединительной ткани и крови.

Благодаря успехам иммунологии в последние годы выяснены структурно-функциональные основы иммунитета, установлены основные категории клеток, осуществляющих синтез антител, уточнены вопросы генеза иммунокомпетентных клеток, роль тимуса в процессах иммуногенеза и многое другое (Петров, 1976). Ключевым остается вопрос о клеточных взаимоотношениях в процессе иммунитета. Далек от полного разрешения вопросы о том, в каких взаимоотношениях находятся истинные клетки рыхлой соединительной ткани между собой и какова роль пришлых элементов — лейкоцитов — в осуществлении защитно-барьерной функции организма в физиологических условиях и при воздействии микробных агентов; мало данных по функциональной морфологии клеток внутренней среды в условиях нормы и патологии.

Исследования в этом плане интересны тем, что в конкретных условиях (воздействие определенного микроба, хроническое воспаление и др.) изучаются проблемы общебиологического характера, имеющие непосредственное значение для решения отдельных вопросов практической медицины. В этом отношении выбор объекта для изучения клеточных взаимоотношений при защитных реакциях организма приобретает важное значение. Несомненным преимуществом обладают те органы или ткани, которые в физиологических условиях граничат с внешней средой, с ее

многочисленной микрофлорой. К числу таких органов можно отнести кожу, кишечник, органы дыхательной системы, миндалины и др. Являясь пограничной тканью между внутренней и внешней средой, эпителиальная ткань принимает непосредственное участие в защитной реакции организма. Однако роль эпителиальной ткани в защитно-барьерных функциях организма не ограничивается механической барьерной функцией на пути проникающих микробов. Как свидетельствуют наши наблюдения и литературные данные, эпителиальные клетки находятся в определенных взаимоотношениях с клетками рыхлой соединительной ткани, наиболее ярко проявляющихся при инфекционном воздействии. Сами эпителиальные клетки в некоторых случаях могут активно участвовать в фагоцитозе и переваривании проникающих микробов.

Вопросы взаимоотношения эпителиальных клеток и клеток внутренней среды, особенно в условиях патологии (инфекционное воздействие), сложны и наименее изучены. Несомненный интерес представляет изучение роли клеток внутренней среды в процессах обновления эпителиальных клеток и в их жизнедеятельности. Выбор кишечника и небной миндалины в качестве объектов для изучения структурно-функциональных взаимоотношений эпителиальной ткани и клеток внутренней среды, на наш взгляд, является наиболее целесообразным. Небные миндалины, благодаря анатомическому расположению, одними из первых вступают в контакт с микрофлорой внешней среды. Совмещение в них эпителиальной, рыхлой соединительной и лимфоидной тканей дает возможность проследить клеточные и субклеточные механизмы взаимодействия клеток макроорганизма с проникающими микробами. Сказанное в полной мере относится к кишечному тракту, где расположен, помимо эпителия и рыхлой соединительной ткани, мощный лимфоидный аппарат. Рыхлая соединительная ткань кишечника сама по себе является превосходной моделью для выяснения отдельных сторон клеточных взаимоотношений и роли пришлых элементов соединительной ткани в осуществлении защитно-барьерных функций организма (Байбсков и др., 1974). Изучение клеточных основ защитно-барьерных функций кишечника приобретает особую актуальность в условиях жаркого климата нашей республики, поэтому выяснение отдельных сторон взаимоотношений клеток, участвующих в защитных реакциях организма, на примере кишечника имеет определенное значение для решения некоторых вопросов практической медицины.

В настоящей монографии предпринята попытка показать взаимосвязь процессов лейкопоза с функциональной деятельностью лейкоцитов в тканях, роль и взаимоотношения клеток рыхлой соединительной ткани с эпителиальными клетками и клетками крови, в комплексе выполняющими защитно-барьерную функцию организма и способствующими сохранению постоян-

ва внутренней среды. Основной предмет изложения — цитофункциональные особенности лейкоцитов в процессе дифференцировки и жизнедеятельности в тканях, функциональная морфология клеток рыхлой соединительной ткани и их взаимосвязь с клетками крови и эпителия, структурно-функциональные перестройки в процессе жизнедеятельности указанных клеточных элементов. В данной работе мы стремились рассмотреть структурные компоненты внутренней среды (лейкоцитов и клеток рыхлой соединительной ткани) как единое целое в структурном и функциональном отношении.

Авторы выражают глубокую благодарность кандидатам медицинских наук И. М. Байбекову и И. Мухамедову, а также всему коллективу сотрудников Проблемной научно-исследовательской клинко-экспериментальной биофизической лаборатории и кафедры гистологии Ташкентского ордена Трудового Красного Знамени Государственного медицинского института за помощь, оказанную при подготовке данной работы к печати.

#### УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ К ИЛЛЮСТРАЦИЯМ

АГ — азурофильные гранулы  
БМ — базальная мембрана  
В — вакуоли  
Вз — везикулы  
ГЦС — гладкая цитоплазматическая сеть  
Д — десмосомы  
ЗЦС — зернистая цитоплазматическая сеть  
КЦ — клеточный центр  
КВ — коллагеновые волокна  
Л — лимфоцит  
Лз — лизосомы  
М — митохондрии  
Мег — мегакариоцит  
Моц — моноцит  
Мф — макрофаг  
Мл — миелиновые фигуры  
Мт — микротрубочки

Н — нейтрофил  
НО — нервные окончания  
ПВ — пиноцитозные вакуоли  
ПК — пластинчатый комплекс  
Пл — плазматическая клетка  
ПМ — плазматическая мембрана  
Рб — рибосомы  
РК — ретикулярная клетка  
С — сосуд  
СГ — специфические гранулы  
ТК — тучная клетка  
ТР — тельца Русселя  
Ф — фагосома  
Фб — фибробласт  
Э — эозинофильный лейкоцит  
ЭК — эпителиальные клетки  
ЭН — энтероцит  
Эр — эритроцит  
Я — ядро







**ПРОИСХОЖДЕНИЕ,  
ДИФФЕРЕНЦИРОВКА  
И ЦИТОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ  
ЛЕЙКОЦИТОВ**





## РОДОНАЧАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КРОВЕТВОРЕНИЯ И СОВРЕМЕННАЯ СХЕМА ГЕМОПОЭЗА

Процесс кроветворения и процесс кроверазрушения, уравновешенные в физиологических условиях, помогают сохранению постоянства состава крови — одного из основных компонентов внутренней среды организма. От нормального течения процесса кроветворения, от регулирующих его механизмов, пролиферации и дифференциации гемопоэтических элементов во многом зависит состояние структур внутренней среды организма, их сложная взаимосвязь с внешней средой. В организме происходит постоянная смена структур внутренней среды, гибель клеток или их миграция в другие органы и ткани сбалансированы продукцией новых элементов.

Наиболее ярким примером постоянно обновляющихся тканей внутренней среды является кроветворная ткань. В ней постоянно происходит пролиферация и дифференцировка клеток, необходимых для замещения клеток, имеющих ограниченный жизненный цикл. Процесс созревания клеток гемопоэза сопровождается определенными морфологическими и функциональными изменениями, позволяющими их идентифицировать на различных этапах дифференцировки. Все гемопоэтические элементы развиваются из одной клетки, являющейся родоначальной для всех ростков кроветворения. Гипотеза о том, что малый лимфоцит крови, будучи подвижной, блуждающей клеткой, циркулирует по разным органам и тканям, выдвинута А. А. Максимовым еще в 1918 г. Попадая в благоприятные условия, лимфоцит проявляет потенцию развития, причем в зависимости от условий направление развития и продукты его могут быть разнообразными. Несколько позже тот же автор выдвинул унитарную теорию кроветворения, где в качестве материнской клетки кроветворения была принята мезенхимного типа клетка — гемоцитобласт, или малый лимфоцит (Maximow, 1927). В последние годы установлено, что зрелый лимфоцит не обладает свойствами материнской кроветворной клетки. Споры о ранних клетках-предшественниках, об их числе и способности дифференцироваться в различных направлениях не могли привести к установлению истины; что объясняется морфологическим однообразием таких клеток. В последние годы разработаны методы, позволяющие изучать родоначальные клетки

кроветворения на основе их функциональных свойств (Чертков, Воробьев, 1973; Чертков, 1974). Доказано, что родоначальные клетки кроветворения неоднородны и включают 2 группы клеток. В 1-ю входят клетки, объединяемые под названием стволовой кроветворной клетки.

Существование стволовых кроветворных клеток доказано с помощью метода колониеобразования в селезенке летально облученных мышей (Till, McCulloch, 1961). Способность к достаточно длительному самоподдержанию, быстрой пролиферации и дифференцировке — основные признаки, характеризующие группу клеток, объединяемых под названием стволовых. Пролиферативная активность стволовых клеток при стабильном кроветворении невысока. Основная масса их либо находится вне клеточного цикла, либо очень медленно генерирует. Пролиферация стволовых клеток, определяемая по включению тимидина- $H_3$ , значительно возрастает при различных экстремальных воздействиях, таких как кровопотеря, облучение и т. д.

Несмотря на большое число исследований, морфология стволовых клеток до настоящего времени изучена недостаточно. Перспективы морфологической идентификации стволовых клеток значительно расширились после разработки методов обогащения костного мозга гемопоэтическими стволовыми клетками с помощью различных воздействий и дифференциального разделения клеток костного мозга. Введением винбластина мышам с последующим фракционированием костного мозга на градиенте плотности альбумина получена фракция, содержащая до 25% стволовых клеток (Vekkin et al., 1971; Dicke et al., 1973). Изучение этой фракции под электронным микроскопом показало, что гемопоэтические стволовые клетки имеют круглую или овальную форму, средний диаметр 7—10 мкм. Ядро их гомогенное, содержит небольшое количество гетерохроматина и ядрышки. Цитоплазма характеризуется отсутствием пластинчатого комплекса, цитоплазматической сети и лизосом при наличии многочисленных свободных рибосом и единичных мелких митохондрий.

A. S. Rubinstein, F. E. Trobaugh (1973) получали фракцию костного мозга, обогащенную стволовыми клетками, путем глубокого охлаждения с последующим размораживанием. При этом гемопоэтические стволовые клетки уменьшаются не более чем на 5%, в то время как зрелые клетки крови разрушаются. Авторы определили, что стволовые клетки кроветворения круглой или овальной формы, диаметр их около 8 мкм. В цитоплазме содержатся многочисленные рибосомы, митохондрии, иногда пластинчатый комплекс; присутствуют несколько канальцев зернистой цитоплазматической сети и везикулы. Все это приближает указанные клетки к элементам лимфоидного ряда.

З. А. Бутенко и др. (1975) предприняли попытку морфологической идентификации стволовых клеток с применением метода обогащения ими костного мозга введением по схеме оксимочевин-

ны с последующим центрифугированием в градиенте плотности альбумина. Обнаружено, что в костном мозге присутствуют 2 вида клеток. Клетки одного вида, обнаруживаемые через 36 ч после прекращения введения оксимочевины, т. е. в период, когда в костном мозге определялось наиболее высокое содержание колониеобразующих единиц по методу Е. А. Till, Е. А. McCulloch (1961), соответствовали предполагаемым стволовым клеткам, описанным А. S. Rubinstein, F. E. Trowbaugh (1973). Они имели диаметр около 8—9 мкм, содержали большое число свободных рибосом, округлые, небольшие митохондрии. Канальцы цитоплазматической сети встречались редко, зона пластинчатого комплекса отсутствовала. Клетки второго вида по ультраструктурному строению аналогичны описанным К. А. Dicke et al. (1973); они имели диаметр около 8—10 мкм, большое округлое ядро с нежным строением хроматина. Зона пластинчатого комплекса, мультивезикулярные тельца и лизосомы не обнаруживаются.

В работах многих исследователей, изучавших ультраструктуру родоначальных клеток гемопоэза, обозначаемых ими как гемоцитобласт, отмечено, что эти клетки характеризуются крупными размерами, округлой или овальной формой. Ядро их крупное, с нежным хроматином, содержит 1 или несколько ядрышек (Bessis, Thiery, 1961). Цитоплазма содержит многочисленные свободные рибосомы и полисомы. Структуры цитоплазматической сети развиты слабо и представлены единичными короткими профилями зернистого типа (Pease, 1956). Митохондрии круглые, чаще располагаются ближе к ядерной мембране; пластинчатый комплекс в некоторых клетках развит хорошо и состоит из агрегации канальцев и пузырьков. Подобная ультраструктурная характеристика гемоцитобласта в известной мере соответствует картине, приводимой в руководствах по классической гематологии (Кассирский, Алексеев, 1970).

Успехи, достигнутые в последние годы в области изучения родоначальных клеток гемопоэза по их функциональным свойствам, вызвали необходимость пересмотра существующих схем кроветворения и классификации заболеваний системы крови. На основании данных, полученных с помощью клональных методов исследования, И. Л. Чертков и А. И. Воробьев (1973) предприняли попытку разработать схему кроветворения, включающую новые сведения относительно ранних клеток-предшественников гемопоэза (схема 1). Схема кроветворения, основанная на признании унитарной теории А. Махитов (1927) и хорошо согласующаяся с концепцией умеренного унитаризма А. Н. Крюкова (1909), содержит существенные изменения в «верхнем этаже» кроветворения — в той части, где расположены классы полипотентных, частично детерминированных полипотентных и унипотентных клеток-предшественников. Единственным представителем класса полипотентных клеток-предшественников является стволовая клетка, морфология и функциональные свойства которой изложены выше. Класс частично детерминированных клеток-предшественников включает 2 типа клеток—

миелопоэза и лимфопоэза. Это обстоятельство хорошо согласуется с концепцией основоположника русской гематологической школы А. Н. Крюкова (1909), суть которой сводится к тому, что у челове-

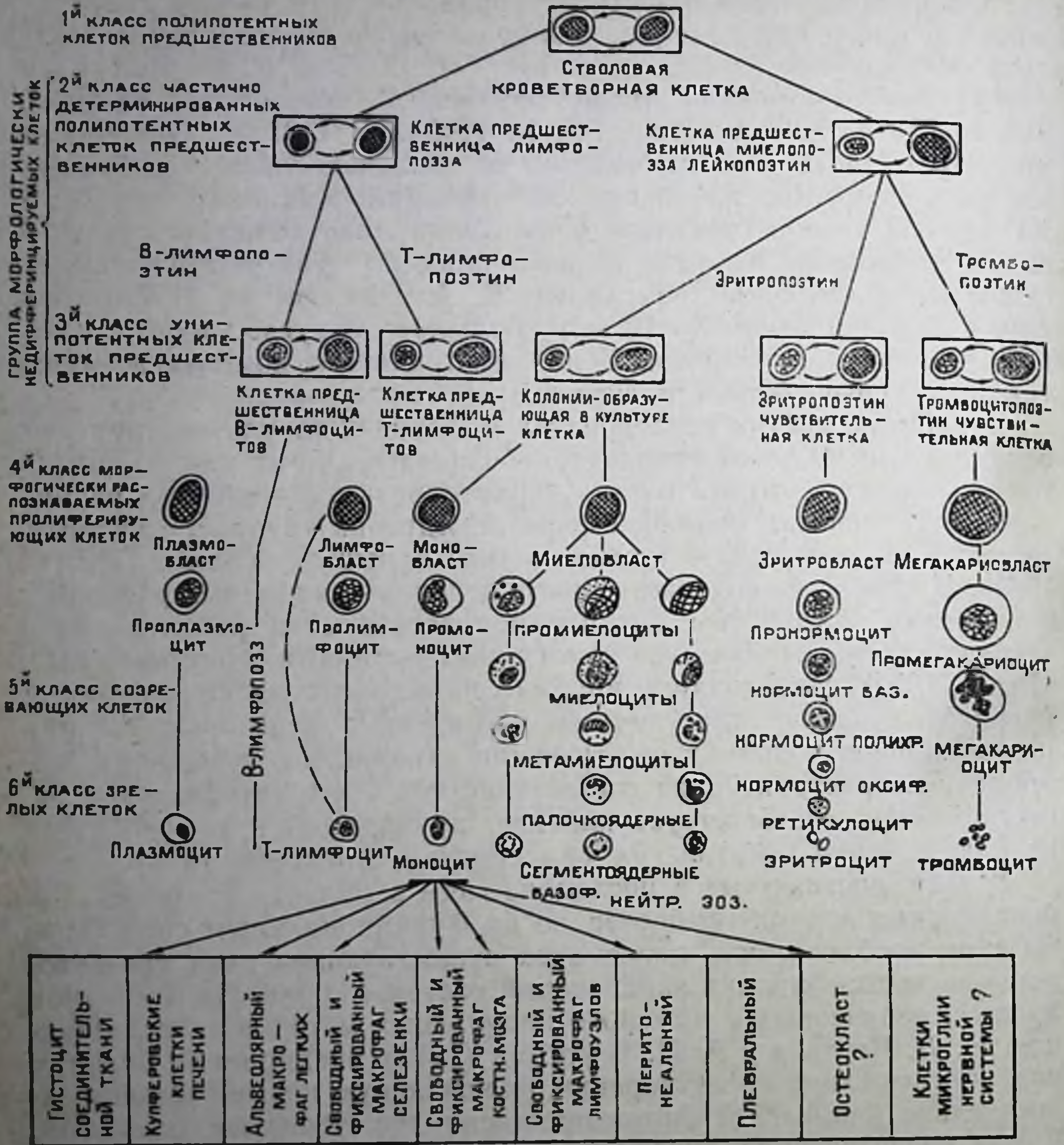


Схема 1. Современная схема кроветворения, предложенная И. Л. Чертковым, А. И. Воробьевым (1973).

ка в постэмбриональном периоде кроветворения формируются 2 четко разграниченные линии гемопоэза — миелоидная и лимфоидная, между которыми невозможны переходы (Алексеев, 1974). Клетки-предшественники этого класса, расположенные в костном мозге, имеют относительно ограниченную способность к самоподдержанию. Класс унипотентных клеток-предшественников вклю-

чает клетки, дифференцирующиеся в одну определенную линию гистогенеза, лишь одна из них является исходной для 2 клеточных линий. Клетки этого класса обладают ограниченной способностью к самоподдержанию, их дифференцировка осуществляется воздействием специфических индукторов типа эритропоэтина (Чертков, Воробьев, 1973). Без приложения действия индукторов клетки не дифференцируются и, видимо, погибают, т. е. являются короткоживущими клеточными популяциями.

Далее в схеме кроветворения следуют классы морфологически распознаваемых пролиферирующих клеток, созревающих клеток и зрелых клеток, включающих гемопоэтические элементы на определенных стадиях развития, приводимые в ранее существующих схемах кроветворения (Кассирский, Алексеев, 1970). В дискуссии, развернутой вокруг новой схемы кроветворения, подчеркнут ее прогрессивный характер, высказаны некоторые замечания и дополнения. Так, Г. А. Алексеев (1974) считает, что замена терминов «гемоцитобласт» и «гемогистобласт» понятием «стволовая кроветворная клетка» не правомерна, поскольку к настоящему времени нет четких морфологических и цитохимических критериев, позволяющих в обычной лимфоидной клетке распознавать ее поли- или униполярную детерминированность. В связи с этим автор предлагает сохранить термин «гемоцитобласт» для обозначения бластной фазы стволовой клетки. Отмечая отсутствие данных, касающихся четкой морфологии и цитохимии стволовых клеток, также как и полустволовых и унипотентных клеток-предшественников, А. А. Крылов и В. И. Дмитриев (1974) указывают на преждевременность отказа от привычного для гематологов термина «гемоцитобласт» и предлагают сохранить этот термин в объединяющем смысле для обозначения стволовых клеток; в то же время они предлагают выделять среди лимфоцитов лимфоидные варианты клеток-предшественников.

Целесообразно отметить схему кроветворения, предложенную Э. И. Терентьевой и др. (1974), где авторы предполагают, что в качестве единой родоначальной клетки кроветворения могут быть приняты гемоцитобласт, гемогистобласт и «костномозговой лимфоцит». При этом не исключается, что указанные клетки представляют собой морфологическое выражение различных ступеней развития одной и той же (так называемой «стволовой») клетки.

Несмотря на полученные данные, доказывающие существование единой полипотентной стволовой клетки для всех ростков кроветворения, а также частично детерминированных клеток-предшественников и унипотентных клеток-предшественников, эти клетки не могут быть включены в схему кроветворения из-за невозможности морфологической или цитохимической идентификации их на мазках в повседневной практической работе. По-видимому, следует согласиться с мнением авторов, предлагающих сохранить термин «гемоцитобласт» для обозначения родоначальной кроветвор-



ной клетки с включением в это понятие лимфоидных и ретикулярных вариантов полипотентных клеток-предшественников (рис. 1,2).

В схеме кроветворения, предложенной И. Л. Чертковым и А. И. Воробьевым (1973), отсутствуют ретикулярные клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки, поскольку у авторов нет уверенности в их происхождении из стволовых кроветворных клеток. По мнению авторов, указанные клеточные категории участвуют в образовании стромы кроветворных органов и создают важное для нормальной регуляции кроветворения микроокружение, не принимая участия в качестве клеток-предшественников в процессах кроветворения. Основываясь на том, что нередко среди кроветворных клеток присутствуют несомненные производные ретикулярных клеток (например, плазмоциты ретикулярного происхождения), а также на ретикулярном происхождении мегалобластического кроветворения, А. А. Крылов и В. И. Дмитриев (1974) считают необходимым включить ретикулярные клетки в схему кроветворения. Уступая в первенстве кроветворной функции стволовым клеткам, ретикулярные клетки, по-видимому, играют роль своеобразного кроветворного резерва, или же гемопоэтического звена, онтогенетически более старого по сравнению с кроветворением от стволовых клеток. Это предположение хорошо согласуется с унитарной теорией кроветворения и теорией эволюционного гистогенеза А. А. Заварзина (1945, 1947), где утверждается онтогенетическое родство родоначальной гемопоэтической клетки и ретикулярной клетки, происходящих из мезенхимы.

На основании электронномикроскопических наблюдений М. Bessis, J. P. Thiery (1961) пришли к выводу, что родоначальные клетки гемопоеза происходят из ретикулярных клеток, при этом последние теряют отростки, принимают округлую форму, приобретают сходство с гемоцитобластами. Очевидно, ретикулярные клетки не могут в полной мере претендовать на роль стволовых кроветворных клеток, о чем свидетельствует их низкая пролиферативная активность даже при воздействии «возмущающих» кроветворение факторов, таких как острая кровопотеря, облучение и др. (Хрущов, 1973; Хаитов, 1973).

Значительное число работ посвящено ультраструктуре ретикулярных клеток кроветворных органов млекопитающих. Обычно это крупные клетки с многочисленными цитоплазматическими отростками, которые, контактируя с отростками соседних клеток, формируют своеобразную сетку, расстилающуюся между синусоидами (Zamboni, 1965; Bergman, 1967). Цитоплазма бедна клеточными органеллами, цитоплазматическая сеть развита умеренно и представлена единичными короткими профилями зернистой формы. Митохондрии в умеренном количестве, большинство из них округлой или овальной формы, реже удлинённой или палочкообразной.

Ретикулярные клетки по функциональным качествам значительно различаются. Так, И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев (1970) по этим признакам подразделяют ретикулярные клетки на следующие

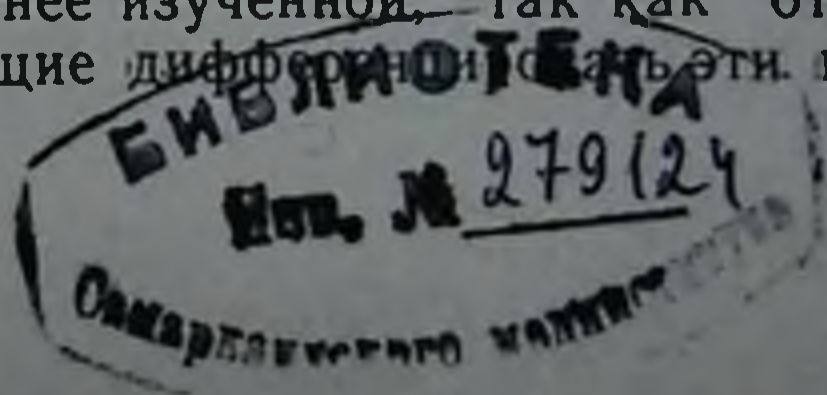
виды: 1) недифференцированная, или мамалая, лимфоидная ретикулярная клетка — полибласт; 2) большая лимфоидная ретикулярная клетка; 3) фибробласт с переходом в фиброцит; 4) плазматическая ретикулярная клетка; 5) фагоцитирующая ретикулярная клетка — макрофаг; 6) жировая ретикулярная клетка костного мозга; 7) мастоцит или тучная тканевая клетка; 8) клетка Феррата.

S. Kawabata, M. Asakawa (1966) с помощью гистохимических и электронномикроскопических методов исследования выделили в костном мозге человека 5 типов ретикуло-эндотелиальных клеток. J. Watanabe (1965) у морских свинок и кроликов определил присутствие ретикулярных и эндотелиальных клеток, четко различающихся морфологически.

Особой разновидностью ретикулярных клеток являются клетки, окруженные развивающимися эритробластическими элементами и в совокупности с ними формирующие «эритробластические островки». По морфо-функциональной характеристике они больше напоминают фагоцитирующие ретикулярные клетки — макрофаги. Характерная особенность их — наличие в цитоплазме различных включений, широко варьирующих по размерам, количеству и электронной плотности. Они имеют округлую или овальную форму, нередко форму кристаллов (Вегман, 1967). Структура подобных включений в большинстве случаев тонкозернистая, электронная плотность высокая. Часто в цитоплазме можно наблюдать поглощенные целые эритроциты или фрагменты деструктурированных эритроцитов. В других же случаях в них обнаруживаются разрушающиеся нейтрофильные лейкоциты, плазматические клетки и лимфоциты. Выявляемые в большинстве случаев включения в цитоплазме ретикулярных клеток по химической структуре могут быть тождественны гемосидерину или ферритину, что дает основание считать указанные клетки макрофагами, одной из основных функций которых является эритрофагоцитоз (Zamboni, 1965; Вегман, 1967).

Приведенные данные показывают, что ретикулярные клетки кроветворных органов отличаются большим разнообразием в морфологическом и функциональном отношении. В понятие ретикулярные клетки костного мозга, вероятно, следует включать 3 типа клеток: типичные ретикулярные клетки, характеризующиеся неправильной формой и бедностью клеточными органеллами; ретикуло-эндотелиальные клетки, входящие в комплекс синусоидных капилляров костного мозга; ретикулярные клетки типа макрофагов, в совокупности с развивающимся эритробластическими элементами формирующие «эритробластические островки» (Тухтаев, 1972).

Вопрос о единой полипотентной родоначальной клетке кроветворения остается дискуссионным, поэтому целесообразно в настоящее время сохранение термина «гемоцитобласт». Ультраструктура этих клеток является наименее изученной, так как отсутствуют четкие критерии, позволяющие дифференцировать эти клетки



под электронным микроскопом, кроме того, исследователи пользуются различными терминами для обозначения данных клеток. Так, D. C. Pease (1956) родоначальную клетку гемопоза называет «миелобластом», в то же время под миелобластом, согласно номенклатуре И. А. Кассирского и Г. А. Алексеева (1970), понимается клетка, уже имеющая в цитоплазме первичную или азурофильную зернистость.

Ультраструктурная характеристика гемоцитобластов приведена выше. Переход гемоцитобласта в миелобласт (или «програнулоцит») характеризуется значительными изменениями клеточных органелл. Так, структуры цитоплазматической сети становятся более многочисленными, пластинчатый комплекс также гипертрофируется и преимущественными составляющими компонентами его становятся расширенные цистерны и вакуоли. Ядро миелобластов существенно не отличается от ядра гемоцитобластов — оно занимает значительную часть цитоплазмы, хроматин распределен диффузно, образуя лишь небольшой плотный слой под ядерной мембраной. Как правило, присутствует ядрышко. В более поздних миелобластах установлено наличие цитоплазматических зерен, локализующихся в зоне пластинчатого комплекса. Начиная со стадии промиелоцита все элементы миелоидного ряда четко разделяются на нейтрофильные, эозинофильные и базофильные, различающиеся морфологическими и функциональными особенностями.

### **ГЕНЕЗ, ДИФФЕРЕНЦИРОВКА И ЦИТОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ**

Изучению физиологического процесса созревания нейтрофильных лейкоцитов посвящено значительное число работ, выполненных с помощью различных методов исследования, включая такие современные методы морфологического анализа, как ультраструктурная цитохимия и автордиография. Процесс созревания нейтрофильных лейкоцитов во взрослом организме происходит в костном мозге, где клетки последовательно проходят следующие стадии развития: промиелоцит, миелоцит, метамиелоцит, палочкоядерный нейтрофил и сегментоядерный нейтрофил. С помощью цитохимических, электронно-цитохимических и функциональных методов исследования в последние годы существенно дополнены представления классической гематологии о морфологических и функциональных изменениях нейтрофильных лейкоцитов в процессе созревания (Breton-Gorius, 1970; Bainton et al., 1971; Baggiolini et al., 1974).

Нейтрофильные лейкоциты на различных стадиях развития различаются морфологически и по функциональной активности. Ранней морфологически идентифицируемой клеткой нейтрофильного ряда является нейтрофильный промиелоцит (рис. 3). Клетки в этой стадии развития имеют размеры в среднем около 15—

20 мкм, округлую или овальную форму, содержат крупное ядро, занимающее значительную часть цитоплазмы. Как правило, отмечается присутствие ядрышек, численность которых широко варьирует. Цитоплазма промиелоцитов при окраске по Паппенгейму красится от синего до синевато-розового в зависимости от степени зрелости клетки. Характерной особенностью цитоплазмы промиелоцитов является наличие зернистости, количество и окрашиваемость которой бывают различны. Чаще всего встречаются крупные гранулы, окрашивающиеся в красно-фиолетовый цвет — азурофильная зернистость. В более поздних промиелоцитах, близких к стадии миелоцитов, присутствуют многочисленные мелкие гранулы, окрашиваемые по Паппенгейму в фиолетовый цвет, — специфическая нейтрофильная зернистость.

Ультраструктурные исследования промиелоцита показывают, что это клетка с крупным ядром, содержащим мелкодиспергированный хроматин, равномерно распределенный по всей нуклеоплазме. Иногда отмечается присутствие ядрышка, локализованного вблизи ядерной мембраны. В более поздних промиелоцитах хроматин образует небольшие скопления под ядерной мембраной. Масса конденсированного хроматина увеличивается по мере созревания клетки, что является одним из характерных ультраструктурных признаков дифференцировки клеток нейтрофильного ряда. В настоящее время можно считать установленным, что в процессе созревания клетки нейтрофильного ряда проходят 2 последовательных периода, характеризующихся формированием 2 видов зернистости, различных в функциональном, морфологическом и биохимическом отношении (Bainton, Farquhar, 1966; Spicer, Hardin, 1969; Askegman, 1971a; Bainton et al., 1971). Первый период, соответствующий стадии промиелоцита, характеризуется появлением первичных, или азурофильных, гранул, второй, более поздний, связанный с появлением вторичных, или специфических гранул, начинается со стадии миелоцита (Breton-Gogius, 1970; Askegman, 1971 b).

Ультраструктурные исследования, проведенные в костном мозге крыс, кролика и человека, показали, что промиелоциты богаты клеточными органеллами, участвующими в синтезе азурофильной зернистости (Fedorko, Hirsh, 1965; Balazs, 1969; Askegman, 1971a). В них присутствует хорошо развитый пластинчатый комплекс, занимающий значительную часть цитоплазмы и представленный ламеллярными, везикулярными и вакуолярными структурами (Askegman, 1971a). Многочисленные канальцы зернистой цитоплазматической сети равномерно распределены по всей цитоплазме. Митохондрии в небольшом количестве, чаще округлой или овальной формы, матрикс их заполнен зернистым содержимым. Азурофильные гранулы, располагающиеся в цитоплазме промиелоцита, неодинаковы по структуре (Askegman, 1971a). Подавляющее большинство гранул округлые, средний диаметр около 0,5 мкм, снаружи они окружены трехслойной

мембраной. Немногочисленные гранулы, напоминающие «футбольный мяч», имеют размеры от 0,3 до 0,9 мкм и содержат кристаллические включения периодичностью около 80 Å (Bainton et al., 1971).

Изучению процессов формирования гранул в нейтрофильных элементах посвящено значительное число работ. Еще на заре электронномикроскопических исследований Н. Braunsteiner et al., (1953a) высказали мнение, что нейтрофильная зернистость формируется в пластинчатом комплексе. Изучение гетерофильных лейкоцитов кролика и нейтрофильных лейкоцитов человека показало, что первичные, или азурофильные, гранулы образуются на проксимальной части пластинчатого комплекса (Bainton, Farquhar, 1966, 1968; Scott, Horn, 1970a; Askerman, 1971a).

Не менее важная роль в процессе первичного гранулогенеза принадлежит цитоплазматической сети, которая на стадии промиелоцита сильно развита и представлена многочисленными канальцами зернистой цитоплазматической сети. Для стадии промиелоцита характерно присутствие в цитоплазме большого количества свободных рибосом и полисом, что свидетельствует об интенсивном секреторном процессе в клетке. По-видимому, первичный гранулогенез в нейтрофильных промиелоцитах осуществляется по типу «внутриклеточного конвейера», т. е. путем доставки синтезированных в цитоплазматической сети веществ в ламеллярные и везикулярные структуры пластинчатого комплекса, где в последующем формируются азурофильные гранулы (Bainton et al., 1971; Тухтаев, 1972; Тухтаев, Курбанов, 1973). Наличие в фрагментах зернистой цитоплазматической сети конденсированного материала и его миграция в сторону зоны пластинчатого комплекса позволили некоторым исследователям сделать вывод, что первичный гранулогенез в промиелоцитах может осуществляться непосредственно в канальцах зернистой цитоплазматической сети с последующей миграцией гранул в зону пластинчатого комплекса (Scott, Horn, 1970a). Однако такой путь формирования первичных гранул в физиологических условиях встречается редко, и, наоборот, наиболее часто при различных патологических состояниях, связанных с нарушениями процесса созревания гранулоцитов (Spicer et al., 1968; Тухтаев, Zufarov, Юсупов, 1975). Клетки, в которых завершилось формирование первичных гранул, вступают в следующую стадию развития — стадию миелоцита.

По существующим в классической гематологии представлениям, миелоциты принято делить на материнские и дочерние. Материнский нейтрофильный миелоцит более крупный; считается, что дальнейшее его развитие, минуя стадии дочернего миелоцита, возможно только в патологических условиях (Кассирский, Алексеев, 1970). Ядро миелоцитов в зависимости от степени зрелости клеток имеет различную структуру: в более молодых миелоци-

тах ядро крупное, хроматин нежно-сетчатый, в зрелых — ядро меньших размеров, нередко с выемками, хроматин имеет структуру, где чередуются темные тяжи со светлыми промежутками (Кассирский, Алексеев, 1970). В зависимости от наличия или отсутствия базофильной субстанции цитоплазма миелоцитов может иметь различную окраску—от светло-фиолетовой до фиолетово-синей. Зернистость в нейтрофильных миелоцитах в основном мелкая, но в ней обязательно встречаются более крупные зерна. Характер окрашиваемости зерен также различный — от синевато-розового до сине-фиолетового в зависимости от степени зрелости клеток и их функционального состояния.

В результате ультраструктурных исследований выявлена важная характерная особенность нейтрофильных миелоцитов, заключающаяся в появлении в их цитоплазме вторичных, или специфических, гранул (Bainton, Farquhar, 1966; Wetzel et al., 1967; Spicer, Gardin, 1969). Долгое время исследователи придерживались мнения, что вторичные гранулы являются результатом трансформации первичных, или азурофильных, гранул промиелоцитов (Bessis, Thiery, 1961). Однако отсутствие доказательств трансформации азурофильных гранул в специфические позволило отвергнуть эту концепцию. Так, D. Bainton, M. Farquhar (1966) считают, что если даже такая трансформация и имела бы место, то в нее вовлекалась бы лишь часть азурофильных гранул, составляющая приблизительно 14% от их общего количества. Уменьшение числа азурофильных гранул в миелоцитах не может быть доказательством превращения их в специфические, а объясняется лишь угнетением первичного гранулогенеза на стадии промиелоцита и распределением азурофильных гранул в результате митотического деления нейтрофильных промиелоцитов (Bainton, Farquhar, 1966). Многие исследователи показали, что формирование вторичных гранул, также как и первичных, происходит в компонентах пластинчатого комплекса (Bainton, Farquhar, 1966; Wetzel et al., 1967; Scott, Horn, 1970a; Ackerman, 1971; Murata, Spicer, 1973). Считается, что в отличие от первичного гранулогенеза вторичные гранулы образуются на дистальной стороне пластинчатого комплекса (Bainton, Farquhar, 1966). Вопреки этому A. Balasz (1969) считает, что вторичные гранулы могут отшнуровываться не только от дистальной, но и от проксимальной поверхности пластинчатого комплекса. Процесс вторичного гранулогенеза в своей сущности аналогичен первичному, т. е. формирование вторичных гранул также осуществляется при активном участии зернистой цитоплазматической сети в дистальных отделах пластинчатого комплекса.

Электронномикроскопические исследования миелоцитов человека показали, что по степени дифференцировки ядра и цитоплазмы, по морфологии и численности гранул все миелоциты могут быть разделены на ранние, средние и поздние. Ранние миелоциты имеют размеры около 16—20 мкм, бобовидное ядро и

первичные гранулы, которые заполняют почти всю цитоплазму. Хроматин ядра конденсирован под ядерной мембраной и часто соединен с ядрышком. Первичные гранулы довольно крупных размеров (0,12—0,45 мкм), окружены трехслойной мембраной и однородны по структуре. Кристаллоидное образование, наблюдаемое в поздних первичных гранулах промиелоцитов, в миелоцитах встречается очень редко (Askerman, 1971b). В ранних миелоцитах число вторичных гранул незначительно. Митохондрии округлые или слегка удлинённые, матрикс заполнен зернистым содержимым. Канальцев зернистой цитоплазматической сети меньше, чем в промиелоцитах, они короткие и равномерно распределены по всей цитоплазме. Дальнейшее созревание миелоцитов характеризуется определенными изменениями как со стороны ядра, так и цитоплазматических органелл клеток. Ядро приобретает неправильную форму вследствие появления бухтообразного вдавления, структура хроматина уплотняется, образуются массивные слои под ядерной мембраной. В средних и поздних миелоцитах ядрышко не встречается. Цитоплазма уплотняется, число канальцев эндоплазматического ретикулула редуцируется, митохондрии уменьшаются в размерах и количестве, матрикс их настолько уплотняется, что порой невозможно дифференцировать митохондрии от вторичных гранул (рис. 4).

Пластинчатый комплекс в ранних миелоцитах занимает значительную площадь около ядра и окружает центросому. Проксимальная его часть состоит из цистерн и мешочков, кажущихся пустыми, дистальная часть содержит цистерны, заполненные гранулярным электронноплотным материалом. Там же присутствуют так называемые переходные пузырьки размером около 250—500 Å, происходящие из терминальных сегментов цитоплазматической сети. В средних миелоцитах пластинчатый комплекс занимает меньший участок цитоплазмы и состоит из 1 или 2 пластинчатых единиц, объединяющих 3—5 цистерн и несколько мелких пузырьков. В отличие от стадии промиелоцита, где осуществляется интенсивный первичный гранулогенез посредством передачи переходных пузырьков из зернистой цитоплазматической сети в пластинчатый комплекс и постоянное возобновление переходных пузырьков путем формирования новых цистерн из ядерной оболочки, в стадии миелоцита не происходит новообразования пузырьков цитоплазматической сети; переход их в зону пластинчатого комплекса приводит к истощению цитоплазматической сети с последующей редукцией пластинчатого комплекса. Кроме того, А. Аскерман (1971) допускает, что в стадии миелоцита возможно непосредственное освобождение материала цитоплазматической сети в цитоплазму, что приводит к уплотнению гиалоплазмы клеток по мере их развития.

Среди вторичных гранул, локализованных в цитоплазме миелоцитов, можно выделить зрелые и незрелые формы. Незрелые вторичные гранулы, как правило, округлые, размером 0,2—0,4 мкм,

окружены трехслойной мембраной. Отличительная особенность этих гранул — присутствие в них электронноплотной центральной части округлой формы. Зрелые вторичные гранулы, наблюдаемые в метамиелоцитах, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилах, отличаются большой вариабельностью формы и внутренней структуры. А. Askegan (1971) описывает 2 морфологических варианта вторичных гранул: округлые или овальные размером около 0,12—0,25 мкм и удлиненные с видоизмененной гантелеобразной формой гранулы, имеющие однородный, электронноплотный матрикс.

К стадии позднего миелоцита, или метамиелоцита ядро клетки приобретает характерную подковообразную форму. Хроматин, конденсированный под ядерной мембраной, увеличивается в размерах, что создает впечатление о наличии 2 контрастных зон в ядре. По Паппенгейму цитоплазма клеток окрашивается оксифильно, лишь в отдельных случаях отмечаются остатки базофильной цитоплазмы. Зернистость в цитоплазме юных нейтрофилов мелкая, коричневая или синевато-фиолетовая. Наряду с уменьшением размеров клетки в целом на этой стадии развития отмечается уменьшение числа свободных рибосом, редукция пластинчатого комплекса и зернистой цитоплазматической сети; одновременно происходит уплотнение цитоплазмы и увеличение в ней зерен гликогена. Число митохондрий также уменьшено, они мелкие, матрикс их заполнен электронноплотным зернистым содержанием.

Вопрос о том, происходит ли гранулогенез на стадии метамиелоцита, нельзя считать окончательно выясненным. Большинство авторов считают, что вторичный гранулогенез к стадии метамиелоцита полностью прекращается (Bainton, Farquhar, 1966; Spicer et al., 1968; Breton-Gorius, 1970), в то же время E. Shimada (1969), основываясь на увеличении активности кислой фосфатазы по мере дифференцировки нейтрофилов, делает вывод, что гранулогенез продолжается даже в зрелых нейтрофилах. Однако это мнение недостаточно аргументировано, поскольку по мере дифференцировки клеток происходит редукция пластинчатого комплекса и цитоплазматической сети — основных органелл, ответственных за продукцию и агрегацию вторичных гранул (Breton-Gorius, 1970; Тухтаев, 1972; Тухтаев, Курбанов, 1973).

В ранних метамиелоцитах содержится большое количество вторичных зерен, что наводит на мысль о продолжающемся гранулогенезе на этой стадии развития (Askegan, 1971 b). Однако в процессе дальнейшего развития пластинчатый комплекс и цитоплазматическая сеть прогрессивно уменьшаются и гранулогенез прекращается. Палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы легко дифференцируются от нейтрофильных клеток ранних стадий развития по характерной форме и структуре ядра. Палочкоядерный нейтрофил имеет меньшие размеры, чем миелоцит и метамиелоцит (8—12 мкм), ядро в виде изогнутой палоч-



ки с начинающейся сегментацией. Электронномикроскопически отмечается интенсивное уплотнение хроматина под ядерной мембраной с диффузным распределением ядра в центре (рис. 5). Создается впечатление, что ядро состоит из 2 контрастных зон, что, по мнению некоторых авторов, свидетельствует о зрелости ядра (Bessis, Thiery, 1961; Anderson, 1966; Watanabe et al., 1967; Терентьева, Шишканова, 1972). Электронная плотность цитоплазмы усиливается по сравнению с предыдущими стадиями развития. Клеточных органелл мало — встречаются единичные округлые или удлиненные митохондрии, пластинчатый комплекс сильно редуцирован и занимает небольшую площадь около ядра. Отмечаются единичные короткие профили зернистой цитоплазматической сети. Палочкоядерные нейтрофилы богаты гранулами, причем, преобладают вторичные гранулы.

Ультраструктура сегментоядерных нейтрофилов является наиболее хорошо изученной (Bessis, Thiery, 1961; Anderson, 1966; Steidle, Huhn, 1970; Sonoda, Kobayashi, 1970a; Зуфаров и др., 1971; Нишанбаев, 1971; Терентьева, Шишканова, 1972; Тухтаев, 1972; Хамидов и др., 1971, 1973, 1978; Murata, Spicer, 1973). На ультратонких срезах обнаруживаются отдельные дольки ядра, окруженные ядерной мембраной. Нередко удастся наблюдать так называемые «ядерные петли», которые особенно часто встречаются у низших позвоночных (Нишанбаев, 1971; Турдыев, 1972; Наджимитдинов, Тухтаев, 1975). Контрастное расположение хроматина в сегментоядерных нейтрофилах проявляется наиболее ярко. Неспецифических клеточных органелл в зрелых элементах мало — митохондрии единичны, удлиненной формы и с уплотненным матриксом (рис. 6). Пластинчатый комплекс и цитоплазматическая сеть встречаются очень редко. При фиксации глутаральдегидом и осмиевой кислотой наблюдаются многочисленные зерна гликогена. Свободных рибосом и полисом очень мало. Основная часть цитоплазмы заполнена специфическими гранулами, которые являются неоднородной популяцией (Бутенко и др., 1974).

Можно считать доказанным, что нейтрофильные гранулы состоят в основном из 2 видов гранул, существенно различающихся морфологически и по функциональным свойствам: первичных, или азурофильных, появляющихся на стадии промиелоцита, и вторичных, возникающих на стадии миелоцита. Морфологические особенности первичных гранул в процессе дифференцировки клеток значительно нивелируются, и в зрелых нейтрофилах структура гранул уже не может быть надежным критерием для идентификации принадлежности гранул к тому или иному виду. В результате электронно-цитохимических исследований определено, что указанные виды гранул значительно отличаются друг от друга по химическому составу, и ультрацитохимические реакции могут быть использованы для определения характера нейтрофильных гранул (Bainton, Farquhar, 1968; Farquhar et al., 1972).

Geddes et al., 1975; Lafalski et al., 1975). Оказалось, что первичные гранулы содержат кислую фосфатазу и пероксидазу, которая отсутствует во вторичных гранулах (рис. 7). Вторичные гранулы при отсутствии активности пероксидазы и кислой фосфатазы обладают высокой активностью щелочной фосфатазы (Breton-Gorius, 1970).

Биохимические исследования, проведенные на фракциях гранул нейтрофильных лейкоцитов, показали, что фракция, состоящая из крупных и плотных гранул, содержит активность кислой фосфатазы,  $\beta$ -галактозидазы и  $\beta$ -глюкоуронидазы, другая же фракция гранул содержит щелочную фосфатазу (Spicer, Hardin, 1969). Помимо этого, первичные гранулы содержат еще ряд других гидролитических ферментов — ДНК-азу, РНК-азу, арилсульфатазу, 5-нуклеотидазу, что позволяет отнести их к первичным лизосомам (Брауде, 1970). Хотя наличие 2 видов гранул в нейтрофильных лейкоцитах человека не подлежит сомнению, многие исследователи описывают 3-й тип гранул, отличающихся от первичных и вторичных по структурным и цитохимическим качествам (Wetzel et al., 1967; Spicer, Hardin, 1969). Эти гранулы переменны по структуре, обладают умеренной электронной плотностью, размеры их 0,1—0,3 мкм (Scott, Hogn, 1970a). В отличие от первичных и вторичных гранул, третичные гранулы обладают активностью кислой фосфатазы при отсутствии пероксидазы (Breton-Gorius, 1970).

Если существование третичных гранул в гетерофильных лейкоцитах кролика является доказанным, то в отношении нейтрофильных лейкоцитов человека этот вопрос остается спорным. Некоторые авторы отрицают наличие третичных гранул в нейтрофилах человека или же утверждают, что если таковые имеются, то их невозможно дифференцировать от аномальных форм или вариантов проявления вторичных и первичных гранул (Bainton et al., 1971; Askerman, 1971b). Первичных гранул в зрелых нейтрофильных элементах немного, около 10—20% от общего числа гранул. Следовательно, появление при различных воспалительных процессах молодых форм нейтрофильных лейкоцитов, содержащих большое число первичных гранул и обладающих большей переваривающей способностью, нежели зрелые нейтрофилы, имеет существенное биологическое значение (Брауде, 1970).

Большое значение для изучения взаимосвязи морфологических изменений клеток кроветворения с их функциональными перестройками в процессе развития играют цитохимические методы исследования, широко применяемые в последние годы при различных патологиях системы крови и некоторых других заболеваниях (Наyhое et al., 1964; Шубич, 1966; Терентьева, 1968; Наджимитдинов, 1970, 1971; Морозова, Золотницкая, 1974; Бутенко и др., 1974; Stobbe, 1970; и др.). Установлено, что каждой стадии созревания элементов нейтрофильного ряда соответствует свой спектр внутриклеточного содержания химических компонен-

тов, который меняется по мере дифференцировки клеток. Высокое содержание ДНК отмечается в ядрах родоначальных кроветворных клеток, по мере созревания содержание его снижается (Бутенко и др., 1974). Так, количество ДНК в миелобластах составляет  $9,10 \pm 0,93$  усл. ед., в промиелоцитах —  $8,22 \pm 0,74$ , в палочкоядерных и сегментоядерных лейкоцитах  $7,38 \pm 0,77$  и  $7,17 \pm 0,79$  усл. ед. соответственно. Уменьшение содержания ДНК по мере созревания клеток гранулоцитарного ряда может быть объяснено частичной потерей ядерного ДНК в процессе дифференцировки клеток.

Конденсация ядерного хроматина, наблюдаемая в процессе дифференцировки клеток, создает впечатление увеличения количества ДНК, что устанавливается при окраске по Фельгену, хотя количественные цитоспектрофотометрические исследования свидетельствуют о некотором его снижении (Гурбанов, 1968; Тухтаев, 1972; Курбанов, Тухтаев, 1974).

Синтез ДНК в клетке является неотъемлемой частью митотического цикла, и с завершением периода синтеза ДНК ее количество в клетке удваивается (Козинец, 1962; Зосимовская, 1963; Плоткин и др., 1968; Boll, Mersch, 1969; Boll, Fuchs, 1970; Тухтаев, 1972; Зуфаров и др., 1973; Dansey et al., 1976).

Применение специфических предшественников ДНК, меченых по тому или иному изотопу, позволяет с достаточно высокой точностью изучить синтез ДНК в клетках кроветворения, а следовательно, пролиферативную активность различных ростков гемопоэза. Наиболее часто применяемый специфический предшественник ДНК — тимидин, меченый по  $H_3$ . Это позволяет исследовать пролиферативную активность клеток гемопоэза как в организме лабораторных животных *in vivo*, так и в краткосрочных культурах гемопоэтической ткани человека *in vitro*. Результаты исследований, проведенных E. P. Cronkite (1964), P. Struckmans et al. (1966), T. Constable, N. Blacket (1972) показали, что включение  $H_3$ -тимидина в ядра клеток, синтезирующих ДНК, протекает чрезвычайно быстро. Так, через несколько минут после введения изотопа в костном мозге устанавливается довольно высокий процент меченых ядер, содержание которых продолжает увеличиваться и достигает максимума через час после введения изотопа. Изучение пролиферативной активности в клетках мозга человека *in vitro* показало, что в группе миелобластов и промиелоцитов наблюдается нарастание количества меченых ядер в период от 15 мин до 2 ч инкубации (Плоткин и др., 1968). В то же время этот прирост меченых ядер был намного меньше, чем в группе миелоцитов. Характерным для групп миелобластов и промиелоцитов было также некоторое снижение процента меченых ядер через 30 мин после инкубации, причем, это снижение метки соответствовало наибольшему приросту меченых ядер в группе миелоцитов (12,2%). В последующем процент метки в группе миелобластов и промиелоцитов достоверно повышался к 1 ч инку-

бации, оставаясь на этом же уровне к 2 ч инкубации (Плоткин и др., 1968).

Авторадиографические исследования позволили выяснить основные параметры кинетики элементов гранулоцитарного ряда. Считается, что к группе элементов, обладающих способностью к митотическому делению, относятся миелобласты, промиелоциты и миелоциты (Vincent, 1977). Элементы постмитотической группы, куда входят метамиелоциты, палочкоядерные и сегментоядерные лейкоциты, уже утратили способность к митотическому делению (Истаманова и др., 1973).

Данные, касающиеся пребывания гранулоцитов на различных стадиях развития, полученные многими исследователями, противоречивы. Так, время пребывания клеток на стадии миелобласта составляет 9—24 ч, промиелоцита—8—78, миелоцита—27—126, метамиелоцита—20—108, палочкоядерных лейкоцитов—26—96, сегментоядерных лейкоцитов—15—120 ч (Patt, Maloney, 1964; Warner, Athens, 1964; Stryckmans et al., 1966; Maloney, Patt, 1968; Boll, Mersch, 1969; Dogmer, Brinkman, 1970). Исследования, проведенные в нашей лаборатории с тимидином- $H_3$  на крысах *in vitro*, показали, что через 1 ч после введения изотопа включение метки наблюдается в  $51,4 \pm 1,8\%$  миелобластов и промиелоцитов, в  $40,1 \pm 1,7\%$  миелоцитов (Зуфаров и др. 1973). Через 24 ч после введения изотопа процент меченых молодых клеток нейтрофильного ряда снижается до  $43,3 \pm 2,2\%$  в миелобластах и промиелоцитах. Напротив, этот показатель несколько нарастает в миелоцитах, составляя  $48,0 \pm 2,05\%$ . Срок пребывания зрелых нейтрофильных элементов в костном мозге, по данным различных авторов, находится в пределах от 24 до 72 ч.

Исследования М. Maloney, Н. Patt (1968), проведенные на собаках, показали, что первые меченые гранулоциты появляются в крови через 65 ч, затем содержание их увеличивается и достигает максимума через 108—112 ч после введения тимидина- $H_3$ . По наблюдениям авторов, среднее время начиная от включения тимидина в ядра ДНК-синтезирующих гранулоцитов до выхода зрелых гранулоцитов в кровь составляет  $102 \pm 13,8$  ч.

Депонированные в синусах костного мозга нейтрофильные лейкоциты составляют так называемый костномозговой резерв гранулоцитов; здесь их примерно в 20 раз больше, чем циркулирующих в крови (Истаманова и др., 1973). Параллельно с синтезом ДНК в молодых элементах нейтрофильного ряда наблюдается интенсивный синтез РНК и других цитоплазматических белков. Молодые элементы гранулоцитопоэза (миелобласты, промиелоциты, миелоциты) характеризуются высокой пиронинофильной цитоплазмы. Интенсивность содержания РНК уменьшается по мере созревания клеток.

Интенсивность синтеза РНК в молодых гранулоцитах, выявляемых авторадиографически, всегда превышает темпы синтеза ДНК в этих же клетках. Включение меченых предшественников

РНК —  $H_3$ -уридина — в миелобласты и промиелоциты уже через час после инкубации составляет почти 100%, в то же время при включении  $H_3$ -тимидина меченые клетки составляют всего 67% для данной группы.

Цитофотометрически установлено, что наибольшее содержание РНК отмечается на ранних стадиях созревания — в миелобластах, промиелоцитах и миелоцитах (Гурбанов, 1968). По мере дифференцировки клеток содержание РНК в них уменьшается, в зрелых гранулоцитах костного мозга РНК содержится в незначительном количестве.

Определенные закономерные изменения в процессе дифференцировки клеток нейтрофильного ряда наблюдаются в отношении других химических компонентов клеток. В миелобластах и промиелоцитах содержание гликогена, выявляемое ШИК-реакцией, незначительно. При дальнейшей дифференцировке клеток количество его постепенно увеличивается, и в зрелых нейтрофильных лейкоцитах гликоген определяется в виде диффузного окрашивания различной интенсивности малиново-вишневого цвета. Гликоген — одно из основных энергетических веществ, обеспечивающих функциональную активность нейтрофильных лейкоцитов. Содержание его в цитоплазме клеток находится в тесной зависимости от их функционального состояния. Отмечается значительное повышение количества гликогена в нейтрофильных лейкоцитах при различных инфекционно-воспалительных процессах, и, напротив, уменьшение при хроническом лимфолейкозе (Алмазов, Павлов, 1958; Сейц, Луганова, 1967). Осуществление одной из основных функций нейтрофильных лейкоцитов — фагоцитоза — зависит от содержания гликогена в клетках: чем сильнее выражена поглощательная и переваривающая способность нейтрофилов, тем выше содержание гликогена (Рапопорт, Гончарук, 1973).

В последние годы предпринимаются попытки определить количественное содержание гликогена в клетках крови методом цитоспектрофотометрии, что позволит с высокой степенью точности устанавливать изменения внутриклеточного содержания гликогена в нейтрофильных лейкоцитах крови при тех или иных патологических состояниях (Павлов, Колпаков, 1974).

Энергия, необходимая для выполнения ряда функций в клетке, образуется при окислении различных субстратов, среди которых важную роль играют продукты ферментативного расщепления углеводов, белков и жиров. Процессы превращения углеводов в клетке, протекающие анаэробным путем, состоят из ряда последовательных ферментативных реакций, в результате прохождения которых высвобождается энергия, необходимая для клетки. Аэробный путь превращения углеводов (цикл Кребса), сопряженный с окислительным фосфорилированием и ресинтезом метаболитов гликогена, протекает с участием дегидрогеназ и коферментов. Из ферментов, участвующих в обмене углеводов в клетках гемопоэза, наибольшее значение имеют цитохромоксида-

за и пероксидаза. Цитохромоксидаза, выявляемая в клетках кроветворения с помощью НАДИ-реакции, располагается в цитоплазме клеток в виде темно-синих гранул, интенсивность окрашивания и количество которых возрастают по мере дифференцировки нейтрофильных лейкоцитов. Активность пероксидазы, появляющейся на стадии промиелоцита в виде коричневатых желтых гранул, имеет некоторую тенденцию к снижению в процессе созревания.

Важная роль в оценке функционального состояния нейтрофильных лейкоцитов принадлежит качественному и количественному определению неспецифических фосфатаз — кислой и щелочной. Неспецифические фосфатазы, не ориентированные в отношении гидролиза определенных эфиров фосфорной кислоты, участвуют во многих биохимических процессах. Данные ультрацитохимических исследований неспецифических фосфатаз в элементах гемопоэза приведены выше.

Светооптическими и цитохимическими методами исследования определено, что активностью кислой фосфатазы обладают молодые клетки нейтрофильного ряда — промиелоциты и миелоциты. Зрелые нейтрофилы и бластные элементы дают более слабую реакцию (Руденс, Буйкис, 1969; Бутенко и др., 1974). Изменение активности кислой фосфатазы наблюдается при некоторых острых и хронических воспалительных процессах, ожоговой болезни, инфаркте миокарда и других патологических состояниях (Крыжановская и др., 1971; Наджимитдинов, 1971; Шубич, Самаркин, 1975; и др.). Применение исследователями различных субстратов и солей диазония, разнообразных методов фиксации и условий инкубации, что приводит к большой вариабельности полученных результатов, не позволяет выявить закономерные изменения активности кислой фосфатазы, характерные для тех или иных нозологических единиц. Наиболее широко изученным ферментом в нейтрофильных лейкоцитах является неспецифическая щелочная фосфатаза, выявляющаяся с помощью метода азосочетания в цитоплазме метамиелоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов.

Более молодые элементы нейтрофильного ряда — миелоциты и промиелоциты — обладают незначительной активностью щелочной фосфатазы или же активность фермента в них полностью отсутствует. Количественные цитофотометрические методы оценки активности неспецифических фосфатаз еще не находят широкого применения. Как правило, подавляющее большинство исследователей для определения ферментов применяют полуколичественный метод, основанный на визуальной оценке интенсивности окрашивания цитоплазмы конечным продуктом ферментативной реакции (Наджимитдинов, 1970; Лецкий, 1970; Бутенко и др., 1974). С использованием такого метода оценки к настоящему времени вычислены стандарты фосфатазной активности нейтрофилов у здоровых

людей, зависимость фосфатазной активности нейтрофилов от возраста, пола и времени года. По данным М. Г. Шубича и Б. С. Нагоева (1975), у здоровых мужчин фосфатазная активность нейтрофилов колеблется в пределах 2—75, у женщин—2—87, у детей до 5 лет — 23—243. Более высокую активность щелочной фосфатазы в нейтрофильных лейкоцитах у женщин, по сравнению с мужчинами, отмечают и другие исследователи. Предполагается, что причина заключается в стимулирующем влиянии женских половых гормонов на фосфатазную активность нейтрофилов (Соколов и др., 1975). Активность щелочной фосфатазы нейтрофилов повышается при воспалительных и деструктивных процессах, злокачественных новообразованиях и заболеваниях внутренних органов (Шубич, 1966; Нагоев, Минскер, 1967; Наджимитдинов, 1971; Соколов и др., 1973; Тухтаев и др., 1978; и др.).

В нейтрофильных лейкоцитах широко изучена группа неспецифических эстераз — гидролаз уксуснокислых эфиров. Биологическая роль неспецифических эстераз в клетках крови остается не до конца расшифрованной, предполагается, что они участвуют в обмене белков в клетке и в процессах фагоцитоза (Бутенко и др., 1974). Неспецифические эстеразы, выявляемые методом азосочетания, в зависимости от типа применяемого субстрата имеют различную локализацию в клетках гемопоэза. Так, эстеразы  $\alpha$ -нафтилацетата и нафтол-АС-ацетата обнаруживаются почти во всех клетках грануло- и эритропоэза костного мозга здоровых людей, в то же время эстеразы нафтол-АС-Д-хлорацетата выявляются преимущественно в промиелоцитах и зрелых нейтрофильных гранулоцитах. Хлорацетатэстераза широко используется для дифференциальной диагностики промиелоцитарного варианта острого лейкоза благодаря его высокой активности в промиелоцитах (Руденс, Буйкис, 1971).

Подчеркивая важную роль цитохимических методов исследования в изучении внутриклеточного метаболизма нейтрофильных лейкоцитов, следует отметить существование пробелов в этой проблеме. До настоящего времени механизмы цитохимических изменений клеток остаются нерасшифрованными, порой трудно судить, является ли повышение того или иного цитохимического показателя проявлением функциональной активности клеток или же, наоборот, их деструкции. Как справедливо указывают В. Т. Морозова и Р. П. Золотницкая (1974), о метаболизме клетки, органа или всего организма в целом можно судить лишь по совокупности биохимических реакций в комплексе с другими клиническими и гематологическими данными. И, наконец, отсутствие унифицированных методов цитохимического анализа затрудняет интерпретацию литературных данных и возможность их сопоставления, что приводит иногда к противоречивым результатам (Морозова, Золотницкая, 1974).

Таким образом, процесс созревания нейтрофильных лейкоцитов сопровождается изменениями, касающимися морфологии, ци-

тохимии, ультраструктуры и ультраструктурной цитохимии клеток. Указанные сдвиги являются морфологическим и цитохимическим субстратом функциональных перестроек нейтрофильных лейкоцитов в процессе дифференцировки. Нейтрофильные лейкоциты приобретают способность к активному движению и выполнению одной из основных своих биологических функций — фагоцитозу. Выход зрелых в морфологическом и функциональном отношении нейтрофильных лейкоцитов в периферическую кровь, как было указано выше, осуществляется не сразу, а спустя 24—72 ч. Указанное время выхода условно и наблюдается лишь в идеальных физиологических условиях. При многих патологических состояниях, таких как различные вирусно-бактериальные инфекции, воспалительные процессы и др., срок пребывания зрелых нейтрофильных лейкоцитов в костном мозге сокращается, более того, наблюдается выход в циркуляцию незрелых нейтрофильных лейкоцитов, что обуславливает общеизвестный регенераторный нейтрофильный сдвиг влево.

Ультраструктурное исследование прохождения клеток через стенку синусоидных капилляров костного мозга показало, что наиболее интенсивный выход нейтрофильных лейкоцитов в кровь происходит при введении в организм микробов или их токсинов. У крыс, которым был введен эндотоксин *Salmonellae typhi* тигит, в костном мозге отмечается большое скопление нейтрофильных лейкоцитов вокруг синусоидных капилляров. Интенсивный процесс выхода нейтрофилов в кровь сопровождается отрывом части адвентициальных клеток от стенок синусоидов, значительным расширением пор и увеличением их количества в стенке синусоидов, увеличением количества и повышением функциональной активности лизосом эндотелиальных клеток в местах прохождения лейкоцитов (Weiss, 1970). По данным многих исследователей, время циркуляции вышедших в общий кровоток нейтрофильных лейкоцитов широко варьирует.

Авторадиографические исследования, проведенные с помощью тимидина- $H_3$ , показали, что у собак нейтрофильные лейкоциты из периферической крови исчезают с полупериодом около 6 ч, следовательно, среднее время циркуляции клеток в крови — около 12 ч (Patt, Maloney, 1968). Считается, что около половины всех нейтрофильных лейкоцитов, вышедших в общий кровоток, не принимает участия в циркуляции, а занимает краевое положение в сосудах; это так называемые «секвестрированные нейтрофилы». Понятие носит чисто функциональный характер, поскольку между «секвестрированными» и циркулирующими нейтрофилами существует динамическое равновесие и постоянный обмен (Истаманова и др., 1973).

Зрелые нейтрофильные лейкоциты, циркулирующие в крови, — высокоспециализированные клетки, играющие основную роль в защитных реакциях организма благодаря способности к самостоятельному передвижению, фагоцитозу и выработке биологи-



чески активных веществ. Самостоятельная подвижность клеток прямо пропорциональна степени зрелости нейтрофилов: по мере созревания клеток скорость амебондного движения увеличивается. Так, юные нейтрофилы способны продвигаться лишь со скоростью 3—7 мкм в минуту, палочкоядерные — 24, сегментоядерные — до 32 мкм в минуту (Алмазов, Павлов, 1958). Благодаря способности к амебондному движению обеспечивается выход нейтрофильных лейкоцитов из костного мозга в циркулирующую кровь и их переход из кровеносного русла в ткани, где осуществляются основные защитные функции нейтрофилов. Процесс фагоцитоза — основное проявление защитных функций нейтрофильных лейкоцитов — тесно связан с подвижностью их и содержанием в цитоплазме клеток биологически активных веществ — ферментов, гликогена, фагоцитинов, опсонин и др. Нейтрофильные лейкоциты здоровых людей обладают значительной фагоцитарной активностью. Так, один нейтрофил способен поглотить 20—30 микробных тел (Истаманова, 1963).

В осуществлении защитной функции нейтрофильных лейкоцитов особое значение приобретает их переваривающая способность, как было указано выше, зависящая в значительной мере от первичных, или азурофильных гранул, содержащих лизосомальные ферменты. Электронномикроскопическое наблюдение над процессом переваривания поглощенных нейтрофилами микробов показывает, что при этом происходит слияние гранул, обладающих активностью кислой фосфатазы, и фагосом, содержащих поглощенные микробные тела. Это дает основание предположить, что дегрануляция лейкоцитов в процессе фагоцитоза обусловлена проникновением фермента из первичных гранул в фагосомы, что аналогично процессам, происходящим в лизосомах при нарушении проницаемости их мембран (Брауде, 1970). Последовательность дегрануляции нейтрофильных гранул в процессе фагоцитоза доказывается и электронно-цитохимическими исследованиями. При введении кроликам, сенсibilизированным введением эндотоксина, суспензии кишечной палочки или золотистого стафилококка, вначале происходит слияние специфических гранул с фагосомами. В результате в фагосомах первые 3 мин после фагоцитоза поддерживается нейтральный или щелочной рН, оптимальный для действия щелочной фосфатазы, лизоцима и лактоферрина, т. е. для ферментов вторичных гранул. В последующем, происходит слияние первичных, или азурофильных гранул с фагосомами и одновременное снижение рН до 4—5, что создает оптимум для действия ферментов азурофильных гранул — пероксидазы, кислой фосфатазы, кислой РНК-азы, кислой ДНК-азы и др. (Bainton, 1973). Механизм такой последовательной дегрануляции нейтрофильных лейкоцитов остается невыясненным, однако не исключено, что первоначальная дегрануляция вторичных гранул, приводящая к изменению проницаемости мембран первичных и тем самым обуславливающая выход из них лизосомальных ферментов, является

своеобразным пусковым механизмом, обеспечивающим внутриклеточное пищеварение в лейкоцитах.

Способность нейтрофильных лейкоцитов к фагоцитозу зависит не только от содержания в них биологически активных веществ; она связана также с множеством других факторов, таких как наличие ингибиторов или стимуляторов фагоцитоза в плазме крови, скорость передвижения клеток и др.

Основная функциональная деятельность нейтрофильных лейкоцитов протекает в тканях. Эта часть жизненного цикла нейтрофильных лейкоцитов наименее изучена. В работах Г. К. Хрущова и др. (1945) показано, что нейтрофильные лейкоциты обладают способностью вырабатывать целый ряд веществ, оказывающих стимулирующее действие на процессы регенерации в различных органах и тканях, усиливающих митотическую активность клеток.

Дальнейшее исследование физиологической роли нейтрофильных лейкоцитов в тканях с помощью автордиографических и цитохимических методов показало, что зрелые нейтрофильные лейкоциты, будучи высоко дифференцированными элементами, лишенными митотической активности и белкового синтеза, в соединительной ткани выполняют роль своеобразного лизирующего агента. Выделяя большое количество гидролитических ферментов при разрушении, нейтрофилы лизируют нежизнеспособные, отмирающие клеточные структуры и, вероятно, служат одним из механизмов физиологической регенерации организма — процесса уравновешенного разрушения и новообразования тканевых элементов (Хрущов, 1969).

### **РАЗВИТИЕ, МОРФОЛОГИЯ, ЦИТОХИМИЯ И ФУНКЦИЯ ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ**

Физиологический процесс созревания эозинофилов, как и нейтрофильных лейкоцитов, у человека и других млекопитающих протекает в костном мозге. Образуюсь из родоначальной стволовой кроветворной клетки, эозинофильные элементы в процессе дифференцировки проходят стадии развития, общие для всех клеток гранулоцитопоэза — промиелоцита, миелоцита, метамиелоцита, палочко- и сегментоядерных эозинофилов. Ранней морфологически распознаваемой клеткой эозинофильного ряда является эозинофильный промиелоцит. Морфологически эозинофильные промиелоциты, за исключением зернистости в цитоплазме, напоминают нейтрофильные клетки этой стадии развития. Зернистость эозинофильных промиелоцитов состоит из азурофильных гранул, окрашиваемых по Паппенгейму в красно-фиолетовый цвет. Среди них отмечаются более крупные, окрашенные в желтовато-розовый цвет специфические эозинофильные гранулы. Количество их в эозинофильных промиелоцитах небольшое, оно увеличивает-

ся при созревании клеток. Нередко среди специфических эозинофильных зерен встречаются гранулы с базофильным компонентом, цвет которых может быть различным — от синего до фиолетово-красного (Кассирский, Алексеев, 1970).

Многочисленные электронномикроскопические исследования процесса развития эозинофильных лейкоцитов в костном мозге человека и других млекопитающих показали, что изменения, происходящие в клеточных органеллах во время дифференцировки клеток, во многом аналогичны таковым у нейтрофильных лейкоцитов (Bessis, Thiery, 1961; Kelenyi et al., 1965; Miller et al., 1966; Wetzel et al., 1967; Fedorko, 1968; Hudson, 1970; Hung, 1972; Escopotroulus, 1973).

Эозинофильные промиелоциты содержат крупное овальное или округлое ядро, хроматин которого равномерно диспергирован по нуклеоплазме и нередко содержит ядрышко. Цитоплазматическая сеть на стадии промиелоцитов развита и представлена в основном вытянутыми или расширенными цистернами цитоплазматической сети. Нередко в ее канальцах можно обнаружить присутствие гомогенного материала умеренной электронной плотности (Scott, Hogn, 1970в; Escopotroulus, 1973). В цитоплазме эозинофильных промиелоцитов содержится значительное количество свободных рибосом и полисом. Митохондрии чаще всего овальные или вытянутые, матрикс их заполнен зернистым веществом, иногда отмечается просветление отдельных участков матрикса.

Особый интерес представляет процесс формирования и тонкая структура эозинофильных гранул у человека и других млекопитающих. Предположение W. Bernhard, R. Lepus (1955) о развитии эозинофильных гранул из митохондрий в настоящее время представляет лишь исторический интерес. Электронномикроскопические, электронно-цитохимические и электронно-автордиографические методы исследования процесса формирования гранул показали, что в эозинофильных лейкоцитах на ранних стадиях развития специфические гранулы появляются в компонентах пластинчатого комплекса при активном участии цитоплазматической сети (Fedorko, 1968; Bainton, Farquhar, 1970; Тухтаев, 1972; Тухтаев, Курбанов, 1973). Пластинчатый комплекс в эозинофильных промиелоцитах и миелоцитах костного мозга занимает обширную часть цитоплазмы около ядра и содержит ламеллярные, везикулярные и вакуолярные компоненты (рис. 8). При больших увеличениях в зоне пластинчатого комплекса обнаруживаются везикулы различных размеров, содержащие гомогенный материал, количество и электронная плотность которого широко варьируют.

Анализ процесса формирования эозинофильных гранул в пластинчатом комплексе позволяет проследить его отдельные этапы: вначале от периферической части органеллы отделяется везику-

ла с незначительным количеством внутреннего содержимого, затем она постепенно увеличивается в размерах, одновременно происходит увеличение количества и конденсация внутреннего содержимого везикул. Этот процесс продолжается до тех пор, пока не образуется вполне сформированная гранула с окружающей ее оболочкой, роль которой выполняет мембрана везикулы пластинчатого комплекса (Тухтаев, Курбанов, 1973). Параллельное присутствие в эозинофильных промиелоцитах и миелоцитах многочисленных канальцев цитоплазматической сети позволяет считать, что выработка специфических гранул эозинофильных элементов осуществляется по типу «внутриклеточного конвейера Хирша», т. е. синтезированием белкового материала в цитоплазматической сети и последующим оформлением его в виде секреторных гранул в компонентах пластинчатого комплекса (Тухтаев, 1972).

Электронномикроскопическое изучение эозинофильных лейкоцитов костного мозга человека, проведенное R. Scott, R. Hogn (1970b) позволило установить, что на ранних стадиях развития эозинофильных элементов формирование гранул может произойти непосредственно в канальцах зернистой цитоплазматической сети, минуя пластинчатый комплекс. Авторы обнаружили присутствие в цитоплазме эозинофильных промиелоцитов и миелоцитов многочисленных вакуолей, содержащих электронноплотное вещество, аналогичное наблюдаемому в канальцах зернистой цитоплазматической сети. Проследивая отдельные этапы конденсации электронноплотного вещества до полного преобразования этих вакуолей в эозинофильные гранулы, исследователи не обнаружили аналогичного процесса в пластинчатом комплексе, что позволило им сделать указанное заключение.

Аналогичный путь формирования специфических эозинофильных гранул отмечен нами при изучении костного мозга людей, страдающих хроническими поражениями печени с нарушением процесса созревания гранулоцитов (Тухтаев и др., 1975; Зуфаров, 1978), хотя и не исключается возможность аналогичного пути формирования гранул у здоровых людей при различных функциональных состояниях.

В эозинофильных промиелоцитах человека, морской свинки и крыс наблюдается присутствие гранул 2 типов, морфологически различающихся. Гранулы 1-го типа округлые, содержат электронноплотный материал, который при больших увеличениях имеет зернистую структуру (рис. 8). Содержание гранул 1-го типа в ранних стадиях созревания эозинофильных лейкоцитов составляет подавляющее большинство. Гранулы другого типа овальные или эллипсоидные, содержат в матриксе электронноплотное вещество в виде трапеции, четырехугольника или других кристаллоидов. В процессе дальнейшего созревания эозинофильных клеток количество гранул, содержащих электронноплотное кристаллоидное вещество, увеличивается, а число округлых гранул с однородным внутренним материалом уменьшается.

Эозинофильные миелоциты имеют несколько меньшие размеры (около 10—18 мкм), цитоплазма их заполнена большим количеством крупных округлых эозинофильных зерен, окрашивающихся в желтовато-розовый цвет. Среди типичных эозинофильных гранул встречается некоторое количество темно-синих зерен, число которых значительно меньше в более зрелых дочерних миелоцитах. Электронномикроскопически структура эозинофильного миелоцита характеризуется присутствием развитой цитоплазматической сети, представленной многочисленными канальцами зернистой формы. Пластинчатый комплекс также хорошо развит и занимает обширную зону около ядерной выемки. Здесь, как и в стадии промиелоцитов, можно наблюдать отдельные этапы формирования эозинофильных гранул. Митохондрий немного, они имеют округлую или несколько удлинённую форму, матрикс их заполнен зернистым материалом умеренной электронной плотности. Гранулы эозинофильных миелоцитов представлены 2 основными видами, описание которых приведено выше. К стадии миелоцита, особенно позднего миелоцита, число гранул, содержащих кристаллоидную структуру, значительно увеличивается, параллельно уменьшается количество гранул, имеющих однородную структуру.

Дальнейшая дифференцировка эозинофильных клеток сопровождается аналогичными изменениями, происходящими в процессе развития нейтрофильных лейкоцитов. Цитоплазматическая сеть и пластинчатый комплекс постепенно редуцируются, уменьшается их секреторная активность (Wetzel et al., 1967; Breton-Gogius, 1970; Bainton, Faqubag, 1970). Изменяется форма ядра и его внутренняя структура — оно теряет овальную или округлую форму за счет появления вдавлений, которые углубляются и разделяют ядро на сегменты. Хроматин ядра, равномерно диспергированный в промиелоцитах и миелоцитах, постепенно конденсируется под ядерной мембраной. В палочкоядерных и зрелых эозинофильных лейкоцитах хроматин образует массивные скопления под ядерной мембраной с диффузным расположением в центральных участках ядра, что создает впечатление наличия 2 контрастных зон в ядре, аналогичных наблюдаемым в зрелых нейтрофильных лейкоцитах (рис. 9). Начиная со стадии метамиелоцита ядрышко, как правило, не отмечается.

Эозинофильные метамиелоциты имеют подковообразное или почкообразное ядро, характеризующееся более рыхлой хроматиновой структурой, чем нейтрофильные лейкоциты на этой же стадии развития. Цитоплазма клеток заполнена крупными округлыми эозинофильными гранулами, окрашенными в розовато-желтый цвет. Ядро зрелых эозинофильных лейкоцитов нередко имеет подковообразную форму. Для сегментированных ядер эозинофилов характерно наличие 1 или 2 долек, в отличие от нейтрофильных лейкоцитов, содержащих до 4 сегментов ядра. Общая ультраструктура эозинофильных лейкоцитов, за исклю-

чением специфических гранул, в сущности не отличается от нейтрофильных (Miller et al., 1966; Anderson, 1966; Hudson, 1968). Можно лишь отметить малочисленность ядерных долек, которые в эозинофильных лейкоцитах не превышают 1—2, и присутствие несколько большего количества вакуолей и везикул, чем в нейтрофильных элементах.

Зрелые эозинофильные лейкоциты под электронным микроскопом имеют неправильную форму, обусловленную многочисленными изгибами плазматической мембраны. Митохондрии малочисленны, часто овальные или удлинённые, матрикс их содержит электронноплотный зернистый материал. Цитоплазматическая сеть и пластинчатый комплекс в зрелых эозинофилах развиты слабо. Основную часть цитоплазмы клеток заполняют специфические гранулы эозинофильных лейкоцитов, имеющие своеобразную ультраструктуру, неодинаковую у человека и других представителей млекопитающих.

Еще на заре электронномикроскопических исследований клеток гемопоеза была описана необычайная кристаллическая внутренняя структура эозинофильных гранул млекопитающих (Pease, 1956; Bargmann, Klopp, 1958). Эти данные нашли подтверждение в более поздних исследованиях, посвященных изучению эозинофильных лейкоцитов человека (Kelenyi et al., 1965; Miller et al., 1966; Wetzel et al., 1967; Scott, Horn, 1970b; Терентьева, Шишканова, 1972), крысы (Miller et al., 1966; Balasz, 1969), мыши и морской свинки (Miller et al., 1966; Роговин и др., 1972; Escopitoroulus, 1973), рептилий, амфибий и рыб (Нишанбаев, 1971; Хамидов и др., 1978).

Отличаясь большим разнообразием ультраструктуры в зависимости от вида животных, эозинофильные гранулы имеют много общего, что позволяет идентифицировать их под электронным микроскопом. Гранулы эозинофильных лейкоцитов человека и некоторых млекопитающих (крыс, мышей и морских свинок) овальные или вытянутые, размеры их достигают 1,2 мкм (Miller et al., 1966). Они окружены мембраной, нередко неплотно прилегающей к основному веществу зерен. Большинство эозинофильных гранул содержит гомогенное или мелкозернистое вещество умеренной электронной плотности, в котором располагается более электронноплотное включение. Форма электронноплотного диска, или «пластинок Ватанабе», может быть самой разнообразной. У человека они обычно четырехугольные, трапециевидные или неправильной формы; у крыс и морских свинок вытянуты вдоль длинной оси гранул, отличаются высокой электронной плотностью, благодаря чему отчетливо выделяются на фоне менее электронноплотного вещества самих гранул. Нередко одна эозинофильная гранула может содержать несколько электронноплотных включений, имеющих кристаллоидную или игольчатую форму. Присутствие нескольких кристаллоидных включений в одной

грануле особенно отчетливо проявляется в гранулах эозинофильных лейкоцитов низших позвоночных (Нишанбаев, 1971).

Ранее считалось, что плотные тельца эозинофильных гранул имеют гомогенную структуру (Pease, 1956). При больших увеличениях определено, что эти тельца имеют сложную структуру, состоящую из перемежающихся полос, расположенных параллельно длинной оси гранул, реже перпендикулярно к ней (Miller et al., 1966). Гетерогенность популяций гранул отмечают многие исследователи (Bessis, Thiery, 1961; Anderson, 1966; Wetzel et al., 1967; Bessis, 1973). В эозинофильных лейкоцитах, помимо типичных гранул с кристаллоидными включениями, обнаружены гранулы без включений, со сферической вакуолью внутри, а также гранулы однородной структуры, или так называемые «базофильные тельца» (Low, Freeman, 1958; Anderson, 1966).

Применяя реакцию с пирюантимонатом, J. Hardin, S. Spicer (1970) по содержанию кристаллоидных структур и осадка антимоната обнаружили 4 разновидности эозинофильных гранул. Основываясь на наличии многочисленных переходных форм между гранулами различных типов в созревающих эозинофильных элементах, J. P. Breton-Gorius (1970) считает более вероятным существование одного вида эозинофильных гранул, который претерпевает определенные изменения в процессе развития (изменение формы, появление кристаллоида и др.).

Изучая процесс формирования гранул в эозинофильных лейкоцитах костного мозга морских свинок, P. Escopououlus (1973) пришел к заключению о существовании 2 видов гранул в эозинофильных лейкоцитах с самого начала их дифференцировки — со стадии промиелоцита. Количественное соотношение указанных видов гранул по мере созревания клеток меняется в пользу зерен, содержащих типичную кристаллоидную структуру, тем не менее округлые гранулы без кристаллоидных включений, хотя и в меньшем количестве, присутствуют и в зрелых эозинофильных лейкоцитах. Особо следует отметить своеобразную ультраструктуру эозинофильных гранул собак, которые в подавляющем большинстве лишены электронноплотных кристаллоидных включений (Зак и др., 1967, 1972; Shively et al., 1969; Sonoda, Kobayashi, 1970b).

Ультраструктурное изучение процесса созревания эозинофильных лейкоцитов в костном мозге собак, проведенное в нашей лаборатории, показало, что эозинофилы на ранней стадии созревания содержат 2 популяции гранул. Большинство гранул округлые или овальные, матрикс их имеет различную электронную плотность. В центре гранул или слегка эксцентрично располагается ядро повышенной электронной плотности. Периферическая часть гранул имеет менее электронноплотную зернистую структуру. Гранулы 2-го типа лишены электронноплотной центральной части, они содержат ячеистую или зернистую структуру умеренной электронной плотности. При дальнейшем созревании клеток число гранул, со-

держаших электронноплотное центральное вещество, уменьшается и матрикс в большинстве зрелых эозинофильных лейкоцитов состоит из гомогенного или зернистого вещества, окруженного двуконтурной мембраной. Нередко между окружающей мембраной и основным веществом гранул отмечаются зоны, содержащие материал низкой электронной плотности (рис. 10). В эозинофильных гранулах собак можно обнаружить наличие светлых вакуолей, располагающихся в основном в центре, а иногда по краю (Зак и др., 1972).

J. Hudson (1970) описывает наличие типичных кристаллоидных структур в гранулах около 20% эозинофильных элементов костного мозга собак, хотя наши исследования и данные многих других авторов свидетельствуют, что типичная кристаллоидная структура в эозинофильных гранулах собак встречается крайне редко (Зак и др., 1967, 1972; Бутенко и др., 1974). В эозинофильных гранулах собак иногда обнаруживаются ламеллярные структуры, напоминающие вещество зерен базофилов или тучных клеток.

В результате биохимических и электронно-цитохимических исследований определено, что эозинофильные гранулы содержат ферменты, основные белки и полисахариды. Наличие в эозинофильных гранулах набора кислых гидролаз послужило основанием для многих исследователей отнести их к лизосомам (Fedorko, 1968; Dunn et al., 1968; Goessens, Baeckeland, 1972). В отношении кислой фосфатазы прослеживается определенная зависимость между активностью фермента и степенью созревания гранул. В незрелых гранулах кислая фосфатаза обнаруживается в матриксе гранул и в окружающей мембране, в зрелых активность кислой фосфатазы отсутствует или незначительна на мембране гранул (Роговин и др., 1972, 1973).

Исследования костного мозга морских свинок, проведенные Р. Есопотороулис (1973), показали, что активность кислой фосфатазы в эозинофильных гранулах обнаруживается только при наличии отчетливых изменений мембран, а также в гранулах, где идет процесс деструкции. Интактные эозинофильные гранулы не обнаруживают активность кислой фосфатазы на своих мембранах.

Некоторые авторы предполагают, что отсутствие кислой фосфатазной активности в матриксе гранул связано или с наличием ингибитора, подавляющего активность фермента, или со способностью неповрежденной мембраны препятствовать проникновению субстрата внутрь гранулы (Wetzel et al., 1967). Цитохимически и электронно-цитохимически в эозинофильных гранулах выявляется высокая активность пероксидазы (рис. 11). Применяя электронно-цитохимические методы исследования, W. Dunn et al. (1968) обнаружили активность пероксидазы в периферической зоне эозинофильных гранул кролика при отсутствии активности фермента в центральной, кристаллоидной части. Аналогичные данные получены В. В. Роговиным и др. (1972): авторы обнару-



живали активность пероксидазы только по периферии зрелых эозинофильных гранул, а кристаллоид гранул давал отрицательную реакцию на пероксидазу. Незрелые же эозинофильные гранулы мышей, по данным указанных авторов, обладали пероксидазной активностью по всему матриксу. На основании обнаружения в гранулах эозинофильных лейкоцитов активности пероксидазы при отсутствии кислой фосфатазы авторы отвергают мнение о лизосомальной природе эозинофильных гранул и относят их к пероксидазасомам (Роговин и др., 1972). Эозинофильные гранулы, помимо кислых гидролаз и пероксидазы, обладают активностью эстеразы и богаты основными белками, сульфатированными мукополисахаридами (Archer, 1963; Falter, 1966; Geyer et al., 1970).

По мере созревания гранул окружающая мукополисахаридная оболочка гранул исчезает, а основные белки сохраняются, что обуславливает интенсивную ацидофилию гранул при окраске по Романовскому. В эозинофильных гранулах в отличие от нейтрофильных, отсутствуют лизоцим и фагоцитин, участвующие в процессах фагоцитоза. Изучение кинетики эозинофильных элементов показывает, что процесс созревания эозинофильного лейкоцита из миелобласта протекает несколько быстрее, чем таковой в нейтрофилах (Wickramasinghe, Moffat, 1972). В физиологических условиях дифференцировка зрелого эозинофильного лейкоцита из миелобласта осуществляется за 1 сутки. Зрелые эозинофилы не сразу выходят в кровяное русло, задерживаются в костном мозге в течение 3—4 суток (в среднем 2,5 дня) после чего, благодаря подвижности, проходят через стенку синусоидов и выходят в общий кровоток (Clark, Kaplan, 1975). Эозинофильные лейкоциты являются исключительно тканевыми элементами, проявляющими основные функциональные качества в тканях. Поэтому время циркуляции их в кровяном русле короткое — не превышает 8—12 ч, и кровяное русло для эозинофильных лейкоцитов служит лишь транспортной системой, доставляющей их в ткани (Истаманова и др., 1973).

В настоящее время участие эозинофильных лейкоцитов в иммунологических процессах не подвергается сомнению. Эозинофильные лейкоциты способны к самостоятельному движению и фагоцитозу. Хотя фагоцитарная активность их выражена намного слабее, чем у нейтрофилов, тем не менее она играет определенную роль в иммунологических реакциях организма (Archer, 1968; Clark, Kaplan, 1975). В процессе фагоцитоза происходит слияние эозинофильных гранул с фагосомами, аналогично тому, что наблюдается в нейтрофильных лейкоцитах в процессе фагоцитоза. Фагоцитоз бактерий сопровождается уменьшением количества эозинофильных гранул, разрыхлением их матрикса и разрывом мембраны с последующим выходом вещества гранул в цитоплазму (Kelenyi, 1968; Kelenyi, Nemeth, 1972). Предполагают, что разрушение гранул эозинофилов как внутри клеток, так и вне

их связано с освобождением гидролитических ферментов, необходимых для переваривания инородных частиц.

Деструкцию эозинофильных гранул в костном мозге морских свинок, sensibilized неоднократной инъекцией лошадиной сыворотки, наблюдал также Р. Есопотороулус (1973).

Деградация эозинофильных гранул, проявляющаяся в виде фрагментации гранулярного матрикса и уменьшения электронной плотности гранул, в основном протекает в незрелых эозинофильных гранулах, не содержащих кристаллоидных включений. В зрелых же гранулах, имеющих типичное кристаллоидное включение, где аутолизу подвергалась периферическая часть гранул, кристаллоидные включения гранул оказались более устойчивыми к деградации. Автор обнаружил также, что вещество гранул, подвергшихся лизису, обладает активностью кислой фосфатазы, в то же время интактные гранулы обнаруживали активность кислой фосфатазы только на своих мембранах при отсутствии фермента в матриксе гранул. Этот факт позволяет предположить, что в силу чрезмерной функциональной активности клеток, либо вследствие других причин, происходит освобождение ферментов или их активация, приводящая к лизису гранул. Феномен лизиса эозинофильных гранул, хотя и представляет собой довольно редкое явление, но может наблюдаться при различных функциональных состояниях организма и в условиях патологии.

Лизис периферической зоны матрикса эозинофильных гранул при полной сохранности кристаллоидного материала нами обнаружен в костном мозге больных с хроническими заболеваниями печени (рис. 12). При этом лизис гранул сопровождался деструкцией самих развивающихся эозинофильных клеток костного мозга с выходом освобожденных гранул в межклеточное пространство (рис. 13). Интерпретация данного факта довольно трудная, однако нам представляется логичным объяснение этого феномена в связи с иммунологическими нарушениями и аутоиммунными процессами в организме, наблюдаемыми при хронических гепатитах и циррозах печени.

Несомненным фактом является участие тканевых и кровяных эозинофилов в аллергических реакциях организма, главным образом немедленного типа. Предпринимались многократные попытки объяснить эозинофилию в крови и в тканях при аллергических состояниях организма исключительно с точки зрения участия эозинофилов в обмене гистамина. Предполагается, что эозинофилы обладают способностью адсорбировать гистамин и переносить его в ткани, богатые гистаминазой, где он инактивируется. Но этот факт некоторые авторы ставят под сомнение, так как отсутствует корреляция между содержанием гистамина и эозинофилов при различных эозинофилиях и эозинопениях.

Не во всех случаях эозинофилии в крови или в тканях убедительно доказывается аллергическая природа происхождения этого явления. По-видимому, участие эозинофильных лейкоцитов

в аллергических реакциях организма не ограничивается лишь инактивацией гистамина; не исключается их роль в фагоцитозе антигенов, активации макрофагов и других клеточных элементов, участвующих в иммунных реакциях организма. В пользу этого предположения говорит тот факт, что продукты лимфокинин-иммунного комплекса и гистамин обладают избирательной способностью активировать эозинофилы (Clark, Kaplan, 1975).

## БАЗОФИЛЬНЫЕ ЛЕЙКОЦИТЫ

Среди гранулоцитов базофильные лейкоциты являются наиболее малоизученными в отношении происхождения, кинетики и цитофункциональных особенностей. Основной причиной этого является малочисленность базофильных лейкоцитов как в кроветворных органах, так и в периферической крови (Истаманова и др., 1973). В настоящее время можно считать доказанным факт генеза базофильных лейкоцитов из родоначальных клеток гемопоэза через те же стадии клеточной дифференцировки, которые наблюдаются в процессе развития нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов. Согласно современной схеме кроветворения, базофильные гранулоциты образуются из клетки-предшественника гранулоцитов (Чертков, Фриденштейн, 1977). При этом допускается, что существуют специальные базофилопоэтины, стимулирующие дифференцировку базофильных гранулоцитов, и ингибиторы, тормозящие их продукцию.

Морфологически базофильные гранулоциты человека и животных по структуре ядра и клеточных органелл идентичны нейтрофилам и эозинофилам. Исключение составляют специфические базофильные гранулы, которые по размерам, ультраструктуре, тинкториальным свойствам и химическому составу отличаются от гранул эозинофилов и нейтрофилов. Идентификация базофильных гранулоцитов на ранних стадиях созревания может осуществляться лишь при наличии достоверных признаков, таких, например, как присутствие в их цитоплазме своеобразных по морфологическим и тинкториальным свойствам зерен. К базофильным промиелоцитам могут быть отнесены клетки, содержащие крупную и обильную зернистость, обладающую интенсивной базофилией и метахромазией (Кассирский, Алексеев, 1970). Электронномикроскопическое исследование дифференцировки базофильных гранулоцитов морской свинки показало, что изменения клеточных органелл базофильных лейкоцитов в процессе развития происходят в основном так же, как в нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитах (Winquist, 1963; Terry et al., 1969).

По данным G. Winquist (1963), изучавшего базофильные лейкоциты костного мозга морских свинок после введения животным лошадиной сыворотки, базофильные гранулы формируются при непосредственном участии пластинчатого комплекса. Автор описал пластинчатое строение специфических гранул базо-

фильных лейкоцитов морских свинок. Эти данные нашли подтверждение в более поздних исследованиях (Chan, 1969; Balasz, 1969).

В. Chan (1969) определил, что специфические базофильные гранулы формируются на стадии промиелоцита. При этом от пластинчатого комплекса отпочковываются незрелые гранулы, представляющие собой вакуоли со светлым содержимым. Иногда происходит слияние нескольких таких гранул, что сопровождается увеличением электронной плотности вакуолей. Уплотнение содержимого вакуолей нередко совершается при непосредственном их контакте с канальцами зернистой цитоплазматической сети, что позволило автору выдвинуть предположение о поступлении синтетического материала из канальцев цитоплазматической сети в гранулы. Более детальный анализ процесса формирования гранул в базофильных лейкоцитах морских свинок приведен в работе R. Teggy et al. (1969), где описаны последовательные этапы образования гранул. Вначале в зоне пластинчатого комплекса появляются небольшие вакуоли с тонким гранулярным веществом. Затем эти вакуоли сливаются и образуют более крупные, диаметром около 1,7 мкм, по размерам соответствующие незрелым базофильным гранулам. Далее в матриксе незрелых гранул появляются волокнистые структуры, которые, распространяясь по всей грануле, превращают ее в зрелую гранулу.

Ультраструктура базофильных гранул человека и других млекопитающих неодинакова. В гранулах базофильных лейкоцитов морской свинки выявляются различные структуры, которые R. Teggy et al. (1969) разделяют на 3 типа: стержневидное образование, состоящее из параллельных пластин периодичностью около 130 Å; прямоугольная решетка, состоящая из полос периодичностью также около 130 Å; сотовидное или полигональное образование.

Гетерогенность популяций гранул базофилов человека была отмечена еще в ранних исследованиях (Goodman et al., 1957). В гранулах человека описаны кристаллоидные структуры (Fedogko, Hirsch, 1965). Электронномикроскопически базофильные гранулы человека имеют округлую или овальную форму, размеры их от 0,2 до 1,2 мкм. Внутренняя структура гранул неоднородна, состоит из частичек диаметром около 200 Å, расположенных концентрически или рядами, параллельно окружающей гранулу мембране (Zucker-Franklin, 1967). Содержимое некоторых гранул гомогенное, иногда в них выявляются миелиновые образования.

J. Watanabe et al. (1967) в базофильных гранулах человека описали кристаллы и многопластинчатые структуры, идентичные наблюдаемым в тучных клетках. Неоднородна популяция гранул у крыс. А. Balasz (1969) в базофильных гранулоцитах костного мозга крыс наблюдал несколько видов гранул: гранулы с однородным внутренним материалом, имеющим высокую электрон-

ную плотность; светлые гранулы диаметром около 1,1 мкм; гранулы с тонкодиспергированным веществом; гранулы с чередующимися светлыми и плотными участками.

Выявляется обратный параллелизм между содержанием базофильных гранулоцитов в крови и количеством тучных клеток в тканях у различных представителей животных. Так, у животных с малым содержанием базофилов в крови (крысы, мыши, собаки) в тканях выявляется большое количество тучных клеток. Противоположная картина отмечается у кроликов, кур и ящериц. Морфологическая и химическая близость тучных клеток и базофильных гранулоцитов крови послужила основанием рассматривать указанные клетки вместе и даже считать их родственными в генетическом отношении. Исследования, проведенные F. Mignata, S. Spicer (1974) на морских свинках, показали, что тучные клетки и базофильные гранулоциты различаются по форме, структуре ядра, клеточных органелл и специфических гранул. Изучение генеза указанных клеток позволило авторам прийти к заключению, что тучные клетки и базофильные гранулоциты являются различными линиями клеток.

Базофильные гранулоциты человека, по нашим данным, дифференцируются из костномозговых предшественников гранулоцитов, проходя стадии промиелоцита, миелоцита, метамиелоцита и палочкоядерного гранулоцита.

Структура гранул молодых базофильных лейкоцитов костного мозга неоднородна. Большинство гранул представляют собой крупные вакуоли диаметром около 1,3 мкм, содержащие мелкозернистый материал (рис. 14). По мере дальнейшего созревания внутреннее вещество гранул уплотняется, в некоторых гранулах появляются кристаллоидные образования. Костномозговое происхождение базофильных гранулоцитов человека и их генетическое и морфологическое отличие от тучных клеток подтверждены в исследованиях многих авторов (Inagaski, 1970, 1971; Parwaresch et al., 1971).

Функция базофильных гранулоцитов изучена недостаточно. Выявление в них биологически активных веществ — гепарина, гистамина, серотонина — позволяет предположить участие базофильных лейкоцитов в процессе свертывания крови, аллергических и иммунных реакциях (Петрова, 1969). Количество базофилов уменьшается при заболеваниях, сопровождающихся повышением свертываемости крови. В последние годы базофильные гранулоциты широко изучаются с применением цитохимических и ультрацитохимических методов исследования. В гранулах базофильных лейкоцитов обнаружена пероксидаза (Askergran, Clark, 1971).

Цитофотометрически определяя активность хлорацетатэстеразы на различных стадиях созревания базофильных гранулоцитов человека, M. Parwaresch, R. Sadighi (1970) отмечают в процессе созревания клеток постепенное уменьшение активности фермента вплоть до его исчезновения в зрелых лейкоцитах. На осно-

вании этого данный тест авторы рекомендуют использовать при оценке степени зрелости базофильных лейкоцитов. В гранулах базофильных лейкоцитов кролика выявляется кислая фосфатаза, активность которой наиболее высокая в промиелоцитах и миелоцитах (Komiyama, Spicer, 1974). Помимо указанных, в базофильных гранулоцитах содержатся некоторые окислительные ферменты — диафоразы и дегидрогеназы янтарной и молочной кислоты. В специфических гранулах базофильных лейкоцитов обнаруживается гистидин-декарбоксилаза, участвующая в синтезе гистамина (Dvořák, Dvořák, 1975). Установлено, что при аллергических реакциях базофилы способны соединяться с IgE и взаимодействие связанного IgE с антигеном приводит к дегрануляции базофилов с последующим высвобождением из них гистамина.

### ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ЛИМФОЦИТОВ

Изучение цитологических, функциональных и биохимических свойств лимфоцитов в последние годы привлекает внимание широкого круга специалистов — морфологов, иммунологов, биохимиков, радиобиологов. Возрастающий интерес исследователей к этой проблеме отчасти объясняется тем, что достигнуты значительные успехи в области изучения структурно-функциональных особенностей этих клеток, играющих ведущую роль в процессах иммуногенеза.

Процесс лимфопоэза у человека и млекопитающих осуществляется в костном мозге, лимфатических узлах, селезенке, тимусе, миндалинах и других лимфоидных образованиях, локализованных в основном в желудочно-кишечном тракте. У птиц важнейшим лимфоидным органом считается фабрициева сумка ( *bursa fabricia*), являющаяся источником В-лимфоцитов. Согласно современным представлениям, лимфоциты берут начало от стволовых кроветворных клеток, через клетку-предшественника лимфопоэза, из которой образуются 2 клеточные линии, кооперативно взаимодействующие при иммунном ответе — это клетки-предшественники В-лимфоцитов и клетки-предшественники Т-лимфоцитов (схема 1). Для дальнейшей дифференцировки клеток-предшественников обязательным является присутствие тимического фактора или же этот процесс может осуществляться только в самом тимусе (Чертков, Фриденштейн, 1972). Как было отмечено выше, морфология клеток-предшественников лимфопоэза, как и клеток-предшественников 2 линий лимфоцитов, в настоящее время еще до конца не изучена. Существование указанных классов клеток-предшественников лимфопоэза гипотетически предполагается на основании некоторых функциональных и иммунологических данных, изложенных в многочисленных обзорах и монографиях (Фриденштейн, Чертков 1968, 1969; Чертков, Фриденштейн, 1972, 1977; Петров, 1976).

Наиболее ранней морфологически идентифицируемой стадией

клеток лимфопоэза является лимфобласт. Имея много общих черт с гемоцитобластом, лимфобласты в то же время обладают некоторыми особенностями: более крупными размерами ядра, неравномерным распределением хроматина, меньшим количеством ядрышек (Кассирский, Алексеев, 1970). Для лимфобластов характерно также наличие выраженной перинуклеарной зоны и некоторая вариабельность размеров и формы цитоплазмы. Несмотря на определенные характерные структурные особенности лимфобластов, их дифференцировка от других бластных клеток костного мозга часто затруднена. Особые трудности возникают при ультраструктурной идентификации ранних стадий клеток лимфопоэза, так как в кроветворных органах наряду с недифференцированными бластами и морфологически распознаваемыми клетками присутствуют лимфоцитоподобные клетки, которые могут быть коммитированными в том или ином направлении гемопоэза. Возможность перехода лимфоцитоподобных клеток в недифференцированные бласты и далее в морфологически распознаваемые клетки кроветворения наиболее ярко проявляется в условиях патологии системы крови, в частности при остром лейкозе (Воробьев и др., 1974).

Морфологическая идентификация клеток лимфопоэза на ранних стадиях развития может быть осуществлена на основании структуры ядра и цитоплазмы, ядерно-цитоплазменного соотношения, наличия ядрышек, а также других критериев, косвенно указывающих на принадлежность данной клетки к лимфоидному ряду. Эти особенности клеток могут быть дополнены цитохимическими показателями, позволяющими в определенной мере судить о той или иной направленности дифференцировки лимфоцитоподобных клеток. Ультраструктура ранних стадий клеток лимфопоэза, идентифицируемых световой микроскопией как лимфобласт, имеет сходство с ультраструктурой гемоцитобластов. Лимфобласты имеют довольно крупные размеры, часто округлую или слегка овальную форму, средний диаметр 12—15 мкм. Ядро крупное, обычно овальное или округлое, нередко с одним или несколькими бухтообразными вдавлениями. Характер распределения хроматина в ядре может быть неодинаковым в лимфобластах из различных органов. Иногда лимфобласты костного мозга содержат ядро с мелкодиспергированным хроматином, равномерно распределенным по всей цитоплазме. В других же лимфобластах, чаще наблюдаемых в центрах размножения лимфоидных фолликул небных миндалин, хроматин имеет более грубую структуру и образует узкий плотный слой под внутренней ядерной мембраной. По-видимому, последний тип ядра присущ лимфобластам, описанным Н. Muller-Hermelink et al. (1969) в миндалине и названным ими герминоцитами или герминобластами.

Существование 2 типов лимфобластов, характеризующихся определенными ультраструктурными особенностями ядра и цитоплазмы, отмечают также I. Olah et al. (1975). Ядро всех видов

лимфобластов, как правило, содержит 1 или несколько ядрышек. В цитоплазме наблюдается присутствие многочисленных свободных рибосом, расположенных в основном в виде полисом, состоящих из 4—6 рибосом. Митохондрии немногочисленны, овальной или округлой формы, нередко располагаются близко к ядерному вдавлению группами по 2—3. Пластинчатый комплекс локализуется в области ядерной выемки и представлен ламеллярными и везикулярными структурами, окружающими клеточный центр. Единичные короткие каналцы зернистой цитоплазматической сети равномерно распределены по всей цитоплазме.

Структура пролимфоцитов, наблюдаемых в костном мозге, лимфатических узлах и небной миндалине, имеет особенности, позволяющие дифференцировать их от лимфобластов и больших лимфоцитов. Средние размеры пролимфоцитов около 13 мкм, ядро округлое, с более грубой структурой хроматина, чем в лимфобластах, содержит 1—2 ядрышка. Цитоплазма узкая, базофильная, с выраженной перинуклеарной зоной. Ультраструктура пролимфоцитов, в отличие от лимфобластов, характеризуется несколько повышенным содержанием гетерохроматина под внутренней ядерной мембраной и более развитой зоной пластинчатого комплекса в области ядерной выемки. Цитоплазма содержит многочисленные свободные рибосомы и полисомы, единичные округлые или овальные митохондрии и короткие каналцы зернистой цитоплазматической сети, равномерно распределенные по всей цитоплазме. Иногда около ядерной выемки встречаются группы мелких гранул из 5—6 зерен.

Зрелые лимфоциты периферической крови являются морфологически неоднородной клеточной популяцией (Терентьева, 1967; Кассирский, Алексеев, 1970; Liebich, 1970; Wivel et al., 1970; Линг, 1971). Разделение лимфоцитов на отдельные группы основывается на различиях в диаметре клеток, ядро-цитоплазменном отношении, ультраструктурной характеристике цитоплазмы и ядра и других морфологических признаках. И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев (1970) выделяют 2 типа лимфоцитов в зависимости от размеров: лимфоциты величиной до 7—9 мкм и широкоцитоплазменные лимфоциты размером 12—15 мкм. Н. Р. Линг (1971) на основании индекса ядра выделяет 3 типа лимфоцитов периферической крови. Большие лимфоциты, составляющие около 1%, имеют ядерный индекс 110 мкм и более; средние лимфоциты, ядерный индекс которых колеблется в пределах от 56 до 100 мкм, насчитывают 4%, и наконец, 95% лимфоцитов представлены малыми лимфоцитами, ядерный индекс которых менее 56 мкм. Электронномикроскопические исследования лимфоцитов периферической крови также подтверждают гетерогенность клеточной популяции циркулирующих лимфоцитов периферической крови (Терентьева, 1967; Козинец, 1970, 1974).

Среди малых лимфоцитов грудного протока крыс М. А. Wivel et al. (1970) различают 2 типа клеток. Лимфоциты 1-го типа,



составляющие большинство, имеют относительно небольшое ядро о бухтообразным вдавлением, рыхлую цитоплазму с многочисленными свободными рибосомами и полисомами, единичными канальцами гранулярной эндоплазматической сети. Лимфоциты 2-го типа составляют меньшую часть клеточной популяции. В этих клетках присутствует относительно крупное ядро, занимающее значительную часть цитоплазмы и обладающее высокой электронной плотностью. Цитоплазма узкая, электронноплотная, содержит многочисленные рибосомы и единичные митохондрии. При подкожной имплантации печени мышей животным автор наблюдал увеличение размеров клеток с одновременным уменьшением содержания свободных рибосом, т. е. малые лимфоциты приобретали характер бластоподобных клеток. Это позволило предположить, что малые лимфоциты грудного протока крыс являются иммунологически активными клетками, способными превращаться в иммунокомпетентные клетки при введении в организм чужеродной ткани.

D. Anderson (1966) в периферической крови здоровых людей также выделяет 2 типа лимфоцитов, отличающихся по ультраструктурным особенностям. Малые лимфоциты характеризуются почкообразным ядром, занимающим значительную часть цитоплазмы и содержащим массивный хроматин под ядерной мембраной. Около ядерной мембраны локализируются группы митохондрий, слабо развитый пластинчатый комплекс. Цитоплазма узкая, содержит многочисленные рибосомы и полисомы. В некоторых случаях наблюдается присутствие единичных электронноплотных гранул диаметром около 0,3—0,5 мкм, соответствующих азурофильным гранулам под световым микроскопом. Лимфоциты 2-го вида, по данным автора, имеют более широкую цитоплазму, содержащую несколько больше канальцев цитоплазматической сети и митохондрий. По ультраструктуре большие лимфоциты приближаются к моноцитам, однако отличаются от них присутствием многочисленных азурофильных гранул и менее развитой цитоплазматической сетью.

Исследуя ультраструктуру лимфоцитов костного мозга собак, К. Р. Тухтаев (1972) обнаружил 2 вида лимфоцитов. Лимфоциты 1-го вида характеризуются крупными размерами, крупным ядром, имеющим, как правило, глубокое бухтообразное вдавление. Почти всегда лимфоциты этого вида содержат ядрышко. Митохондрии немногочисленные, крупные, единичные канальцы зернистой цитоплазматической сети равномерно распределены по всей цитоплазме. Ультраструктура лимфоцитов 2-го вида отличается высоким ядерно-цитоплазменным соотношением, более грубой структурой хроматина в ядре. Оба вида клеток, как считает автор, представляют собой различные стадии развития лимфоцитов в костном мозге, причем клетки 1-го вида, судя по ультраструктурной характеристике цитоплазмы и ядра, являются более молодыми, соответствующими лимфобластам и пролимфоцитам. При-

существование в периферической крови собак нескольких видов лимфоцитов, характеризующихся определенными ультраструктурными особенностями, отмечено также другими исследователями (Зак и др., 1967; Schively et al., 1969; Sonoda, Kobayashi, 1970c).

Как видно из приведенных выше данных, популяция лимфоцитов в периферической крови и кроветворных органах человека и других млекопитающих является неоднородной. Среди лимфоцитов крови и костного мозга человека наряду с лимфобластами и пролимфоцитами, ультраструктура которых описана выше, можно выделить 3 вида лимфоцитов. Большие лимфоциты электронномикроскопически характеризуются широкой светлой цитоплазмой, содержащей многочисленные свободные рибосомы, единичные митохондрии округлой или овальной формы и канальцы зернистой цитоплазматической сети, равномерно распределенные по всей цитоплазме (рис. 15). Ядро округлой или неправильной формы, обусловленной бухтообразным вдавлением, где локализованы слабо развитый пластинчатый комплекс и клеточный центр. Хроматин в ядре, как правило, диспергирован, за исключением узкого плотного слоя под внутренней ядерной мембраной (рис. 15). Иногда в цитоплазме больших лимфоцитов можно наблюдать присутствие немногочисленных электронноплотных гранул, аналогичных описанным D. Anderson (1966).

Средние лимфоциты по структуре несколько отличаются от лимфоцитов 1-го вида. Здесь можно отметить более эксцентричное расположение ядра, некоторое огрубение хроматина, образующего более массивный плотный слой под внутренней ядерной мембраной, повышение электронной плотности матрикса митохондрий. Свободные рибосомы и полисомы более многочисленны, что обуславливает повышение электронной плотности цитоплазмы относительно больших лимфоцитов.

Подавляющее большинство лимфоцитов периферической крови представлено малыми лимфоцитами, ультраструктура которых очень напоминает классическую картину малого лимфоцита, наблюдаемого в световой микроскоп. Для малых лимфоцитов характерно высокое ядерно-цитоплазменное отношение, т. е., крупное, овальной, округлой, реже неправильной формы ядро окружено ободком цитоплазмы. Клеточные органеллы в малых лимфоцитах немногочисленны. Митохондрии единичные, округлой или слегка овальной формы, чаще локализованы вблизи ядерной выемки. Вся цитоплазма густо заполнена свободными рибосомами и полисомами, среди которых встречаются отдельные короткие канальцы зернистой цитоплазматической сети и единичные пузырьки. Хроматин в ядре представлен массивными электронноплотными глыбками, располагающимися вблизи ядерной мембраны с диффузным распределением в центральной части нуклеоплазмы. Незначительная часть малых лимфоцитов в своей цитоплазме содержат электронноплотные гранулы диаметром около 0,2—0,5 мкм, окруженные однослойной мембраной. В области

ядерной выемки во многих случаях можно отметить присутствие пластинчатого комплекса, представленного ламеллярными и везикулярными образованиями, окружающими клеточный центр (рис. 16).

Несмотря на выраженную морфологическую гетерогенность популяции лимфоцитов человека и животных, до настоящего времени только на основании структурной характеристики невозможно в полной мере судить о функциональной потенции клеток. Некоторые исследователи предполагают, что характер распределения рибосом в лимфоцитах в определенной мере может указать на происхождение и функциональные возможности лимфоцитов. В грудном протоке телят наблюдается 2 вида лимфоцитов, отличающихся по характеру распределения рибосом. Клетки 1-го вида, составляющие около 75%, содержат большое число рибосом, равномерно распределенных по цитоплазме; остальные 25% лимфоцитов имеют рибосомы в виде субъединиц, объединенных в полисомы. Предполагается, что лимфоциты с разбросанными рибосомами являются активированными лимфоцитами тимусного происхождения, а клетки со скоплениями рибосом представляют собой другой вид клеток, возможно, предшественников плазмоцитов (Линг, 1971).

Огромную роль в выяснении функциональных особенностей лимфоцитов сыграли иммунологические исследования, в результате которых установлено существование по крайней мере 2 категорий лимфоцитов, четко различающихся гистогенетически и по функциональным свойствам (Петров, Чередеев, 1974; Петров, 1976; и др.), но имеющих идентичную морфологическую картину. Открытие 2 систем лимфоцитов, кооперативно взаимодействующих в процессах иммуногенеза, явилось большим достижением современной иммунологии. Доказательство наличия кооперации клеток в иммунном ответе открывает новые подходы к проблемам иммуностимуляции и иммунодепрессии, что особенно важно для решения ряда задач практической иммунологии (Петров, Чередеев, 1974).

Лимфоциты, участвующие в иммунном ответе, имеют различный генез. Клетки, дифференцирующиеся в лимфоциты тимусного происхождения (Т-лимфоциты), требуют для своей дифференцировки тимусного фактора, причем не исключается, что дифференцировка их из клеток-предшественников костного мозга осуществляется в самом тимусе (Чертков, Фриденштейн, 1972). Считается, что именно Т-лимфоциты, составляющие большую часть циркулирующих в крови лимфоцитов, ответственны за развитие клеточного иммунитета. Другая часть клеток-предшественников лимфопоэза костного мозга дифференцируется в других лимфоидных органах, в частности в самом костном мозге (В-лимфоциты). У птиц дифференцировка В-лимфоцитов осуществляется под влиянием лимфоидного органа — фабрициевой сумки (*bursa fabricia*), откуда и произошло название. В-лимфоцитов

(bursa). В-лимфоциты у человека и ряда других млекопитающих находятся в костном мозге и являются предшественниками антитело-синтезирующих клеток.

Генез клеток, участвующих в иммунных реакциях организма, представлен на схеме (Петров, Чередеев, 1974) (см. стр. 78). Взаимодействие Т- и В-клеток в гуморальной антителопродукции к большинству антигенов в настоящее время не подлежит сомнению (Петров, 1975). Вместе с этим, в последние годы доказано, что Т-лимфоциты также являются неоднородной популяцией. Установлено, что среди Т-клеток выделяются 2 типа: клетки помощники (Т<sub>1</sub>-лимфоциты), кооперирующие с В-лимфоцитами в продукции гуморальных антител, и клетки-киллеры (Т<sub>2</sub>-лимфоциты), являющиеся клетками-эффекторами в клеточных реакциях иммунитета (Петров, Чередеев, 1974).

Еще в XIX в. было высказано мнение, что клетки, ответственные за иммунные реакции, должны иметь антигенраспознающие структуры. Теория боковых цепей П. Эрлиха, зародившаяся в конце XIX — начале XX в., предполагала существование на иммунокомпетентных клетках рецепторов, с которыми соединяются антигены. Иммунокомпетентные клетки, как это доказано в наше время, действительно несут на своих поверхностях специфические рецепторы иммуноглобулиновой природы. Рассчитано, что на поверхности одного В-лимфоцита находится около 50—150 тыс. иммуноглобулиновых молекул, Т-лимфоциты содержат в 100—200 раз меньше рецепторов данного типа. Применение антисывороток к различным иммуноглобулинам показывает, что на В-лимфоцитах могут быть рецепторы, относящиеся к классам IgM, IgI, IgA, IgE и IgD.

Вопрос о структуре специфических рецепторов Т-лимфоцитов в настоящее время не решен окончательно. Предполагается, что они несут на своей поверхности особого класса молекулы, названные IgT, особенности строения которых пока не известны. В иммунном ответе Т- и В-лимфоциты взаимодействуют с различными частями молекул антигена: В-лимфоциты с малыми детерминантами или гаптенными участками, а Т-лимфоциты — с более крупными структурными единицами антигенной молекулы, с ее несущей частью (Петров, 1975).

Установление необходимости взаимодействия Т- и В-лимфоцитов в реализации иммунного ответа гуморального типа привело к созданию гипотезы о трехклеточных системах иммунопоэза (Петров, 1976). Суть ее сводится к следующему: процесс антителообразования осуществляется совместной (кооперативной) работой 3 клеток — макрофага (М), костномозгового (В-лимфоцит) и тимусзависимого (Т-лимфоцит) лимфоцитов (схема 2). Роль макрофага в этом процессе сводится не только к переработке корпускулярного антигена до активной молекулярной формы. Наличие специальных рецепторов для удержания тяжелых цепей иммуноглобулинов на поверхности макрофага позволяет

соединить молекулы антигена, связанного первоначально с рецепторами Т-лимфоцитов. В результате возникает концентрированная «обойма» антигенных молекул, которая подается В-лимфоциту и стимулирует его к пролиферации и дифференцировке в антителопродуцирующие клетки. Однако, как предполагается, одного специфического сигнала в виде «обоймы» молекул антигена, передаваемого макрофагами В-лимфоцитам, недостаточно, чтобы В-лимфоциты дифференцировались в сторону плазматических клеток. Необходим 2-й сигнал, исходящий из Т-лимфоцитов и

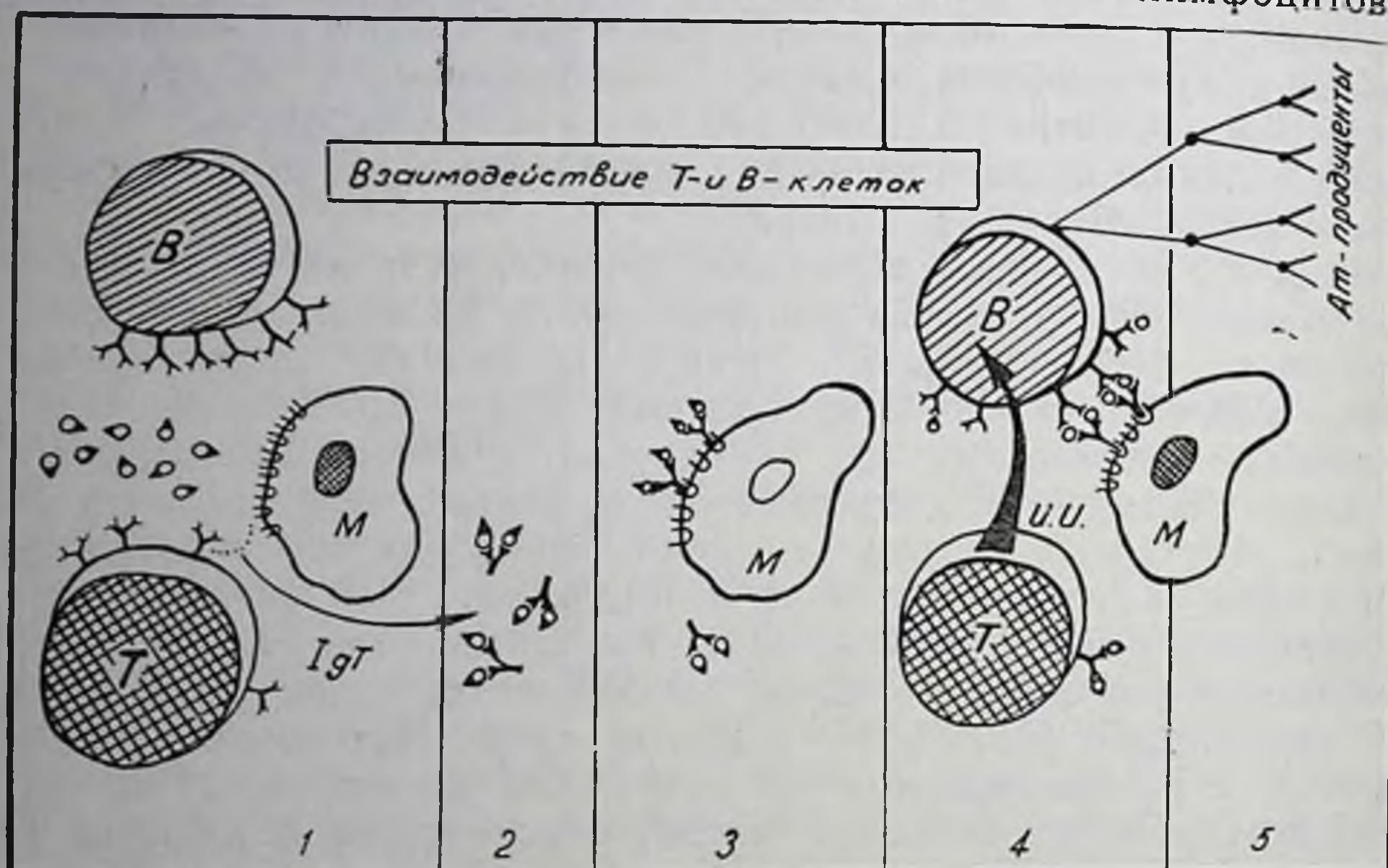


Схема 2. Взаимодействие клеток при индукции антителогенеза (по Р. В. Петрову, 1975).

неспецифичный в отношении конкретного антигена. В представленной схеме Р. В. Петрова (1975) он назван индуктором иммунопоэза (И. И.), природа которого остается неизвестной (схема 2).

В настоящей главе мы коротко остановились на некоторых моментах, указывающих на роль лимфоцитов в процессах иммуногенеза. Детальное изложение иммунологической роли лимфоцитов, их кооперации, взаимоотношений с макрофагами и стволовыми кроветворными клетками приведено во многих обзорах и монографиях (Фриденштейн, Чертков, 1969; Бернет, 1971; Петров, 1975, 1976).

При изучении функциональных особенностей лимфоцитов существенным было открытие способности лимфоцитов трансформироваться в бластные клетки при культивировании их с неспецифическим стимулятором — фитогемагглютинином (ФГА). Способность трансформации лимфоцитов в условиях культуры установлена еще в начале XX в. А. А. Максимовым (Maximow, 1927), который был убежденным сторонником мнения, что морфология и функция лимфоцитов могут изменяться под действием стиму-

ла. Автор наблюдал, что при добавлении тканевых экстрактов к культурам клеток кроличьего лимфатического узла в сгустке плазмы лимфоциты гипертрофируются и превращаются в бластные клетки. В настоящее время известно, что, помимо фитогемагглютенина, множество других антигенов могут оказывать митогенное действие на лимфоциты, вызывая их трансформацию в бластные клетки, если эти лимфоциты первоначально были сенсибилизированы определенным конкретным антигеном.

Трансформация лимфоцитов под действием ФГА сопровождается значительными изменениями внутриклеточного метаболизма и структуры клеток. Электронномикроскопические исследования ультраструктуры лимфоцитов при культивировании их с ФГА выявляют значительное увеличение числа рибосом через сутки после культивирования, что свидетельствует об усилении синтеза РНК и протеинов в трансформирующихся клетках (Талеленова, 1970). Количественное спектрофотометрическое и электронномикроскопическое изучение содержания РНК в трансформирующихся лимфоцитах показало, что синтез РНК при трансформации клеток усиливается; параллельно наблюдается объединение рибосом в полисомы (Sogen, Biberfeld, 1973). Методом электронномикроскопической автордиографии (Козинец и др., 1975) определено, что наиболее интенсивное включение  $H_3$ -уридина в лимфоциты происходит через 24 ч после культивирования; интенсивность метки особенно усилилась над ядрышком. Увеличение числа меченых клеток и интенсивности метки над ними объясняется повышением синтеза РНК в этих клетках в процессе культивирования лимфоцитов с ФГА (Поспелова, Жданова, 1974).

С помощью методов световой и электронномикроскопической автордиографии установлено усиление синтеза ДНК в культурах лимфоцитов начиная с 24 ч культивирования, максимум наблюдается к 72 ч (Брауде, 1969; Самойлина, 1970; Козинец и др., 1971, 1975; Biberfeld et al., 1971; Valkov, Moupe, 1974).

При действии ФГА на лимфоциты происходит интенсивное развитие межклеточных контактов и увеличение проницаемости плазматических мембран клеток (Gaziri et al., 1975). При стимуляции с ФГА лимфоциты приобретают способность синтезировать глобулины, в частности  $\gamma$ -глобулин, что подтверждено многочисленными автордиографическими, электронномикроскопическими и электронно-автордиографическими исследованиями (Брауде, 1969; Козинец, 1970; Dreseher, Rubler, 1974; и др.). Определенный интерес представляют многочисленные литературные данные, где описаны попытки использования способности лимфоцитов к бласт-трансформации, для выяснения состояния клеточного иммунитета при различных патологических состояниях. Установлено четкое снижение реакции лимфоцитов на стимуляцию с ФГА при хроническом лимфолейкозе, что свидетельствует о значительном повреждении клеточного аппарата при данном заболевании (Самойлина, Полянская, 1969). Однако остается неясным, объясня-

ется ли неспособность лимфоцитов реагировать на стимуляцию дефектом рецепторов или дефектом ядра. В настоящее время метод стимуляции лимфоцитов различными митогенами широко применяется для выяснения состояния клеточного иммунитета при различных заболеваниях кроветворного аппарата и внутренних органов, сопровождающихся нарушением процессов иммуногенеза (Брауде, 1969; Линг, 1971; Козинец, 1974; Шац, 1974; Золотницкая, Сорокин, 1975). Разработка унифицированных методов постановки реакции стимуляции лимфоцитов и оценки результатов бласт-трансформации, несомненно, открывает большие перспективы для оценки функционального состояния лимфоцитов в норме и патологии, что представляет не только теоретический, но и большой практический интерес.

Приведенные выше данные убеждают в неоднородности популяций лимфоцитов в морфологическом и функциональном отношении. Роль лимфоцитов как основных клеток, обеспечивающих защитные свойства организма, в настоящее время бесспорна. Несколько иначе обстоит дело со структурно-функциональными особенностями лимфоцитов в тканях, их значением в физиологических процессах жизнедеятельности органов и тканей. Если структурно-функциональная характеристика циркулирующих лимфоцитов, а также лимфоцитов из иммунокомпетентных органов (вилочковая железа, костный мозг, лимфатические узлы) к настоящему времени разработана довольно подробно, этого нельзя сказать в отношении тканевых лимфоцитов, являющихся постоянными компонентами рыхлой соединительной ткани и находящихся в определенных взаимоотношениях с эпителиальной тканью. В этом разделе нами рассмотрены литературные и собственные данные, касающиеся морфологии и функции лимфоцитов из кроветворных органов и периферической крови, однако не затронут вопрос функциональной морфологии лимфоидных клеток, находящихся в рыхлой соединительной ткани, эпителии кишок и миндалин.

### **ГЕНЕЗ, УЛЬТРАСТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ МОНОЦИТОВ**

Вопрос о происхождении моноцитов, их отношении к ретикуло-гистиоцитарным элементам и роли в защитных реакциях организма долгое время оставался предметом многочисленных дискуссий. Моноциты, по выражению Паппенгейма, являлись своего рода «пугалом» для гематологов, что объясняется многими неясностями в отношении их генеза, места в системе кроветворения и роли в иммунобиологических реакциях организма. Благодаря применению методов автордиографии, хромосомной метки, электронномикроскопической цитохимии получены новые данные, касающиеся генеза клеток моноцитарного ряда, их цитофункциональных особенностей и взаимоотношений клеток моноцитопоза

с другими представителями макрофагально-гистиоцитарных элементов.

Ранее существовало несколько точек зрения на происхождение моноцитов, среди которых можно выделить 2 основных (Кассирский, Алексеев, 1970). По мнению одних исследователей, моноциты относятся к миелоидной системе и основным местом их образования считается костный мозг (Tello, 1956). Сторонники этой точки зрения допускают возможность перехода моноцитов в клетки нейтрофильного ряда и наоборот. Веским аргументом, свидетельствующим в пользу генетического родства молодых миелоидных элементов и моноцитов, служит параллельное увеличение числа моноцитов, миелобластов и промиелоцитов при хроническом лейкозе, инфекционном мононуклеозе и других патологиях. Однако, как считают И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев (1970), правильной является та точка зрения, которая признает зернистость моноцитов азурофильной, но имеющей специфические особенности. Нежная зернистость моноцитов, отличающаяся по окраске и структуре от нейтрофильной, не имеет ничего общего со специфической нейтрофильной зернистостью, имеющей коричневую окраску и более грубую структуру. Согласно другой точке зрения, выдвинутой и развитой А. Н. Крюковым (1909) и его школой, моноцитарная система является самостоятельной только по морфологическому признаку, а по генезу она оказывается сборной и в постнатальном периоде может происходить из 3 систем клеток: миелоидной, лимфоидной и ретикуло-эндотелиальной (Кассирский, Алексеев, 1970).

Согласно современным представлениям, основанным на результатах исследований с помощью хромосомной метки, автораддиографии и цитохимии, в систему моноцитопоза включены клетки, объединяемые под названием фагоцитирующих мононуклеаров. Все клетки этой серии обладают способностью к фагоцитозу, пиноцитозу и прочно прилипают к стеклу. В систему фагоцитирующих мононуклеаров включаются только те клетки, которые несут рецепторы иммуноглобулинов и способны к усиливанию иммуноглобулинами фагоцитозу. Ретикулярные клетки, фибробласты и эндотелиальные клетки рецепторов не имеют, фагоцитируют факультативно и только медленно, нет доказательств их происхождения из монобластов, что в целом не позволяет отнести их к системе фагоцитирующих мононуклеаров (Чертков, Воробьев, 1973). Экспериментальные исследования с применением автораддиографии и хромосомной метки показали, что моноциты у мышей и крыс развиваются из пула клеток-предшественников, расположенных в костном мозге (Volkman, 1968; Whitelaw, Batho, 1972). Аналогичные результаты получены в отношении генеза моноцитов у человека (Menget et al., 1974; Territo, Cline, 1975).

Родоначальной клеткой моноцитопоза, также как и для других ростков гемопоэза, является стволовая кроветворная клетка,



которая через стадии клетки-предшественника миелопоэза (частично детерминированная клетка-предшественник) и колониеобразующей в культуре клетки (унипотентная клетка-предшественник) переходит в морфологически распознаваемую молодую клетку моноцитопоэза — монобласт. Монобласт — клетка величиной 13—20 мкм, по структуре напоминающая миелобласт. Ядро клетки нежно-сетчатой структуры, содержит ядрышко, форма его обычно почкообразная или бобовидная, что позволяет отличать монобласты от миелобластов. Цитоплазма монобластов небольшая, окрашивается в голубой цвет и содержит немногочисленную азурофильную зернистость. Электронномикроскопическое строение монобластов приведено в ряде сообщений (Cohn, Benson, 1965; Nichols et al., 1971). Ультраструктура монобластов имеет особенности, позволяющие идентифицировать их от миелобластов, гранулоцитов на ранних стадиях развития и клеток эритропоэтического ростка.

Электронномикроскопически монобласты имеют округлую или овальную форму, плазматическая мембрана часто образует небольшие выступы. Ядро довольно крупное, занимает значительную часть цитоплазмы, форма его чаще неправильная, что обусловлено глубоким бухтообразным вдавлением. Хроматин ядра распределен диффузно, лишь под ядерной мембраной присутствует узкий плотный слой гетерохроматина, ядрышек 1 или 2. Цитоплазма содержит многочисленные свободные рибосомы и полисомы, немногочисленные округлые или удлинённые митохондрии, обычно расположенные группами вблизи ядерной выемки. Там же присутствует развитый пластинчатый комплекс, состоящий из вакуолярных и везикулярных компонентов. В зоне пластинчатого комплекса располагаются мелкие гранулы различной степени зрелости, соответствующие азурофильным гранулам, видимым в световой микроскоп. Формирование азурофильных гранул можно наблюдать в везикулярных компонентах пластинчатого комплекса, что свидетельствует о его выраженной секреторной активности. Удлиненные канальцы гранулярной эндоплазматической сети в монобластах более многочисленны, чем в миелобластах и эритробластах. Это обстоятельство в совокупности с присутствием характерных секреторных гранул в монобластах, по мнению ряда исследователей, может быть использовано в качестве критерия для ультраструктурной идентификации монобластов (Nichols et al., 1971). Наличие бухтообразного вдавления, придающего ядру неправильную форму, также свидетельствует о принадлежности данной клетки к ранней стадии моноцитопоэза (рис. 17).

Последующей стадией развития монобластов являются промоноциты, характеризующиеся присутствием уплотненного ядра почкообразной или бобовидной формы. Ядрышки наблюдаются не всегда. Цитоплазма промоноцитов значительно шире, чем в монобластах, окрашивается в голубой цвет, в некоторых слу-

чаях — в синий. Характерны азурофильные гранулы, более многочисленные, чем в монобластах, и равномерно распределенные в цитоплазме.

Ультраструктуре промоноцитов различных млекопитающих (мыши, крысы, кролики, собаки) и человека посвящены многочисленные работы (Pease, 1956; Bessis, Thiery, 1961; Cohn, 1968; Volkman 1968; Van Furth 1970; Nichols et al., 1971; Nichols, Bainton, 1973; Territo, Cline, 1975). Как показали исследования, основное место локализации промоноцитов у млекопитающих и человека — костный мозг. На ультратонких срезах размеры промоноцитов широко варьируют и колеблются в пределах от 7 до 15 мкм у кроликов и мышей. Форма промоноцитов чаще овальная или неправильная, ядерно-плазменное отношение промоноцитов мыши почти всегда превышает 1 (Van Furth et al., 1970). Плазматическая мембрана клеток неправильной формы, что обусловлено многочисленными псевдоподиями. Часто наблюдается образование пиноцитозных вакуолей в результате соединения цитоплазматических выростов. В промоноцитах имеется развитый пластинчатый комплекс, где можно наблюдать формирование секреторных гранул (Van Furth et al., 1970a). Канальцев зернистой цитоплазматической сети в промоноцитах меньше, чем в моноцитах, однако они более многочисленны (Nichols et al., 1971).

Наблюдения за процессом формирования гранул в промоноцитах показали, что он осуществляется аналогично тому, как это происходит в других секреторных клетках и развивающихся гранулоцитах (Bainton, Farquhar, 1966; Van Furth, 1970; Nichols, Bainton, 1973). В структурных компонентах пластинчатого комплекса происходит постепенное накопление электронноплотного материала. Везикула пластинчатого комплекса, содержащая зернистый материал умеренной электронной плотности, соответствует незрелым азурофильным гранулам. Количество и электронная плотность внутреннего вещества везикул нарастают, одновременно созревающая гранула начинает удаляться из зоны пластинчатого комплекса и, таким образом, формируется зрелая секреторная или азурофильная гранула промоноцитов.

Зрелые азурофильные гранулы промоноцитов, как правило, овальной или округлой формы, однако нередко можно наблюдать выраженный полиморфизм гранул. Азурофильные гранулы кролика, морской свинки и человека имеют размеры 100—500 мкм (Nichols et al., 1971). При обычной фиксации глутаральдегидом и осмием внутреннее содержимое гранул гомогенное, отличается высокой электронной плотностью. В. Nichols et al. (1971) в азурофильных гранулах промоноцитов кролика при формальдегид-глутаральдегидной фиксации описали наличие плотной центральной части, имеющей ламеллярную структуру, которая не встречается в азурофильных гранулах других животных и человека. В цитоплазме промоноцитов присутствуют многочисленные свободные рибосомы и полисомы, обуславливающие базофи-

лию клетки под световым микроскопом. Митохондрии промоноцитов округлые или овальные, чаще расположены вблизи ядерной выемки. По периферии клетки локализуются многочисленные вакуоли и везикулы различных размеров, появляющиеся в результате пиноцитозных процессов, осуществляемых клеткой.

Ядро промоноцитов характеризуется массивным слоем гетерохроматина под внутренней ядерной мембраной (рис. 18). Обращает на себя внимание и форма ядра, которая, в отличие от ядер промиелоцитов и пронормобластов, имеет одно или несколько вдавлений. Цитоплазма промоноцитов характеризуется некоторыми ультраструктурными особенностями, позволяющими отличить их от промиелоцитов. Количество гранул в промоноцитах значительно меньше, чем в промиелоцитах, они имеют гораздо меньшие размеры. В цитоплазме промоноцитов можно наблюдать пучки фибрилл, отсутствующие в промиелоцитах.

Несколько сложнее обстоит дело с ультраструктурной идентификацией промоноцитов и лимфоцитов на ранних стадиях развития. Применение электронномикроскопической цитохимии в этом случае значительно облегчает решение вопроса, ибо азурофильные гранулы моноцитарных клеток, как правило, дают положительную реакцию на пероксидазу, в то время как гранулы, встречающиеся в лимфоцитах, всегда являются пероксидаза-отрицательными (Nichols et al., 1973).

Дифференцировка промоноцитов в костном мозге и превращение их в зрелые моноциты, выходящие в кровяное русло, сопровождаются определенными структурными изменениями ядра и цитоплазмы. Зрелые моноциты, циркулирующие в крови, — самые крупные форменные элементы крови, размеры их 12—20 мкм (Кассирский, Алексеев, 1970). На ультратонких срезах размеры моноцитов находятся в пределах 9—11 мкм.

Ядерно-цитоплазменное отношение моноцита равно приблизительно единице, что указывает на некоторое уменьшение размеров ядра по сравнению с предыдущими стадиями развития. Форма ядра моноцитов варьирует от бобовидной до неправильной с множеством выступов и углублений. При светооптическом исследовании нередко наблюдается ядрышко. Для ядра моноцитов характерно наличие грубых тяжей хроматина, перемежающихся со светлыми участками. Цитоплазма красится базофильно, однако степень базофилии выражена значительно меньше, чем в лимфоцитах (Кассирский, Алексеев, 1970). Для цитоплазмы моноцитов характерно наличие вакуолей и азурофильных зерен. Электронномикроскопическое строение моноцитов во многом напоминает картину, описанную методами классической гематологии (Bessis, Thiery, 1961). На ультратонких срезах форма моноцитов может быть различной, преимущественно она неправильная, что обусловлено многочисленными изгибами плазматической мембраны клетки (рис. 19). Ядро моноцитов занимает значи-

тельно меньшую часть цитоплазмы, чем в лимфоцитах и молодых клетках моноцитарного ряда.

Зрелые моноциты по ультраструктуре значительно отличаются от промоноцитов, в частности они содержат гораздо больше азурофильных гранул, подавляющее большинство которых в моноцитах представлено зрелыми формами; незрелых азурофильных зерен и формирующихся гранул в моноцитах мало. Подсчитано, что на срезе одного моноцита человека может насчитываться 120 азурофильных гранул, а в моноцитах кролика до — 50 гранул (Nichols et al., 1971). Азурофильные гранулы имеют округлую или удлинённую форму, диаметр в среднем 0,10—0,25 мкм; удлинённые гранулы имеют 0,4—0,6 мкм в длину и 0,10—0,15 в поперечнике (Anderson, 1966). Гранулы окружены мембраной, неплотно прилегающей к матриксу. Внутренняя структура их гомогенная, электронная плотность широко варьирует.

Электронно-цитохимическое исследование клеток моноцитопоза позволило выявить активность ферментов, локализованных в формирующихся гранулах, канальцах цитоплазматической сети и компонентах пластинчатого комплекса. На ранних стадиях развития моноцитов в костном мозге — в промоноцитах и монобластах — активность пероксидазы выявляется в канальцах гранулярной цитоплазматической сети, везикулах пластинчатого комплекса и формирующихся незрелых азурофильных гранулах (Van Furth et al., 1970; Nichols et al., 1971). С помощью ультраструктурной реакции на пероксидазу В. Nichols, D. Bainton (1973) отмечают наличие в клетках моноцитопоза 2 популяций гранул. Гранулы первого вида, соответствующие азурофильным, встречаются в большом количестве в промоноцитах костного мозга и дают положительную реакцию на пероксидазу, кислую фосфатазу и арильсульфатазу. В этих клетках продукт реакции на пероксидазу и кислые гидролазы выявляется в структурах цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса. Предполагается, что гранулы этого вида, обладающие активностью лизосомальных ферментов, являются своеобразными лизосомами; их происхождение и функциональное значение идентичны первичным гранулам, появляющимся на ранних стадиях развития гранулоцитов (Anderson, 1966; Van Furth et al., 1970b). Гранулы второго вида, наблюдаемые обычно в зрелых моноцитах, не обладают активностью пероксидазы и других гидролаз, функциональное значение их остается невыясненным (Nichols, Bainton, 1973).

Из химических компонентов в моноцитах выявлены гликоген, липиды и значительная активность неспецифических эстераз, локализующихся, по-видимому, в азурофильных гранулах и в гиалоплазме. Моноциты содержат довольно большое число коротких канальцев гранулярной цитоплазматической сети, многочисленные вакуоли различных размеров. Пластинчатый комплекс хорошо выражен и занимает значительную площадь вблизи ядерной выемки. Он представлен в основном ламеллярными и везикуляр-

ными компонентами. В моноцитах нередко встречаются микро-трубочки и пучки фибрилл, расположенные неупорядоченно (Anderson, 1966). Митохондрии округлые или удлиненные, равномерно распределены по всей цитоплазме. Ядро на ультратонких срезах может иметь самые разнообразные формы, чаще оно бобовидное с одним или несколькими глубокими бухтообразными вдавлениями. Хроматин образует узкий плотный слой под ядерной мембраной, однако ширина этого слоя в моноцитах намного меньше, чем в нейтрофилах. Это обстоятельство, а также своеобразное строение гранул моноцитов и их количество, могут служить в некоторых случаях критерием для ультраструктурной идентификации моноцитов. Ядрышко на ультратонких срезах моноцитов встречается крайне редко.

Моноциты различных представителей млекопитающих могут иметь некоторые ультраструктурные особенности. Так, К. П. Зак и др. (1967) в периферической крови собак наблюдали моноциты особого типа, ядро которых имеет многочисленные выемки. Цитоплазма клеток содержит большое количество митохондрий, вакуолей и мелких везикул. Клетки с такой структурой были названы мононуклеарами. К. Р. Тухтаев (1972) наблюдал аналогичные клетки в костном мозге собак. Автор назвал их полиморфно-ядерными агранулоцитами.

Как было сказано выше, моноциты происходят из пула пролиферирующих предшественников, расположенных в костном мозге. Авторадиографическое исследование кинетики моноцитов с помощью тимидина- $H_3$  и других меченых аминокислот показывает, что время созревания моноцитов в костном мозге — 1—3 суток. Для большинства моноцитов, поступающих из костного мозга в кровяное русло, время созревания в среднем составляет 50—60 ч.

Промоноциты костного мозга в нормальных условиях проходят в среднем 2 клеточных цикла, каждый из которых равен 29 ч. Время синтеза ДНК для промоноцитов составляет 10 ч. В нормальных условиях пролиферативная способность промоноцитов костного мозга полностью не реализуется. Различные воспалительные процессы и другие заболевания, сопровождающиеся повышенным спросом на моноциты, вызывают усиленную пролиферацию промоноцитов в костном мозге и выход незрелых моноцитов в кровяное русло (Meuret et al., 1973, 1974). Моноциты, поступившие в кровяное русло, циркулируют в нем около 24—36 ч, далее они мигрируют в ткани, где выполняют роль макрофагов (Volkman, 1968).

Основными функциями клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров является защита от определенных микроорганизмов, фагоцитоз деструктивных клеточных элементов и продуктов их распада, а также участие в процессах иммуногенеза в кооперации с лимфоцитами. Фагоцитирующие мононуклеары, способные к активному движению, мигрируют в ткани, где превращаются

в макрофаги, участвующие в фагоцитозе инородных частиц и микроорганизмов. Макрофагам принадлежит также своеобразная роль «санитаров», очищающих организм от остатков погибших клеток. В процессе фагоцитоза инородных тел и микроорганизмов происходит слияние азурофильных гранул моноцитов с пищеварительными вакуолями, содержащими поглощенную частицу. Содержимое азурофильных гранул, обладающее высокой активностью гидролаз и пероксидазы, изливается в пищеварительную вакуоль, способствуя лизису фагоцитированных частиц или микробов.

Некоторые авторы предполагают, что моноциты, помимо указанных, выполняют функции защиты организма от спонтанно возникающих опухолей и участвуют в регуляции гранулоцитопоеза, возможно, и эритропоеза (Territo, Cline, 1975). Различные патологические состояния, сопровождающиеся нарушением фагоцитирующих функций моноцитов, обусловлены дефектом ферментных систем лизосом макрофагов или другими метаболическими нарушениями в клетке (Douglas, 1971; Zucker-Franklin, 1975).

Кратко резюмируя изложенное выше, можно сказать, что согласно современным представлениям, клетки моноцитопоеза рассматриваются как система фагоцитирующих мононуклеаров, берущих начало из клеток-предшественников, находящихся в костном мозге. Генез моноцитов схематически можно представить следующим образом: стволовая кроветворная клетка → клетка-предшественник миелопоэза → колониеобразующая в культуре клетка → монобласт → промоноцит → моноцит крови → моноцит ткани (макрофаги). Процесс созревания клеток моноцитопоеза характеризуется определенными изменениями в ядре и цитоплазме, появлением секреторных гранул — азурофильных гранул моноцитов. Азурофильные гранулы содержат пероксидазу, кислую фосфатазу, арильсульфатазу, что позволяет рассматривать их как своеобразные лизосомы. В процессе фагоцитоза — основной функции клеток системы фагоцитирующих мононуклеаров — происходит слияние азурофильных гранул с пищеварительной вакуолью в клетке, что в конечном счете обуславливает лизис поглощенных частиц или бактерий.



**ЦИТОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА  
КЛЕТОК РЫХЛОЙ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ  
ТКАНИ**







## ФИБРОБЛАСТЫ

Рыхлая соединительная ткань, «...как бы прототип всей соединительной ткани вообще» (Максимов, 1918), присутствует в каждом органе. Это обстоятельство давно наводило на мысль об ее участии в физиологических и патологических процессах. По мере углубления знаний все более расширяется перечень реакций, при которых рыхлой соединительной ткани отводится важное место. Для этого достаточно обратиться к таким процессам, как инфекционные поражения, гепатиты, процессы фильтрации, всасывания и секреции.

Рыхлая соединительная ткань принимает активное участие в многообразных проявлениях жизнедеятельности организма, и поэтому к исследованию ее функций привлекаются специалисты различных областей. Рыхлая соединительная ткань — комплекс различного типа клеток и межклеточных структур, и представления о ее функциях находятся в прямой зависимости от расшифровки свойств отдельных ее элементов. Поэтому возникает необходимость исследования каждого типа клеток в отдельности.

Фибробласты — основная и наиболее распространенная форма клеток рыхлой соединительной ткани. Вместе с волокнами и основным веществом они определяют пространственную структуру рыхлой соединительной ткани, образуют строму органов.

Фибробласты — клетки различной степени дифференцировки. Малодифференцированные клетки (Заварзин 1945, 1947; Елисеев 1961; Васильев 1961; Magsch, Trier, 1974a) отличаются веретенообразной формой, относительно четкими границами, высокой базофилией цитоплазмы. Ядра их вытянутые или овальные, занимают довольно значительную часть клетки, содержат 1 или несколько ядрышек. Хроматин равномерно распределен по всей кариоплазме с тенденцией к концентрации по периферии. Цитоплазма содержит небольшое количество коротких профилей зернистой цитоплазматической сети, однако большая ее часть все же занята многочисленными свободными рибосомами (Виноградов 1969; Bergfield, 1970).

В криптах тонкой кишки тела фибробластов тесно прилегают к базальной части эпителиальных клеток (рис. 20). Цитоплазматические отростки, вытянутые вдоль основания клеток, частично

могут перекрывать друг друга и напоминают движущиеся байдарки.

Митохондрии молодых фибробластов, как правило, небольшие, компактные, с обычным расположением крист, матриксом низкой плотности. В пролиферирующих клетках фибробластов пластинчатый комплекс хорошо развит, занимает около 9% клеточного объема (Deane, 1964; Kage et al., 1968) и представлен уплощенными цистернами, многочисленными вакуолями и пузырьками, глобулами и темными осьмифильными тельцами. Однако, в отличие от полярно ориентированных клеток, пластинчатый комплекс в фибробластах встречается по всей цитоплазме, нередко даже по периферии клеток.

Цитоплазматические отростки молодых фибробластов менее развиты, прослеживается их связь с телом клетки. По мере созревания фибробластов границы клеток становятся трудно различимыми, цитоплазма делится на экто- и эндоплазму. Доминирующей структурой становится зернистая цитоплазматическая сеть, достигающая наибольшего развития при продукции коллагена и полисахаридов.

Пластинчатый комплекс обычно хорошо развит (рис. 21), занимает значительную часть около ядра, по строению сходен с комплексом в типичных секреторирующих клетках (Зуфаров, 1974).

В последнее время в цитоплазме фибробластов описаны микроволокна, имеющие диаметр 40—80 Å (Revel, Hay, 1963; Goldberg, Green, 1968; Rostgaard et al., 1972). Количество и локализация их непостоянны.

При исследовании фибробластов заживающих ран и культуры ткани человека обнаружено, что в малодифференцированных клетках микроволокна немногочисленны и расположены беспорядочно. По мере созревания клеток число их значительно увеличивается. В зрелых клетках образуются дискретные пучки, содержащие примерно по 50 микроволокон (Ross, 1966, 1968; Comptings, Okada, 1970). Одни авторы обнаруживают их в наружных областях цитоплазмы и отростках, расположенных параллельно клеточной мембране (Charman, 1961; Cigeli, 1970), другие — вокруг ядра и в цитоплазме между органеллами (Goldberg, Green, 1968; Ross, 1968).

Микроволокна рассматриваются как основа для преципитации растворимого коллагена (Roger, 1970; Сидоркин, 1970). Однако В. Goldberg, Н. Green (1968), R. Ross (1968) показали, что они не связаны с синтезом коллагена. Более того, такие структуры обнаружены в эндотелиальных, тучных и эпителиальных клетках, макрофагах, в цитоплазме амебы, растений, грибов. R. D. Goldman (1972) наблюдал разрушение микроволокон при действии цитохалазина В, что сопровождалось потерей функции сокращения, а при обработке глицерином и раствором АТФ — исчезновением их.

Большинство имеющихся сведений указывает на то, что функция цитоплазматических волокон связана, очевидно, с движением и сокращением клеток (Buckley, Porter, 1967; Bock et al., 1972; Goldman, 1972, a, b).

В цитоплазме фибробластов обнаруживается также большое количество пузырьков. Одна их часть, видимо, образована за счет инвагинации клеточной оболочки и выполняет функцию пиноцитоза, другая представляет собой элементы гладкой цитоплазматической сети и принимает участие в переносе растворимого коллагена.

Кроме того, в цитоплазме фибробластов обнаружены и другие компоненты — липидные гранулы, мультивезикулярные тела, иногда встречаются и миелиновые фигуры. Плазматическая мембрана фибробластов не содержит соединительных комплексов, таких как десмосомы, соединяющих их с соседними клетками, что свидетельствует о способности фибробластов к движению. Авторадиографически удалось показать, что в тонкой кишке они мигрируют от основания крипт к верхушке ворсинок (Marsch, Trier, 1974b). Миграция их в эпителиальный пласт наблюдается крайне редко (рис. 22). Между тем, все без исключения клетки рыхлой соединительной ткани мигрируют в эпителиальный пласт через базальную мембрану. По-видимому, способность фибробластов к миграции ограничивается только пределами рыхлой соединительной ткани.

Одна из основных функций фибробластов — выработка мукополисахаридов и межклеточного вещества соединительной ткани. Выявление мукополисахаридов — один из специфических признаков фибробластических элементов. В основном веществе рыхлой соединительной ткани наибольшее значение имеют несulfатированные мукополисахариды, гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты, а также гепарин, который присутствует, по-видимому, только в гранулах тучных клеток. Биологическая роль мукополисахаридов заключается в осуществлении одной из основных функций соединительной ткани — опорно-механической. В зависимости от соотношения волокнистого (коллаген) и аморфного (мукополисахариды) компонентов изменяются механические свойства соединительной ткани.

В исследованиях многих авторов продемонстрирована четкая зависимость между продукцией кислых мукополисахаридов и формированием коллагеновых волокон. Так, J. E. Duphy, K. Udira (1955), В. В. Виноградов (1969) показали, что максимальная концентрация кислых мукополисахаридов совпадает с началом интенсивного коллагенообразования.

Большую роль в изучении взаимодействия кислых мукополисахаридов и коллагена сыграли биохимические исследования в сочетании с методом электронной микроскопии. G. C. Wood (1960) определил, что добавление к раствору коллагена гепарина или хондроитинсерной кислоты типа А приводит к образованию волокон с периодом исчерченности 640 Å.

По-видимому, кислые мукополисахариды являются регуляторами коллагенообразования: хондритинсерная кислота типа А и С увеличивает скорость формирования тонких незрелых волокон типа В, благоприятствует росту их в толщину, способствует организации тропоколлагена в волокна высшего порядка. Однако конкретные механизмы их влияния на коллагенообразование еще не ясны и требуют дальнейшего исследования.

Кислые мукополисахариды участвуют и в ряде других процессов соединительной ткани. Так как они являются полимерами, несущими высокий отрицательный заряд, они могут легко образовывать обратимые связи с большим количеством воды и солей, и следовательно, играют важную роль в диффузионных процессах, в регуляции обмена электролитов и воды как внутри клетки, так и в межклеточном веществе рыхлой соединительной ткани.

Факт синтеза мукополисахаридов фибробластами не вызывает сомнений. Авторадиографически (Хрущов, 1969; Сатдыкова, 1974) изучали включение в фибробласты меченого  $H_3$ -пролина. Установлено, что  $H_3$ -пролин включается сначала в клетку, а затем метка перемещается в межклеточное основное вещество. Максимальная активность изотопа в клетках предшествует максимальному накоплению метки в межклеточном пространстве. С помощью метода электронной автордиографии и гистохимии доказано, что выработка кислых мукополисахаридов происходит в фибробластах. Четко продемонстрировано, что основным местом синтеза кислых мукополисахаридов является пластинчатый комплекс (Weinstock, Leblond, 1974). Меченая  $H_3$ -глюкоза,  $H_3$ -галактоза включаются в зону пластинчатого комплекса, а затем перемещаются в пузырьки и вакуоли.

Исследования К. Meyer (1960), R. E. Mancini et al. (1961) показали, что между степенью зрелости фибробласта, скоростью синтеза и выявлением мукополисахаридов существует прямая зависимость. Процесс синтеза кислых мукополисахаридов наиболее интенсивен в фибробластах эмбриональной, ранней постнатальной и быстрорастущей соединительной тканей.

Другой важной функцией фибробластов является образование коллагена. Коллаген имеет простой аминокислотный состав: 1/3 молекулы составляет глицин, 1/3 пролин и оксипролин, оставшаяся 1/3 приходится на долю других аминокислот. Если не считать эластина, то коллаген — единственный белок, содержащий оксипролин. Синтез не содержащего оксипролин предшественника коллагена (протоколлагена) происходит в полисомах, связанных с мембранами цитоплазматической сети (Plummer, 1966; Ross, 1966; Lagury et al., 1970). Новосинтезированный белок попадает в полости цитоплазматической сети, где осуществляется процесс гидроксирования пролина в оксипролин (Olsen et al., 1973). Затем белок мигрирует в зону пластинчатого комплекса. Транспорт осуществляется, очевидно, благодаря существованию непосредственной связи между пластинчатым комплексом и зер-

нистой цитоплазматической сетью или с помощью мелких пузырьков, отшнуровывающихся от них (Kugosumi, 1965; Salpeter, 1968; Favard, 1969; Porter, 1971).

Результаты экспериментальных исследований гистогенеза фибробластов свидетельствуют о существовании нескольких коллагенпродуцирующих клеток в постнатальном онтогенезе млекопитающих (Magsch, Trier, 1974a; Хрущов, 1976). На основании изучения фибробластов подкожной соединительной ткани с применением методов автордиографии и хромосомной метки Н. Г. Хрущов (1976) выдвинул гипотезу о существовании 2 типов фибробластов в постнатальном онтогенезе — короткоживущей и долгоживущей популяции фибробластов. По Н. Г. Хрущову, короткоживущие фибробласты принимают участие в защитно-трофических функциях организма. Их деятельность особенно ярко проявляется при воспалениях, физиологической и репаративной регенерации. Долгоживущая популяция фибробластов выполняет преимущественно опорную (механическую) функцию.

А. Б. Шехтер, Г. Н. Берченко (1978) в развивающейся соединительной ткани также выделяют 2 типа коллагенпродуцирующих клеток. Клетки 1-го вида обладают умеренной активностью продукции коллагена и встречаются в долго не заживающих ранах и в культуре фибробластов. Продукция коллагена в них осуществляется по типу обычного «внутриклеточного конвейера» в белоксинтезирующих клетках, т. е. выработкой секреторного материала в канальцах зернистой цитоплазматической сети с последующим их перемещением в пластинчатый комплекс. По ультраструктурным особенностям эти клетки близки к одонтобластам, хондробластам и остеобластам и, следовательно, соответствуют долгоживущей популяции фибробластов, по гипотезе Н. Г. Хрущова (1976). Клетки 2-го вида находят преимущественно в очагах интенсивно развивающейся соединительной ткани, в частности, при заживлении ран. Они характеризуются интенсивным синтезом коллагена в канальцах цитоплазматической сети и выводят его из клетки, минуя пластинчатый комплекс. Аналогичные клетки с развитой системой канальцев зернистой цитоплазматической сети, содержащие секреторный материал умеренной электронной плотности, мы часто обнаруживали в ткани небных миндалин больных с рецидивирующими формами хронического тонзиллита, а также в строме слизистой тонкой кишки больных сальмонеллезом. Вероятно, фибробласты такого типа, выполняющие защитные функции, обладают способностью к свободному движению и мигрируют в очаги воспаления.

До настоящего времени нет единого мнения об источнике происхождения фибробластов, о том происходят ли фибробласты из «пришлых» клеток крови или возникают местно. В отношении короткоживущих фибробластов Н. Г. Хрущовым и др. (1970, 1973, 1976), Сатдыковой и др. (1977) получены факты, доказывающие их происхождение из клетки-предшественника, локализованного в

костном мозге и идентичного стволовой кроветворной клетке. Закономерности гистогенеза их сходны с другими клетками тканей внутренней среды организма — клетками кроветворения.

Недостаточно выясненными остаются вопросы взаимоотношения фибробластов с другими клетками соединительной ткани, в частности, с тучными и плазматическими клетками. Электронно-микроскопические наблюдения показывают, что активация фибробластов в строме кишечника при микробных воздействиях и в небной миндалине при воспалении часто сопровождается увеличением числа и повышением функциональной активности тучных клеток. Отмечается выделение гранул тучных клеток, непосредственно контактирующих с отростками фибробластов. По-видимому, гранулы тучных клеток, содержащие биологически активные вещества, в частности гепарин, оказывают существенное влияние на формирование коллагеновых волокон.

### ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ

Тучные клетки, описанные впервые Паулем Эрлихом более 100 лет назад, привлекают пристальное внимание многих исследователей выраженной полифункциональностью, большой лабильностью и реакционной способностью, участием в любом патологическом процессе (воспалении, регенерации, иммунологических реакциях и т. д.) и в любых приспособительных реакциях.

Со времени открытия тучных клеток до сегодняшнего дня представления о них связаны с наличием в цитоплазме метакроматических секреторных гранул. Исключение составляют лишь тучные клетки подкожной соединительной ткани кролика: они не содержат зерен, их цитоплазма гомогенна. Цитоплазматические гранулы составляют, по данным В. В. Виноградова и Н. В. Воробьевой (1973), 93%, по данным Э. В. Чернышевой и Н. Г. Хрущова (1977), — 50—55% объема цитоплазмы. Размеры гранул колеблются от 0,3 до 1,0 мкм. Среднее число гранул на клетку — около 1020. Морфологически различаются 2 типа специфических гранул: 1) гранулы ретикулярно-зернистого типа с ячеистой или сетчатой структурой (рис. 23); 2) гранулы с пластинчатым строением (рис. 24).

Т. Kobayasi et al. (1968), А. Bowyer (1968), Т. Kobayasi, G. Asboe-Hansen (1970), описывая ультраструктуру гранул тучных клеток человека, показали, что они состоят из плотных пластинчатых структур и зернистого материала. Максимальный диаметр гранул 0,6—0,7 мкм. Пластинчатые структуры образуют округлые или спиральные фигуры. Толщина каждой пластины — 125 Å, минимальное расстояние между соседними пластинами около 90 Å. В зрелых гранулах пластинчатые структуры ориентированы параллельно, наблюдается периодическая их исчерчен-

ность около 60 Å. Зернистый материал расположен вокруг пластинчатых структур и в центре спиралей. Иногда среди зернистого материала обнаруживаются кристаллы.

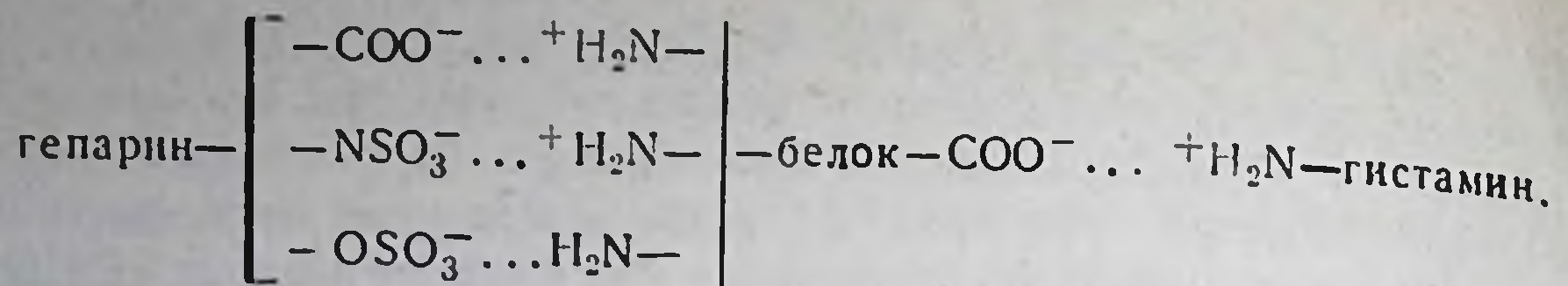
Предполагается, что пластинчатые структуры белкового происхождения, а зернистый материал — полисахаридного. Существует мнение, что фибриллярные и пластинчатые структуры гранул представляют собой нити макромолекул гепарин-белкового комплекса, электростатически связанные с основными компонентами матрикса — белками, гистамином, серотонином. Гранулы тучных клеток окружены двуконтурной мембраной. Изучение образования секреторных гранул позволяет считать, что, как и в любой секреторной клетке, их синтез начинается в элементах цитоплазматической сети. Формирование специфических гранул происходит в структурах пластинчатого комплекса.

Э. В. Чернышева и Н. Г. Хрущов (1977) предлагают следующую схему образования специфических гранул в тучных клетках: на 1-м этапе формируется белковый компонент гранулы с участием цитоплазматической сети и полисом; на 2-м этапе в зоне пластинчатого комплекса происходит синтез гепарина и формирование гепарин-белкового комплекса; на 3-м этапе завершается формирование окончательной химической структуры гранулы — белок-гепарин-гистамин.

По мнению W. Sawicki (1968), существует несколько способов участия пластинчатого комплекса в синтезе гранул тучных клеток: 1) синтез и сульфатирование кислых мукополисахаридов; 2) только сульфатирование; 3) аккумуляция и упорядочение полимерных макромолекул.

Гистохимические особенности секреторных гранул связаны с наличием в составе гранул нейтральных и кислых мукополисахаридов, серотонина и гистамина. Оказалось, что гепарин — высокосульфатированное полимерное соединение — составляет примерно 1/3 всех содержащихся в гранулах веществ и химически связан с основными белками, а также с гистамином. Содержание гепарина резко возрастает по мере созревания тучных клеток, увеличения специфических гранул и степени метахромазии. Гистамин в гранулах перитональных тучных клеток составляет приблизительно 10%. Синтез гистамина осуществляется в самих тучных клетках при участии фермента гистидин-декарбоксилазы (Vollgath, Wahlin, 1970; Bergendorf, 1975). Однако некоторые авторы считают, что определенное количество гистамина может захватываться из окружающей среды и накапливаться в тучных клетках (Green, Day, 1963; Day, Stockbridge, 1964; Fuganko, Green, 1964; North, 1965; Cabut, Haegermark, 1966; Chayen et al., 1966). R. W. Schayer (1963) отрицает это мнение. Гепарин в гранулах прочно связан с белком, гистамин — менее прочно и легко удаляется растворами электролитов (Lagunoff et al., 1964).

Согласно современным представлениям (Aborg et al., 1967, 1968), гранула имеет следующую химическую структуру:



В. В. Виноградов и Н. Ф. Воробьева (1973) считают, что белковый остов гранулы тучной клетки состоит из протеолитических ферментов, с которыми ковалентно связан гепарин. Эндогенный или экзогенный гистамин взаимодействует с сульфатными группами гепарина. Соотношение гепарина и гистамина в гранулах от 7:1 до 3:1 (Bendiff, 1958; Kobayasi, 1962; Uvnas, 1965).

В гранулах обнаружено высокое содержание цинка, поэтому было выдвинуто предположение, что гистамин в тучных клетках связан в виде комплекса гепарин-цинк-гистамин.

Что касается серотонина, который также обнаружен в гранулах тучных клеток крыс и мышей, то его содержание в 15—20 раз ниже, чем гистамина (Bendiff, 1958). Механизм его фиксации в структуре гранул окончательно не выяснен.

Ультраструктурное изучение других основных цитоплазматических компонентов тучной клетки показывает, что ядро овальное или округлое, занимает около 11% объема цитоплазмы. Нуклеоплазма может быть гомогенной, зернистой и содержит 1—2 электронноплотных ядрышка. Ядерные поры выражены. Пластинчатый комплекс и зернистая цитоплазматическая сеть развиты плохо. Число митохондрий незначительно, они имеют обычную структуру, матрикс электронноплотный. Рибосомы единичны, равномерно распределены по цитоплазме.

Форма тучных клеток может быть веретенообразной или округлой, с различным количеством отростков. Как правило, они расположены поодиночке, реже по 2—3 клетки вместе. Они могут контактировать с другими соединительнотканными клетками: фибробластами, плазматическими, ретикулярными и др.

При изучении соединительной ткани кишечника безмикробных крыс мы отметили незначительное число и умеренную активность цитоплазматических структур. Секреторные гранулы занимают значительную часть цитоплазмы. При инфекционных воздействиях (сальмонеллез, дизентерия) усиливается секреция гранул в окружающую межуточную ткань (рис. 25).

В миндалинах человека в случае хронического воспалительного процесса активация фибробластов и фиброцитов идет параллельно с тучноклеточной реакцией в строме миндалины. Как и в кишечнике при инфекционных процессах, в миндалинах тучные клетки находятся в непосредственном контакте с новообразованными коллагеновыми волокнами и плазматическими клетками (рис. 26, 27, 28). При активации секреторного процесса в тучных клетках возможно образование внутриклеточных канальцев.

Характерно, что в тех участках, где процесс коллагенообразова-



ния закончен, тучных клеток нет, либо они встречаются крайне редко. По мнению А. И. Радостиной (1965), тучные клетки принимают участие в формировании основного вещества соединительной ткани. В. В. Виноградов и Н. Ф. Воробьева (1973) считают, что тучным клеткам, прежде всего, принадлежит роль ингибиторов процесса коллагеногенеза, тормозящего образование грубой коллагеновой ткани.

Выведение секреторных гранул тучными клетками в различных внутренних органах происходит, по-видимому, по мерокриновому типу. Выводимые секреторные гранулы теряют электронную плотность и, в отличие от гранул эозинофилов, в окружающей межклеточной ткани не видны. В этом отношении они напоминают эндокринные железы. Некоторые авторы в последнее время склонны рассматривать тучные клетки как одноклеточные эндокринные железы, регулирующие тканевой гомеостаз внутренних органов.

Гепарин и гистамин, будучи антагонистами, влияют на состояние микрорайона, состоящего из капилляра, соединительной ткани и паренхимы. Тучные клетки вездесущи, постоянно присутствуют в любом органе на границе кровь — рабочая часть органа (Линднер, Коган, 1976). Благодаря высокой лабильности, способности к секреции, которая усиливается при патологических условиях, тучные клетки, видимо, постоянно вносят коррективы в концентрацию и соотношение гепарина и гистамина в окружающей среде. Тучноклеточная популяция способна вмешиваться в кровоснабжение и проницаемость, регулируя доставку энергетических и пластических веществ, удаление продуктов обмена, миграцию и активность клеток, образование волокон и межклеточного вещества.

Тучные клетки принимают участие и в иммунологических реакциях организма. Благодаря наличию на их поверхности IgE, они быстро включаются в реакцию гиперчувствительности немедленного типа (Froese, 1976). Участие тучных клеток в защитных реакциях проявляется в повышении проницаемости сосудов, усилении миграции клеток гематогенного и соединительнотканного происхождения. Нередко тучная клетка сама контактирует с иммунологически компетентными клетками (рис. 28).

Система тучных клеток подчиняется, с одной стороны, нервной и гормональной системам, с другой — стимулирует их, являясь регулятором на периферии. Считается, что тучные клетки являются регуляторами тканевого гомеостаза и последним звеном в общей реакции адаптации на клеточном уровне (Линднер, Коган, 1976).

По данным литературы и нашим, тучные клетки не обладают митотической активностью. В качестве исходных для тучноклеточной дифференцировки рассматриваются ретикулярные клетки, фибробласты, лимфоидные элементы, макрофаги и адвентициальные клетки.

По мнению В. В. Виноградова (1973), тучные клетки представляют собой специализированную разновидность клеток макрофагального типа. Однако некоторые принципиальные различия в структуре макрофагов и тучных клеток затрудняют обоснование данного предположения. Кроме того, макрофаг, являясь конечной стадией в гистогенетическом ряду макрофагальной дифференцировки, по-видимому, не может быть исходным клеточным типом для тучных клеток.

Многочисленные данные убеждают в том, что тучная клетка имеет лимфоидное происхождение (Чернышова, Хрущов, 1977). Анализируя гипотезы лимфоидного происхождения тучных клеток, можно заключить, что клетка-предшественник тучной является мононуклеаром с высокой пролиферативной активностью и интенсивным синтезом кислых мукополисахаридов (Csaba, Foggaes, 1971). Необходимо также отметить, что проблема происхождения и дифференцировки тучной клетки еще окончательно не решена. Не до конца выяснен вопрос о жизненном цикле тучных клеток, их взаимосвязи со стволовой кроветворной клеткой и другими клетками кроветворения. J. Padawer (1974), изучая тучные клетки перитонеальной жидкости крыс после введения раствора диоксида тория, определил, что продолжительность жизни тучных клеток — более 10 месяцев. R. Haas, I. Fache (1973) обнаружили, что при регенерации клеток костного мозга пику синтеза ДНК в них предшествует значительное увеличение числа тучных клеток костного мозга. Авторы предполагают, что тучные клетки выделяют метаболиты, способствующие регенерации кроветворных клеток.

Количество тучных клеток в тканях значительно изменяется при различных состояниях. Их число снижается в слизистой оболочке кишки при дефиците витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты и, напротив, увеличивается при дефиците в организме магния (Krc et al., 1971; Veilleux, 1975). Наши данные показывают, что микробное воздействие (заражение крыс шигеллами Флекснера 2a) в ранние сроки после заражения (12—24 ч) приводит к резкому снижению количества тучных клеток в строме тонкой и толстой кишки. В последующем, к 48—96 ч после заражения, количество тучных клеток постепенно возрастает и значительно превышает показатели контроля (Рашидов, Юлдашев, 1978). Увеличение числа тучных клеток в этот период совпадает с началом процессов регенерации слизистой оболочки кишки, что позволяет предположить участие тучных клеток в репаративных процессах.

Таким образом, функциональное значение тучной клетки является все еще нерешенным. Следует отметить тот факт, что реакция тучных клеток в составе рыхлой соединительной ткани самым тесным образом связана с изменением других клеток соединительной ткани. Миграция тучных клеток в эпителий сопровождается миграцией эозинофилов, макрофагов, нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов. Одновременно увеличивается фагоци-

тарная способность как мигрировавших в эпителий макрофагов, так и, видимо, эпителиальных клеток, о чем свидетельствует увеличение в них числа лизосом.

## ПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ

Впервые термин «плазматические клетки» употребил W. Waldeyer (1875) при описании клеток, характеризующихся резко выраженной базофильной цитоплазмой. Р. Уппа (1897) обнаружил особые клетки, которые он в значительном количестве наблюдал в коже человека при волчанке. Плазматические клетки хорошо выявляются при различных методах окраски — метиленовой синью, толуидиновым синим (Елисеев, 1960), но особенно хорошо при гистохимических реакциях на РНК (Пирс, 1962).

Плазматические клетки обычно округлые, цитоплазма резко базофильна. Характерной особенностью этих клеток является расположение хроматина в ядре в виде колеса со спицами.

Ультраструктуру плазматических клеток впервые описали Н. Braunsteiner et al. (1953b) в различных органах, которые в настоящее время непосредственно связываются с процессами иммуногенеза в организме. В дальнейшем ультраструктура плазматических клеток в органах различных животных изучалась многими исследователями (Dohi et al., 1957; Braunsteiner, Pakesch, 1960; Sin, 1974). При этом не обнаружено резко выраженных особенностей в ультраструктуре плазматических клеток в различных органах и у представителей различных животных.

Еще со времен W. Russel (1890), описавшего в цитоплазме плазматических клеток характерные тельца различных размеров, получившие впоследствии название телец Русселя, плазматическим клеткам приписывалась секреторная функция. При этом отмечалось, что плазматические клетки секретируют по мерокриновому типу. И. А. Кассирский, Г. А. Алексеев (1948) описали клазмацитоз плазматических клеток. Электронномикроскопически определено, что в цитоплазме плазматических клеток наибольшего развития достигают структуры, непосредственно связанные с процессами гетеросинтеза белка — зернистая цитоплазматическая сеть и пластинчатый комплекс (рис. 29). Профили зернистой цитоплазматической сети расположены концентрически вокруг ядра, заполняют всю цитоплазму и непосредственно контактируют с ядерной оболочкой с одной стороны и плазматической мембраной — с другой.

Структурно зернистая цитоплазматическая сеть связана с пластинчатым комплексом, который, хотя и занимает в цитоплазме зрелой плазматической клетки меньшую площадь, чем зернистая цитоплазматическая сеть, развит довольно хорошо, причем, в нем преобладают небольшие везикулы и окаймленные пузырьки, реже встречаются ламеллы и крупные вакуоли (рис. 30). В

зоне пластинчатого комплекса постоянно присутствуют 1—2 центриоли, имеющие типичное строение и состоящие из 9 тройных групп микротрубочек, расположенных по окружности цилиндра, в центре которого находится пара трубочек. Центриоли обычно лежат под прямым углом друг к другу. В области пластинчатого комплекса часто встречаются цитоплазматические тельца, являющиеся лизосомами. Это позволило предположить, что пластинчатый комплекс формирует в плазматической клетке 2 вида секреторного продукта — белковые антитела и лизосомы (Ikuhashi, 1968; Shivatseva et al., 1974).

Ядра клеток более или менее правильной округлой формы, расположены несколько эксцентрично. Их ультраструктура не отличается от ультраструктуры большинства ядер клеток млекопитающих. Для ядра зрелых плазматических клеток характерно концентрирование хорошо выраженного электронноплотного хроматина у ядерной оболочки. Только участки, где расположены ядерные поры, свободны от хроматина. Скопления хроматина, простираясь от ядерной оболочки до центра ядра, сливаются друг с другом, формируют, очевидно, структуру, описанную под световым микроскопом под названием «колеса со спицами». Ядерные поры особенно хорошо выражены в юных плазматических клетках.

Несмотря на то, что плазматические клетки были описаны еще в прошлом столетии, долго оставалось не изученным их функциональное значение, хотя, как отмечалось выше, многие исследователи указывали на возможную секреторную функцию этих клеток. Впоследствии многочисленные исследования с использованием современных методик и, в частности, метод иммуногистохимической идентификации антител, позволили доказать, что основная функция плазматических клеток заключается в выработке антител (Фриденштейн, Чертков, 1969). В настоящее время не вызывает сомнения, что подавляющее большинство различных классов иммуноглобулинов (А, G, М, Д, Е) синтезируется плазматическими клетками (Петров, 1976). О больших потенциальных возможностях плазматических клеток к синтезу белка свидетельствует и состояние их внутриклеточных структур.

Трудно сказать, происходит ли в плазматической клетке непрерывный синтез антител или этот процесс осуществляется циклически. Морфологические исследования плазматических клеток после различного вида антигенных стимуляций свидетельствуют в пользу первого предположения. В органах и тканях содержится значительное количество плазматических клеток, находящихся после антигенной стимуляции в различных стадиях созревания, на что указывает состояние их внутриклеточных структур. В зрелых же клетках с хорошо развитыми зернистой цитоплазматической сетью и пластинчатым комплексом в канальцах цитоплазматической сети постоянно отмечается определенное количество умеренноэлектронноплотного секреторного материала (рис.

31). Зачастую этот белковый флокулят может настолько растягивать полости ретикулума, что они по размерам приближаются к ядру и даже превосходят его. Видимо, эти образования, имеющие довольно высокую плотность, соответствуют описанным с помощью светового микроскопа упомянутым выше тельцам Русселя (рис. 32). Однако никогда не встречаются клетки, полностью свободные от секрета, как это наблюдается во многих одноклеточных секреторных железах, например в бокаловидных клетках, а также в железистых секреторирующих клетках других органов (Зуфаров, 1976). Все это может свидетельствовать в пользу предположения, что синтез и выделение секрета плазматическими клетками происходят непрерывно, но выделение секрета в силу каких-то причин может быть блокировано, и тогда профили цитоплазматической сети переполняются секретом.

На примере многих секреторных клеток, используя метод электронномикроскопической автордиографии, удалось достоверно подтвердить принцип секреторного конвейера Хирша (Пермяков и др., 1974; Зуфаров, 1976). В этом конвейере пластинчатому комплексу отводится роль окончательного оформления секреторного продукта, присоединения к белковой части секрета гликопротеидов (Зуфаров, Байбеков, Ходжиметов, 1974). Аналогична, по-видимому, и роль пластинчатого комплекса плазматических клеток (Boutelle, 1970), поскольку известно, что антитела являются в основном глюкопротеидами.

Максимального развития пластинчатый комплекс достигает в зрелых плазматических клетках, однако особенностью секреторного процесса в плазматических клетках является то, что окончательный продукт синтеза не образуется в виде специфических секреторных гранул, а выделяется в виде неопределенных пока морфологически дискретных частиц или путем клазмацитоза, т. е. отшнуровывания отдельных фрагментов цитоплазмы, описанного, как было отмечено выше, еще с помощью светового микроскопа. Клазмацитоз убедительно продемонстрирован нами с помощью электронного микроскопа (Тухтаев и др., 1975). Процессы антителообразования в плазматических клетках непосредственно связаны с гистогенезом последних, а этот вопрос, в свою очередь, является одним из центральных в современной иммунологии.

Долгое время существовали различные предположения о происхождении плазматических клеток. Допускалась возможность образования плазматических клеток почти из всех типов клеток соединительной ткани, из ретикулярных клеток, макрофагов и даже из клеток эритропоэза (Елисеев, 1961). Доминирующей точкой зрения в настоящее время является та, согласно которой плазматические клетки образуются из В-лимфоцита (Фриденштейн, Чертков, 1969; Петров, Чередеев, 1974).

А. А. Максимов (Maximow, 1927), основываясь на результатах исследований плазматических клеток и их переходных форм

в клеточных культурах лимфоцитов и в очагах мелкоклеточной инфильтрации при воспалительных процессах, одним из первых указал на возможность образования плазматических клеток из малых и средних лимфоцитов. И. А. Кассирский и Г. А. Алексеев (1948) предположили возможность происхождения плазматических клеток из единой клетки-предшественника гемо- и лимфопоэза — гемоцитобласта.

В настоящее время вопрос о стволовых клетках является одним из кардинальных в современной иммунологии, и в частности, иммуноморфологии; определяет предполагаемые источники и пути развития почти всех типов клеток соединительной ткани и крови, а стало быть, и ее основного вещества, т. е. всю совокупность структур, образующих рыхлую соединительную ткань (Чертков, Фриденштейн, 1977). Согласно современным представлениям, кроветворная клетка дает начало клеткам крови и лимфоидной ткани, основные цито-функциональные характеристики которой приведены выше.

Клетки-предшественники иммуноцитов имеют своеобразный генез. Стволовые клетки костного мозга дают начало клеткам с морфологией малых лимфоцитов, которые выходят в циркуляцию и в зависимости от того, через какие лимфатические органы проходят, приобретают те или иные свойства. Лимфоциты, прошедшие через тимус, дифференцируются в Т-лимфоциты, ответственные за развитие клеточного иммунитета. Другие лимфоциты проходят через сумку Фабрициуса у птиц или ее аналог у млекопитающих (считают, что это лимфоидные образования кишечника у млекопитающих, в частности аппендикс и пейеровы бляшки, возможно, миндалины). Эти лимфоциты приобретают способность давать начало антителообразующим плазматическим клеткам, как это показано на схеме генеза клеток, осуществляющих иммунные реакции (Петров, Чередеев, 1974).

Костный мозг —  $\left\{ \begin{array}{l} \text{тимус—Т-лимфоцит—клеточные реакции} \\ \text{сумка Фабрициуса} \\ \text{или ее эквивалент—В-лимфоцит—антителогенез} \end{array} \right.$

Антигенная стимуляция вызывает пролиферацию предшественников антителообразующих клеток. После многократных делений они дают начало 64—256 антителообразующим плазматическим клеткам. Этот период длится около 120 ч и совпадает с максимальным уровнем антител (Лебедев, 1971).

Как показано с помощью меченых предшественников, плазмобласты усиленно синтезируют РНК. Электронномикроскопически этому процессу соответствует наличие в цитоплазме большого количества свободных рибосом и полисом, т. е. на этой стадии преобладают структуры для аутосинтеза. Синтезируемый в это время белок не выводится из клетки (Фриденштейн, Чертков, 1969). По мере дифференцировки плазмобластов в их цитоп-

лазме увеличивается количество профилей зернистой цитоплазматической сети, развивается пластинчатый комплекс, снижается число свободных рибосом и полисом. Канальцы зернистой цитоплазматической сети заполняются содержимым умеренной электронной плотности. В зрелых плазматических клетках синтеза РНК не происходит (Ikuhashi, 1968). Началом развития клона плазматических клеток служит антигенное воздействие на организм, причем, пути попадания антигена могут быть различными. Первыми при введении антигена реагируют клетки лимфатических узлов, ближайших к месту внедрения антигена (Лебедев, 1971).

До сих пор окончательно не решен вопрос о наличии антигена в плазматических клетках. Наши электронномикроскопические исследования показывают, что фагоцитоз плазматическими клетками каких-либо белковых частиц не происходит. Вместе с тем, плазматические клетки существенно изменяются как в количественном, так и в качественном отношении при различных антигенных воздействиях и других условиях, сопровождающихся иммунологическими перестройками в организме. Значительное увеличение количества плазматических клеток наблюдается в строке кишечника при заражении животных патогенными штаммами салмонелл и шигелл. Число плазматических клеток в костном мозге значительно увеличено у больных циррозами печени и ревматизмом, что, как известно, сопровождается иммунологическими сдвигами в организме. При этом плазматические клетки располагаются часто в виде плазматических островков, состоящих из центрально расположенной ретикулярной клетки и окружающих ее 5—6 плазматических клеток. Электронномикроскопические исследования плазматических клеток в указанных органах показывают появление в них гипертрофированного пластинчатого комплекса, крупных секреторных гранул и многочисленных участков клазмацитоза, свидетельствующих о повышении функциональной активности клеток. Плазматические клетки очень часто контактируют с отростками макрофагов и лимфоцитами, что, вероятно, связано с передачей антигенной информации от макрофагов лимфоцитам и стимуляцией последних для дифференцировки в антителопродуцирующие клетки.

Процесс выделения секреторных продуктов из плазматических клеток, по нашим данным, в подавляющем большинстве случаев осуществляется путем клазмацитоза (рис. 33,34). Однако в некоторых случаях выделение секреторного материала может произойти путем деструкции цитолеммы плазматических клеток с последующим выходом в окружающую межклеточную среду отдельных канальцев цитоплазматической сети при целостности их мембран. Все сказанное свидетельствует, что плазматические клетки, как и многие клетки внутренней среды организма, функционируют по типу одноклеточных желез, функциональная деятельность которых значительно повышается при антигенных воздействиях.

## МАКРОФАГИ И ПОНЯТИЕ О СИСТЕМЕ ФАГОЦИТИРУЮЩИХ МОНОНУКЛЕАРОВ

В связи с новыми данными, полученными при изучении генеза кроветворных клеток, существенно изменились представления о происхождении и функциональной деятельности тканевых макрофагов. В настоящее время все макрофаги объединяются в систему фагоцитирующих мононуклеаров, происходящих из стволовой кроветворной клетки через стадии промоноцита и моноцита (Van Furth, 1970; Чертков, Воробьев, 1973; Territo, Cline, 1975). Для этих клеток характерно присутствие в цитоплазме большого количества гидролитических ферментов, локализованных в лизосомах.

Макрофаги встречаются во многих органах, особенно часто в селезенке, лимфатических узлах, миндалинах, костном мозге и легких. Они подразделяются на подвижные и стабильные. К подвижным относятся макрофаги рыхлой соединительной ткани, количество которых колеблется от 12 до 20% (Хрущов, 1969). Термин макрофаг отражает главным образом функциональную способность поглощать различные чужеродные антигенные частицы, попавшие во внутреннюю среду, однако отмечается удивительное структурное сходство макрофагов, встречающихся в различных органах представителей различных животных (Carr, 1973).

Структуре макрофагов и описанию их особенностей посвящено значительное число работ (Fujisaki, 1966; Carr, Roe, 1968; Volkman, 1968; Van Furth et al., 1970b; Fedorko, 1975). Для макрофагов характерно значительное число отростков на поверхности, имеющих различные размеры и формы, что придает макрофагам причудливую форму. Сканирующая микроскопия свидетельствует, что поверхность макрофагов образует многочисленные складки и отростки, служащие для движения, а также являющиеся структурами, обеспечивающими захват клетками чужеродных частичек.

В цитоплазме макрофагов встречается большое число телец и вакуолей, содержащих самые различные включения (рис. 35). В зависимости от функционального состояния или вида экспериментального воздействия число и содержимое этих телец может быть различно. Например, при введении микробов в просвет кишки в макрофагах собственно соединительнотканного слоя слизистой часто обнаруживаются захваченные микробы в различных стадиях деструкции и переваривания (рис. 36). Открытие Де Дювом (1955, цит. по Покровскому, Тутельяну, 1976) и его сотрудниками принципиально нового вида клеточных органелл — лизосом — сыграло важную роль в определении структуры и функции макрофагов в физиологических и патологических условиях. К настоящему времени в лизосомах, помимо кислой фосфатазы (рис. 37), выявлено около 50 гидролитических ферментов, обуславливающих сложную и многогранную функцию этих органелл (Пок-



ровский, Тутельян, 1976). Лизосомы макрофага являются важнейшими органеллами, обеспечивающими участие этих клеток в иммунном ответе. Установлено, что деградация антигенного материала в лизосомах макрофагов — обязательный начальный этап иммуногенеза (Учитель, Хасман, 1972; Анфалова, Галактионов, 1977; Учитель, 1978).

Экспериментальные данные свидетельствуют, что макрофаги наряду с Т- и В-лимфоцитами являются равноправными участниками процесса специфического иммунного ответа. Наиболее важный момент активности макрофагов — их способность приводить антиген в иммуногенную форму, доступную для Т- и В-лимфоцитов. Электронномикроскопически установлено, что макрофаг контактирует с большим лимфоцитом на значительном участке (рис. 38). К этому лимфоциту прикреплено около 20 малых лимфоцитов, похожих морфологически на Т-лимфоциты (Nielsen et al., 1974). Они как бы выполняют роль посредников между взаимодействующими Т- и В-лимфоцитами (Петров, 1976; Анфалова, Галактионов, 1977).

Морфологическая характеристика макрофагов в различных органах освещена достаточно широко (Carr, Roe, 1968; Van Furth et al., 1970b; Carr, 1973; Учитель, 1978). В зависимости от органа специфическая функция и внутриклеточные органеллы макрофагов различаются. Макрофаги костномозговой ткани, по нашим данным, характеризуются наличием большого количества цитоплазматических отростков, контактирующих с окружающими кроветворными клетками (рис. 39). Часто удается проследить межклеточные контакты отростков макрофагов с нормобластами, лимфоцитами и плазматическими клетками.

Среди костномозговых макрофагов можно выделить 2 типа клеток. Первые контактируют преимущественно с клетками эритропоэтического ростка, располагаясь в их окружении и образуя эритробластические островки. В цитоплазматических отростках этих клеток при большом увеличении удается наблюдать зерна ферритина, которые путем рофеоцитоза захватываются нормобластами. Клетки 2-го типа формируют длинные цитоплазматические отростки, образующие своеобразные межклеточные мостики с лимфоцитами и плазматическими клетками. Аналогичное строение имеет макрофаг и в строме кишечника (рис. 40).

Структура внутриклеточных органелл и их количество в указанных клетках различны. Клетки 1-го типа имеют гораздо большие размеры, митохондрии в небольшом количестве, с типичной структурой. Единичные каналцы зернистой цитоплазматической сети равномерно распределены по цитоплазме. Значительную часть цитоплазмы занимают лизосомы, количество, размеры и плотность которых варьируют. Среди них преимущественно выявляются вторичные лизосомы гетерофагического типа.

Одной из основных функций клеток указанного типа является фагоцитоз отмирающих эритроцитов в костном мозге. Это об-

стоятельство существенно отражается на структуре лизосом, среди которых встречаются крупные гетерофаголизосомы, содержащие фрагменты поглощенных эритроцитов. В некоторых случаях вторичные аутофагосомы формируются путем слияния первичных лизосом с митохондриями макрофага. При этом кристы митохондрий редуцируются, матрикс заполняется зернистым веществом и формируется огромная аутофагосома, достигающая 3—4 мкм. В макрофагах 1-го типа можно наблюдать также крупные аутофагосомы, содержащие деструктурированные фрагменты лейкоцитов, тромбоцитов и др. Частым явлением можно считать наличие в цитоплазме макрофагов ядер нормобластов, которые также сливаются с первичными лизосомами и формируют аутофагосомы.

Клетки 2-го типа содержат несколько меньше лизосом. Аутофагосом, характерных для клеток 1-го типа, здесь не наблюдается. Одна из важных особенностей клеток 2-го типа — тесные межклеточные контакты с лимфоцитами и плазматическими клетками. Видимо, клетки данного типа представляют собой макрофаги, участвующие в процессе иммуногенеза. К описанным выше клеткам морфологически близки макрофаги селезенки. Здесь подавляющее большинство клеток также отличается присутствием в цитоплазме вторичных гетеро- и аутофагосом, содержащих фрагменты деструктивно измененных эритроцитов (рис. 41). Как и в селезенке, макрофаги лимфатических узлов имеют значительное морфологическое сходство и тесную связь с ретикулярными клетками. Они содержат развитую зернистую цитоплазматическую сеть и митохондрии. Свободные макрофаги синусов лимфатических узлов, особенно подкапсулярных синусов, содержат в цитоплазме большое количество фагосом, в которых часто встречаются эритроциты.

Макрофаги лимфатических узлов имеют значительное число отростков и часто контактируют с ретикулярными клетками и лимфоцитами. Отличием макрофагов лимфатических узлов от фагоцитирующих ретикулярных клеток является наличие большого числа фагосом и развитых цитоплазматических отростков. Цитоплазматические отростки, по-видимому, обеспечивают не только способность макрофагов к движению, но и их фагоцитарную активность. В лимфатическом узле захват макрофагами различных структур, в том числе эритроцитов, происходит не без помощи отростков.

Функциональная активность костномозговых и селезеночных макрофагов в отношении эритрофагоцитоза в физиологических условиях сравнительно невелика. Различные патологические процессы, сопровождающиеся уменьшением продолжительности жизни эритроцитов и усилением гемолиза, приводят к значительному повышению функциональной деятельности макрофагов костного мозга и селезенки. Усиление процессов эритрофагоцитоза в костном мозге, по нашим данным, происходит при циррозах

печени, злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта и некоторых других состояниях, характеризующихся выраженной анемией. Изучение макрофагов при этих состояниях позволяет проследить этапы захвата эритроцитов, слияние их с первичными лизосомами и последующее формирование аутофагосом.

Свободные макрофаги, обладающие способностью к движению, характеризуются наличием большого количества отростков. Наблюдаемая с помощью обычного фазово-контрастного микроскопа способность макрофагов, особенно перитонеальных, к движению заставила многих исследователей искать в цитоплазме макрофагов и на их поверхности структуры, обеспечивающие это движение. С. А. Mims (1964), обнаружив в цитоплазме макрофагов длинные мембранные образования, напоминающие каналы, предположил, что они связаны со способностью макрофагов к движению. Некоторые исследователи в цитоплазме макрофагов обнаружили скопления микрофибрилл диаметром в 50 Å и микротрубочки, связанные с центриолью (Allison, 1974). Хотя функции всех этих образований окончательно не установлены, можно предполагать, что они в той или иной степени связаны со способностью макрофагов к движению. Этой способностью обладают не только перитонеальные макрофаги, привлекающие наибольшее внимание исследователей, но и макрофаги других органов, например, макрофаги собственного соединительнотканного слоя слизистой кишечника.

Наши наблюдения свидетельствуют, что при инфекционном воздействии макрофаги слизистой кишечника не только поглощают микробы, проникшие в lamina propria, но и мигрируют в эпителий, где подвергают фагоцитозу разнообразные антигенные частицы. Ультраструктуру макрофагов собственного соединительнотканного слоя слизистой кишечника отличает наличие довольно крупных фагосом или фаголизосом, в которых можно различить остатки поглощенных структур, в том числе и микроорганизмов. При инфекционном воздействии фагосомы могут занимать почти всю цитоплазму макрофага. Характерной особенностью макрофагов слизистой кишечника является отсутствие каких-либо структур на их поверхности, обеспечивающих связь с другими клетками (по типу десмосомы или интердигитаций и т. д.), что свидетельствует о значительной подвижности этих клеток рыхлой соединительной ткани слизистой.

Макрофаги, присутствующие практически во всех органах и тканях, объединенные названием фагоцитирующие мононуклеары, происходят из тканевых моноцитов (рис. 42). Как и костномозговые макрофаги, тканевые происходят из стволовой пролиферирующей клетки (Volkman, 1968; Van Furth et al., 1970a). Кинетика кругооборота циркулирующих в крови предварительно меченых моноцитов — 22 ч. Предполагают, что пул предшественников моноцитов трижды обновляется, прежде чем попасть в ток

крови. По данным R. Van Furth (1970), время генерации моноцитов в костном мозге человека, крысы и мыши приблизительно одинаково и равняется 18—24 ч. Вышедшие в циркуляцию моноциты около 1,5 суток находятся в крови, затем мигрируют в ткани и, превращаясь в макрофаги, приобретают индивидуальные органнне особенности (Van Furth, 1975).

Интересно отметить, что, несмотря на некоторые структурные различия, макрофаги самых разнообразных органов (купферовские клетки печени, альвеолярные макрофаги легких, свободные и фиксированные макрофаги селезенки, лимфатических узлов, костного мозга) имеют единое происхождение из стволовой кроветворной клетки костного мозга и характеризуются высоким уровнем обмена веществ и фагоцитарной активностью. Наиболее широко и интенсивно изучаемая функция макрофагов — их участие в процессах иммуногенеза, — по-видимому, не исчерпывает роль этих клеток в поддержании гомеостаза организма. Изучая динамику клеточного состава очага воспаления, Н. Г. Хрущов (1976) обнаружил, что в начальной фазе (экссудативной) воспаления выявляются многочисленные макрофаги, в то время как количество фибробластоподобных клеток еще невелико. В дальнейшем фибробластоподобные клетки в очаге воспаления становятся более многочисленными, среди них отмечаются митотически делящиеся клетки, тогда как деление и включение  $H_3$ -тимидина в макрофаги наблюдается очень редко. Взаимосвязь макрофагов с фибробластами, регуляторная роль макрофагов в процессах коллагенообразования детально изложены в обзоре В. П. Казначеева, Д. Н. Маянского (1978), данные которых свидетельствуют о существовании кооперативных взаимодействий, прямых и обратных связей между указанными популяциями клеток.

Не менее интересными являются вопросы взаимоотношения макрофагов и тучных клеток в рыхлой соединительной ткани. На пленочных препаратах хомяка, песчанки, сусликов очень часто встречаются макрофагально-тучноклеточные ассоциации (Виноградов, Воробьева, 1973). Аналогичные тесные контакты плазматической мембраны тучных клеток и макрофагов мы обнаружили в рыхлой соединительной ткани кишечника при микробных воздействиях. В этих случаях можно наблюдать дегрануляцию тучных клеток и наличие в них многочисленных участков клазмацитоза. По-видимому, макрофагально-тучноклеточные ассоциации, число которых возрастает при патологии, — явление не случайное. В процессе контактов 2 клеток, содержащих биологически активные вещества (гепарин, гистамин, серотонин, лизосомальные ферменты и др.), происходит обмен между ними. Не исключается, что контакты макрофагов с тучными клетками, как и кооперативные взаимодействия между другими клетками рыхлой соединительной ткани, — необходимый атрибут их функциональной деятельности.

## ТКАНЕВЫЕ ЭОЗИНОФИЛЫ

Эозинофилы образуются в костном мозге из стволовых кроветворных клеток и выходят в циркуляцию. В крови они задерживаются на 1—2 ч, а затем оседают в рыхлой соединительной ткани. Чаще всего и в довольно большом количестве эозинофилы встречаются в собственно соединительнотканном слое слизистой кишечника, так как в просвете кишки содержится большое количество антигенных факторов. Наличие эозинофилов в тканях, где присутствуют многоклеточные паразиты, позволяет предположить, что эозинофилия, как местная в тканях, так и в крови, связана с длительным пребыванием в организме антигенного материала, от которого трудно избавиться (Бернет, 1972).

Конкретная функция эозинофильных лейкоцитов в тканях до сих пор окончательно не выяснена. Предполагается, что эозинофилы могут фагоцитировать эритроциты, покрытые антителами (Agcher, 1968). По мнению автора, некоторые вещества, выделяющиеся при распаде эозинофилов, могут стимулировать образование слизи эпителиальными клетками.

Морфологически тканевые эозинофилы не отличаются от эозинофилов, циркулирующих в крови и описанных выше. В рыхлой соединительной ткани эозинофильные лейкоциты легко идентифицировать с помощью светового (при окраске азур-эозином) и электронного микроскопов благодаря своеобразной морфологической картине их секреторных гранул (рис. 43).

Тканевые эозинофильные лейкоциты представляют собой округлые клетки до 15 мкм в поперечнике. Ядра эозинофилов состоят из 2, реже 3 сегментов, соединенных тонкими перемычками (Елисеев, 1961), окружены обычной двуконтурной ядерной оболочкой. Поры ядерной оболочки немногочисленны. Характерной особенностью ядер эозинофильных лейкоцитов является то, что ядрышки встречаются крайне редко. Хроматин равномерно распределен по всей кариоплазме или сконцентрирован у ядерной оболочки. Митохондрии немногочисленны, имеют обычную ультраструктуру и равномерно распределены по всей цитоплазме. Встречаются единичные каналцы зернистой цитоплазматической сети и различные везикулы диаметром до 0,5—1 мкм. Как правило, пластинчатый комплекс тканевых эозинофилов выражен плохо. Однако при антигенной стимуляции, в частности при введении микробов в просвет кишечника, пластинчатый комплекс четко определяется и занимает значительный объем цитоплазмы.

В обычных условиях плазматическая мембрана эозинофилов более или менее ровная, без отростков, микроворсинок и прочих специализированных структур. На поверхности плазматической мембраны отсутствуют десмосомы и другие структуры типа десмосом, обеспечивающие соединение эозинофилов с другими клетками. Мембрана эозинофилов не образует интердигитаций с со-

седними клетками, что вообще характерно для большинства клеток рыхлой соединительной ткани как местного, так и гематогенного происхождения. Именно этим объясняется подвижность соединительнотканых клеток. В частности эозинофилы, как отмечает В. Г. Елисеев (1961), весьма подвижны и могут быстро мигрировать из кровеносного русла и передвигаться к источнику заражения. При введении микроорганизмов в просвет кишечника в подслизистом слое отмечается значительное увеличение числа эозинофилов. Они встречаются группами, контактируют с другими соединительноткаными клетками или же клетками иного происхождения, присутствующими в строме слизистой при инфекционном воздействии и, в частности, с мигрировавшими из кровеносных сосудов эритроцитами. Чаще всего эозинофилы контактируют с тучными клетками (рис. 44).

Многие исследователи указывают на фагоцитарную активность эозинофильных лейкоцитов. При определении фагоцитарной активности эозинофильных лейкоцитов плеврального экссудата и костного мозга по отношению ко многим бактериям установлено, что их фагоцитарная способность примерно в 2 раза ниже, чем у нейтрофильных лейкоцитов (Clark, Kaplan, 1975). G. T. Archer (1968) отмечает, что фагоцитоз эозинофильными лейкоцитами эритроцитов, покрытых антителами, сопровождается распадом их гранул, что, по мнению автора, ведет к разрушению (дегрануляции) эозинофилов и освобождению гистамина. Нам не удалось наблюдать фагоцитоз тканевыми эозинофильными лейкоцитами, однако часто встречается секретирование ими специфических гранул.

Ультраструктура тканевых эозинофильных гранул своеобразна, имеются видовые особенности их строения. В частности, эозинофильные гранулы крыс имеют миндалевидную форму, окружены мембраной. По середине гранулы от одного полюса до другого простирается характерное кристаллоидное включение, отличающееся значительной электронной плотностью, четкими границами и резко выделяющееся на фоне умеренно электронноплотного матрикса гранулы (рис. 45).

Функциональное значение кристаллоидных включений гранул тканевых эозинофильных лейкоцитов неясно. По мнению некоторых исследователей, кристаллоидные образования богаты кислыми мукополисахаридами (Faller, 1968; Geyer et al., 1970).

Как было отмечено выше, эозинофильные лейкоциты обладают выраженной активностью пероксидазы, по мере созревания она последовательно исчезает из клеточных органелл, и в зрелых эозинофилах только гранулы обладают пероксидазной активностью. Наличие пероксидазы объясняет способность эозинофилов обезвреживать яды. Экстракт из эозинофильных лейкоцитов обладает свойствами нейтрализовать такие биологически активные вещества, как гистамин, серотонин, брадикинин. Именно эта способность, по-видимому, позволяет тканевым эозинофилам осуще-

ствлять гомеостатическую функцию и контролировать течение воспалительного процесса. Мы не обнаружили фагоцитоза бактерий или их фрагментов эозинофилами тканей даже при введении микробов в просвет кишки и их проникновении в собственно соединительнотканый слой слизистой, морфологически отчетливо определяемого с помощью электронного микроскопа. Однако фагоцитирование этих микробов макрофагами и нейтрофильными лейкоцитами ясно видно.

Таким образом, связь эозинофильных лейкоцитов с иммунологическими реакциями общеизвестна, однако убедительных доказательств специфической функции эозинофилов в настоящее время не имеется. Наряду с отмеченными выше предполагаемыми функциями эозинофильных лейкоцитов им приписывается роль в передаче антигенной информации иммунокомпетентными клетками, однако эта функция окончательно не доказана. На существенную роль эозинофилов в иммунных процессах, и, в частности, в барьерно-защитной функции кишечника указывает резкое увеличение их числа при введении микробов в просвет кишечника. Этот процесс сопровождается определенными изменениями в структуре и локализации эозинофилов.

Одним из выраженных проявлений участия эозинофилов в барьерно-защитной функции кишечника является их усиленная миграция в эпителий. При этом эозинофильные лейкоциты раздвигают вещество базальной мембраны и, проникая в эпителиальный пласт, располагаются между эпителиальными клетками (Зуфаров и др., 1974). Характерно, что ультраструктура эозинофилов при этом не подвергается видимым изменениям (рис. 46).

Другой выраженной реакцией тканевых эозинофильных лейкоцитов является секреция ими специфических гранул. Секреция эозинофилов, как свидетельствуют данные электронномикроскопических наблюдений, может происходить двумя путями. Во-первых, часто наблюдается отпочковывание участка цитоплазмы эозинофильного лейкоцита; образующиеся при этом вакуоли размером до 2 мкм содержат такие внутриклеточные структуры, как свободные полисомы, везикулы секреторных гранул (рис. 47). Не обнаружено наличия в вакуолях митохондрий и иных органелл или их фрагментов. Этот процесс напоминает клазмацитоз, но, в отличие от клазмацитозных вакуолей, которые, как правило, могут заключать в себе те или иные клеточные органеллы, вакуоли, отпочковывающиеся от эозинофильных лейкоцитов, как правило, заполнены лишь электроннопроницаемым веществом, представляющим собой матрикс цитоплазмы, и располагаются свободно в межклеточном пространстве.

Выделение специфических эозинофильных гранул происходит непосредственно через плазматическую мембрану при нарушении ее целостности. Гранулы вплотную приближаются к плазматической мембране. Окружающая гранулу мембрана сливается с плазматической мембраной и покидает клетку, не подвергаясь ви-

димым ультраструктурным изменениям. Однако иногда матрикс эозинофильной гранулы полностью просветляется, кристаллоидное образование при этом не исчезает (рис. 48). Вышедшие из клетки эозинофильные гранулы располагаются в межклеточном пространстве, вплотную прилегая к плазматическим мембранам тучных и плазматических клеток. Они могут группами или поодиночке располагаться у базальных мембран. Эозинофилы при секретировании гранул подвергаются дегрануляции. В некоторых эозинофильных лейкоцитах при этом увеличивается содержание структур, связанных с гетеросинтезом, таких как гранулярный цитоплазматический ретикулум и, особенно, пластинчатый комплекс. В зоне пластинчатого комплекса таких эозинофилов отмечается скопление характерных секреторных гранул различного размера. Это может свидетельствовать в пользу предположения о наличии в тканевых эозинофильных лейкоцитах интенсивного гранулообразования.

Нередко среди эпителиального пласта кишечника при введении в просвет микробов присутствуют эозинофильные гранулы, которые могут располагаться как в межклеточном пространстве, так и внутри энтероцитов (рис. 49).

Возможны 2 пути попадания эозинофильных гранул в эпителий. Наличие большого количества свободных гранул в собственно соединительнотканном слое, их тесный контакт с базальной мембраной могут свидетельствовать о непосредственном попадании гранул, секретиромых эозинофилами собственно соединительнотканного слоя, в эпителий. Усиленная миграция эозинофильных лейкоцитов в эпителиальный пласт позволяет, с другой стороны, предполагать, что, скорее всего, свободные эозинофильные гранулы секретиромются эозинофилами, проникшими в эпителий.

Сказанное дает основание думать, что эозинофильные лейкоциты с их способностью секретировать специфические гранулы, находясь в составе рыхлой соединительной ткани или мигрируя в эпителий, а также секреторной активностью по типу плазматоза, можно отнести к своеобразным одноклеточным железам. Развитие в тканевых эозинофилах структур, ответственных за гетеросинтез, также свидетельствует в пользу этого предположения. Эта особенность эозинофильных лейкоцитов обеспечивает непосредственный контакт биологически активных веществ, вырабатываемых и хранящихся в эозинофильных лейкоцитах, непосредственно с клетками, несущими специфическую барьерно-защитную функцию.

## ТКАНЕВЫЕ НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ЛЕЙКОЦИТЫ

Нейтрофильные лейкоциты — одни из наиболее постоянных «пришлых» клеток рыхлой соединительной ткани. Роль их в физиологических условиях сводится к выполнению функции своеобразных санитаров. Выделяя большое количество гидроли-



тических ферментов при разрушении, нейтрофильные лейкоциты лизируют нежизнеспособные, отмирающие клеточные структуры и тем самым, вероятно, служат одним из механизмов физиологической регенерации — процесса уравновешенного разрушения и новообразования тканевых элементов (Хрущов, 1969). Функциональные свойства тканевых нейтрофильных лейкоцитов наиболее ярко проявляются в условиях патологии, в очагах воспаления, где они осуществляют процесс фагоцитоза.

В последние годы получены данные, позволяющие с новой точки зрения рассматривать учение о фагоцитозе, об участии в этом процессе бактерицидных систем нейтрофильных лейкоцитов (Пигаревский, 1978). Установлено, что нейтрофильные лейкоциты содержат по крайней мере 4 бактерицидные системы: миелопероксидазную систему, неферментные катионные белки, лизоцим и лактоферрин. Выше было сказано, что в процессе созревания нейтрофильных лейкоцитов в костном мозге в них формируются 2 типа гранул — первичные, или азурофильные, и вторичные, или специфические, различающиеся в структурном и функциональном отношении. Считается, что кислые гидролазы лейкоцитов способны разрушить только те микробы, которые были умерщвлены воздействием миелопероксидазной системы, катионных белков, лизоцима и лактоферрина (Ашмарин и др., 1972; Пигаревский, 1978). Последовательное включение указанных бактерицидных систем нейтрофилов в процесс фагоцитоза, механизмы слияния гранул, содержащих эти системы, с фагоцитарными вакуолями, изложены в работах ряда исследователей (Bainton, 1973; Пигаревский, 1978).

Одна из важнейших особенностей нейтрофильных лейкоцитов в процессе фагоцитоза, сопутствующая усилению внутриклеточных метаболических сдвигов, — последовательная дегрануляция, прослеженная с помощью фазово-контрастной и электронной микроскопии (Cohn, 1963; Ногн et al., 1964; Bainton, 1973). В. Г. Пигаревский (1977) на основании исследования катионных белков лейкоцитов сделал вывод, что процесс фагоцитоза начинается с экзоцитоза — «экстренного» выброса во внеклеточную среду бактерицидных белков и факторов проницаемости. Автор отмечает, что как при фагоцитозе, так и при асептическом воспалении, наблюдаются локальные повреждения цитоплазмы лейкоцитов, в возникновении которых существенная роль принадлежит гистонам и лизосомальным катионным белкам лейкоцитов. Процесс контакта нейтрофильных лейкоцитов с микробами сопровождается также выходом из клеток миелопероксидазы, что показано М. М. Жековой (1975) на модели «лейкоцит + бактерия». Причем, взаимодействие лейкоцитов с убитыми бактериями не приводит к выбросу во внеклеточную среду миелопероксидазы и катионных белков.

Различные морфологические проявления экзоцитоза нейтрофильных лейкоцитов прослежены нами при изучении эпителиального пласта небных миндалин больных хроническим тонзиллитом,

а также нейтрофильных лейкоцитов стромы и эпителия тонкой кишки крыс при введении патогенной культуры салмонелл. Структура тканевых нейтрофилов отличается большой вариативностью. Большинство нейтрофильных лейкоцитов, инфильтрирующих эпителиальный пласт небных миндалин, содержит значительно меньше гранул, чем нейтрофилы крови (рис. 50). Как правило, вокруг нейтрофилов, расположенных в межэпителиальном пространстве, наблюдаются участки отека, обусловленного, вероятно, выбросом факторов проницаемости и ферментов из лейкоцитов. Популяция гранул в лейкоцитах также подвергается определенным изменениям: гранулы часто лизированы, в цитоплазме клеток появляются вакуоли. Характерно, что в межэпителиальном пространстве вокруг инфильтрирующих нейтрофильных лейкоцитов, как правило, присутствует зона, состоящая из умеренно электронноплотного зернистого вещества (рис. 51), причем, в этих нейтрофилах число гранул значительно уменьшено. Это обстоятельство наводит на мысль, что катионные белки и лизосомальные ферменты, локализованные в гранулах нейтрофильных лейкоцитов, при контакте с антигеном сливаются с клеточной мембраной и по типу мерокриновой секреции выбрасываются в межклеточную среду.

Несколько иной механизм дегрануляции нейтрофилов наблюдается при проникновении микробов в межэпителиальные щели (рис. 52). При этом плазматическая мембрана большинства нейтрофильных лейкоцитов разрывается, гранулы нейтрофильных лейкоцитов при целостности окружающей их мембраны выходят в межклеточную среду по типу голокриновой секреции и мигрируют в сторону полости крипт навстречу проникающим микробам (рис. 53). И, наконец, встречаются нейтрофильные лейкоциты, отдельные фрагменты цитоплазмы которых отпочковываются и отрываются по типу класмацитоза. Однако, в отличие от класмацитоза, в плазматических клетках в этих случаях гранулы или органеллы в класмацитозных фрагментах отсутствуют. Участки класмацитоза, как правило, заполнены умеренно электронноплотным веществом тонкозернистой структуры. Можно предположить, что первоначально в цитоплазме происходит освобождение гидролитических ферментов, приводящее к изменениям структуры гранул и превращающее последние в гомогенную массу с последующей их секрецией из лейкоцитов по типу класмацитоза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что интраэпителиальные нейтрофильные лейкоциты в очаге воспаления функционируют различно в зависимости от характера воспаления. Механизмы дегрануляции и выброса лизосомальных катионных белков из клеток осуществляются следующими путями: в результате деструкции плазматической мембраны клеток и освобождения гранул; путем выброса лизосомальных гидролаз и катионных белков через неповрежденную плазматическую мембра-

ну; путем отпочковывания фрагментов цитоплазмы по типу клазмацитоза, причем, этому предшествует освобождение заключенных в мембраны лизосомальных ферментов гранул. Деструкция и выход нейтрофильных гранул в межклеточную среду проявляются преимущественно при проникновении микробных тел в интраэпителиальное пространство, что сопровождается усилением процесса фагоцитоза микробов нейтрофилами как в строме, так и в эпителиальном пласте. В тех случаях, когда в ткани нет микробных тел и преимущественно сохранено действие микробных токсинов и других аллергенов, на первый план выступает другой механизм действия нейтрофильных лейкоцитов — выброс в межклеточное пространство лизосомальных ферментов и катионных белков путем экзоцитоза и клазмацитоза.

Особый интерес представляет процесс, предшествующий непосредственному началу функциональной деятельности нейтрофильных лейкоцитов. Факт «хемотаксиса», когда микробы вырабатывают фактор, увлекающий за собой нейтрофилы и макрофаги организма, известен еще со времен И. И. Мечникова. Мы пытались ответить на вопрос, почему различные микроорганизмы вызывают изменения двигательной и фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов в различной степени и как осуществляется уничтожение тех факторов (токсинов или других вредных веществ), которые продуцируются и легко проникают через биологические барьеры. Мы отметили при полном отсутствии микробных тел (в морфологическом смысле слова) значительную инфильтрацию тканей (эпителиальной и стромальной частей миндалин и тонкой кишки) нейтрофильными лейкоцитами. Кажется бы, нейтрофилы, будучи микрофагами, осуществляют свою основную функцию — фагоцитоз, и в то же время отсутствует «главный объект» их действия — фагоцитируемый объект, т. е. корпускулярные тела, или, попросту говоря, бактерии. Вместе с тем, нейтрофильная инфильтрация сохранена и выражена в довольно высокой степени даже в тех случаях, когда в строме и эпителиальном пласте отсутствуют микробы. При этом можно проследить все указанные выше механизмы выброса гранул из нейтрофилов, хотя преобладает выделение лизосомальных факторов по типу экзоцитоза и клазмацитоза.

Антигенное воздействие (введение салмонелл или шигелл в просвет кишки) вызывает в первые часы значительную активацию нейтрофильных лейкоцитов. Так, при экспериментальном заражении крыс патогенной микрофлорой в ранние сроки (4—6 ч) после заражения отмечается усиленная миграция нейтрофильных лейкоцитов в строме тонкой кишки. Нейтрофильные лейкоциты интенсивно заполняют кровеносные капилляры под базальной мембраной эпителия тонкой кишки (рис. 54). Плазматическая мембрана нейтрофилов стромы часто подвергается деструкции, и освобожденные гранулы клеток свободно располагаются в межклеточном пространстве (рис. 55). Нередко отмечается миг-

рация нейтрофильных лейкоцитов через базальную мембрану в эпителиальный пласт, где они осуществляют фагоцитоз микробов как в толще эпителия, так и в просвете кишки. Через 24—48 ч после заражения количество нейтрофильных лейкоцитов в стро-ме и в эпителиальном пласте начинает убывать. При этом на пер-вый план выступает реакция со стороны других клеток (тучных клеток, эозинофилов, макрофагов и плазматических клеток), уча-ствующих в иммунных реакциях организма.

Анализ цитофункционального состояния тканевых нейтро-фильных лейкоцитов при микробном воздействии на кишечник показывает, что они наиболее функционально активны в начале антигенного воздействия. Мигрируя в эпителий и концентрируясь под базальной мембраной, они как бы создают «первый эшелон» защитного барьера на пути проникающих микробов. В более поздние сроки антигенного воздействия включаются и другие ме-ханизмы защитных реакций организма, сопровождающиеся повы-шением функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

### ТКАНЕВЫЕ ЛИМФОЦИТЫ

Лимфоциты, обладая способностью к миграции, являются пос-тоянными компонентами рыхлой соединительной ткани и эпите-лия многих органов. Цитофункциональные особенности лимфоци-тов крови, кроветворных органов, их генез были подробно осве-щены выше. В настоящем разделе рассматриваются различные структурные и функциональные аспекты лимфоцитов в тканях, их взаимоотношения с клетками соединительной и эпителиальной тканей.

В физиологических условиях лимфоциты постоянно присутст-вуют в эпителиальном пласте желудочно-кишечного тракта, кожи, небных миндалин и многих других органов. Тем не менее, роль лимфоцитов в указанных органах до настоящего времени остается предметом многочисленных дискуссий. Это объясняется тем, что у млекопитающих пока не определен центральный орган им-мунитета, контролирующий становление и функционирование В-системы иммунитета, аналогично фабрициевой системе у птиц. Наиболее вероятными кандидатами на роль аналога фабрициевой сумки у млекопитающих предположительно могут быть лимфоид-ные скопления кишечника, червеобразный отросток, миндалины (Мельников, 1978). Такое предположение в известной мере осно-вывается на общности происхождения тимуса и миндалин, на лим-фоэпителиальном строении указанных органов. Несмотря на от-сутствие прямых доказательств в пользу данного предположения, в настоящее время не вызывает сомнений факт активного участия лимфоидной системы желудочно-кишечного тракта и небных мин-далины в выработке антител и иммуноглобулинов, в осуществлении информационной функции—передачи информации о структуре антигена в иммунокомпетентные клетки.

Функциональная роль лимфоидных клеток миндалин, окружающих вход в пищеварительные и дыхательные пути, в последние годы является объектом многочисленных исследований (Гюллинг, Мельников, 1976). Показано, что в небных миндалинах присутствуют клетки как Т-системы, так и В-системы лимфоцитов (Визиренко, Гошевикова, 1972). Клетки небных миндалин обладают выраженной способностью продуцировать антитела в ответ на антигенное воздействие. Исследования Л. В. Визиренко, А. Е. Вершигоры (1974) с помощью иммунофлюоресцентных методов показали, что в небных миндалинах взрослых подавляющее большинство клеток вырабатывают иммуноглобулины класса IgA, а у детей около 43,5% клеток содержит IgG, хотя в лимфоидных клетках миндалин синтезируются все классы иммуноглобулинов. Наличие в миндалинах лимфоцитов Т- и В-систем, способность синтезировать антитела — все это в целом указывает, что миндалины не могут быть аналогом центрального лимфоидного органа птиц — фабрициевой сумки (Мельников, 1978). Действительно, проведенные в нашей лаборатории исследования подтверждают правомочность изложенных предположений. В строме небных миндалин — в лимфоидных фолликулах и в синусах — наблюдаются многочисленные плазматические клетки и лимфоциты, содержащие иммуноглобулины. Интенсивный синтез антител плазматическими клетками небных миндалин у больных различными формами хронического тонзиллита отчетливо проявляется и при комплексном ультраструктурном и цитофотометрическом исследовании (Зуфаров и др., 1976; Муминов и др., 1977).

Лимфоциты ткани небных миндалин можно подразделить на 2 большие группы: 1) интраэпителиальные лимфоциты, мигрирующие в эпителиальный пласт и выходящие во внешнюю среду; 2) лимфоциты стромы миндалин, к которым можно отнести лимфоциты, входящие в состав лимфоидных фолликулов, а также лимфоциты, находящиеся в синусах, межклеточном пространстве. Однако такое разделение достаточно условное, ибо лимфоциты, способные к миграции, могут изменить место локализации и, следовательно, перемещаться из одной группы в другую.

Интраэпителиальные лимфоциты небных миндалин чрезвычайно полиморфны по размерам и ультраструктуре. Среди них преобладают малые лимфоциты, характеризующиеся высоким ядерно-цитоплазмным отношением. Форма этих клеток обычно неправильная, что, по-видимому, обуславливается их способностью к миграции. Плазматическая мембрана клеток в большинстве случаев тесно контактирует с оболочкой эпителиальных клеток и образует небольшие по высоте, широкие псевдоподии (рис. 56). Цитоплазма интраэпителиальных лимфоцитов бедна клеточными органеллами, в ней присутствуют единичные митохондрии, локализованные вблизи ядерной выемки, там же иногда наблюдается пластинчатый комплекс и клеточный центр. В отдельных клетках отмечаются немногочисленные вакуоли и единичные гранулы по

типу лизосом. Форма ядра и распределение в нем хроматина широко варьируют. Большинство интраэпителиальных лимфоцитов содержит ядро неправильной формы, что обусловлено инвагинациями цитоплазмы. В ряде клеток инвагинации цитоплазмы многочисленные и глубокие, что придает ядру причудливую форму (рис. 57). Глыбки гетерохроматина в большинстве клеток образуют массивные слои под ядерной мембраной, эухроматин и бесхроматиновые участки соединены с ядерными порами.

Значительно реже, чем малые лимфоциты, в эпителиальном пласте встречаются большие лимфоциты. Они, как правило, локализованы в нижних слоях эпителиального пласта. Цитоплазма их светлая, содержит единичные митохондрии, канальца цитоплазматической сети, мелкие вакуоли и многочисленные свободные рибосомы. Хроматин в ядре равномерно распределен по всей нуклеоплазме. Особое внимание обращает на себя характер клеточных контактов интраэпителиальных лимфоцитов с эпителиальными клетками. Как было отмечено выше, чаще всего плазматическая мембрана лимфоцитов большей частью своей поверхности тесно прилегает к оболочке эпителиальных клеток. Иногда вокруг лимфоцитов образуется светлый участок межклеточного отека и при этом лишь отдельные участки лимфоцита (чаще всего псевдоподии) контактируют с эпителиальной клеткой. Нередко можно наблюдать как бы «вклинивание» отростков лимфоцита в цитоплазму эпителиальной клетки. Создается впечатление, что лимфоциты выпускают тонкие отростки по типу класмацитозных фрагментов, которые как бы захватываются эпителиальной клеткой. Значение данного феномена остается неясным.

- В последние годы накапливается все больше фактов, свидетельствующих об информационной роли небных миндалин (Вершигора, 1971; Голлинг, 1972). Считается, что миндалины постоянно снабжают организм информацией об антигенном составе внешней среды. По данным Н. Olah et al. (1975), эпителиальные клетки миндалин несут специализированные структуры, которые обеспечивают рецепцию антигенов, вступающих в контакт с поверхностью эпителиального покрова миндалин. Показано, что лимфоциты небных миндалин, мигрируя через эпителиальный пласт, могут вступить в контакт с антигеном и затем возвращаться обратно в строму небных миндалин или мигрировать дальше в периферические лимфоидные органы (Koburg, 1970).

Электронномикроскопически мы неоднократно отмечали выход лимфоцитов во внешнюю среду, т. е. в полость крипт миндалин, причем структура лимфоцитов, находящихся в крипах, указывала на сохранение жизнеспособности клеток. Все это в целом подтверждает гипотезу о роли интраэпителиальных лимфоцитов миндалин, как носителей антигенной информации и стимулирующих процессы иммуногенеза, не только в строме отдельного органа, но и в целом организме. Вероятно, обнаруженный нами феномен «вклинивания» цитоплазматических отростков лимфоцитов в эпи-

телиальные клетки также является одним из возможных путей передачи антигенной информации. Аналогичный тип контакта сенсибилизированных лимфоцитов с «клетками-мишенями» наблюдали М. Able et al. (1970) при изучении клетки лимфоузлов под электронным микроскопом. «Вклинивание» выростов цитоплазмы лимфоцитов в эпителиальные клетки, вероятно, является своеобразным биологическим механизмом контакта этих клеток и характерно не только для миндалин. Такой же путь контакта отмечается и в тонкой кишке (Пономарева и др., 1974), что предположительно связывается с постоянным присутствием антигена в желудочно-кишечном тракте.

Таким образом, интраэпителиальные лимфоциты небных миндалин по структурным особенностям существенно не отличаются от лимфоцитов крови и кроветворных органов. Они способны к свободной миграции, различным образом контактируют с эпителиальными клетками, могут выйти во внешнюю среду и возвратиться обратно в эпителиальный пласт. Основная функция интраэпителиальных лимфоцитов, вероятнее всего,—передача антигенной информации, хотя и не исключается их трансформация в антителопродуцирующие клетки непосредственно в эпителиальном пласте.

Лимфоидные клетки стромы небных миндалин чрезвычайно вариабельны по морфологии. Можно наблюдать как молодые предшественники лимфопоэза—лимфобласты, пролимфоциты,—так и зрелые малые и большие лимфоциты. Среди малых лимфоцитов подавляющее большинство составляют узкоцитоплазменные клетки, характеризующиеся относительно крупным ядром и узким ободком цитоплазмы, содержащей многочисленные свободные рибосомы. Ядро обычно неправильной формы, что обусловлено одним или несколькими вдавлениями. Хроматин распределен неравномерно и образует массивные зоны под ядерной мембраной, разделяющие бесхроматиновые участки. Клеточных органелл в малых лимфоцитах почти нет, за исключением единичных митохондрий.

Среди лимфоцитов нередко встречаются так называемые переходные формы между лимфоцитами и плазматическими клетками. Они характеризуются присутствием в цитоплазме единичных канальцев зернистой цитоплазматической сети, структура ядра и остальных компонентов цитоплазмы сходны с таковыми у лимфоцитов.

Лимфоциты в строме миндалин часто контактируют с макрофагами. В некоторых случаях можно наблюдать островки, состоящие из центрально расположенного макрофага и окружающих его лимфоцитов и плазматических клеток. Все это в целом свидетельствует об активном участии лимфоцитов миндалин в выработке антител, необходимых для обеспечения локальной защиты миндалин от патогенных микроорганизмов. Кооперация макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток значительно нарастает при таких патологиях, как ревматизм, нефрит, декомпенсированная форма хронического тонзиллита. Наши данные показывают, что

при указанных состояниях содержание РНК в цитоплазме лимфоцитов и плазматических клеток наиболее высокое, что свидетельствует об интенсивном синтезе белка в клетках (Муминов, Тухтаев и др., 1977), хотя выработанные антитела при этом преимущественно носят аутоиммунный характер.

Миндалины являются не только органом лимфопоэза, но и местом, где происходит деструкция лимфоцитов. Об этом говорят довольно частые явления гибели лимфоцитов с последующим их фагоцитозом макрофагами (рис.58). Деструкция и фагоцитоз лимфоцитов макрофагами наиболее интенсивно протекают в миндалинах больных ревматизмом, нефритом, что, по-видимому, связано с аутоиммунными процессами.

Таким образом, в ткани миндалин лимфоциты неоднородны по структурно-функциональным параметрам. Наличие среди них лимфоцитов Т- и В-систем, способность их к миграции в эпителиальный пласт, кооперация лимфоцитов с макрофагами свидетельствуют об активном участии тканевых лимфоцитов в распознавании антигенов и выработке факторов иммунитета.

Не менее важной является роль тканевых лимфоцитов в обеспечении защитно-барьерных функций кишечника. Известно, что желудочно-кишечный тракт располагает мощным лимфоидным аппаратом, который условно можно разделить на несколько групп: пейеровы бляшки и лимфоидные фолликулы подслизистой или мышечной оболочки стенки кишки; интраэпителиальные лимфоциты; лимфоциты, рассеянные по слизистой оболочке. До настоящего времени остается неясной конкретная функция указанных лимфоидных образований. В отношении интраэпителиальных лимфоцитов, или телиолимфоцитов, наиболее распространенной является гипотеза К. Fichtelius (1968). Согласно этой гипотезе, интраэпителиальные лимфоциты являются своего рода аналогом фабрициевой сумки птиц и, мигрируя в эпителий, получают антигенную информацию. Затем они передвигаются в собственно слой слизистой оболочки кишки или в другие лимфоидные образования и дают начало иммунокомпетентным клеткам. При этом допускается возможность передачи информации интраэпителиальным лимфоцитам не только эпителиальными клетками, но и с вилочковой железы.

Интраэпителиальные лимфоциты слизистой оболочки кишечника различных представителей млекопитающих являются предметом многочисленных исследований. Изучая эпителий кишки нормальных крыс под электронным микроскопом, I. Collan (1972) обнаружил среди эпителиальных клеток значительное количество лимфоцитов и макрофагов, встречались лимфоциты, содержащие в цитоплазме гранулы. Автор полагает, что гранулярные лейкоциты каким-то образом связаны с тучными клетками и гранулы в них представляют собой фагоцитированный материал. Выделяя чистую фракцию лимфоцитов из слизистой оболочки кишки кроликов, O. Rudzik, I. Bienenstock (1974) отметили, что около 78% клеток представлены малыми и средними лимфоцитами. Эти клет-



ки были способны к делению и синтезу ДНК, что подтверждалось интенсивным включением в них  $H_3$ -тимидина и  $H_3$ -уридина. Около 25% лимфоцитов содержали в цитоплазме метахроматические гранулы, количество которых колебалось от 1 до 20. По данным указанных авторов, гранулярные лимфоциты характерны только для эпителиального пласта кишки и не встречаются ни в слое слизистой, ни в других лимфоидных органах. Содержание в этих клетках иммуноглобулинов, в частности IgA, также было ничтожно малым.

Электронномикроскопические и морфометрические исследования, проведенные Т. В. Пономаревой и др. (1974), позволили выявить некоторые структурно-функциональные особенности интраэпителиальных лимфоцитов ворсинок и пейеровых бляшек тонкой кишки крыс. Авторы выделили несколько групп лимфоцитов в эпителии ворсинок и пейеровых бляшек. Отмечено, что интраэпителиальные лимфоциты ворсинок по морфологическим особенностям близки к лимфоцитам грудного протока крыс, описанным Н. Liebusch (1970), и могут быть отнесены к В-лимфоцитам. Специфическими структурными особенностями интраэпителиальных лимфоцитов пейеровых бляшек авторы считают присутствие бесхроматиновых зон ядерных мембран, значительное развитие лизосом и пластинчатого комплекса. Они обладают способностью к митотическому делению, более радиочувствительны и могут трансформироваться под влиянием антигенов, присутствующих постоянно в желудочно-кишечном тракте.

Количественные и качественные параметры интраэпителиальных лимфоцитов и лимфоцитов лимфоидных образований желудочно-кишечного тракта находятся в прямой зависимости от состояния микрофлоры кишечника. Наши совместные исследования с сотрудниками лаборатории гнотобиологии Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР показали, что структурные особенности как самой слизистой тонкой кишки, так и лимфоцитов, заселяющих ее, у безмикробных животных существенно отличаются от таковых у обычных крыс. У безмикробных крыс пейеровы бляшки развиты слабо, количество лимфоцитов и макрофагов эпителия и стромы значительно меньше, чем у обычных животных (Чахава, 1972). Переход животных в обычные условия вивария в течение короткого времени приводит к значительному увеличению содержания тканевых лимфоцитов и других клеточных элементов стромы кишечника и приближает строение слизистой к кишечнику обычных крыс. Интересно отметить, что переход безмикробных животных в обычные условия или же введение им патогенных штаммов микробов, наряду с увеличением интраэпителиальных и стромальных лимфоцитов, вызывает существенные изменения кинетики энтероцитов (Зуфаров и др., 1974; Зуфаров, 1976). Если у безмикробных животных продолжительность жизни энтероцитов в 2 раза больше, а скорость обнов-

ления их в 2 раза ниже, чем у обычных животных, то при переходе в обычные условия эти особенности исчезают.

Наши многолетние наблюдения за состоянием слизистой кишки при введении различных патогенных микроорганизмов в полость кишки показывают существование определенных взаимосвязей между количеством тканевых лимфоцитов (интраэпителиальных и стромальных) и темпами пролиферации и миграции энтероцитов. Так, сотрудник нашей лаборатории Л. Д. Нуруллаев (1974) установил, что инфекционное (модель паратифозной инфекции) и аллергическое (иммунизация полным стимулятором Фрейнда) воздействия ускоряют темпы миграции и пролиферации энтероцитов. Этот процесс сопровождается значительным увеличением числа лимфоцитов, эозинофильных лейкоцитов как в строме, так и в эпителиальном пласте (Зуфаров и др., 1973). По данным сотрудников нашей лаборатории А. М. Рашидова и А. Ю. Юлдашева (1978), количество лимфоцитов, мигрирующих в эпителий и в строму, резко возрастает при пероральном заражении крыс патогенными шигеллами Флекснера 2а. Так, если у контрольных крыс содержание лимфоцитов в эпителиальном пласте ворсинок подвздошной кишки составляет 9,2% от количества энтероцитов, то через 12 ч после заражения микробами достигает 25%. Аналогичное увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов наблюдается и в слизистой толстой кишки. Параллельно с увеличением инфильтрирующих эпителиальный пласт лимфоцитов нарастает темп десквамации и экстррузии энтероцитов, т. е. усиливаются пролиферация и темпы миграции энтероцитов из глубины крипт в ворсинки.

Параллелизм между лимфоцитарной инфильтрацией и изменениями кинетики энтероцитов характерен не только для микробных воздействий. Увеличение числа лимфоцитов отмечено нами в слизистой тонкой кишки у больных язвенной болезнью желудка и после оперативного лечения. Биопсия слизистой кишки при этом свидетельствовала о наличии воспалительных изменений по типу еюнита с атрофией слизистой или без нее. Естественно, в этих случаях нельзя исключить факт изменения микрофлоры кишечника, что приводит к лимфоцитарной инфильтрации слизистой и сопровождается усилением десквамации энтероцитов (Зуфаров, 1976).

В чем же заключается биологическое значение параллелизма между лимфоцитарной инфильтрацией и усилением темпов обновления энтероцитов? Наши морфологические исследования при указанных выше состояниях позволяют высказать предположение о существенной роли интраэпителиальных лимфоцитов в процессе экстррузии энтероцитов. Интересно, что во многих случаях деструктивно измененные и подготовленные к экстррузии энтероциты с базальной стороны как бы сопровождаются лимфоцитом или несколькими лимфоцитами (рис. 59). Создается впечатление, что лимфоцит будто бы выталкивает закончивший свой жизненный цикл энтероцит. Хотя к настоящему времени нельзя с категорич-

ностью утверждать участие лимфоцита в кинетике и обновлении энтероцитов, все же параллелизм между лимфоцитарной инфильтрацией и ускорением обновления энтероцитов является несомненным. Возможно, роль лимфоцитов при этом заключается в стимуляции пролиферации и миграции энтероцитов, в ускорении новообразования последних (Хрущов, 1970). Эти предположения, открывающие большие перспективы для управления кинетическими процессами энтероцитов, особенно при различных патологических состояниях, несомненно, заслуживают дальнейших углубленных исследований.

Морфологически интраэпителиальные лимфоциты являются неоднородной клеточной популяцией. Подавляющее большинство их можно отнести к категории малых лимфоцитов, однако по ультраструктурной характеристике цитоплазмы и ядра они существенно различаются. Часть клеток, инфильтрирующих эпителиальный пласт кишки, имеет светлую цитоплазму, содержащую многочисленные свободные рибосомы и полисомы. Митохондрии в количестве от 2 до 6 локализованы вблизи ядра, там же иногда встречаются пластинчатый комплекс и клеточный центр (рис. 60). Ядро клеток неправильной формы, с одной или несколькими инвагинациями. Хроматин в ядре распределен относительно равномерно, в отдельных клетках встречается ядрышко. Форма описанных типов лимфоцитов чрезвычайно разнообразна. Плазматическая мембрана клеток обычно плотно прилегает к оболочке энтероцитов, образуя при этом короткие псевдоподии. Клетки другого вида имеют очень узкую цитоплазму, которая практически лишена клеточных органелл, за исключением свободных рибосом.

Ультраструктура лимфоцитов эпителиального пласта несколько меняется при микробных воздействиях. Среди них часто встречаются клетки с деструктивно измененными ядром и цитоплазмой. Отмечается значительное увеличение числа лизосом в цитоплазме интраэпителиальных лимфоцитов (рис. 61), количество псевдоподий, вклинивающихся в межэпителиальные контакты, также нарастает. Нередко удается отметить вклинивание в межэпителиальное пространство нескольких лимфоцитов, выстроенных в ряд (рис. 62). При этом плазматическая мембрана верхних лимфоцитов свободно контактирует с полостью кишки. Подобное явление наводит на мысль, что интраэпителиальные лимфоциты могут получить антигенную информацию не только через контакты с энтероцитами, но и непосредственно из полости кишечника.

Инфекционное воздействие (салмонеллез, заражение холерным вибрионом, шигеллой Флекснера 2а) вызывает значительные изменения лимфоцитов не только в эпителии, но и в строме кишечника. Среди стромальных лимфоцитов при указанных воздействиях встречаются лимфобласты, переходные формы между лимфоцитами и плазматическими клетками. Особого внимания заслуживают своеобразные контакты лимфоцитов стромы с другими клеточными элементами рыхлой соединительной ткани. В большинстве случаев

лимфоциты располагаются вокруг макрофагов, образуя лимфоцитарные островки (рис.63). Плазматическая мембрана лимфоцитов при этом нередко образует мелкие псевдоподии по типу клацитозных участков, контактирующих с отростками макрофагов. Характерно, что в этих островках, как правило, можно обнаружить плазматические клетки или трансформирующиеся в плазматические клетки лимфоциты (рис. 64). Довольно часто обнаруживаются межклеточные контакты лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов в слое слизистой кишечника, частота которых значительно возрастает при микробных воздействиях. Данные о трехклеточной системе кооперации при иммунном ответе были изложены в гл. I монографии, и нужно полагать, что описанные лимфо-плазматические и макрофагальные кооперации представляют собой морфологический субстрат усиления местного иммуногенеза в кишке при микробных воздействиях.

Таким образом, тканевые лимфоциты небных миндалин и желудочно-кишечного тракта—неоднородные популяции в структурном и функциональном отношении. Среди интраэпителиальных и стромальных лимфоцитов присутствуют клетки как Т-, так и В-систем лимфоцитов. Основной ролью интраэпителиальных лимфоцитов к настоящему времени можно считать выполнение информационной функции. Информация об антигене поступает в лимфоциты при контакте их с эпителиальными клетками или же при непосредственном контакте клеток с внешней средой (полость кишки или крипты миндалин). Миграция лимфоцитов в эпителиальном пласте, различные виды их контактов с клетками эпителиального пласта, возможность обратного поступления в строму—все это в целом подтверждает несомненную роль интраэпителиальных лимфоцитов в процессах иммуногенеза. Взаимосвязь количественных и качественных параметров интраэпителиальных лимфоцитов с темпами пролиферации и миграции энтероцитов позволяет выдвинуть гипотезу об участии лимфоцитов в обновлении кишечного эпителия, хотя во многом этот вопрос еще далек от окончательного разрешения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в последние годы данные о структуре и функции лейкоцитов и клеток рыхлой соединительной ткани существенно изменили представления о роли этих клеток в поддержании гомеостаза организма в физиологических и патологических условиях. Следует отметить исследования по изучению гистогенетического происхождения клеток крови и рыхлой соединительной ткани, их взаимоотношений. Экспериментальные доказательства существования единой родоначальной стволовой клетки для всех ростков кроветворения позволили пересмотреть существующие представления о схеме кроветворения и способствовали углубленному пониманию механизмов дифференцировки клеток в том или ином направлении гемопоза. Тем не менее, накопленные знания пока еще недостаточны для создания цельной модели гистогенеза кроветворения и рыхлой соединительной ткани. Так, до настоящего времени не исследованы природа и сущность факторов, способствующих дифференцировке родоначальных стволовых кроветворных клеток в сторону лейкопоза или тромбоцитопоза, факторов, регулирующих темп пролиферации и дифференцировки их, механизмы действия различных «возмущающих» агентов на характер пролиферации и дифференцировки указанных клеток и т. д.

Не касаясь различных функциональных аспектов гистогенеза кроветворной и соединительной ткани (Хрущов, 1976; Чертков, Фриденштейн, 1977), нужно отметить недостаточность и противоречивость наших знаний о морфологии клеток-предшественников лейкоцитов и рыхлой соединительной ткани.

В настоящее время морфология стволовых кроветворных клеток относительно изучена лишь у мышей и некоторых приматов. Судя по всему, они являются лимфоцитоподобными клетками диаметром 8—10 мкм с узкой цитоплазмой, единичными клеточными органеллами и значительным содержанием свободных рибосом.

Предположение о способности лимфоцитоподобной клетки дифференцироваться во всех направлениях гемопоза и частично в клетки рыхлой соединительной ткани не является новым. Оно было выдвинуто в 1918 г. А. А. Максимовым, который считал, что лимфоцитоподобная клетка крови, будучи подвижной и блуждающей, циркулирует в разных органах и тканях. Попадая в благо-

приятные условия, она проявляет потенции дальнейшего развития и в зависимости от условий направленность ее дифференцировки и получаемые в конечном итоге исходные клетки могут быть разнообразными. В настоящее время не вызывает сомнения, что дифференцировка родоначальной стволовой клетки до уровня морфологически распознаваемых клеток того или иного ростка гемопоэза представляет собой многоступенчатый процесс, сопровождающийся ограничением возможностей к различным дифференцировкам и снижением способности к самоподдержанию (Чертков, Фриденштейн, 1977). Существуют различные гипотезы, предполагающие изменения темпов пролиферации и дифференцировки стволовых клеток в зрелые при различных воздействиях (облучение, кровопускание, микробные ассоциации и т. д.). Так, на основании стохастической модели кроветворения количественная регуляция, т. е. обеспечение необходимого количества клеток, не может осуществляться в отделе стволовых клеток. Дифференцировка стволовой клетки в зрелую обеспечивается в 2 этапа: первый этап—превращение стволовых клеток в частично детерминированные клетки-предшественники — осуществляется вне зависимости от запросов организма; второй этап—дифференцировка коммитированных клеток-предшественников в зрелую — индуцируется запросом организма и требует приложения специфического индуктора (Чертков, 1976). Подобная организация регуляции кроветворения предохраняет от истощения пул стволовых клеток при самых повышенных запросах организма и обеспечивает определенную стабильность кроветворения в нормальных физиологических условиях. Из сказанного выше видно, насколько велика роль последующих этапов кроветворения, начиная с морфологически распознаваемых клеток-предшественников.

Приведенные в работе данные показывают, что дифференцировка лейкоцитов, начиная от морфологически распознаваемой клетки лейкопоэза—миелобласта—представляет собой сложный и многообразный процесс, в течение которого происходит коренная структурно-функциональная перестройка в клетках. Эта перестройка, направленная на формирование важнейших субстратов функциональной деятельности лейкоцитов, в конечном итоге помогает осуществлению их основной функции—участию в иммуннозащитных реакциях организма.

Важнейшая роль в реализации защитных реакций организма принадлежит нейтрофильным лейкоцитам. Способность их к фагоцитозу и активному перемещению формируется в процессе созревания в костном мозге, где от полноценности течения процессов пролиферации и дифференцировки клеток зависит степень их функциональной активности в тканях. Установлено, что в процессе формирования популяции гранул нейтрофильных лейкоцитов проходят 2 последовательных периода, характеризующихся появлением различных в структурном, количественном и химическом отношении гранул. В первичных гранулах нейтрофильных лейкоцитов, фор-

мирующихся в основном на стадии промиелицита, содержатся кислая фосфатаза, пероксидаза, кислая ДНК-аза, т. е. набор ферментов, характерных для лизосом. Переваривающая способность первичных гранул существенно превосходит таковую у вторичных, содержащих преимущественно щелочную фосфатазу, лизоцим и лактоферрин. Различные антигенные воздействия, в качестве модели которых нами приведены экспериментальное введение микробов в кишечник и воспаление небных миндалин у людей, способствуют интенсивной миграции нейтрофильных лейкоцитов в очаг воспаления. Именно здесь проявляются такие функциональные свойства нейтрофильных лейкоцитов, как фагоцитоз, секреция специфических гранул и миграция их навстречу проникающему через эпителиальный пласт антигену. При микробном воздействии наглядно демонстрируются все стороны механизма функциональной деятельности нейтрофильных лейкоцитов.

Изучение морфологических аспектов указанных процессов позволяет предположить, что нейтрофильные лейкоциты, помимо своих классических функций—фагоцитоза и переваривания чужеродных частиц, основы изучения которых заложены еще в трудах И. И. Мечникова, выполняют важную секреторную функцию. Эта сторона функции нейтрофилов, включающая выделение нейтрофильных гранул, которые в дальнейшем мигрируют в межклеточное пространство, отшнуровку отдельных фрагментов цитоплазмы клеток по типу класмацитоза или экзоцитоза, по-видимому, является важной для защитно-барьерной реакции организма.

Следует отметить определенную взаимосвязь функционирования нейтрофильных лейкоцитов с характером воспаления и с фактом присутствия микробных тел. Накопленный в нашей лаборатории материал позволяет выдвинуть гипотезу о двух основных видах функционирования тканевых нейтрофильных лейкоцитов. При проникновении микробов через эпителиальный пласт в первые часы после заражения животных на первый план выступает фагоцитоз микробов в эпителиальном пласте и в просвете кишки. Одновременно усиливается процесс деструкции нейтрофильных лейкоцитов с выходом гранул в межклеточные промежутки. Другой тип функционирования наблюдается в тех случаях воспалительного процесса, когда в ткани отсутствуют микробные тела, и проявляется преимущественно в виде выброса в межклеточное пространство лизосомальных и катионных белков путем экзоцитоза и класмацитоза. Вероятно, в данном случае в качестве стимулятора функциональной деятельности нейтрофилов выступают токсины или другие выделяемые микробами вредные агенты, которые морфологически не идентифицируются.

Аналогичные процессы при антигенном воздействии происходят и в эозинофильных лейкоцитах, тучных клетках, плазматических клетках, что дает основание отнести эти клетки к своеобразным одноклеточным железам. Однако для каждого вида клеток такой путь реализации функции является строго специфичным и в каж-

дом из них она предусматривает, вероятно, вполне конкретные задачи, о которых мы к настоящему времени знаем мало. Например, миграция эозинофильных гранул в эпителиальный пласт, в межклеточное вещество соединительнотканной стромы и контакт их с другими клетками соединительной и эпителиальной тканей, вероятно, связаны с передачей антигенной или какой-либо другой информации, необходимой для реализации иммунного ответа при антигенном воздействии. То же можно сказать и в отношении тучных клеток, однако здесь нужно учитывать и возможность активного участия их в процессах формирования основного межклеточного вещества и волокнистых структур соединительной ткани.

В последние годы накоплен обширный материал по изучению структурных и функциональных особенностей лимфоцитов—ведущих клеток иммуногенеза. Можно считать установленным, что генез лимфоцитов как Т-, так и В-системы осуществляется через стволовые кроветворные клетки костного мозга (Петров, 1976; Чертков, Фриденштейн, 1977). В процессе дифференцировки лимфоциты претерпевают определенные структурно-функциональные изменения, связанные с характером их дальнейшего функционирования. Здесь уместно отметить, что до настоящего времени морфологические критерии все еще не позволяют определить характер функциональной детерминированности лимфоцитов. Особо перспективными являются исследования, направленные на поиск новых методических приемов, позволяющих предопределить функциональную направленность лимфоцитов, каковыми являются методы электронно-микроскопической иммуноцитохимии и растровой микроскопии.

Анализ данных литературы позволяет заключить, что к настоящему времени функциональная морфология лимфоцитов кроветворных и лимфоидных органов достаточно хорошо изучена, чего нельзя сказать о лимфоцитах, входящих в состав рыхлой соединительной и эпителиальной тканей. Многие вопросы, связанные с функциональной деятельностью тканевых лимфоцитов, их взаимоотношениями с клетками эпителиальной и рыхлой соединительной тканей, остаются мало изученными. Исследования, проведенные в нашей лаборатории, свидетельствуют о чрезвычайной морфологической вариабельности тканевых лимфоцитов и о многогранности их взаимоотношений с клетками соединительной и эпителиальной тканей.

В зависимости от функционального состояния органа, характера экспериментального вмешательства или болезни тканевые лимфоциты претерпевают различные количественные и качественные изменения. Прослеживается отчетливая связь количественных и качественных перестроек лимфоцитов с состоянием микрофлоры. Оптимальной моделью для изучения этих взаимосвязей являются гнотобионты и животные, контаминированные с различными видами микробов или с их ассоциациями. Параллелизм между количеством и функциональным состоянием тканевых лимфоцитов и



темпом пролиферации и обновления эпителиальных клеток, выявленный в серии экспериментов, позволяет считать, что лимфоциты определяют структурные и кинетические параметры слизистой кишечника. Аналогичный параллелизм наблюдается не только при экспериментальных воздействиях, но и в условиях клиники при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Выявление функционального значения лимфоцитов в обновлении кишечного эпителия открывает большие перспективы для управления кинетическими процессами энтероцитов, особенно при различных патологических состояниях.

Одна из важнейших сторон функциональной деятельности тканевых лимфоцитов—их участие в иммунологических реакциях организма как местного, так и общего характера. Лимфоциты, обладая способностью к свободному движению, мигрируют из стромы органа в эпителий, где подвергаются антигенному воздействию. Не исключается также возможность обратной миграции интраэпителиальных лимфоцитов в строму органа или даже в другие лимфоидные органы, где они передают антигенную информацию иммунокомпетентным клеткам. Часто наблюдаемые клеточные кооперации из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток, сопровождающиеся увеличением числа и повышением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, вероятно, являются результатом деятельности мигрирующих лимфоцитов в ответ на антигенное воздействие.

В плане иммунологических реакций организма одной из центральных клеток, участвующих в иммуногенезе, является макрофаг. В связи с достижениями современной иммунологии к настоящему времени роль макрофагов как в клеточном, так и в гуморальном иммунитете достаточно хорошо изучена (Учитель, 1978). Макрофаги при иммунном ответе взаимодействуют с Т- и В-лимфоцитами, в них происходит переработка антигенной информации и передача ее антителопродуцирующим клеткам.

Данные, полученные в результате изучения клеточных взаимодействий при иммунном ответе по гуморальному типу, привели к созданию ряда гипотез о трехклеточных системах иммуногенеза (Петров, 1976). Сущность одной из наиболее распространенных гипотез, предложенной Р. В. Петровым (1969), состоит в том, что процесс антителогенеза индуцируется совместной работой 3 клеток: В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и макрофагов. Идея совместной или кооперативной работы иммунокомпетентных клеток при иммунном ответе гуморального типа не нова. Еще в 1927 г. А. А. Максимов указал на тесную морфологическую взаимосвязь макрофагов и плазматических клеток при антигенном воздействии. Он отметил, что при антигенном воздействии в лимфоидных органах формируются островки, состоящие из центрально расположенного макрофага и окружающих его 5—10 плазматических клеток. При различных антигенных воздействиях наблюдается увеличение числа макрофагов, что четко проявляется в строме кишечника

больных и экспериментально зараженных салмонеллезом, а также в небной миндалине при хронических ее воспалениях.

Увеличение числа макрофагов сопровождается повышением их функциональной активности, что вызывает увеличение количества лизосом с высокой активностью протеолитических ферментов. Макрофаги при этом, как правило, находятся в контакте с лимфоцитами и плазматическими клетками. Нужно полагать, что такая локализация указанных иммунокомпетентных клеток при антигенном воздействии не случайна, она носит закономерный характер и, видимо, является одним из наиболее четко определяемых морфологических феноменов иммунопоэза по гуморальному типу. Все это в целом подтверждает гипотетические взгляды о трехклеточной системе кооперации при иммунном ответе и подводит морфологическую основу к теории кооперативного взаимодействия при антителогенезе. Однако клеточные взаимодействия в строме и рыхлой соединительной ткани при антигенном воздействии не ограничиваются лишь указанными выше контактами клеток. Анализ полученного фактического материала показывает, что при антигенном воздействии в рыхлой соединительной ткани наблюдаются тесные контакты между различными клетками.

Другими наиболее часто встречающимися кооперациями клеток являются контакты тучных клеток с фибробластами, эозинофилами и ретикулярными клетками. В некоторых случаях свободно лежащие специфические гранулы эозинофильных лейкоцитов тесно примыкают к плазматической мембране других клеток соединительной ткани—тучных клеток, фибробластов. Выделение специфических гранул эозинофильных лейкоцитов в межклеточное пространство рыхлой соединительной и эпителиальной тканей и контакты их с другими клетками свидетельствуют об их активном участии в иммунных процессах при антигенном воздействии. Вместе с тем, конкретные механизмы, обуславливающие необходимость тучных клеток и эозинофилов кооперироваться с другими клетками соединительной ткани, остаются до настоящего времени неизвестными. Углубленное изучение функциональной роли этих клеток с применением современных методов цитохимического и иммунохимического анализа способствует выяснению сущности участия этих клеток в процессе иммуногенеза.

Пришлые клетки соединительной ткани—лейкоциты и собственные клетки соединительной ткани—тесно связаны друг с другом как в структурном, так и в функциональном отношении. Взаимоотношение их особенно отчетливо проявляется в условиях антигенного воздействия, когда рыхлая соединительная ткань выполняет важную барьерно-защитную функцию. Этот многофазный как в структурном, так и в функциональном отношении процесс складывается из взаимодействия сложных внутриклеточных процессов многообразных клеток рыхлой соединительной ткани. Осуществление барьерно-защитной функции организма невозможно представить без теснейшего взаимодействия рыхлой соединительной тка-

ни, ее клеток, межклеточных структур с эпителиальными клетками, являющимися пограничными образованиями между внешней и внутренней средой, и клетками крови, мигрирующими из кровяного русла в состав рыхлой соединительной ткани и превращающимися в неотъемлемую часть ее клеточного состава.

Накопленный в нашей лаборатории большой фактический материал послужил основой для создания схемы, в которой отражены структурные основы взаимоотношений клеток гемопоэза (схема 3), рыхлой соединительной ткани и эпителия при антигенных воздействиях. Касаясь первой части схемы, т. е. процесса дифференцировки клеток кроветворения, следует отметить, что в ее основе лежат современные представления о ведущей роли костного мозга, являющегося основным и единственным местом локализации стволовых кроветворных клеток. В морфологическом отношении на роль «кандидатов» в стволовые претендуют клетки, имеющие структуру, сходную с лимфоцитами. Исходя из этого, в верхней части схемы в роли предполагаемой стволовой клетки приводятся клетки, имеющие несколько морфологических вариантов лимфоцитоподобных клеток костного мозга. Одним из возможных кандидатов на роль стволовой клетки представлен гемоцитобласт, под которым подразумевали клетку, занимающую промежуточное положение между лимфоцитоподобными клетками и недифференцируемыми бластами.

В представленной нами схеме нашли отражение современные экспериментальные данные о родоначальной полипотентной клетке, которая морфологически может проявляться в виде лимфоцитоподобных клеток и недифференцируемых бластов. Дальнейший процесс дифференцировки клеток кроветворения продолжается по классической схеме, начиная с морфологически идентифицируемых клеток-предшественников — миелобластов, лимфобластов, монобластов, эритробластов и мегакариобластов. Хотя в данной работе не были изложены процессы эритропоэза и тромбоцитопоэза, целесообразным было включение их в схему для полного отражения процесса гемопоэза в целом.

При рассмотрении последовательных стадий развития клеток крови наблюдаются определенные структурные перестройки. Зрелые клетки крови поступают в кровяное русло и мигрируют в стро-му органов и тканей, что нашло отражение во второй части схемы.

В качестве примера пограничных органов, где эпителиальный пласт непосредственно соприкасается с внешней средой и ее многочисленной микрофлорой, рассмотрены кишечник и небная миндалина. Эти органы, удачно совмещающие эпителиальную, соединительную ткани и мощный лимфоидный комплекс, являются удобной моделью для изучения взаимоотношений между указанными тканями и клетками крови при различных антигенных воздействиях. Определяющим специфическую и неспецифическую барьерно-защитную функцию кишечника является собственно соединительнотканый слой, состоящий из макрофагов, плазматических

клеток, фибробластов, тучных клеток и «пришлых» клеток — нейтрофильных, эозинофильных лейкоцитов и лимфоцитов. Тесное интегрирование функции этих клеток обеспечивает специфические (в виде выработки специфических антител) и неспецифические (клеточные) защитные механизмы.

Успешное использование современных методических приемов, комплексный анализ внутренних сред организма способствуют установлению закономерностей гистогенеза кроветворных клеток, взаимоотношения их с клетками рыхлой соединительной ткани и участия в иммунных реакциях организма при антигенных воздействиях. Дальнейшая разработка поднятых в настоящей работе вопросов позволит решить многие теоретические и практические задачи современной медицины.

## CONCLUSION

The interrelations of leucocytes and loose connective tissue cells, the main structural components of an organism, at physiological and pathological states are one of the actual problems of medicine and biology. This monograph is based on investigations of the leucocytes and loose connective tissue cells, carried out at the Research Clinic—Experimental Biophysical Problem Laboratory of the Tashkent Medical Institute for many years. The obtained results showed that leucocytes and loose connective tissue cells were interconnected histogenetically and functionally. In the differentiation of leucocytes within bone marrow there take place the synthesis and aggregations of the substrates, which are necessary for the activity of cells. In neutrophilic leucocyte granules accumulate many substances, such as acid and alkaline phosphatase, peroxidase, lactoferrin and others, which participate in the digestion of the phagocytosed microorganisms. On the basis of these facts the hypothesis on existence of two types of functioning of neutrophilic leucocytes in the tissues at infections states was suggested. In the early hours after the microbes penetration into tissues they are absorbed and phagocytosed, mainly, by neutrophilic leucocytes. The other type of functioning of the neutrophilic leucocytes are observed at inflammations, when the microbes are absent in tissues. In this cases the neutrophilic leucocytes secrete their substances into intercellular spaces by exocytosis or clasmocytosis. The process of clasmocytosis is of general biological character. It was clearly demonstrated by us in plasmocytes, eosinophilocytes and mast cells of the loose connective tissue and bone marrow. Leucocytes and some connective tissue cells are supposed to function like single-cell glands, secreting their products into the intercellular spaces. However, this type of functioning is strictly specific for every cell type and is direct to solving definite problems.

In protective-barrier function of the organism the role of the immuno—competent cells, such as lymphocytes, macrophages and plasmocytes, is important. The structure of tissue lymphocytes may be various. The number of interepithelial lymphocytes correlates with the rate of proliferation and extrusion of intestinal epithelial cells. These data allow to suggest that interepithelial lymphocytes may

participate in the renewal process of the epithelial cells. The investigation of interrelations between lymphocytes and proliferative processes in intestinal epithelial cells must be undertaken for understanding the kinetic mechanisms of enterocytes, especially, at pathological states, to prove our hypothetic suggestion. In the loose connective tissue, especially at infections, there are seen very numerous close intercellular contacts between lymphocytes, macrophages and plasmocytes. It is more likely that such contacts are morphological manifestation of cells cooperation in the immune responses. Besides, numerous contacts between mast cells and fibroblasts, plasmocytes, mast cells and eosinophilic leucocytes are also observed. These contacts show that protective—barrier function of the organism is provided by close interrelations between leucocytes and loose connective tissue cells. On the basis of the obtained results there was created original scheme, demonstrating the main structural components of an organism — leucocytes and loose connective tissue cells, their structural interrelations.

## ЛИТЕРАТУРА

- Алексеев Г. А. О современной схеме кроветворения. «Пробл. гематол.» т. 19, 1974, № 10.
- Алмазов В. А., Павлов Б. А. Гистохимическое изучение клеток крови при некоторых заболеваниях системы крови. «Лабор. дело», 1958, № 6.
- Анфалова Т. В., Галактионов В. Т. Макрофаг в системе взаимодействующих Т- и В-клеток. В кн. «Общие вопросы патологии», т. 5, М., 1977.
- Ашмарин И. П., Ждан-Пушкина С. М., Кокряков В. И. Антибактериальные и антивирусные функции основных белков клетки и перспективы практического их использования. «Изв. АН СССР», сер. биол., 1972, № 4.
- Байбеков И. М., Мухамедов И., Фолиянц А. В. Структурные основы барьерно-защитной функции кишечника. В кн. «Клеточные механизмы приспособительных процессов», вып. 1. Ташкент, 1974.
- Бернет Ф. М. Клеточная иммунология. М., 1971.
- Бутенко З. А. [и др.]. Цитохимия и электронная микроскопия клеток крови и кроветворных органов. Киев, 1974.
- Бутенко З. А. [и др.]. Субмикроскопическая идентификация предполагаемых гемопоэтических стволовых клеток. «Пробл. гематол.», т. 20, 1975, № 3.
- Брауде Н. И. Феномен трансформации малых лимфоцитов в бласты как иммунологическая проблема. «Успехи совр. биол.», т. 67, 1969, вып. 3.
- Брауде А. И. К вопросу о биологическом значении регенеративного нейтрофильного сдвига. «Пробл. гематол.», т. 15, 1970, № 8.
- Васильев Ю. М. Соединительная ткань и опухолевой рост в эксперименте. М., 1961.
- Визиренко Л. В., Вершигора А. Е. Небные миндалины и иммунитет. Сообщение II. Синтез в культуре антител лимфоидными клетками небных миндалин больных хроническим тонзиллитом. «Журн. микробиол.», 1974, № 10.
- Визиренко Л. В., Гошевикова Э. В. Бласт-трансформация лимфоцитов миндалин и крови больных хроническим тонзиллитом. «Журн. ушн. нос. и горл. болезн.», 1972, № 2.
- Виноградов В. В. Формирование межклеточной соединительной ткани в процессе ее гистогенеза и репаративной регенерации. Автореф. докт. дисс. Новосибирск, 1969.
- Виноградов В. В., Воробьева Н. Ф. Тучные клетки. Новосибирск, 1973.
- Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., Чертков И. Л. Классификация лейкозов в свете современной схемы кроветворения. В кн. «Новое в гематологии». М., 1974.
- Гурбанов В. П. Микроструктура гранулоцитов в монохроматических ультрафиолетовых лучах ( $\lambda=265$ ). В кн. «Соверм. аспекты клинич. гематологии». М., 1968.
- Гюллинг Э. В., Мельников О. Ф. Миндалины — источник инфекции или иммунитета? Киев, 1976.
- Елисеев В. Г. Соединительная ткань. М., 1961.

- Жекова М. М. Миелопероксидаза нейтрофилов кролика: индукция выхода при контакте с бактериями. Автореф. канд. дисс. Л., 1975.
- Заварзин А. А. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани, М., т. I, 1945; т. II, 1947.
- Зак К. П., Майский В. А., Надгорная Н. И. Электронно-микроскопични дослїдження лейкоцитив периферичной крови собак. «Физиологични журн. АН УкрРСР», т. 13, 1967, № 2.
- Зак К. П., Хоменко Б. М., Бабец Н. Н. Об ультраструктуре эозинофилов крови собак. «Цитология», т. 14, 1972, № 1.
- Золотницкая Р. П., Сорокин А. В. Трансформация лимфоцитов при заболеваниях печени (обзор литературы). «Лабор. дело», 1975, № 2.
- Зосимовская А. И. Исследование митотического цикла клеток костного мозга мышей методом автордиографии, ДАН СССР, т. 151, 1963, № 3.
- Зуфаров А. К. Клиническая оценка морфо-функциональных изменений крови при некоторых заболеваниях печени. Автореф. канд. дисс. Ташкент, 1978.
- Зуфаров К. А. Структурные основы процессов фильтрации, всасывания и секреции. Ташкент, 1974.
- Зуфаров К. А. Структурные основы компенсаторно-приспособительных процессов. Ташкент, 1976.
- Зуфаров К. А. [и др.]. Атлас электронной микроскопии органов и тканей. Ташкент, 1971.
- Зуфаров К. А., Тухтаев К. Р., Курбанов Р. К. Проллиферативная активность клеток костного мозга после субтотальной резекции желудка по Бильрот-1. «Бюлл. exper биол. и мед.», 1973, № 8.
- Зуфаров К. А., Байбеков И. М., Ходжиметов А. А. Компенсаторно-приспособительные процессы в кишечнике. М., 1974.
- Зуфаров К. А., Нуруллаев Л. Д., Байбеков И. М. Пролиферация и миграция эпителия тонкой кишки крыс при паратифозной инфекции. «Бюлл. exper. биол. и мед.», т. 75, 1975, № 6.
- Зуфаров К. А., Муминов А. И., Тухтаев К. Р. Ультраструктурный анализ небных миндалин при хроническом тонзиллите. «Мед. журн. Узбекистана», 1976, № 11.
- Истаманова Т. С. Очерки функциональной гематологии. Л., 1963.
- Истаманова Т. С., Алмазов В. А., Канаев С. В. Функциональная гематология. Л., 1973.
- Казначеев В. П., Маянский Д. Н. Современные представления о системе мононуклеарных фагоцитов. «Успехи современной биологии», т. 86, 1978, вып. 3, № 6.
- Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Болезни крови и кроветворной системы. М., 1948.
- Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М., 1970.
- Козинец Г. И. Изучение пролиферативной способности кроветворных клеток с помощью радиоактивных индикаторов. «Пробл гематол.», т. 7, 1962, № 11.
- Козинец Г. И. Функционально-морфологическая характеристика лимфоцитов (обзор литературы). «Пробл. гематол.», т. 15, 1970, № 7.
- Козинец Г. И. Функционально-морфологические исследования лимфоцитов в норме и при некоторых заболеваниях системы крови. Автореф. докт. дисс. Киев, 1974.
- Козинец Г. И., Альперович В. В., Талеленова Н. Н. Исследование функциональных свойств лимфоцитов периферической крови здоровых людей. «Лабор. дело», 1971, № 7.
- Козинец Г. И. [и др.]. Синтез РНК и ДНК в лимфоцитах при их краткосрочном культивировании. «Пробл. гематол.», т. 20, 1975, № 9.
- Крыжановская Н. А. О костномозговом кроветворении у больных с тяжелыми ожогами при интенсивной трансфузионной терапии. В кн. «Вопросы ожоговой патологии». Горький, 1971.
- Крылов А. А., Дмитриев В. И. К дискуссии о современной схеме кроветворения и классификации гемобластозов. «Пробл. гематол.», т. 19, 1974, № 10.



- Крюков А. Н. О происхождении и взаимоотношении лейкоцитов и о лейкоцитозе. Докт. дисс. М., 1909.
- Крюков А. Н. Атлас крови, М., 1945.
- Курбанов Р. К., Тухтаев К. Р. К методике определения количественного содержания РНК, площадей ядер и клеток в элементах кроветворения. В кн. «Вопр. гематол. и перелив. крови», т. 1, Ташкент, 1974.
- Лебедев К. А. Роль иммунных процессов в регуляции аутомикрофлоры пищеварительного тракта организма. В кн. «Вопросы иммунологии», М., 1971.
- Лецкий В. Б. Цитохимическое исследование лейкоцитов (методическое письмо). Л., 1970.
- Линг Н. Р. Стимуляция лимфоцитов. М., 1971.
- Линднер Д. И., Коган Э. М. Тучные клетки как регуляторы тканевого гомеостаза и их место в ряду биологических регуляторов. «Архив патол.», т. 38, 1976, № 8.
- Максимов А. А. Основы гистологии. М., 1918.
- Мельников О. Ф. Роль небных миндалин в иммунитете. «Журн. микробиол.», 1978, № 2.
- Морозова В. Т., Золотницкая Р. П. О цитохимических исследованиях клеток крови. «Лабор. дело», 1974, № 11.
- Муминов А. И., Тухтаев К. Р. [и др.]. Ультраструктурное и цитофотометрическое изучение антителообразующей функции небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом. «Вест. отолар.», 1977, № 4.
- Мухамедов И. Реакция клеток слизистой оболочки кишки на различные микробные воздействия. Автореф. канд. дисс., Ташкент, 1975.
- Нагоев Б. С., Минскер И. Л. Активность щелочной фосфатазы лейкоцитов при пневмониях бактериальной и вирусной этиологии. «Терап. арх.», т. 39, 1967, № 10.
- Наджимитдинов С. Т. Основные лабораторные методы исследования морфологии клеток крови. Ташкент, 1970.
- Наджимитдинов С. Т. Сравнительное клинико-теоретическое значение внутриклеточных патохимических изменений при некоторых заболеваниях внутренних органов. Автореф. докт. дисс. Ташкент, 1971.
- Наджимитдинов С. Т., Тухтаев К. Р. К вопросу о «ядерных петлях» в элементах гранулоцитопоза у больных хроническим миелолейкозом. В кн. «Морфофункц. аспекты компенс.-приспособ. процессов». Ташкент, 1975.
- Нишанбаев К. Ультраструктура и цитохимия лейкоцитов периферической крови позвоночных животных в норме и при действии ионизирующей радиации. Автореф. канд. дисс. Ташкент, 1971.
- Нуруллаев Л. Д. Структурно-функциональные и кинетические параметры слизистой оболочки тонкой кишки при инфекционном и аллергическом воздействиях. Автореф. канд. дисс. Ташкент, 1974.
- Павлов Б. А., Колпаков В. А. Оценка содержания гликогена в нейтрофилах, «Лабор. дело», 1974, № 3.
- Петров Р. В. Формы взаимодействия генетически различающихся клеток лимфоидных тканей (трехклеточная система иммуногенеза). «Успехи соврем. биол.», т. 69, 1970, вып. 2.
- Петров Р. В. Новые данные о взаимодействии Т- и В-клеток в иммунном ответе. «Пробл. гематол.», 1975, № 12.
- Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. М., 1976.
- Петров Р. В., Чередеев А. Н. Т- и В-лимфоциты. «Успехи соврем. биол.», т. 77, 1974, № 1.
- Петрова Т. Р. Базофильные гранулоциты крови при различных состояниях организма (обзор литературы) «Пробл. гематол.», т. 13, 1968, № 7.
- Пигаревский В. Е. Новое учение о фагоцитозе и неспецифической резистентности (обзор литературы). «Арх. патол.», 1977, № 2.
- Пигаревский В. Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. М., 1978.
- Пирс Э. Гистохимия. М., 1962.
- Плоткин В. Я. [и др.]. Изучение синтеза ДНК в клетках костного мозга с использованием  $H_3$ -тимидина. «Мед. радиология», т. 13, 1968, № 10.

- Покровская М. Т., Брауде Н. И. Фагоцитоз и его роль в иммунитете. В кн. «Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней», т. 3. М., 1964.
- Покровский А. А., Тутельян В. А. Лизосомы. М., 1976.
- Пономарева Т. В. [и др.]. Структурные особенности интраэпителиальных лимфоцитов кишечника крысы. «Архив. анат., гистол. и эмбриол.», т. 66, 1974, № 6.
- Поспелова Т. В., Жданова Н. С. Изменения синтеза РНК и морфологии малых лимфоцитов человека в процессе активации их фитогемагглютинином. «Цитология», т. 16, 1974, № 1.
- Радостина А. И. Особенности реакции клеточных элементов соединительной ткани в условиях асептического воспаления, протекающего на фоне введения противогистаминных препаратов. В кн. «Материалы 8-й научн. конф., посвященной памяти акад. А. А. Заварзина». Л., 1965.
- Рапопорт Ж. Ж., Гончарук З. Н. Фагоцитоз и химический состав лейкоцитов. «Лабор. дело», 1973, № 5.
- Рашидов А. М., Юлдашев А. Ю. Морфологические показатели при острой шигеллезной инфекции. В кн. «Клеточные механизмы приспособительных процессов», вып. 5. Ташкент, 1978.
- Роговин В. В. [и др.]. Дубль-реакция (кислая фосфатаза и пероксидаза) в созревающих эозинофилах мышей. Электронно-цитохимическое исследование. «Изв. АН СССР», сер. биол., 1972, № 3.
- Роговин В. В. [и др.]. Электронно-цитохимическое исследование пероксидазной активности в созревающих эозинофилах мышей. «Изв. АН СССР», сер. биол., 1973, № 1.
- Руденс Ю. Ф., Буйкис И. М. Опыт гистохимического выявления кислой фосфатазы методом азосочетания в срезах почки и в мазках клеток периферической крови и костного мозга. В кн. «Вопросы лейкологии», т. 1. Рига, 1969.
- Руденс Ю. Ф., Буйкис И. М. Цитохимическое выявление эстеразы хлорацетата нафта-АС-Д. «Лабор. дело», 1971, № 10.
- Самойлина Н. Л. Морфологический метод оценки бластной трансформации лимфоцитов в культуре ФГА. «Лабор. дело», 1970, № 8.
- Самойлина Н. Л., Полянская А. М. Бластная трансформация лейкоцитов в культурах, стимулированных ФГА, при гипопластической анемии и лимфопролиферативных заболеваниях. «Пробл. гематол.», 1969, № 10.
- Сатдыкова Г. П. Фибробластоподобные клетки очага асептического воспаления (авторадиографическое, электронномикроскопическое и электронно-гистохимическое исследование). Автореф. канд. дисс. М., 1974.
- Сатдыкова Г. П., Лаинге М. А., Хрущов Н. Г. Происхождение фибробластов в постнатальном онтогенезе млекопитающих. В кн. «Итоги науки и техники» (морфология человека и животных), т. 7. М., 1977.
- Сейц И. Ф., Луганова И. С. Биохимия клеток крови и костного мозга в норме и при лейкозах. Л., 1967.
- Сидоркин В. Г. Электронномикроскопическое изучение фибробласта в заживающей ожоговой ране. Автореф. канд. дисс. Горький, 1970.
- Соколов В. В. [и др.]. К вопросу о причинах изменения соотношения в крови нейтрофилов, содержащих кислую и щелочную фосфатазы. В кн. «Ферменты в лабораторной диагностике», т. 4. Харьков, 1973.
- Соколов В. В. [и др.]. О цитохимической норме фосфатазной активности крови и ее особенности у женщин. «Лабор. дело», 1975, № 5.
- Талеленова Н. Н. Ультраструктура лимфоцитов в культуре ткани. В кн. «Соврем. пробл. гематологии и перелив. крови», вып. 41, М., 1970.
- Терентьева Э. И. О лимфоците периферической крови. «Пробл. гематол.», т. 12, 1967, № 5.
- Терентьева Э. И. Цитохимия элементов кроветворения при лейкозах. М., 1968.
- Терентьева Э. И., Шишканова З. Г. Атлас ультраструктуры клеток кроветворной ткани. М., 1972.
- Терентьева Э. И., Файнштейн Ф. Э., Козинец Г. И. Некоторые аспекты нормального кроветворения. «Пробл. гематол.», т. 19, 1974, № 1.

- Турдыев А. А. Функциональная морфология ядра лейкоцитов позвоночных животных. В сб. «Механизмы регуляции функции клеток ядра». Тбилиси, 1972.
- Тухтаев К. Р. Цитологические особенности кроветворения в норме и после субтотальной резекции желудка. Автореф. канд. дисс. Ташкент, 1972.
- Тухтаев К. Р., Курбанов Р. К. Ультраструктура элементов гранулярного ряда костного мозга. «Узб. биол. журн.», 1973, № 2.
- Тухтаев К. Р., Zufarov A. K., Юсупов Ф. Н. Цитологические особенности процессов развития гранулоцитов в костном мозге при хронических гепатитах и циррозах печени. Тезисы VI Украинской Республ. научн. конф. АГЭ и топанатомов, Тернополь, 1975а.
- Тухтаев К. Р., Zufarov A. K., Юсупов Ф. Н. Плазмацитарная реакция костного мозга при циррозах печени. «Мед журн. Узб.», 1975б, № 6.
- Тухтаев К. Р., Zufarov A. K., Юсупов Ф. Н. Цитохимические и ультраструктурные особенности клеток лейкопоза больных острым вирусным гепатитом. Тезисы докл. V Всесоюзн. конф. по клинич. биохимич. морфологии и иммунологии инф. болезней. Рига, 1978.
- Учитель И. Я. Макрофаги в иммунитете. М., 1978.
- Учитель И. Я., Хасман Э. Л. Роль макрофагов в распознавании чужеродности. В кн. «Клеточные основы иммунитета», т. 2. Новосибирск, 1972.
- Фриденштейн А. Я., Чертков И. Л. Стволовая лимфоидная клетка и ее дифференцировка. «Успехи совр. биол.», т. 66, 1968, № 1.
- Фриденштейн А. Я., Чертков И. Л. Клеточные основы иммунитета. М., «Медицина», 1969.
- Хантов Р. М. Циркуляция гемопоэтических стволовых клеток в организме. «Успехи соврем. биол.», т. 75, 1973, № 1.
- Хамидов Д. Х. [и др.]. Субмикроскопическая характеристика элементов периферической крови. «Архив анатомии, гистол. и эмбриол.», т. 60, 1971, № 1.
- Хамидов Д. Х., Нишанбаев К. Н. Ультраструктура лейкоцитов позвоночных животных. Материалы IX Всесоюзн. конф. по электр. микроскопии (Тбилиси, 1973). М., 1973.
- Хамидов Д. Х., Акилов А. Т., Турдыев А. А. Кровь и кроветворение у позвоночных животных. Ташкент, 1978.
- Хрущов Г. К. Роль лейкоцитов в восстановительных процессах в тканях. М., 1945.
- Хрущов Н. Г. Функциональная цитохимия рыхлой соединительной ткани. М., 1969.
- Хрущов Н. Г. Проблемы гистогенеза рыхлой соединительной ткани. «Онтогенез», т. 1, 1970, № 6.
- Хрущов Н. Г. Современные экспериментальные данные о происхождении клеток соединительной ткани. «Архив патологии», т. 35, 1973, № 4.
- Хрущов Н. Г. Гистогенез соединительной ткани. М., 1976.
- Хрущов Н. Г., Чернышова Э. В. О возможных путях происхождения тучных клеток у ксеногенных мышинных радиационных химер. «Онтогенез», т. 2, 1971, № 5.
- Чахава О. В. Гнотобиология. М., 1972
- Чернышова Э. В., Хрущов Н. Г. Происхождение тучных клеток животных. В кн. «Итоги науки и техники» (морфология человека и животных), т. 7. М., 1977.
- Чертков И. Л. Вопросы регуляции кроветворения. «Пробл. гематол.», 1974, № 11.
- Чертков И. Л., Воробьев А. И. Современная схема кроветворения. «Пробл. гематол.», 1973, № 10.
- Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я. Кооперативное взаимодействие клеток при иммунном ответе. «Успехи совр. биол.», т. 74, 1972, № 2.
- Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я. Клеточные основы кроветворения. М., 1977.
- Шац В. Я. Клинико-лабораторная оценка пробы со стимуляцией лимфоцитов при раке (обзор литературы). «Лабор. дело», 1974, № 10.
- Шехтер А. Б., Берченко Г. Н. Фибробласты и развитие соединительной

- ткани: ультраструктурные аспекты биосинтеза, фибриллогенеза и катаболизма коллагена. «Архив патол.», т. 40, 1978, № 8.
- Шубич М. Г. Цитохимия нейтрофильных лейкоцитов в норме и при некоторых заболеваниях. Автореф. докт. дисс. Краснодар, 1966.
- Шубич М. Г., Нагоев Б. С. Стандарты фосфатазной активности лейкоцитов у здоровых людей. «Лабор. дело», 1975, № 5.
- Шубич М. Г., Самаркин В. А. Кислая фосфатаза лейкоцитов крови у детей с обострением рецидивирующего и хронического бронхо-легочного заболевания. «Лабор. дело», 1975, № 10.
- Able M. E. [et al.]. Lymphocyte-target cell interaction in vitro, ultrastructural and cinematographic studies, «Amer. J. Pathol.», 1970, 80, N 3.
- Aborg C. H. [et al.]. Site of ionic binding of sodium and histamine in mast cell granules, «Brit. J. Pharmacol.», 1968, 34, N 2.
- Aborg C. H. [et al.]. Site of ionic binding of sodium and histamine in mast cell granules, «Acta Physiol. Scand.», 1967, 69, N 3.
- Ackerman G. A. The human neutrophilic promyelocyte. A correlated phase and electron microscopic study, «Z. Zellforsch.», 1971 a, 118, N 4.
- Ackerman G. A. The human neutrophilic myelocyte. A correlated phase and electron microscopic study, «Z. Zellforsch.», 1971 b, 121, N 2.
- Ackerman G. A., Clark M. A. Ultrastructural localization of peroxidase activity in human basophil leucocytes, «Acta haematol.», 1971, 45, N 5.
- Albert S., Wolf P. L., Potter R. Observations on the origin of lymphocyte like cells in mouse bone marrow, «Nature» (Engl.), 1966, 212, N 5070.
- Allison A. C. Pathogenic effects of inhaled particles and antigens., «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1974, 221.
- Anderson D. R. Ultrastructure of normal and leukemic leucocytes in human blood, «J. Ultrastruct. Res.», 1966, Suppl. 9.
- Archer G. T. Isolation of granules from eosinophil leucocytes and study of their enzyme content, «J. exp. Med.», 1963, 118, N 3.
- Archer G. T. The function of the eosinophils, «Biblioth. haematol.», 1968, N 29/1.
- Baggiolini M., Bretz U., Gusus B. Biochemical characterization of azurophil and specific granules from human and rabbit polymorphonuclear leucocytes, «Schweiz. med. Wochenschr.», 1974, 104, N 4.
- Bainton D. Sequential degranulation of the two types of polymorphonuclear leucocyte granules during phagocytosis of microorganism, «J. Cell Biol.», 1973, 58, N 2.
- Bainton D., Farquhar G. M. Origin of granules in polymorphonuclear leucocytes. Two types derived from opposite faces of the Golgi complex in developing granulocytes, «J. Cell Biol.», 1966, 28, N 2.
- Bainton D. F., Farquhar G. M. Differences in enzyme contents of azurophil and specific granules of polymorphonuclear leucocytes. II. Cytochemistry and electron microscopy of bone marrow cells. «J. Cell Biol.», 1968, 39, N 2.
- Bainton D. F., Farquhar G. M. Segregation and packaging of granule enzymes in eosinophilic leucocytes, «J. Cell Biol.», 1970, 45, N 1.
- Bainton D. F., Ulluot J., Farquhar G. M. The development of neutrophilic polymorphonuclear leucocytes in human bone marrow. Origin and content of azurophil and specific granules, «J. Exptl. Med.», 1971, 134, N 4.
- Balasz A. Granule formation in rat myeloid cells. An electron microscopic study, «Z. Zellforsch.», 1969, 99, N 2.
- Bargmann W., Knoop A. Uber das Granulum des Eosinophilen, «Z. Zellforsch.», 1958, 48, N 1.
- Bekkum D. V. [et al.]. Attempts an identification of haemopoietic stem cell in mouse, «Blood», 1971, 38, N 5.
- Benditt E. R. Morphology, chemistry and function of mast cells, «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1958, 73.
- Bergendorf A. Intracellular distribution of amines taken up by rat mast cells in vitro, «Acta Physiol. Scand.», 1975, 95, N 1.
- Bernfield M. R. Collagen synthesis during epitheliomesenchymal interactions, «Developm. Biol.», 1970, 22, N 2.

- Bernhard W., Lepius R. Perspectives nouvelles en cytologie sanguine «Semaine Hop. Paris», 1956.
- Berman I. Ultrastructure of erythroblastic islands and reticular cells in the bone marrow of mouse, «J. Ultrastruct. Res», 1967, 17, N 5.
- Bessis M. Living blood cells and their ultrastructure, Berlin e. a. Springer, 1973.
- Bessis M., Thiery J. Electron microscopy of human white blood cells and their stem cells, «Internat. Rev. Cytol.» Acad. Press, N. Y.-London, 1961, 12.
- Biberfeld P. [et al.]. Surface immunoglobulin light chain determinants in normal and PHA stimulated human blood lymphocytes studied by immunofluorescence and electron microscopy, «Exp. Cell. Res.», 1971, 66, N 1.
- Bock P. [et al.]. Contractile Fibroblasten (miofibroblasten) in der lamina propria der Hodenkanalchen vom Menschen, «Z. Zellforsch.», 1972, 133, N 4.
- Boll I., Mersch G. Morphologische Untersuchungen zur Proliferationskinetik der normalen und pathologischen Granulozytopenese in vitro, «Blut», 1969, 19, N 5.
- Boll I., Fuchs G. A kinetic model of granulocytopoiesis, «Exp. Cell Res.», 1970, 61, N 1.
- Bouteille M. Etude autoradiographique ultrastructurale de l'incorporation de leucine tritree dans les plasmocytes de souris, «C. r. Acad. sci.», 1970, 271, N 4.
- Bowyer A. Observations on the granularity of mast cells in human skin, «Acta dermatol. venerol.», 1968, 48, N 5.
- Braunsteiner H. [et al.]. Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Knochenmark, «Deutsches Arch. Klin. Med.», 1953 a, 200, N 5.
- Braunsteiner H. [et al.]. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Plasmazellen in lymphoreticularen Gewebe, «Deutsches Arch. Klin. Med.», 1953 b, 200, N 5.
- Braunsteiner H., Pakesch F. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Frage der Blutplasmazellen, «Wiener. Z. inner. Med.», 1960, 41, N 2.
- Breton-Gorius J. Aspects morphologiques de la granulopoiesis, «Pathol. Biol.», 1970, 18, N 7.
- Buckley J., Porter K. P. Cytoplasmatic fibrils in living cultured cells, «Protoplasma», 1967, 64, N 3.
- Cabut M., Haegermark O. Uptake, storage and release of histamine by rat peritoneal mast cells in vitro, «Acta Physiol. Scand.», 1966, 68, N 2.
- Carr J. The macrophage: a review of ultrastructure and function, London-New-York, 1973.
- Carr J., Roe E. The change in the shape of peritoneal macrophages after stimulation, as studied by the tragacanth—PAS technique, «J. Roy Microscop. Soc.», 1968, 88, N 2.
- Chan B. S. Electron microscopic study of the granules in guinea-pig bone marrow basophils. «Acta haematol.», 1969, 42, N 5.
- Chapman J. A. Morphological and chemical studies of collagen formation. I. The fine structure of guinea-pig granulomata, «J. Biophys. Biochem. Cytol.», 1961, 9, N 6.
- Chayen J., Darracott S., Kirby W. W. A reinterpretation of the role of the mast cell, «Nature», 1966, 209.
- Cireli E. Beitrag zur Ultrastructure mesenchymaler Fibroblasten in vitro, «Acta anat.», 1970, 76, N 1.
- Clark R. A., Kaplan A. P. Eosinophil leucocytes: structure and function, «Clin. haematol.», 1975, 4, N 3.
- Cohn Z. A. The fate of bacteria within phagocytic cells. The degradation of isotopically labeled bacteria by polymorphonuclear leukocytes and macrophages, «J. Exp. Med.», 1963, 117, N 1.
- Cohn Z. A. The structure and function of monocytes and macrophages, «Adv. Immunol.», 1968, 9.
- Cohn Z. A., Benson B. The differentiation of mononuclear phagocytes. Morphology, cytochemistry and biochemistry. «J. Exp. Med.», 1965, 121, N 2.
- Cohn Z. A., Fedorko M. The formation and fate of lysosomes. In: «Lysosomes in biol. and pathol.», Amsterdam e. a., 1973.

- Collan J. Characteristics of nonepithelial cells in the epithelium of normal rat ileum, «Scand. J. Gastroenterol.», 1972, 7, Suppl. 18.
- Comings D. E., Okada T. A. Electron microscopy of human fibroblasts in tissue culture during logarithmic and confluent stages of growth, «Exptl. Cell Res.», 1970, 61 N 2.
- Constable T. B., Blackett N. M. The cell population kinetics of neutrophilic cells, «Cell and Tissue Kinet.», 1972, 5, N 4.
- Cotran R. S. Peroxidase ultrastructural cytochemistry in monocytes and macrophages of guinea-pigs, «J. Cell Biol.», 1972, 55, N 2, Part 2.
- Cronkite E. P. Enigmas underlying the study of haemopoietic cell proliferation, «Federat. Proc.», 1964, 23, N 3, Part 1.
- Csaba G., Forgaes A. The ontogenesis of mast cells, «Acta biol. Acad. sci. hung.», 1971, 22, N 4.
- Dancey J. T. [et al.]. Neutrophil kinetics in man, «J. Clin. Invest.», 1976, 58, N 3.
- Day M., Stockbridge S. The effect of drugs on the uptake of amines by mast cells, «Brit. J. Pharmacol.», 1964, 23, N 3.
- Deane H. W. Some electron microscopic observations on the lamina propria of the gut, with comments on the close association of macrophages, plasma cell and eosinophils, «Anat. Rec.», 1964, 149, N 3.
- Dicke K. A., Engh G., Bekkum D. V. Evidence suggesting identity of CFUs and cells producing colonies in vitro, «Exp. Haematol.», 1973, 1, N 1.
- Dobbins W. O. [et al.]. Electron and light microscopic identification of the mast cell of the gastrointestinal tract, «Gastroenterology», 1969, 56, N 2.
- Dohi S., Hanaoka M., Ammano S. Electron microscopic studies of the plasma cell, «Acta pathol. Japon.», 1957, 7, N 1.
- Dormer P., Brinkmann W. Estimations of the DNA synthesis rate bone marrow cells after administration of labelled thymidine in vitro, In «In vitro procedur. radioisotopes med.», Vienna, 1970.
- Dorsche H. H., Fehrmann P., Sulzmann R. Die Mastzelle als einzellige endokrine Druse, «Acta anat.», 1970, 77, N 4.
- Douglas S. Disorders of neutrophil and monocyte function. «Brit. J. Haematol.», 1971, 21, N 5
- Drescher J., Rubler P. Morphologische, zytochemische und autoradiographische Untersuchungen der Zellen in Lymphozytenkulturversuchen unter Zusatz von Phytohamagglutinin oder Tuberkulin, «Folia Haematol.», 1974, 101, N 2.
- Dunn W. B., Hardin J. H., Spicer S. S. Ultrastructural localization of myeloperoxidase in human neutrophil and rabbit heterophil and eosinophil leucocytes, «Blood», 1968, 32, N 6.
- Dunphy J. E., Udupa K. N. Chemical and histochemical sequences in the normal Healing of wounds, «New Engl. J. Med.», 1955, 533, N 2.
- Durst-Zivkovic B. Das Vorkommen der Mastzellen in der Nachgeburt, «Anat. Anz.», 1973, 134, N 3.
- Dvorak H. F., Dvorak A. M. Basophilic leucocytes: structure, function and role in disease, «Clin. Haematol.», 1975, 4, N 3.
- Economopoulos P. Acid phosphatase activity in basophil cells of bone marrow, «Mikroskopie», 1972, 28, n. 9—10.
- Economopoulos P. The formation and degradation of granules in eosinophil cells, «Acta anat.», 1973, 86, N 1.
- Faller A. Zur Frage von Struktur und Aufbau der eosinophilen Granula, «Z. Zellforsch.», 1966, 69, N 5.
- Farquhar M. [et al.]. Cytochemical localization of acid phosphatase activity in granule fraction from rabbit polymorphonuclear leucocytes. «J. Cell. Biol.», 1972, 54, N 1.
- Favard P. The Golgi apparatus, In: «Handbook of molecular Cytology», Amsterdam—London, North-Holland Publ., 1969.
- Fedorko M. Formation of cytoplasmic granules in human eosinophilic myelocytes, «Blood», 1968, 31, N 2.
- Fedorko M. Morphologic and functional characteristics of bone marrow macrophages from interferon-treated mice, «Blood», 1975, 45, N 3.

- Fedoroko M., Hirsh J. G. Crystalloid structure in granules guinea-pig basophils and human mast cells. «J. Cell Biol.», 1965, 26, N 3.
- Fichtelius K. The gut epithelium — a first lever lymphoid organ. «Exp. Cell Res.», 1968, 49, N 1.
- Froese A. Antisera to mast cells and the receptor for IgE. «Immun. Comm.», 1976, 5, N 5.
- Fujisaki S. Crystalloids in the cytoplasm of macrophages. «Acta med. et biol.», 1966, 14, N 3.
- Furanko A. V., Green J. P. The compartmentation and elimination of  $C_{14}$ -histamine by neoplastic mast cells in culture. «Biochem. Biophys. Acta», 1964, 86, N 4.
- Gaziri J. F. [et al.]. Structure and permeability of junctions in phytohemagglutinin stimulated human lymphocytes. «Experimentia», 1975, 31, N 2.
- Geddes A., Kirchen M., Marshall G. Localization of leucocytes alkaline phosphatase in human neutrophils. «Acta haematol.», 1975, 53, N 3.
- Geyer G. Enzyme distribution patterns in the granules of eosinophil leucocytes of the mouse. «Acta histochem.», 1970, 38, N 1.
- Goessens G., Baeckeland E. Etude cytochimique des granules des leucocytes eosinophiles du rat examines au microscope electronique. «C. r. Soc. biol.», 1972, 166, N 1.
- Goldberg B., Green H. The synthesis of collagen and procollagen hydroxylase by fibroblastic and non-fibroblastic lines. «Proc. Nat. Akad. Sci. U. S. A.», 1968, 59, N 4.
- Goldman R. D. Cell movement filaments versus tubules. «Nature New Biol.», 1972a, 232, 29.
- Goldman R. D. The effect of cytohalasin B on the microfilaments of baby hamster kidney (BHK-21) cells. «J. Cell Biol.», 1972 b, 52, N 2.
- Goodman J., Reilly E. R., Moore R. E. Electron microscopy of formed elements of normal human blood. «Blood», 1957, 12, N 5.
- Green J. B., Day M. Biosynthetic pathways in mastocytoma cells in culture and in vivo. «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1963, 103, N 2.
- Haas R. J., Fache I. Zytokinetische Untersuchungen zur Proliferationsaktivitat von Mastzellen im regenerierenden Knochenmark der Ratte. «Blut», 1973, 26, N 3.
- Hagen P., Gec F. Amino acid decarboxylases of mouse cells. «J. Physiol.», 1958, 103, N 1.
- Hardin G., Spicer S. S. An ultrastructural study of human eosinophil granules: maturational stages and pyroantimonate reactive cation. «Amer. J. Anat.», 1970, 128, N 3.
- Hayhoe F. G., Quaglino D., Doll R. The cytology and cytochemistry of acute leukemias, Her Majestys Stationery Office, L., 1964.
- Hess M., Roos B., Cottier H. Kinetics of peripheral macrophages: facts and working hypothesis. «Ann. Inst. Pasteur.», 1971, 120, N 2.
- Hirsch J., Fedoroko M. Ultrastructure of human leucocytes after simultaneous fixation with glutaraldehyde and osmium tetroxide and «postfixation» in uranyl acetate. «J. Cell Biol.», 1968, 38, N 3.
- Horn R. G. [et al.]. Phagocytosis of bacteria by neutrophil leucocytes acid and alkaline phosphatase cytochemistry. «Amer. J. Pathol.», 1964, 45, N 2.
- Hudson G. Eosinophil granules and uranyl acetate. An electron microscopic study of guinea-pig bone marrow. «Exp. Cell Res.», 1967, 46, N 1.
- Hudson G. Cytoplasmic inclusions in eosinophil leukocytes: an electron microscope study of guinea-pig bone-marrow. «J. Anat.», 1968, 103, N 2.
- Hudson G. Ultrastructure of eosinophil leucocyte granules in the dog. «Acta anat.», 1970, 77, N 1.
- Hung K. Electron microscopic observations on eosinophil leucocyte granules in dog blood. «Anat. Rec.», 1972, 174, N 2.
- Ikuhashi M. Electron microscopic studies on the maturation process and origin of plasma cell in lymphnode. «Kobe J. Med. Sci.», 1968, 14, N 3.
- Inagasaki S. On the differentiation of human basophils. I. Immature basophils. «Acta haematol. jap.», 1970, 33, N 3.

- Inagasaki S. On the differentiation of human basophils. II. Mature basophils, «Acta haematol. jap.», 1971, 34, N 2.
- Kawabata S., Asakawa M. Enzyme-histochemical and cytochemical studies on reticuloendothelial cells of human bone marrow, «Tohoku J. Exptl. Med.», 1966, 89, N 3.
- Kaye G. J., Lane N., Pascal R. R. Colonic pericryptal fibroblast sheath: replication, migration and cytodifferentiation of a mesenchymal cell system in adult tissue, «Gastroenterology», 1968, 54, N 5.
- Kelenyi G. Degranulation of tissue eosinophil leucocytes, «Acta morphol. Acad. sci. Hung.», 1968, 16, N 3.
- Kelenyi G., Zombai E. Electron microscopy of the benzidine peroxidase reaction in the granules of eosinophil leucocytes, «Electron microscopy—1964», Prague, v. B. 1964.
- Kelenyi G., Zombai E., Nemeth A. Histochemische und elektronenmikroskopische Beobachtungen an der spezifischen Granulation der eosinophilen Granulozyten, «Acta histophem.», 1965, 22, N 1.
- Kelenyi G., Nemeth A. Tissue eosinophil leucocytes. II. Electron microscopy and histochemistry of the uterine eosinophil leucocytes in oestrogen treated spayed rats, «Acta biol. Acad. sci. Hung.», 1972, 23, N 3.
- Kobayasi J. Histamine binding by heparin, «Arch. Biochem.», 1962, 96, N 1.
- Kobayasi T., Asboe-Hansen G. Rutenium red staining of ultrathin sections of human mast cell granules. «J. Microscopy», 1970, 93, N 1.
- Kobayasi T., Midtigard K., Asboe-Hansen G. Ultrastructure of human mast cell granules, «J. Ultrastruct. Res.», 1968, 23, N 1—2.
- Koburg E. Die Tonsill im immunoglobulischen Geschehen. «Arch. Klin. exp. Ohr.—Nas.», 1970, 196, N 2.
- Komiyama A., Spicer S. S. Ultrastructural localization of a characteristic acid phosphatase in granules of rabbit basophils, «J. Histochem. and Cytochem.», 1974, 22, N 12.
- Krc I., Krcova V. [et al.]. On the behaviour of tissue mast cells in the duodenojejunal mucosa obtained by Crosby's biopsy in megaloblastic anemia, «Acta Univ. palac. olomuc. Fac. med.», 1971, 59.
- Kurosumi K. Golgi apparatus and its derivatives with special reference to secretory granules, In: «Intracellular membraneous structure», 1965.
- Lagunoff D., Phillips M., Iseri E. A. Isolation and preliminary characterisation of rat mast cells granules, «Lab. Investig.», 1964, 13, N 6.
- Lagury D. [et al.]. Immunoglobulin synthesis and secretion. II. Radioautographic studies of addition of carbohydrate moieties and intracellular transport, «J. Cell Biol.», 1970, 46, N 1.
- Latalski M., Halliop J., Nowakowski A. Ultrastruktura i citochemia szeregu rozwojowego granulocytow obojetnochlonych w szpiku szczura bialego. «Acta haematol. pol.», 1975, 6, N 4.
- Le Bouteiller P., Vujanovic N. Ultrastructure des lymphocytes d' aspect thymique et d' aspect medullare de la souris. Criteres morphologiques et morphometriques, «C. r. Acad. sci.», 1974, 178, N 2.
- Leder L. D. Die Herkunft der Blutmonozyten und ihre Beziehungen zu den sog Histozyten, «Blut», 1969, Sonderbd 7.
- Liebich H. G. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an kleinen Lymphozyten, «Zbl. Veterinarmed.», 1970, 17, N 2.
- Low F. N., Freeman J. A. Electron microscopic atlas of normal and leukemic human blood, New-York—Toronto—London, McGraw-Hill Co. Inc. 1958.
- Maloney M. A., Patt H. M. Granulocyte transit from bone marrow to blood, «Blood», 1968, 31, N 2.
- Mancipi R. E. [et al.]. A histochemical and radioautographic study of the participation of fibroblasts in the production of mucopolisaccharides in connective tissue, «J. Histochem. and Cytochem.», 1961, 9, N 3.
- Marsh M., Trier J. S. Morphology and cell proliferation of subepithelial fibroblasts in adult mouse jejunum. I. Structural features, «Gastroenterology», 1974 a, 67, N 4.



- Marsh M., Trier J. S. Morphology and cell proliferation of subepithelial fibroblasts in adult mouse jejunum. II. Radioautographic studies, «Gastroenterology», 1974 b, 67, N 4.
- Maximow A. Bindegewebe und blutbildende Gewebe, In: Handbuch des mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 2, T. 1, Berlin, 1927.
- Maximow A. A., Bloom W. Textbook of histology, Philadel. — London, 1931.
- McCulloch E. A., Gregory S., Till J. E. Cellular communication early in haemopoietic differentiation, In: «Haemopoietic stem cell. Ciba Foundat. Sympos., 13», Amsterdam—London—New-York, 1973.
- Meuret G., Hoffmann G. Monocyte kinetic studies in normal and disease states, «Brit. J. Haematol.», 1973, 24, N 3.
- Meuret G. [et al.]. Kinetics of human monocytopoiesis, «Blood», 1974, 44, N 6.
- Meyer K. Nature and function of mucopolysaccharides of connective tissue, In: «Molecular Biology», New-York Acad. Press, 1960.
- Miller F., De Harven E., Palade G. The structure of eosinophil leucocyte granules in rodents and in man, «J. Cell Biol.», 1966, 31, N 2.
- Mims C. A. The peritoneal macrophages of mice, «Brit. J. Exptl. Pathol.», 1964, N 1.
- Moriyasu S., Yamura T. Electron microscopic studies of mast cell degranulation, «Acta dermato-venereol.», 1973, 53, Suppl., N 73.
- Muller—Hermelink H. K., Caesar R. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Keimcentren in menschlichen Tonsillen, «Z. Zellforsch.», 1969, 96, N 4.
- Murata F., Spicer S. S. Morphologic and cytochemical studies of rabbit heterophilic leucocytes. Evidence for tertiary granules, «Lab. Investig.», 1973, 29, N 1.
- Murata F., Spicer S. S. Ultrastructural comparison of basophilic leucocytes and mast cells in the guinea-pig, «Amer. J. Anat.», 1974, 139, N 3.
- Neilsen M. [et al.]. Macrophage-lymphocyte clusters in the immune response to soluble protein antigen in vitro, «J. Exp. Med.», 1974, 140, N 6.
- Nichols B. A. [et al.]. Differentiation of monocytes. Origin. nature and fate of their azurophil granules, «J. Cell. Biol.», 1971, 50, N 2.
- Nichols B. A., Bainton D. F. Differentiation of human monocytes in bone marrow and blood. Sequential formation of two granule populations, «Lab. Investig.», 1973, 29, N 1.
- Norn S. Chemical determination of histamine in tissues and mast cells, «Acta Pharmacol.», 1965, 22, N 1.
- O'Connell J., Low F. A histochemical and fine structural study of early extracellular connective tissue in the chick embryo, «Anat. Rec.», 1970, 167, N 4.
- Olah I. [et al.]. Electron microscopic observations on the antigen reception in the tonsillar tissue, «Acta biol. Akad. sci. Hung.», 1972, 23, N 2.
- Olah I., Rohlich P., Toro I. Ultrastructure of lymphoid organs. An electron microscopic atlas, Akademia Kiado. Budapest 1975.
- Olsen B. R. [et al.]. Collagen synthesis: localization of prolyl hydroxylase in tendon cells detected with ferritin-labelled antibodies, «Science», 1973, 182, N 4114.
- Padawer J. Mast cells: extended lifespan and lack of granule turnover under normal in vivo conditions, «Exp. and Molec. Pathol.», 1974, 20, N 2.
- Parwaresch M. R., Sadighi R. Cytophotometrische Messung der Aktivitat von naphtol-AS-D-chloracetat-esterase in den normalen menschlichen basophilen granulopoiesezellen, «Virchows Arch.», 1970, 6, N 2.
- Parwaresch M. R., Leder L. D., Dannenberg K. E. On the origin of human basophilic granulocytes «Acta haematol.», 1971, 45, N 5.
- Patt H. M., Maloney M. A. A model of granulocyte kinetics, «Ann. N. Y. Acad. sci.», 1964, 113, N 2.
- Pease D. C. An electron microscopic study of red bone marrow, «Blood», 1956, 11, N 6.
- Plummer J. M. Collagen formation in achatinide associated with a specific cell type, «Proc. Microsc. Soc. London», 1966, 37, N 1.
- Porter K. Production of bone matrix in vitro. II. Histochemical observation on

- the role of AMPS in early matrix formation, «J. Dental Res.», 1971, 50, N 1.
- Revel J. P., Hay E. D. An autoradiographic and electron microscopic study of collagen synthesis in differentiating cartilage, «Z. Zellforsch.», 1963, 61, N 1.
- Ross R. The ultrastructure of fibrogenesis, «J. Dental Res.», 1966, 45, N 1.
- Ross R. The fibroblast and wound repair, «Biol. Rev.», 1968, 43, N 1.
- Rostgaard J., Kriestensen B. J., Nielsen L. E. Electron microscopy of filaments in the basal part of rat kidney tubule cells and their in situ interaction with heavy meromyosin, «Z. Zellforsch.», 1972, 132, N 4.
- Rubinstein A. S., Trobaugh F. E. Ultrastructure of presumptive hematopoietic stem cells, «Blood», 1973, 42, N 1.
- Rudzik O., Bienenstock J. Isolation and characteristics of gut mucosal lymphocytes, «Lab. Investig.», 1974, 31, N 3.
- Russel W. An adress: on a characteristic organism of cancer, «Brit. J. Med.», 1890, 2.
- Salpeter M. H<sub>3</sub>-prolin incorporation into cartilage. Electron microscopic autoradiographic observations, «J. Morphol.», 1968, 124, N 4.
- Sawicki W. Autoradiographic demonstration of arylsulfatase C activity in peritoneal mast cells of the rat, «Experientia», 1967, 23, N 3.
- Scott R. E., Horn R. G. Ultrastructural aspects of neutrophil granulocyte development in humans, «Lab. Investig.», 1970 a, 23, N 2.
- Scott R. E., Horn R. G. Fine structural features of eosinophil granulocyte development in human bone marrow, «J. Ultrastruct. Res.», 1970b, 33, N 1—2.
- Schaver R. W. Histidin—decarboxylase in mast cells, «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1963, 103, N 1.
- Shimada E. Ultrastructural cytochemical studies of human blood cells. Peroxidase and acid phosphatase reaction, «Magoya Med. J.», 1969, 15, N 4.
- Shivatseva T., Krustev H., Tessijki A. On the ultrastructure of the lymphoplasmacytes, «Anat. Anz.», 1974, 136, N 1—2.
- Shively J., Feldt C., Davis D. Fine structure of formed elements in canine blood, «Amer. J. Veterin. Res.», 1969, 30, N 6.
- Sin Y. A preliminary study on the plasmocytes in the germinal centers of rat lymph nodes, «Acta anat.», 1974, 87, N 1.
- Sonoda M., Kobayashi K. Neutrophils of canine peripheral blood in electron microscopy, «Jap. J. Res.», 1970 a, 18, N 1.
- Sonoda M., Kobayashi K. Eosinophils of canine peripheral blood in electron microscopy, «Jap. J. Vet. Res.», 1970 b, 18, N 1.
- Sonoda M., Kobayashi K. Lymphocytes of canine peripheral blood in electron microscopy, «Jap. J. Vet. Res.», 1970 c, 18, N 2.
- Sonoda M., Kobayashi K. Plasmacytoid cells of canine peripheral blood in electron microscopy, «Jap. J. Vet. Res.», 1970 d, 18, N 3.
- Soren L., Biberfeld P. Quantitative studies on RNA accumulation in human PHA—stimulated lymphocytes during blast transformation, «Exp. Cell Res.», 1973, 79, N 2.
- Spicer S. S. [et al.]. Ultrastructural and cytochemical characteristics of leucocytes in various stages of development. «Biochem. Pharmacol.», 1968, 17, N 3.
- Spicer S. S., Hardin J. H. Ultrastructure, cytochemistry and function of neutrophil leucocyte granules. A review, «Lab. Investig.», 1969, 20, N 5.
- Steidle C., Huhn D. Feinstruktur gefriergeatzter neutrophiler Granulozyten, «Blut», 1970, 20, N 2.
- Stobbe H. Hematologischer atlas. Zytomorphologie, Zytochemie und Funktion des Zellen von Blut und Knochenmark., Auf. Berlin, Akad. Verl., 1970.
- Stryckmans P. [et al.]. DNA synthesis time of erythropoietic and granulopoietic cells in human beings, Nature. (Engl.), 1966, 211, N 5050.
- Tanaka Y., Goodman J. R. Electron microscopy of human blood cells, London, Harper and Row Co., 172.
- Tello O. A. Sobre el origen del monocito, «Med. J. chir. guerra», 1956, 18, N 7—8.
- Territo M. C., Cline M. J. Mononuclear phocyte proliferation, maturation and function, «Clin. haematol.», 1975, 4, N 3.

- Terry R. W. [et al.]. Formation and structure of specific granules in basophilic leucocytes of the guinea-pig, «Lab. Investig.», 1969, 21, N 1.
- Till J. E., McCulloch E. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells, «Radiat. Res.», 1961, 14, N 2.
- Unna P. Über Plasmazellen insbesondere beim Lupus, «Monatsch. f. prakt. Dermatol.», 1891, 12.
- Uvnäs B. Der Mechanismus der Histaminfreisetzung aus Mast Zellen, «Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.», 1965, 250, N 1.
- Valkov J., Moyne G. Cytochimic ultrastructurale des modifications du noyau de lymphocytes cultives in vitro en presence de phytohemagglutinine, «J. Microsc.», (France), 1974, 20, N 2.
- Van Furth R. Origin and kinetics of monocytes and macrophages. «Seminars Haematol.», 1970, 7, N 1.
- Van Furth R. (Edit.) Mononuclear phagocytes in immunity, infection and pathology, Oxford—London—Edinburg, 1975.
- Van Furth R., Hirsh J. G., Fedorko M. Morphology and peroxidase and monocytes in the bone marrow, «J. Exp. Med.», 1970 a, 132, N 4.
- Van Furth R., Hirsh J. G., Fedorko M. Morphology and peroxidase cytochemistry of mouse promonocytes, monocytes and macrophages, «J. Exp. Med.», 1970 b, 132, N 4.
- Veilleux R. Mast cell increase in the duodenum and kidney of magnesium-deficient rats, «Lab. Investig.», 1975, 33, N 1.
- Vincent P. C. Granulocyte kinetics in health and disease «Clin. haematol.», 1977, 6, N 3.
- Volkman A. The function of the monocyte, «Biblioth. Haematol.», 1968, 29/1.
- Vollrath L., Wahlin T. Über die Entstehung von Mastzell, granula, «Z. Zellforsch.», 1970, 111, N 2.
- Waldeyer W. Über Bindegewebszellen, «Arch. f. mikr. Anat.», 1875, 2.
- Warner H. R., Athens J. An analysis of granulocyte kinetics in blood and bone marrow, «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1964, 113, N 2.
- Watanabe J. An electron microscopic observations on reticulum cells in the bone marrow, In: «Reticuloendothelial System», Tokyo, 1965.
- Watanabe J., Dohahne Sh., Hosgah N. Method for electron microscopic studies of circulating human leucocytes and observations on their fine structure, «J. Ultrastruct. Res.», 1967, 20, N 5—6.
- Weinstock M., Leblond C. P. Synthesis migration and release of precursor collagen by odontoblasts as visualized by radioautography after H<sup>3</sup>—proline administration, «J. Cell Biol.», 1974, 60, N 1.
- Weiss L. Transmural cellular passage in vascular sinuses of rat bone marrow, «Blood», 1970, 36, N 2.
- Wetzel B. K., Horn R. G., Spicer S. S. Fine structural studies on the development of heterophil, eosinophil and basophil granulocytes in rabbits. «Lab. Investig.», 1967, 16, N 3.
- Whitelaw D. M., Batho H. F. The distribution of monocytes in the rat, «Cell and Tissue Kinet.», 1972, 5, N 3.
- Wickramasinghe S. N., Moffatt B. DNA synthesis during human eosinopoiesis, «Acta haematol.», 1972, 48, N 3.
- Winquist G. Electron microscopy of the basophilic granulocyte, «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1963, 103, N 1.
- Wivel M. A., Mandel M., Asobsky R. Ultrastructural study of thoracic duct lymphocytes of mice, «Amer. J. Anat.», 1970, 128, N 1.
- Zamboni L. Electron microscopic studies of blood embryogenesis in humans. I. The ultrastructure of the fetal liver. II. The haemopoietic activity of the fetal liver, «J. Ultrastruct. Res.», 1965, 12, N 5—6.
- Zeya H. J., Shitznagel G. K. Characterisation of cationic protein-bearing granules of polymorphonuclear leucocytes, «Lab. Investig.», 1971, 24, N 3.
- Zucker-Franklin D. Electron microscopic study of human basophils, «Blood», 1967, 29, N 6.
- Zucker-Franklin D. Physiological and pathological variations in the ultrastructure of neutrophils and monocytes, «Clin. haematol.», 1975, 4, N 3.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.	3
Происхождение, дифференцировка и цитофункциональные особенности лейкоцитов.	9
Родоначальные клетки кроветворения и современная схема гемопоэза.	11
Генез, дифференцировка и цитофункциональная характеристика нейтрофильных лейкоцитов.	18
Развитие, морфология, цитохимия и функция эозинофильных лейкоцитов.	33
Базофильные лейкоциты.	42
Функциональная морфология лимфоцитов.	45
Генез, ультраструктура и функция моноцитов.	54
Цитофункциональная характеристика клеток рыхлой соединительной ткани.	63
Фибробласты.	65
Тучные клетки.	70
Плазматические клетки.	75
Макрофаги и понятие о системе фагоцитирующих мононуклеаров.	80
Тканевые эозинофилы.	85
Тканевые нейтрофильные лейкоциты.	88
Тканевые лимфоциты.	92
Заключение.	101
Литература.	111

Камилджан Ахмеджанович Зуфаров  
Кадыр Рахимович Тухтаев  
Акрам Юлдашевич Юлдашев

### ЛЕЙКОЦИТЫ И КЛЕТКИ РЫХЛОЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (УЛЬТРАСТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ)

*Утверждено к печати Ученым советом Института биохимии,  
Отделением биологических наук АН УзССР*

Редактор *Т. Шур*  
Художник *И. Цыганов*  
Технический редактор *Х. Карабаева*  
Корректор *А. Петренко*

ИБ № 931

Сдано в набор 3/VII-1979 г. Подписано к печати 17/X-1979 г. P05225. Формат 60×90<sup>1/16</sup>. Бумага типографская № 1. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 12,5. Уч.-изд. л. 12,2 (1 вкл.). Тираж 1000. Заказ 182. Цена 2 р. 20 к.

Издательство «Фан» УзССР, Ташкент, 700047, ул. Гоголя, 70.  
Типография издательства «Фан» УзССР, Ташкент, проспект М. Горького, 79.



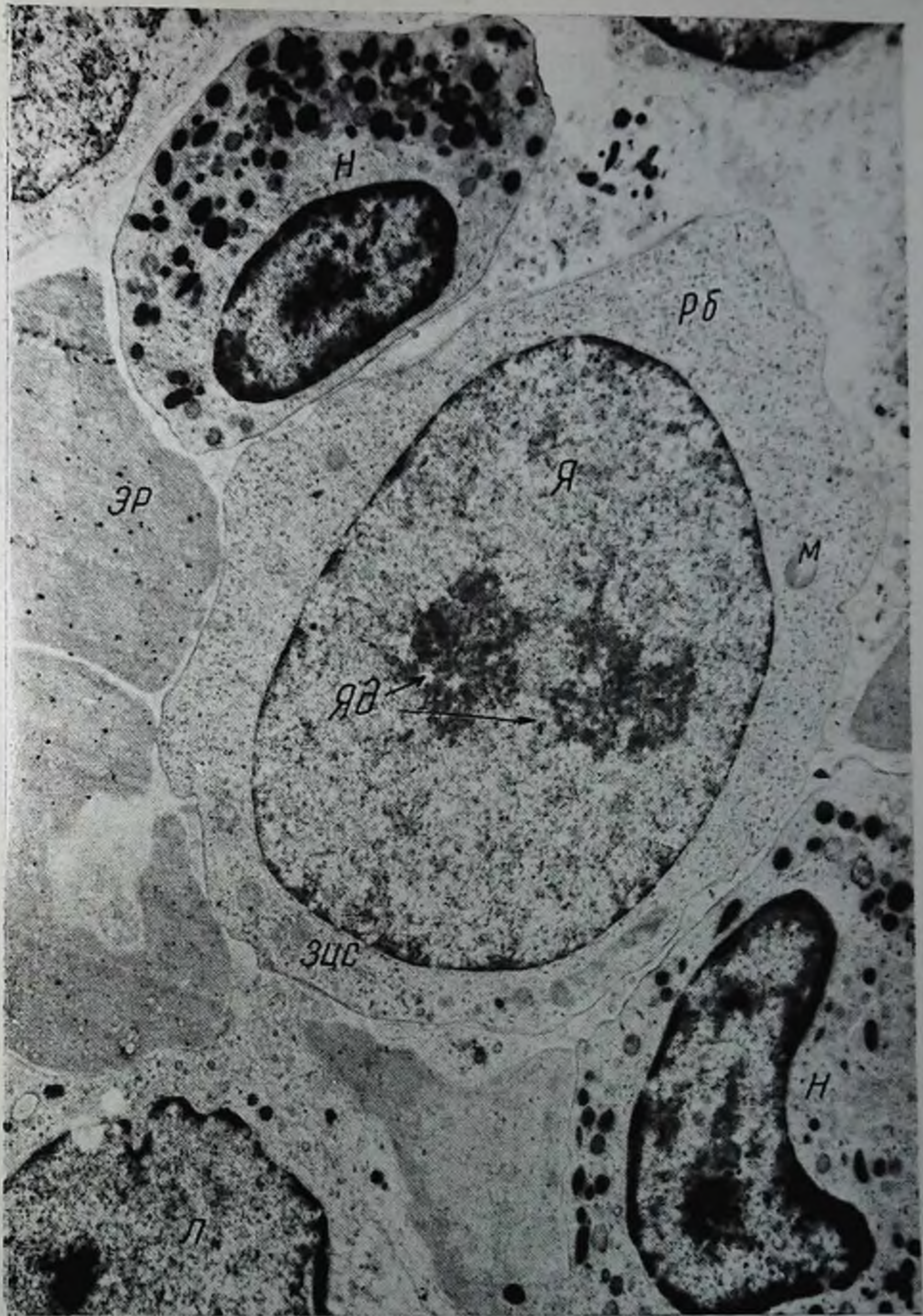


Рис. 1. Предполагаемая стволовая кроветворная клетка костного мозга человека — гемцитобласт (в центре). Ув. 12500.



Рис. 2. Лимфоцит костного мозга человека. Ядро расположено эксцентрично, с ядрышком. Ув. 18000.

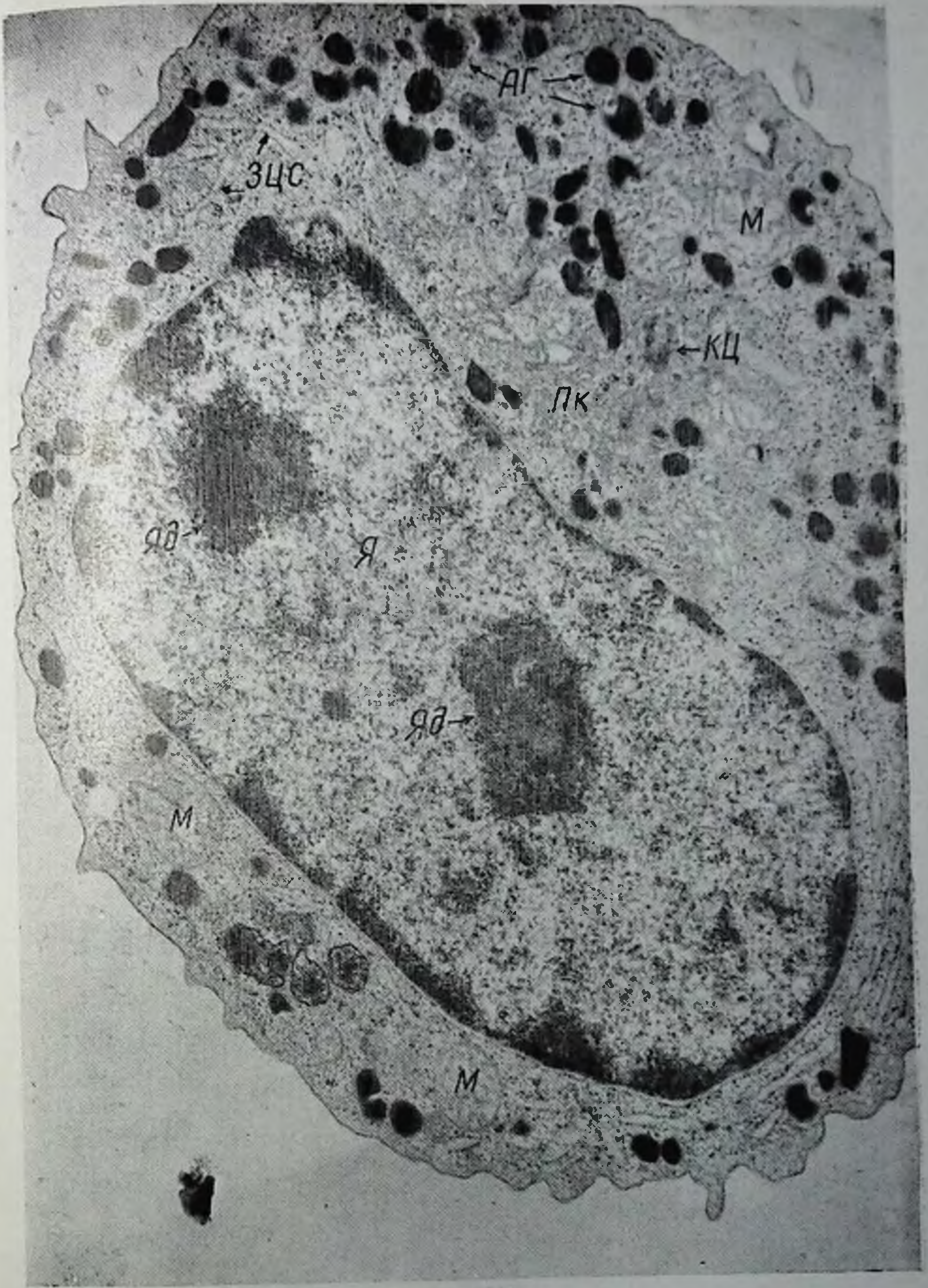


Рис. 3. Нейтрофильный промиелоцит костного мозга человека. Ув. 9600.





Рис. 4. Группа нейтрофильных лейкоцитов костного мозга на различных стадиях созревания. Ув. 8500.

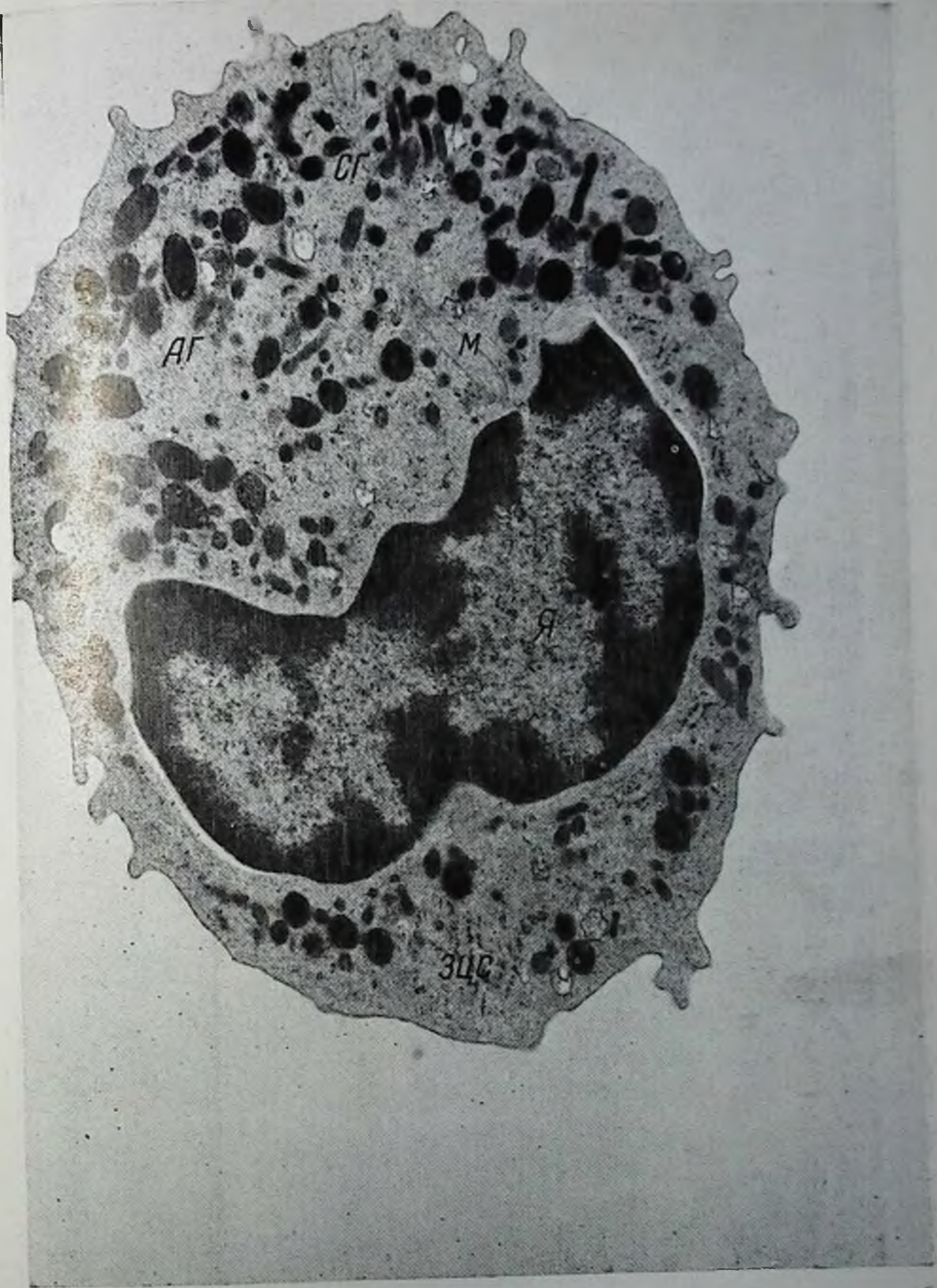


Рис. 5. Палочкоядерный нейтрофильный лейкоцит костного мозга человека.  
Ув. 12500.



Рис. 6. Сегментоядерный нейтрофильный лейкоцит крови человека. Ув. 12500.  
Вверху — структура специфических гранул. Ув. 75000.

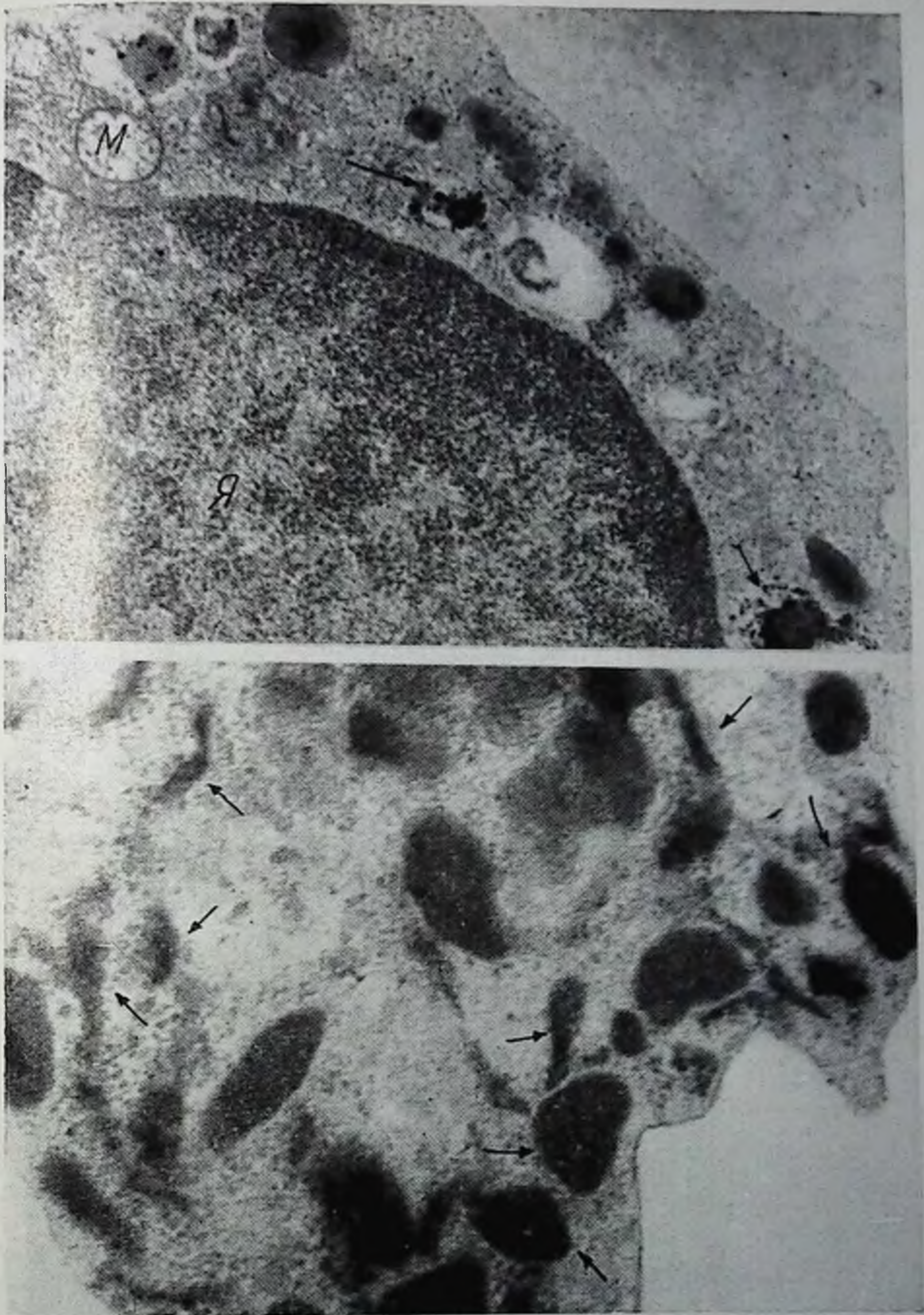


Рис. 7. Активность кислой фосфатазы (указано стрелкой) в азурофильных гранулах нейтрофильного промиелоцита костного мозга человека. Реакция на кислую фосфатазу (вверху). Ув. 35000. Активность пероксидазы в нейтрофильном промиелоците костного мозга человека. Реакция на пероксидазу; препарат не контрастирован (внизу). Ув. 35000.

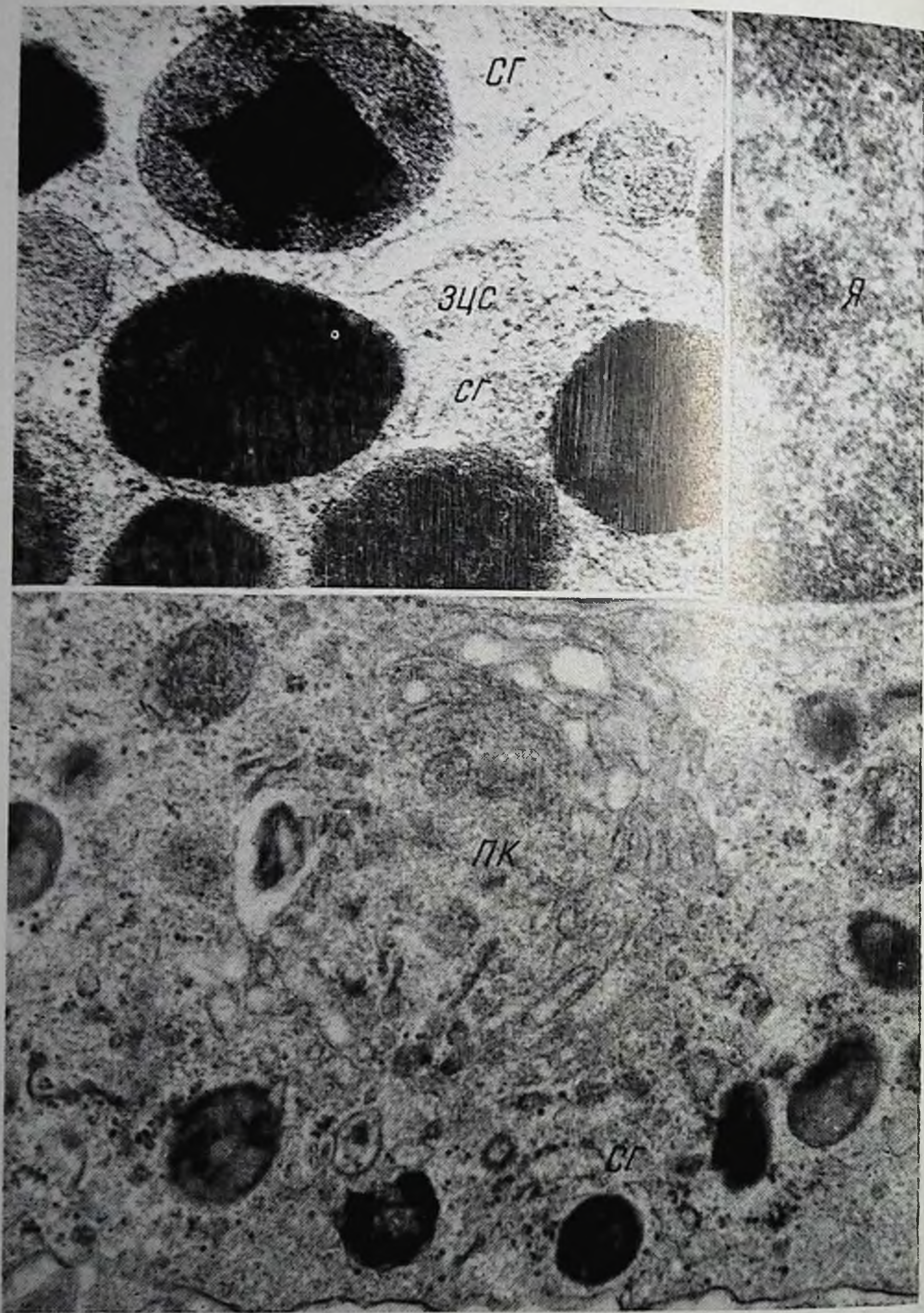


Рис. 8. Пластинчатый комплекс и формирующиеся гранулы в эозинофильном миелоците костного мозга человека. Ув. 35000. Вверху — структура специфических гранул эозинофильного миелоцита человека. Ув. 75000.

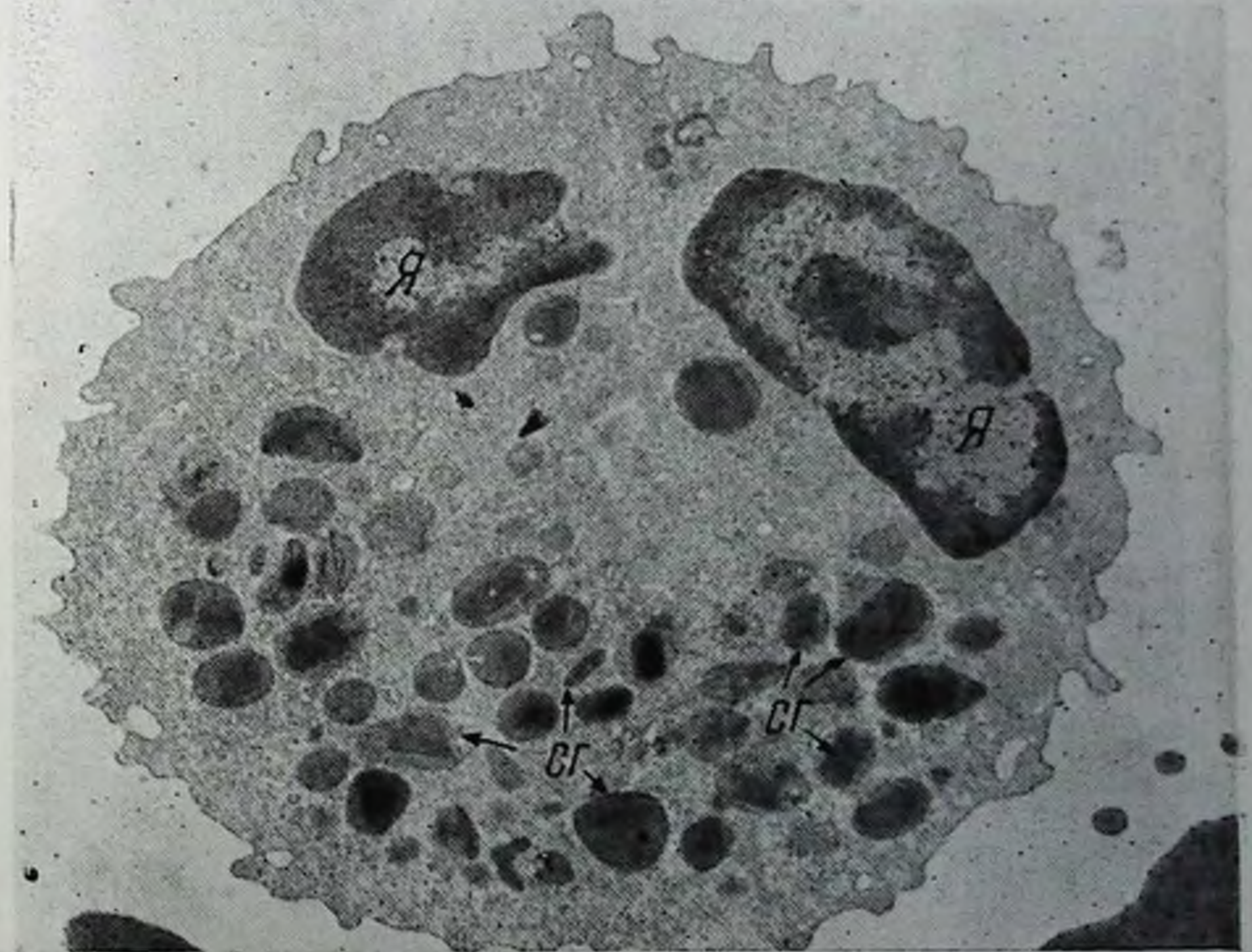
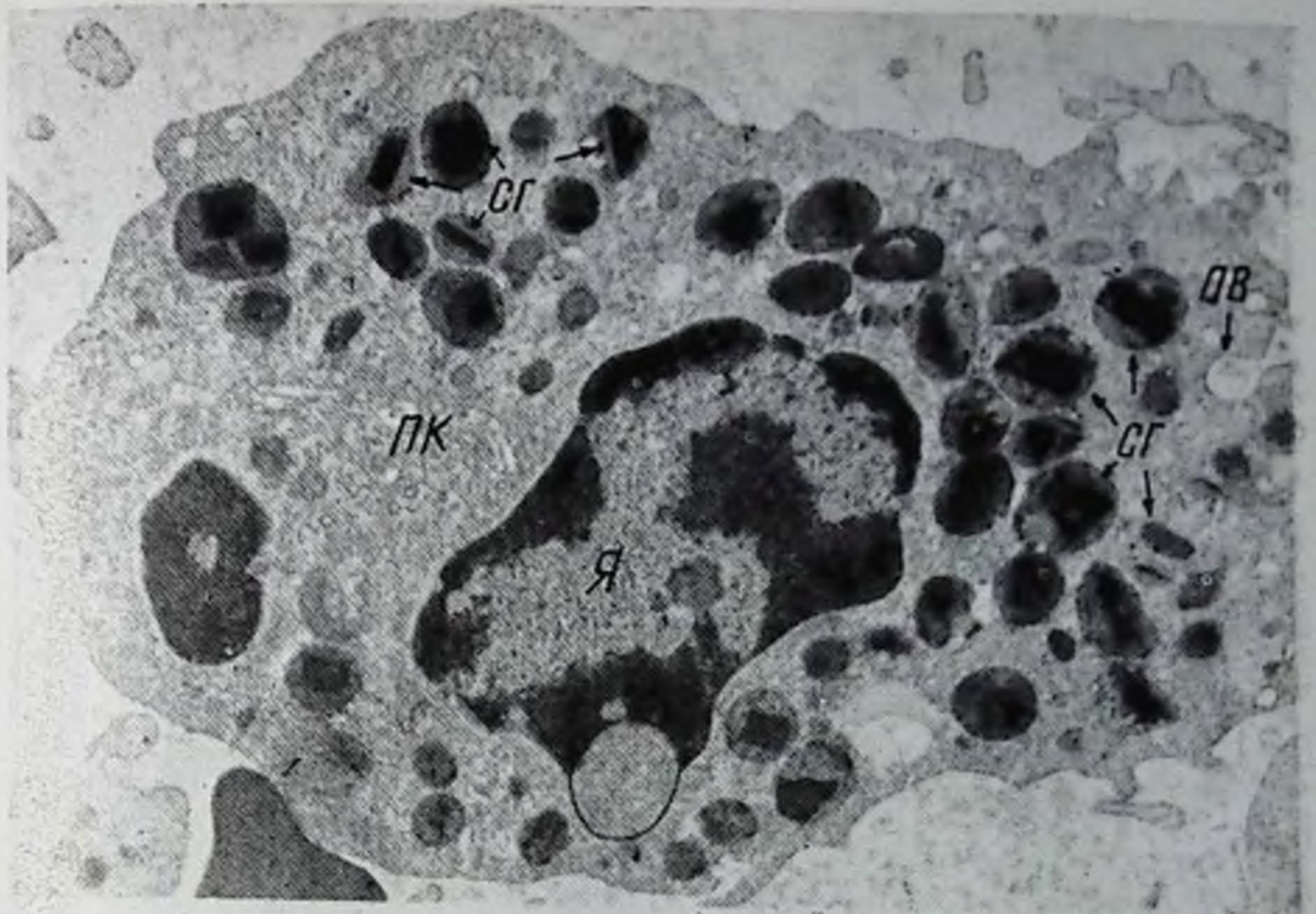


Рис. 9. Палочкоядерный эозинофильный лейкоцит крови человека. Ядро с ядерной петлей (вверху). Ув. 12500. Сегментоядерный эозинофильный лейкоцит крови человека (внизу). Ув. 12500.

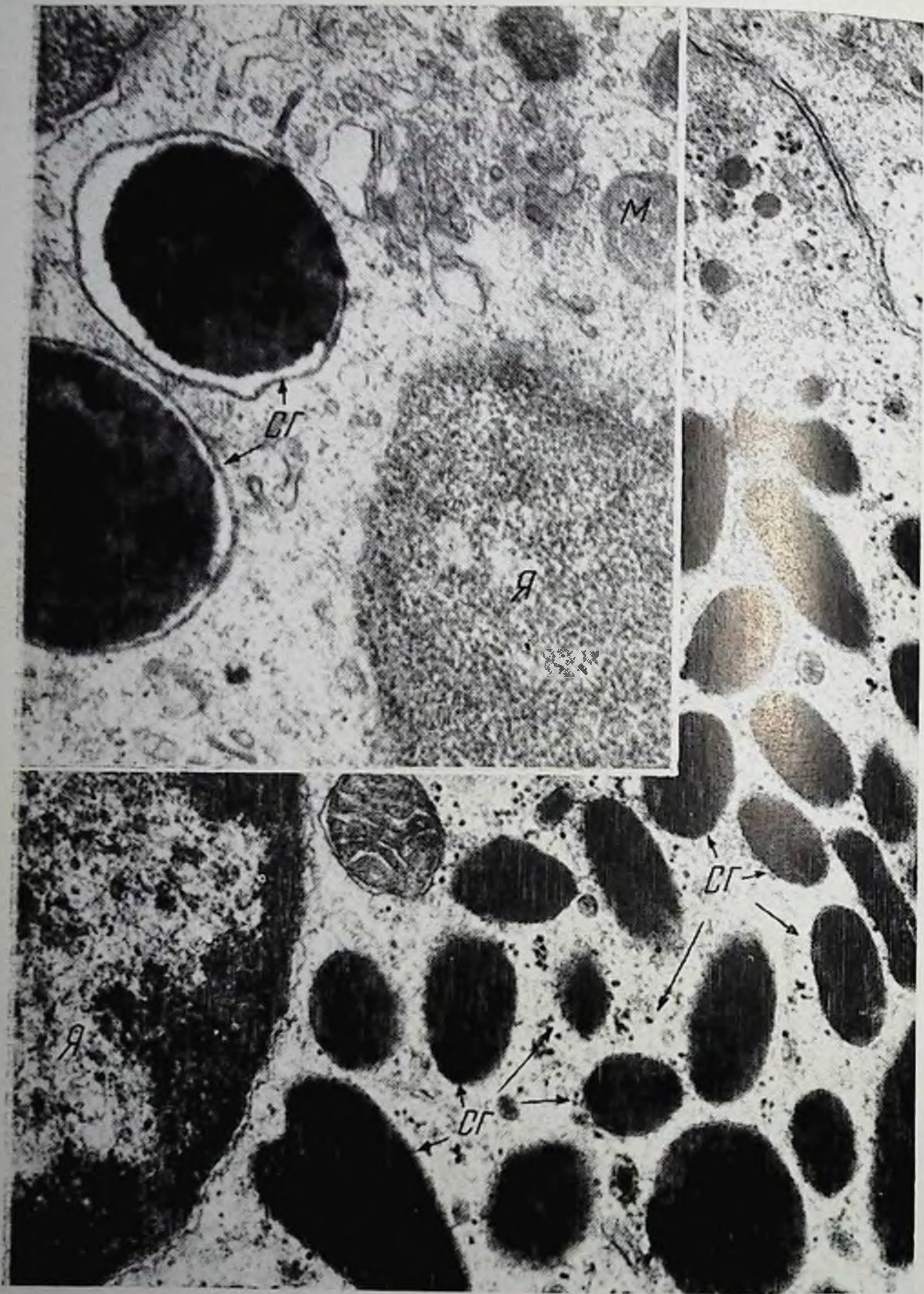


Рис. 10 Эозинофильный лейкоцит костного мозга крысы. Ув. 35000. Вверху — эозинофильные гранулы собаки. Ув. 35000.

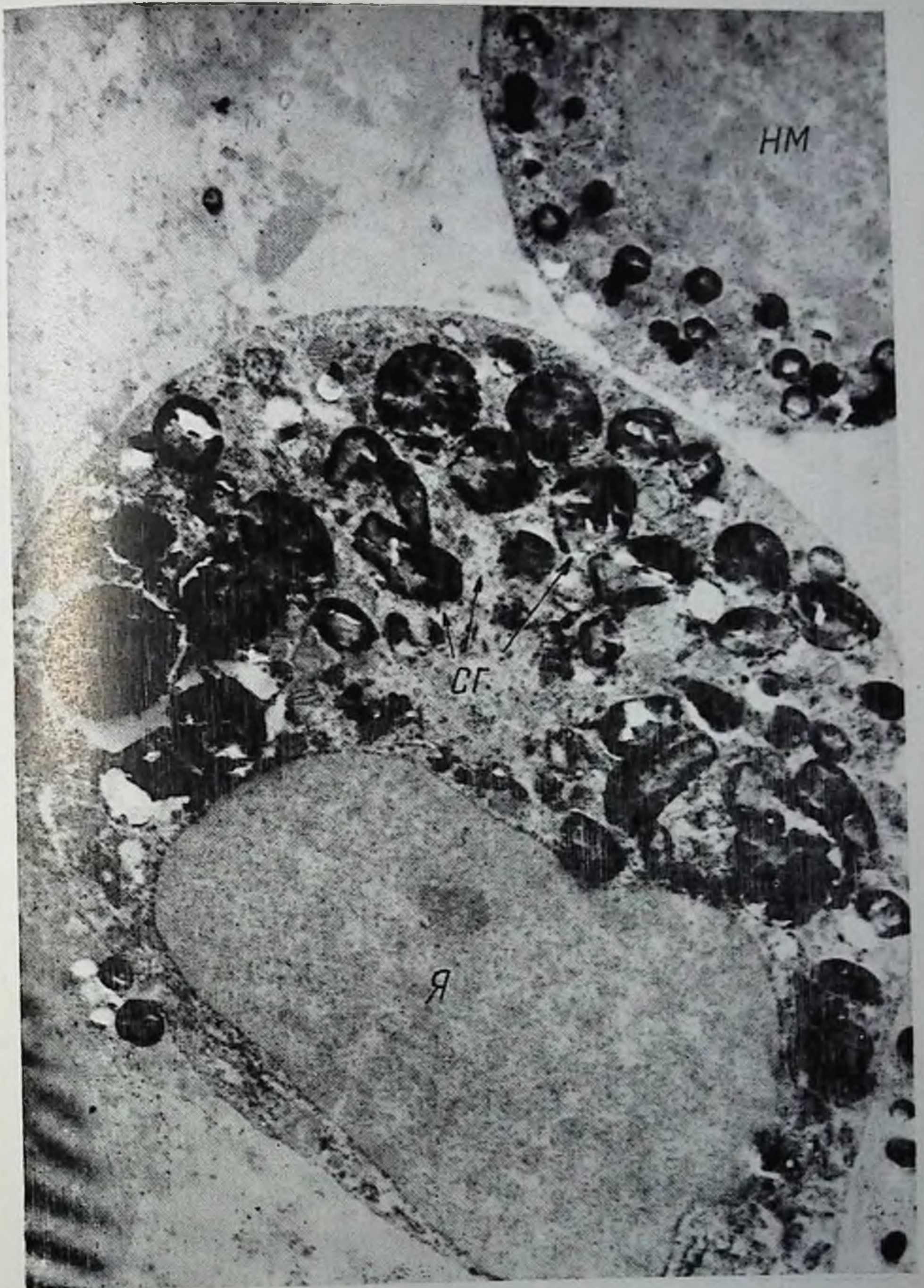


Рис. 11. Активность пероксидазы в специфических гранулах эозинофильного миелоцита костного мозга человека. Реакция на пероксидазу. Препарат не контрастирован. Ув. 12500.



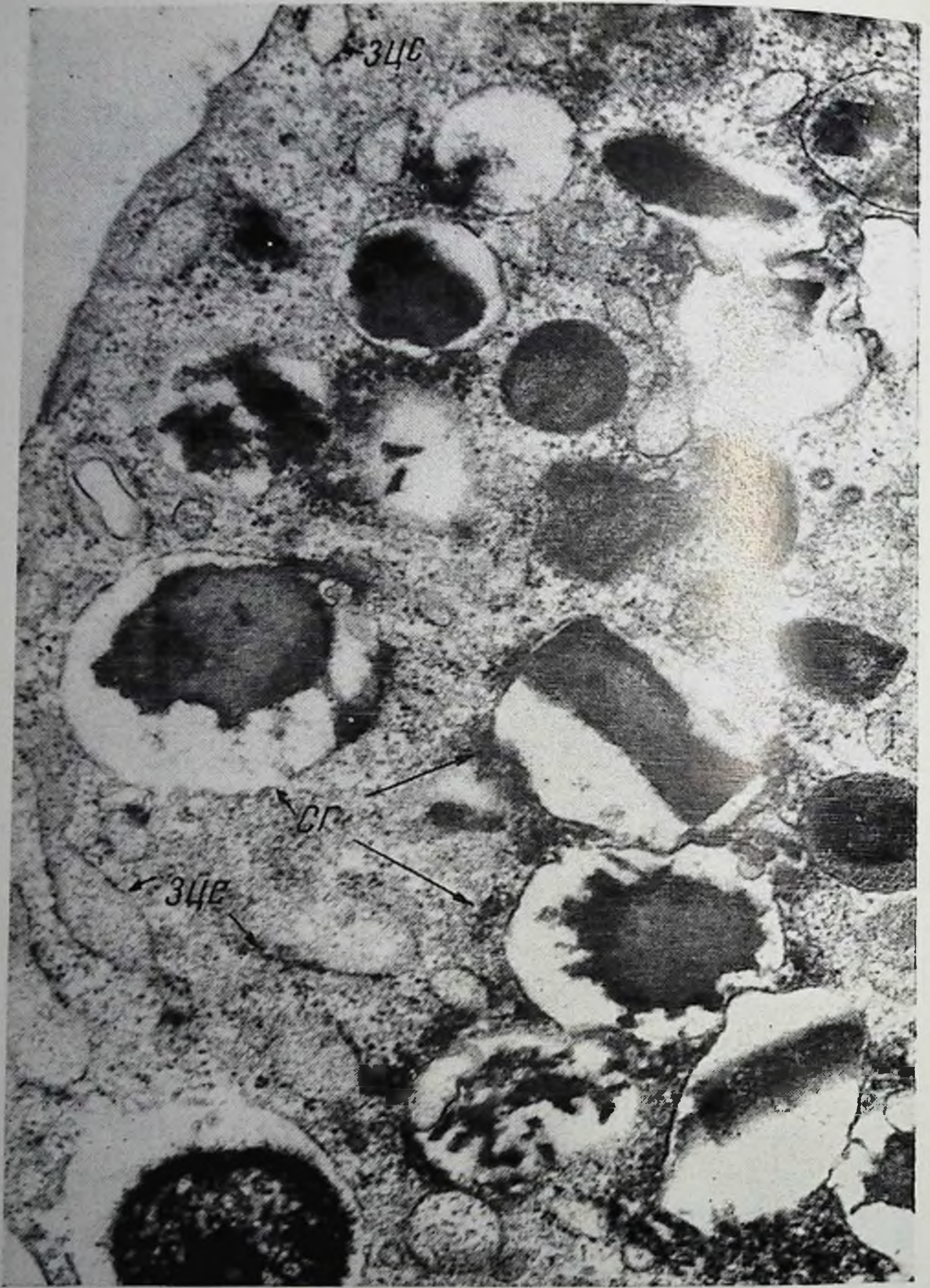


Рис. 12. Лизис специфических гранул эозинофильного миелоцита костного мозга больного циррозом печени. Ув. 35000.



Рис. 13. Выход эозинофильных гранул в межклеточное пространство в костном мозге больного хроническим гепатитом. Ув. 35000.



Рис. 14. Околоядерная зона базофильного промиелоцита костного мозга человека. Ув. 35000.

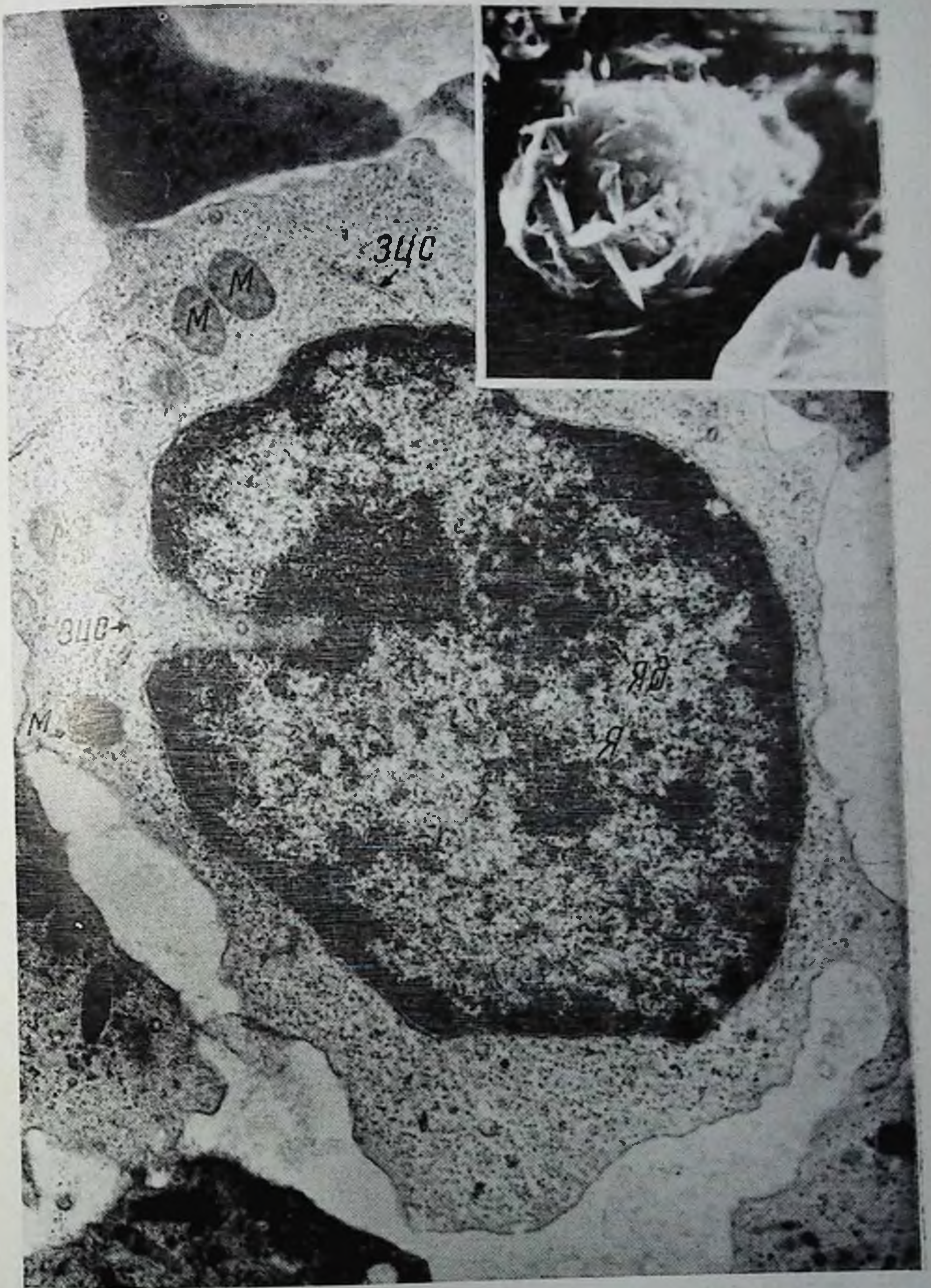


Рис. 15. Лимфоцит костного мозга человека. Ув. 12500. Вверху — объемное изображение лимфоцита, полученное с помощью сканирующего электронного микроскопа. Ув. 8000.



Рис. 16. Зона пластинчатого комплекса лимфоцита костного мозга человека.  
Ув. 75000.

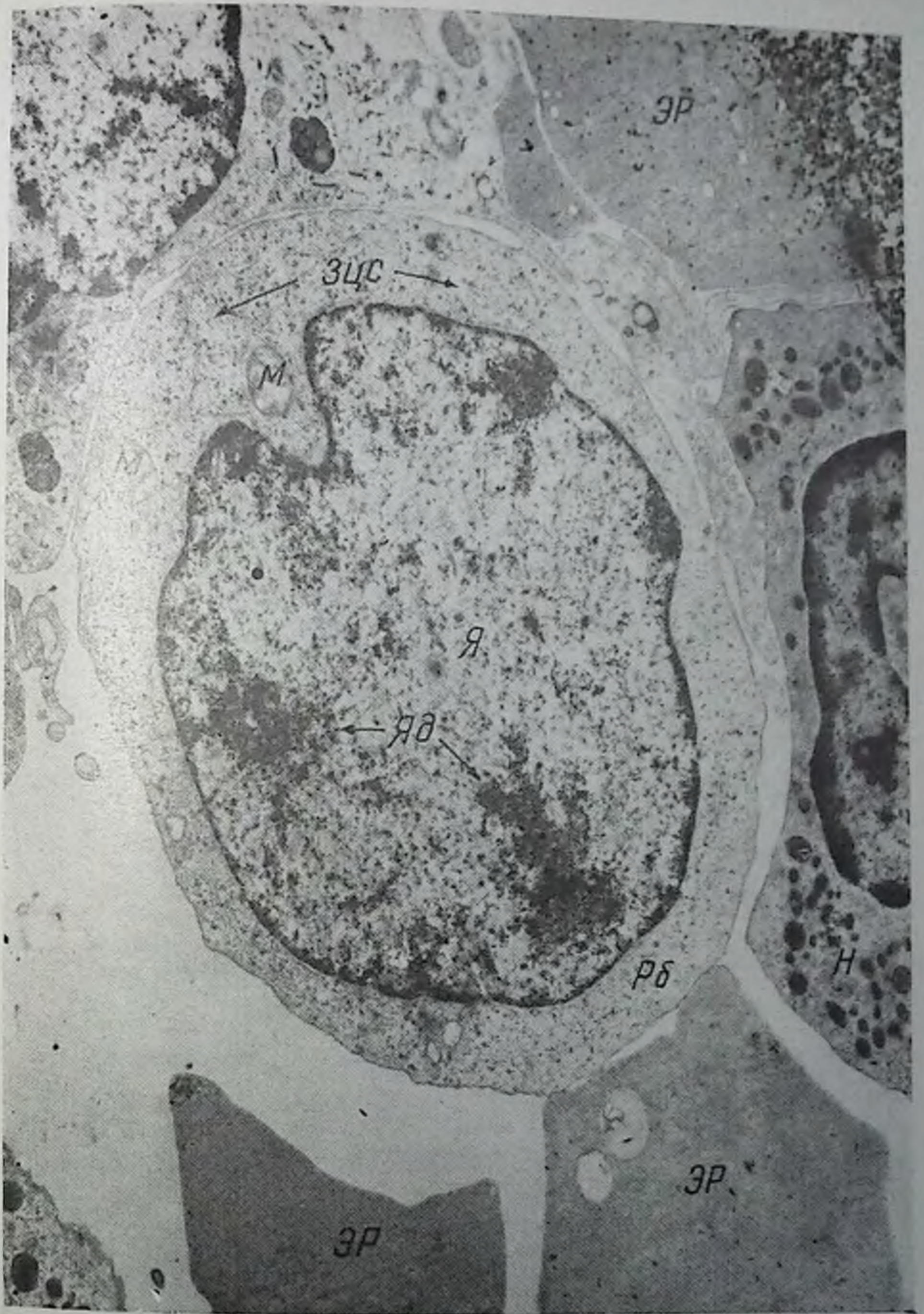


Рис. 17. Монобласт костного мозга человека. Ув. 12500.



Рис. 18. Промоноцит костного мозга человека (в центре). Ув. 12500.

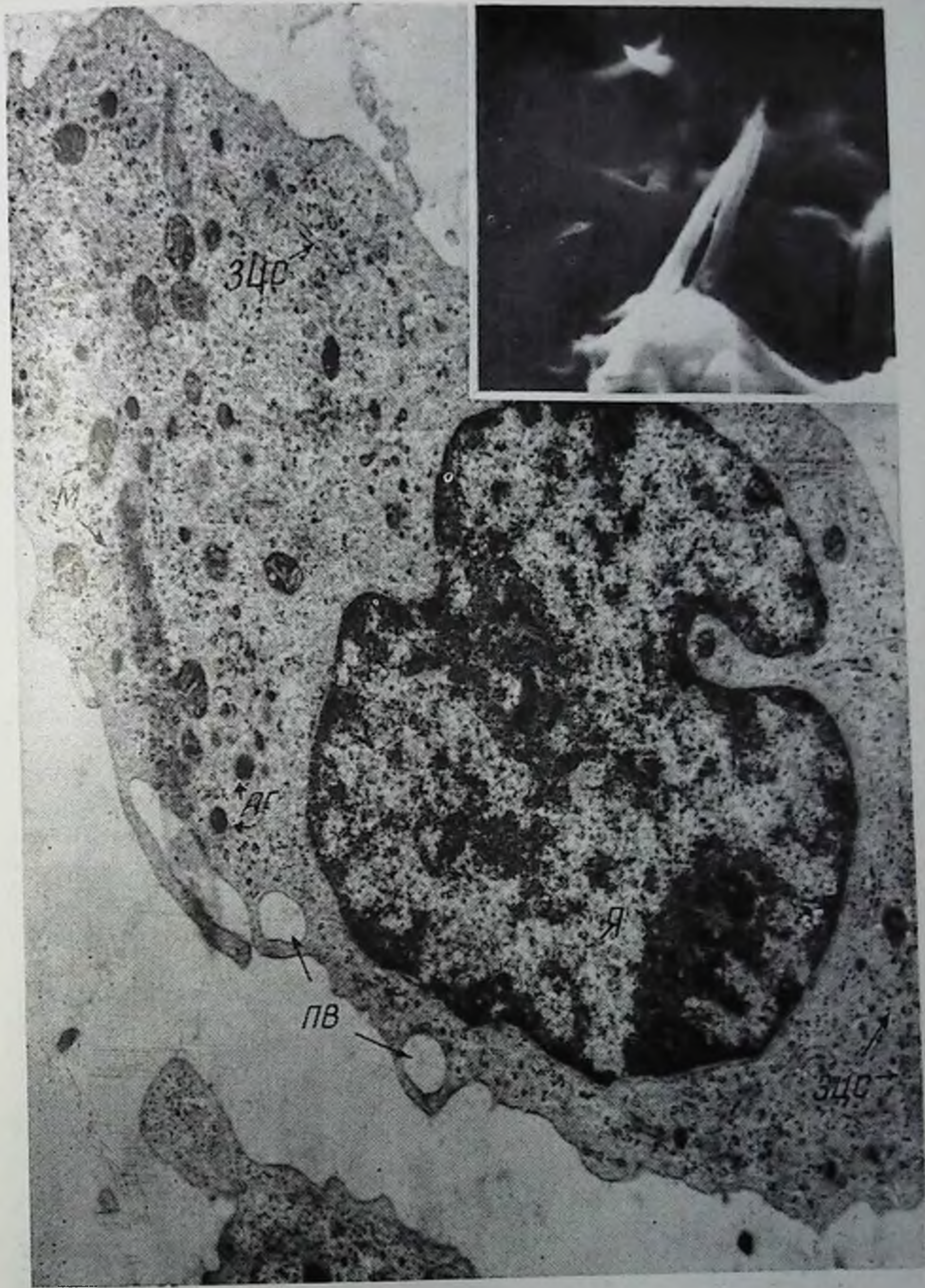


Рис. 19. Моноцит крови человека. Ув. 15000. Вверху — псевдоподии моноцита человека при сканирующей электронной микроскопии. Ув. 15000.





Рис. 20. Фибробласт стромы ворсинок тонкой кишки крысы. Ув. 10000.



Рис. 21. Зона пластничатого комплекса фибробласта ткани небной миндалины человека. Ув. 35000.

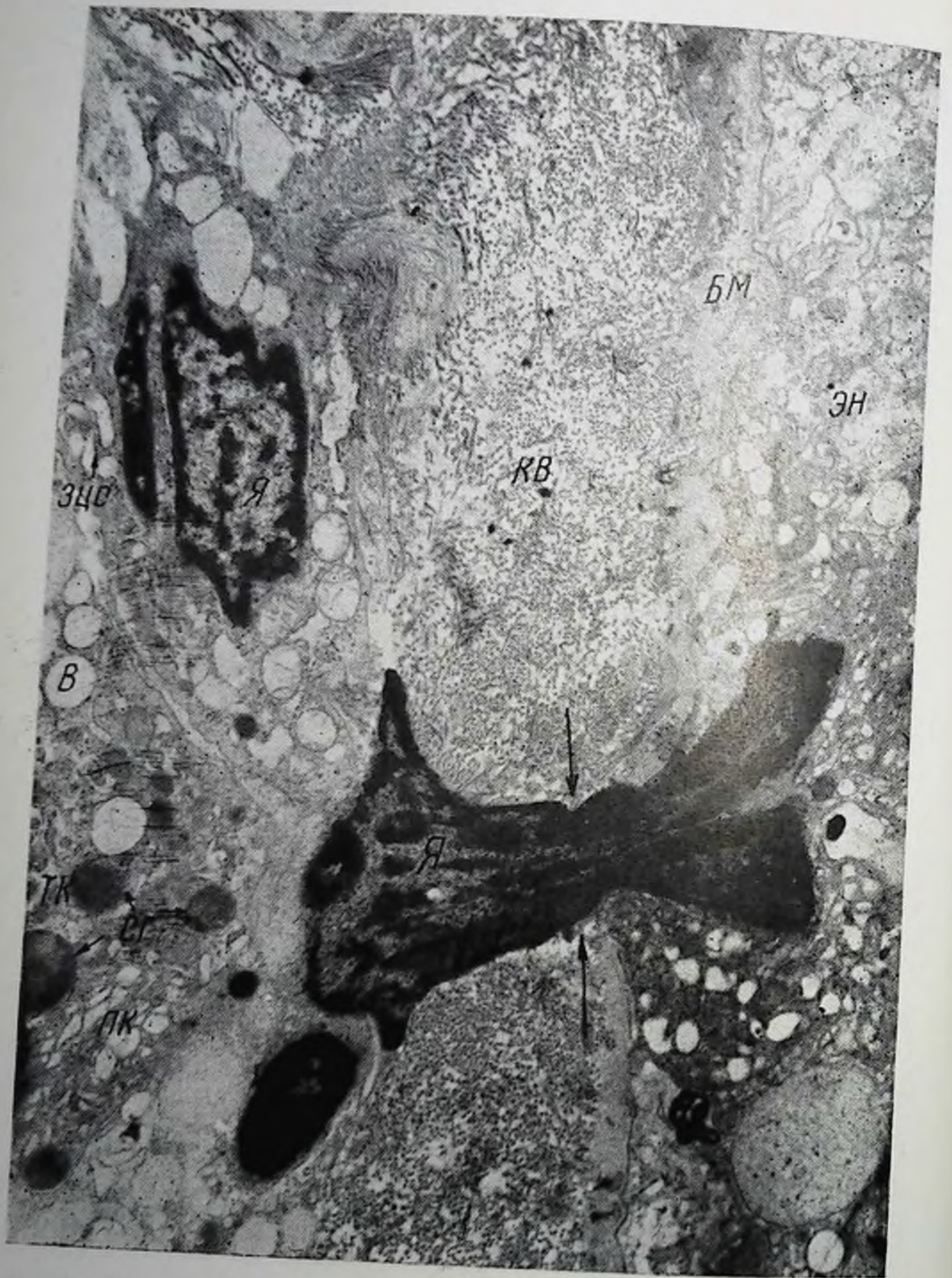


Рис. 22. Миграция ядра фиброцита из стромы в эпителий крипт толстой кишки больного сальмонеллезом (указана стрелками). Ув. 35000.

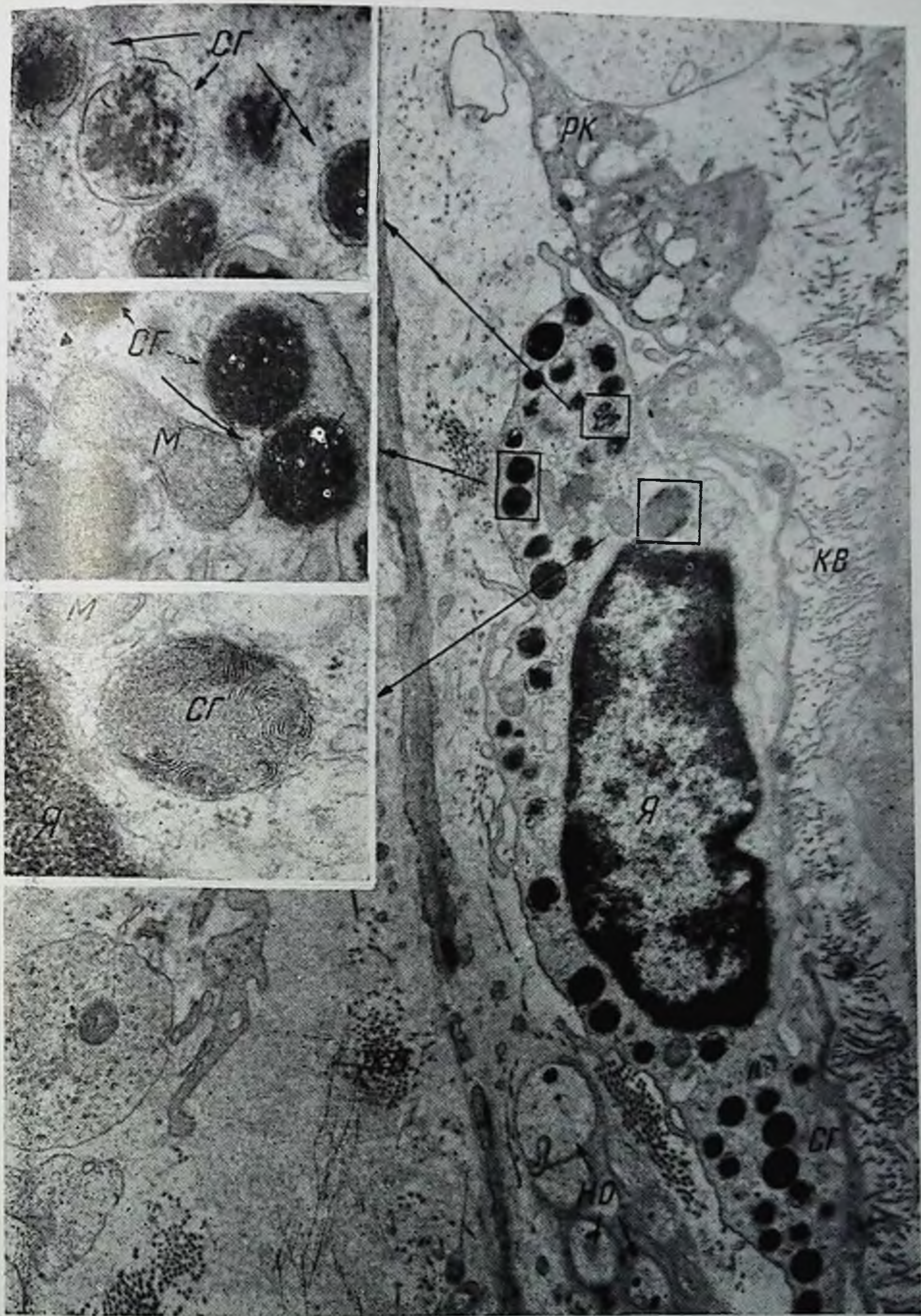


Рис. 23, Тучная клетка крипты толстой кишки человека. Ув. 10000. Вверху — тонкая структура различных видов секреторных гранул. Ув. 35000.

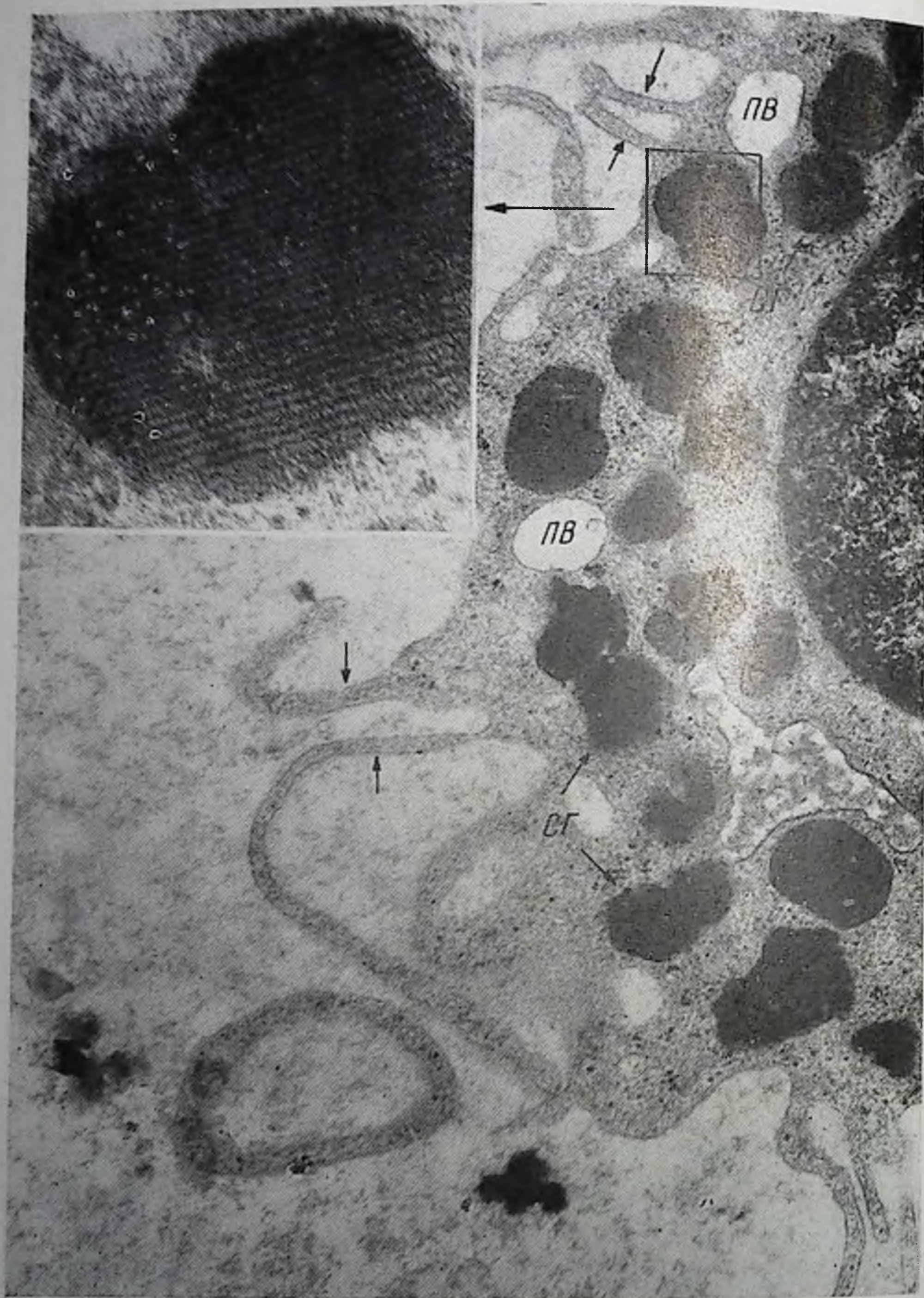


Рис. 24. Тучная клетка костного мозга человека. Плазматическая мембрана образует многочисленные псевдоподии (указано стрелкой). Ув. 35000. Вверху — кристаллоидная структура гранулы тучной клетки. Ув. 85000.

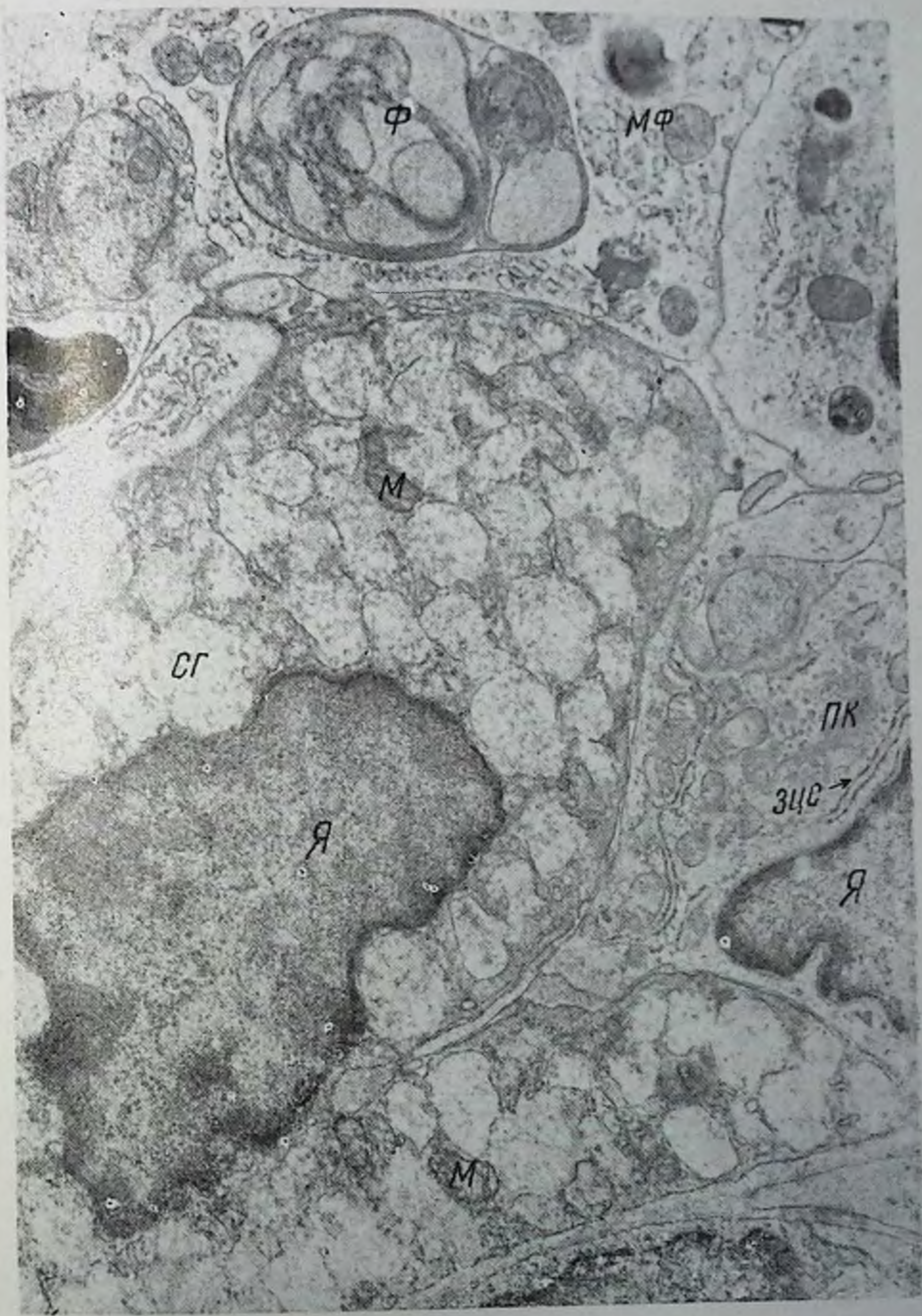


Рис. 25. Дегранулированная тучная клетка стромы тонкой кишки крысы.  
Ув. 35000.



Рис. 26. Контакт гранул тучных клеток с коллагеновыми волокнами небной миндалины человека. Ув. 35000.

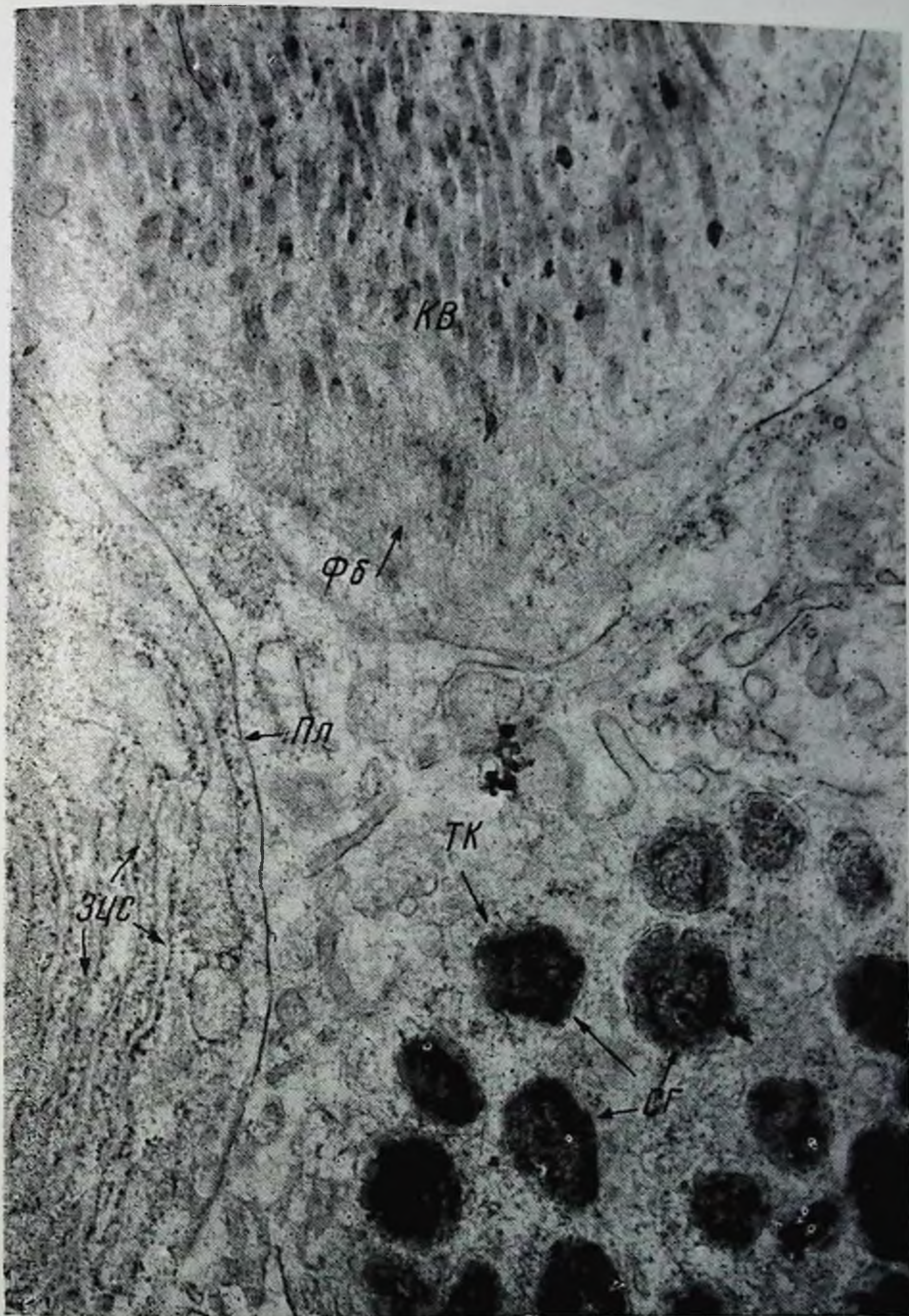


Рис. 27. Контакт тучной клетки с плазматической клеткой и фибробластом в небной миндалине человека. Ув. 35000.



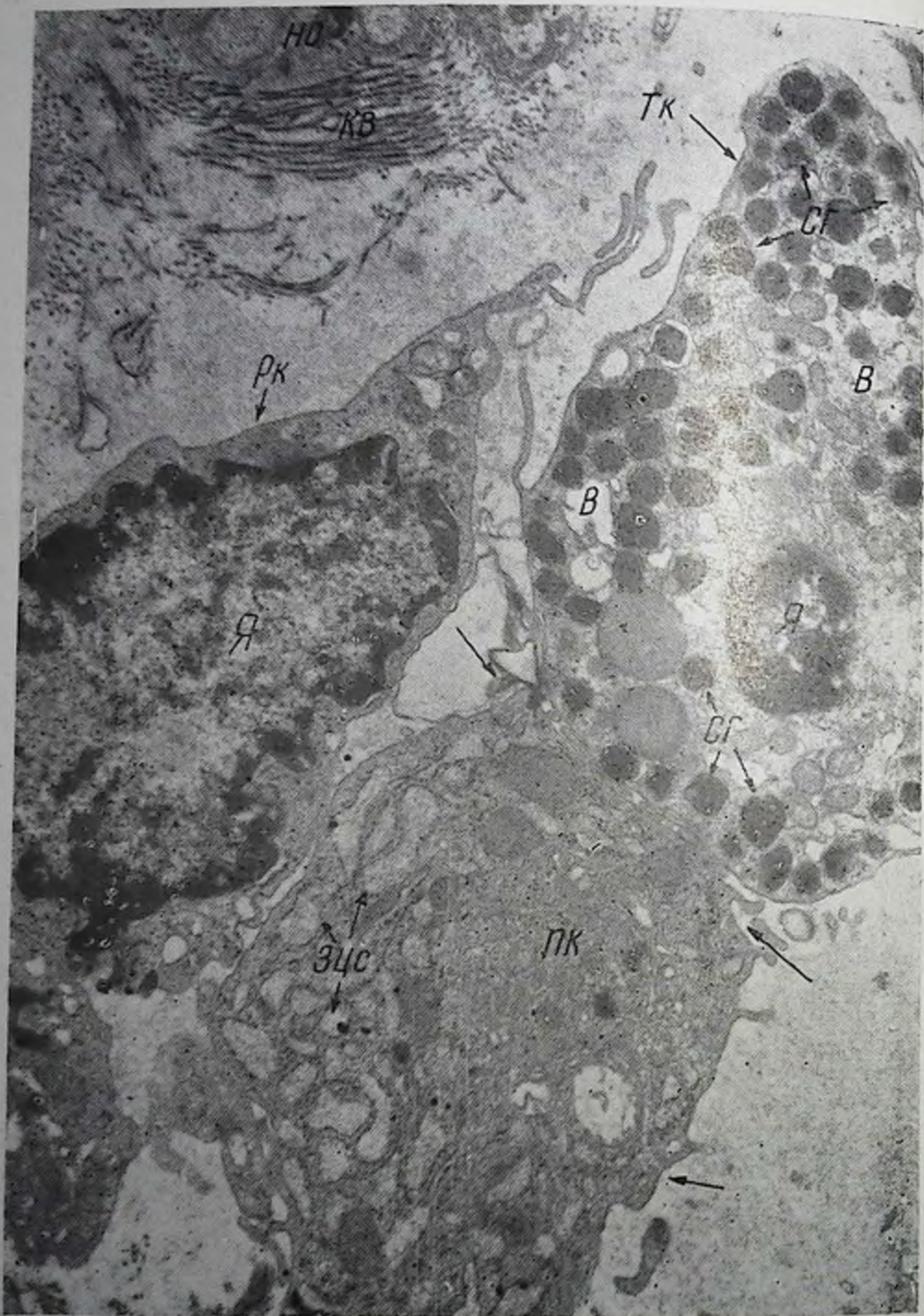


Рис. 28. Контакт тучной клетки с ретикулярной и плазматической клетками в строме толстой кишки человека. Ув. 25000.

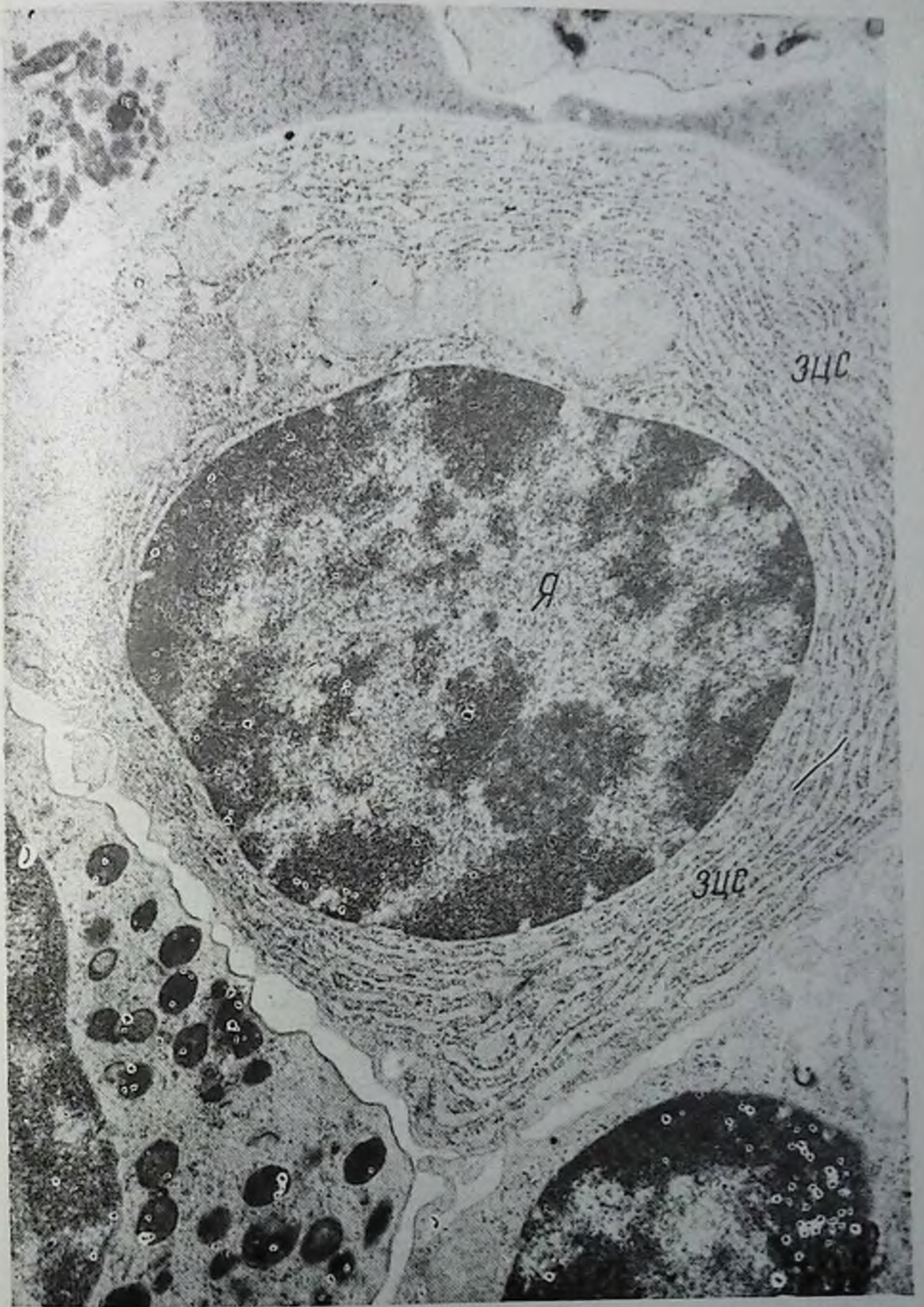


Рис. 29. Проплазмоцит костного мозга человека. Ув. 12500.



Рис. 30. Зона пластинчатого комплекса плазматической клетки стромы толстой кишки человека. Ув. 45000.

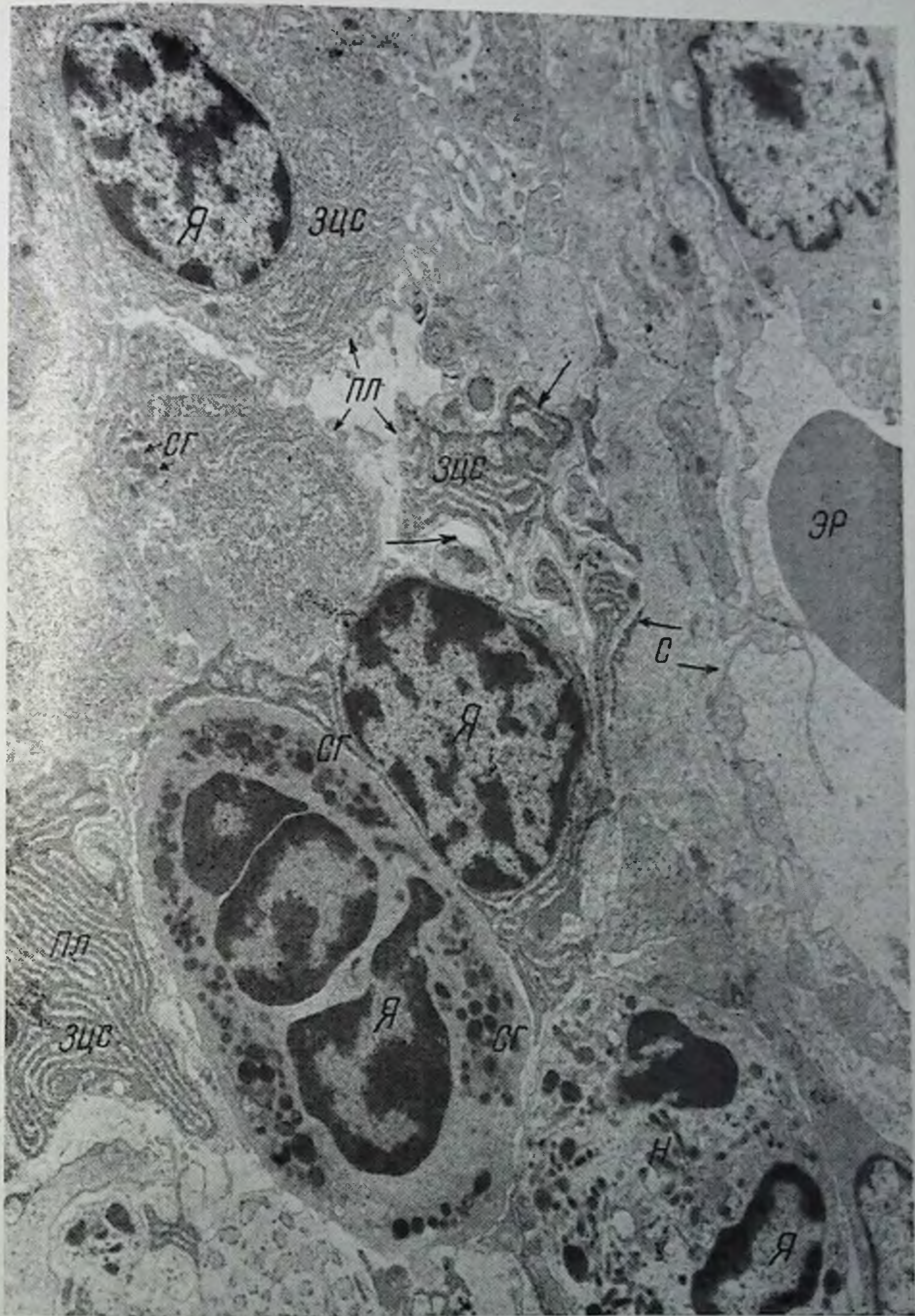


Рис. 31. Плазматические клетки стромы небной миндалины человека. Ув. 12500.

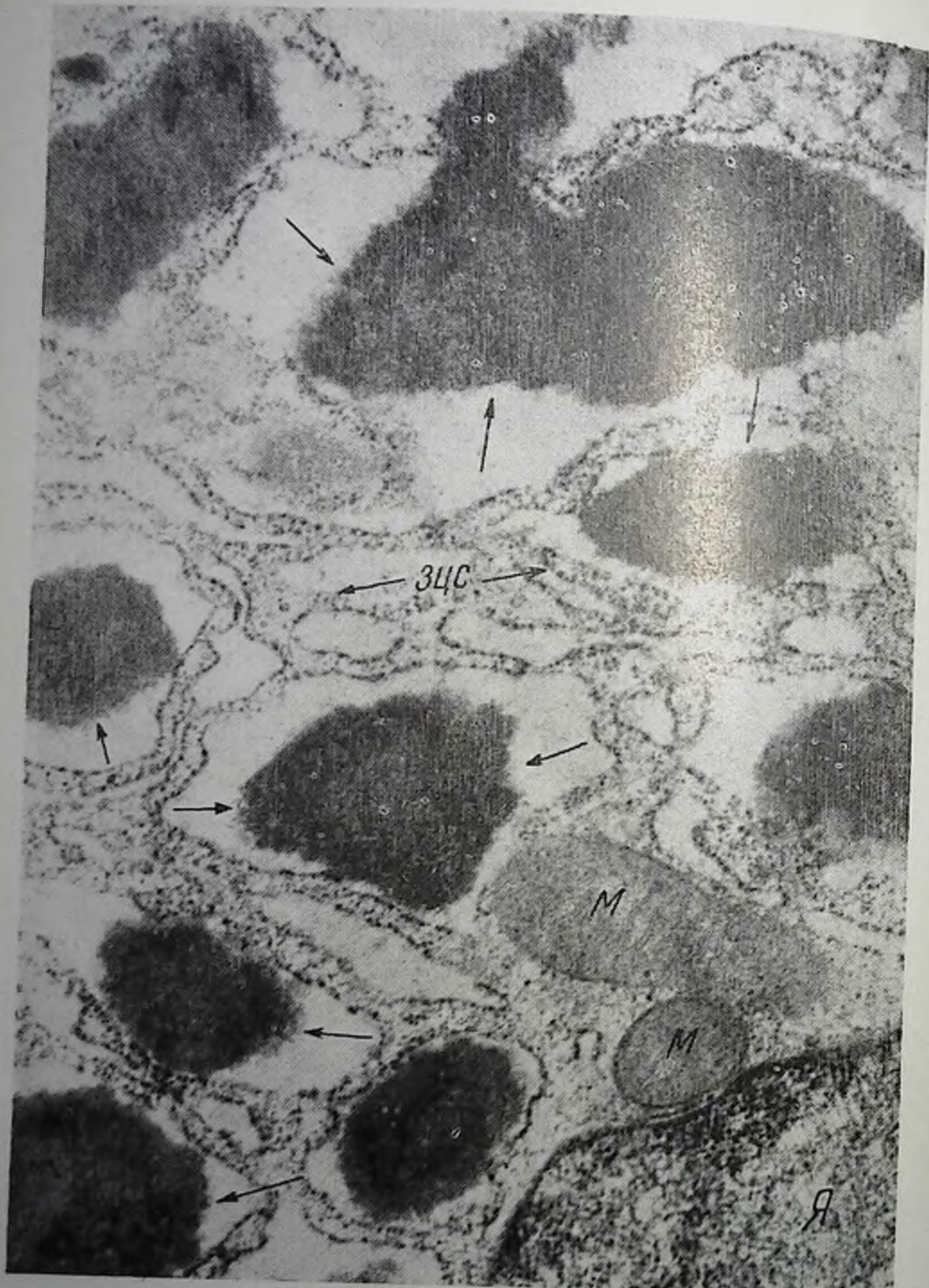


Рис. 32. Плазматическая клетка костного мозга человека. Тельца Русселя указаны стрелками. Ув. 35000.



Рис. 33. Плазматическая клетка костного мозга больного циррозом печени.  
Клазмацитоз (указан стрелками). Ув. 12500.



Рис. 34. Плазматическая клетка костного мозга человека. Миелиновые фигуры и процесс плазмацитоза. Ув. 35000.



Рис. 35. Макрофаг лимфатического узла кролика. Ув. 10500.



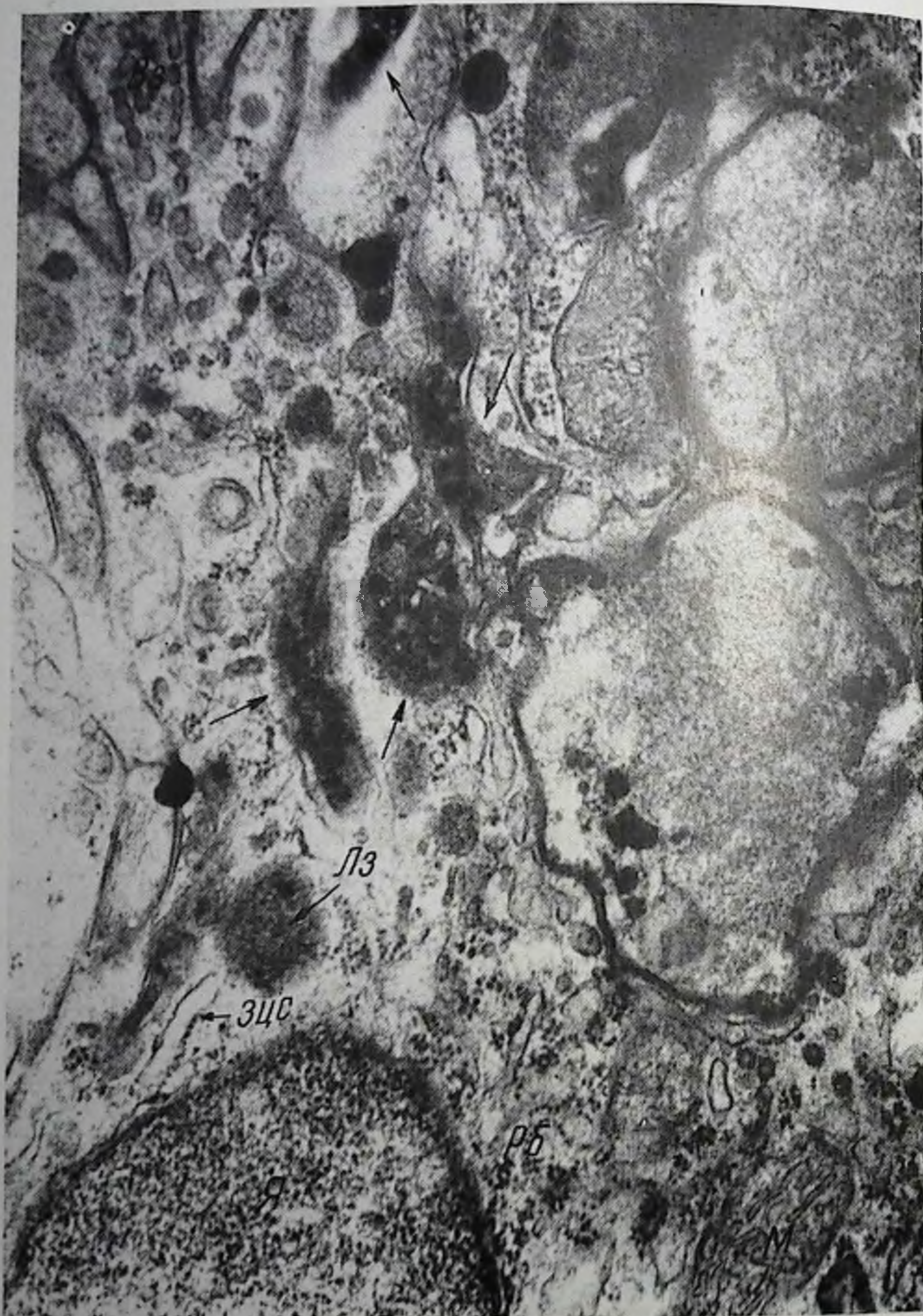


Рис. 36. Деструкция микробов (указана стрелкой) в цитоплазме макрофага тонкой кишки крыс при заражении сальмонеллами. Ув. 35000.



Рис. 37. Активность кислой фосфатазы в лизосомах макрофага костного мозга человека (указано стрелками). Реакция на кислую фосфатазу. Ув. 20000.

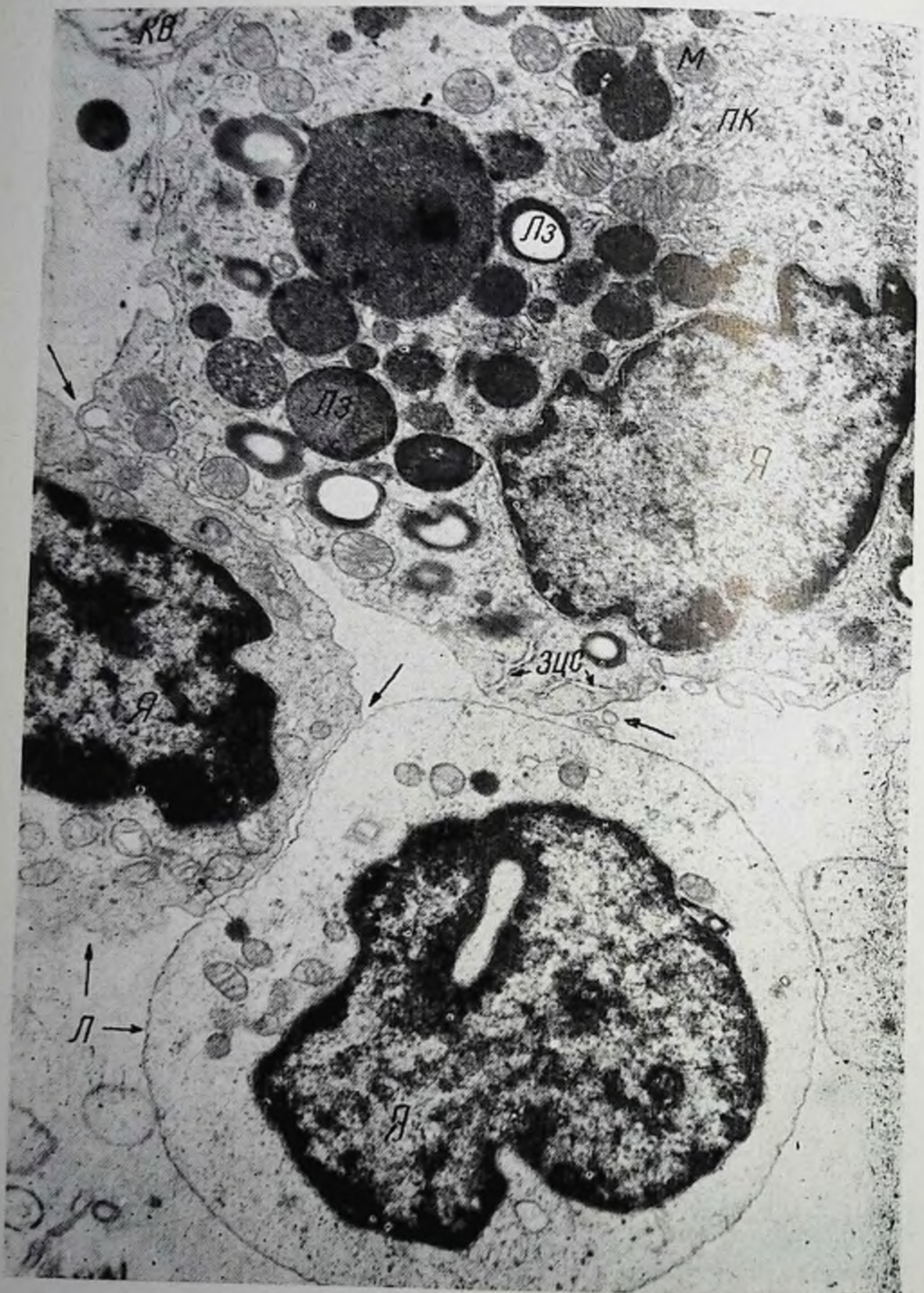


Рис. 38. Кооперация макрофага с лимфоцитами. Ув. 12500.



Рис. 39. Макрофаг костного мозга человека. Ув. 7500.

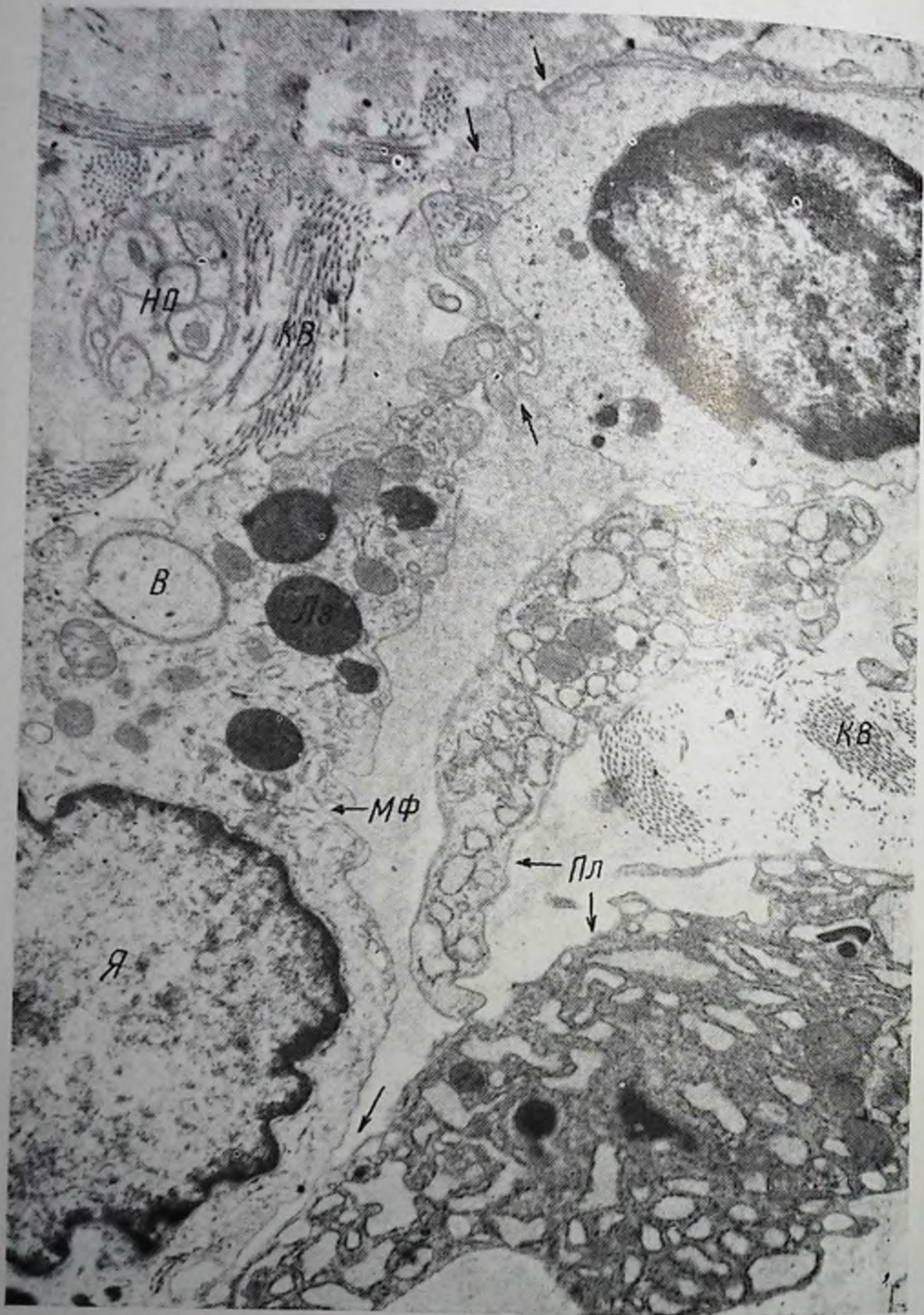


Рис. 40. Контакт макрофага с лимфоцитами и плазматической клеткой в строме толстой кишки человека при сальмонеллезе. Ув. 12500.



Рис. 41. Макрофаг селезенки крысы. Ув. 25000.

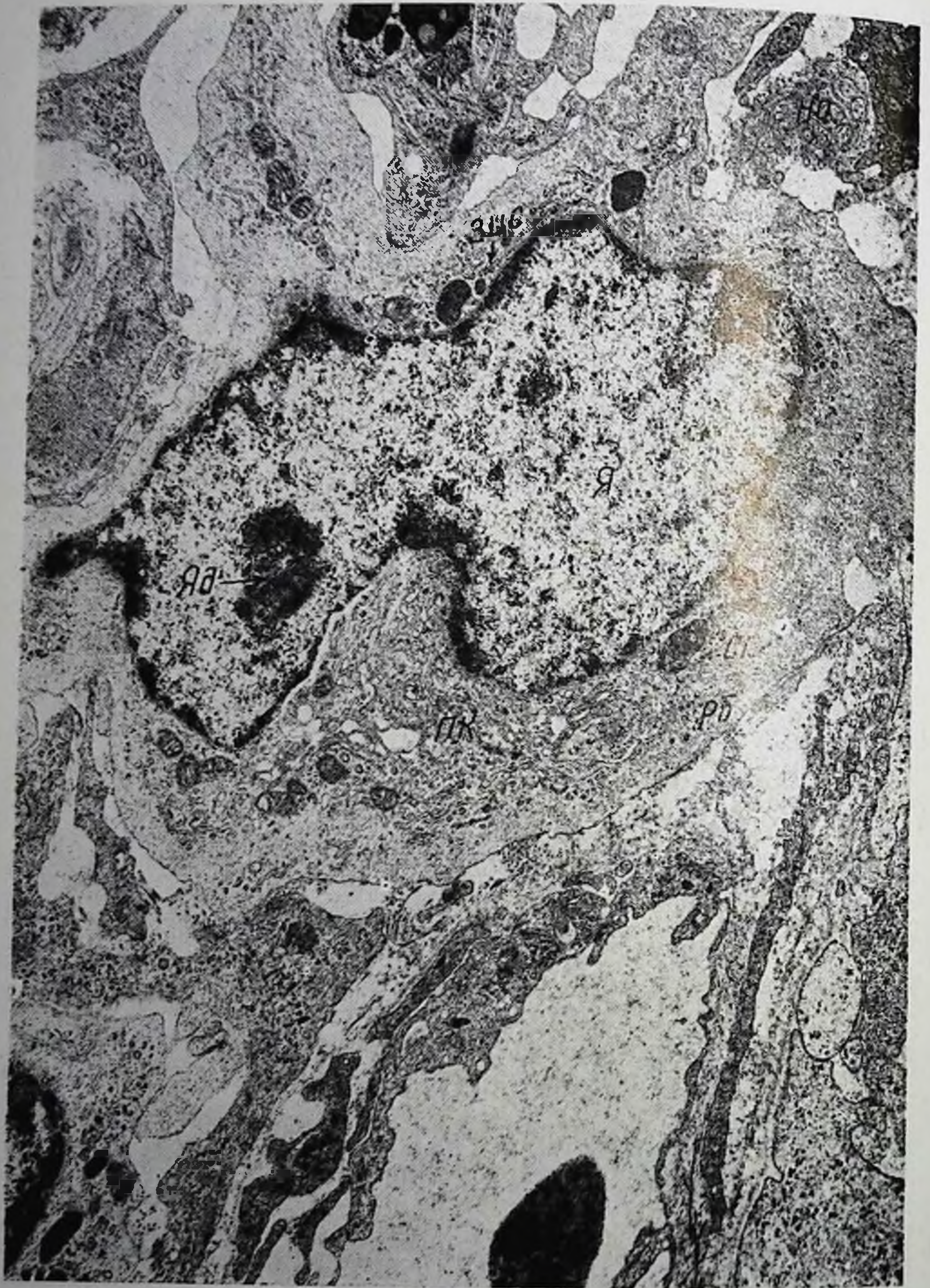


Рис. 42. Тканевой моноцит — предшественник макрофага в строме тонкой кишки крысы. Ув. 12500.



Рис. 43. Эозинофильные лейкоциты стромы тонкой кишки крысы в состоянии различной функциональной активности. Ув. 7500.



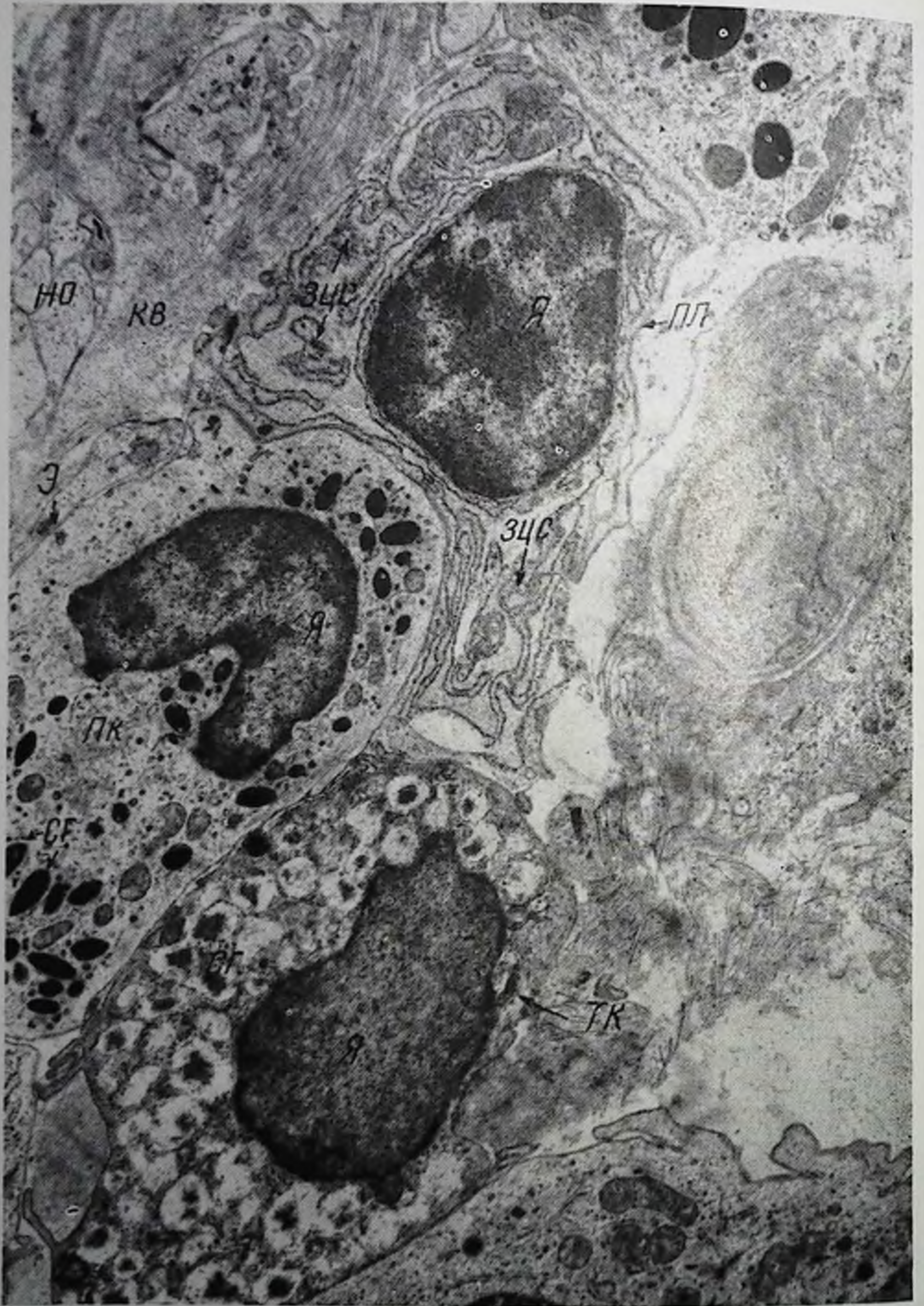


Рис. 44. Контакт эозинофильного лейкоцита с тучной и плазматической клеткой в строме толстой кишки крысы. Ув. 12500.



Рис. 45. Специфические гранулы эозинофильного лейкоцита стромы крипт толстой кишки крыс. Ув. 35000.

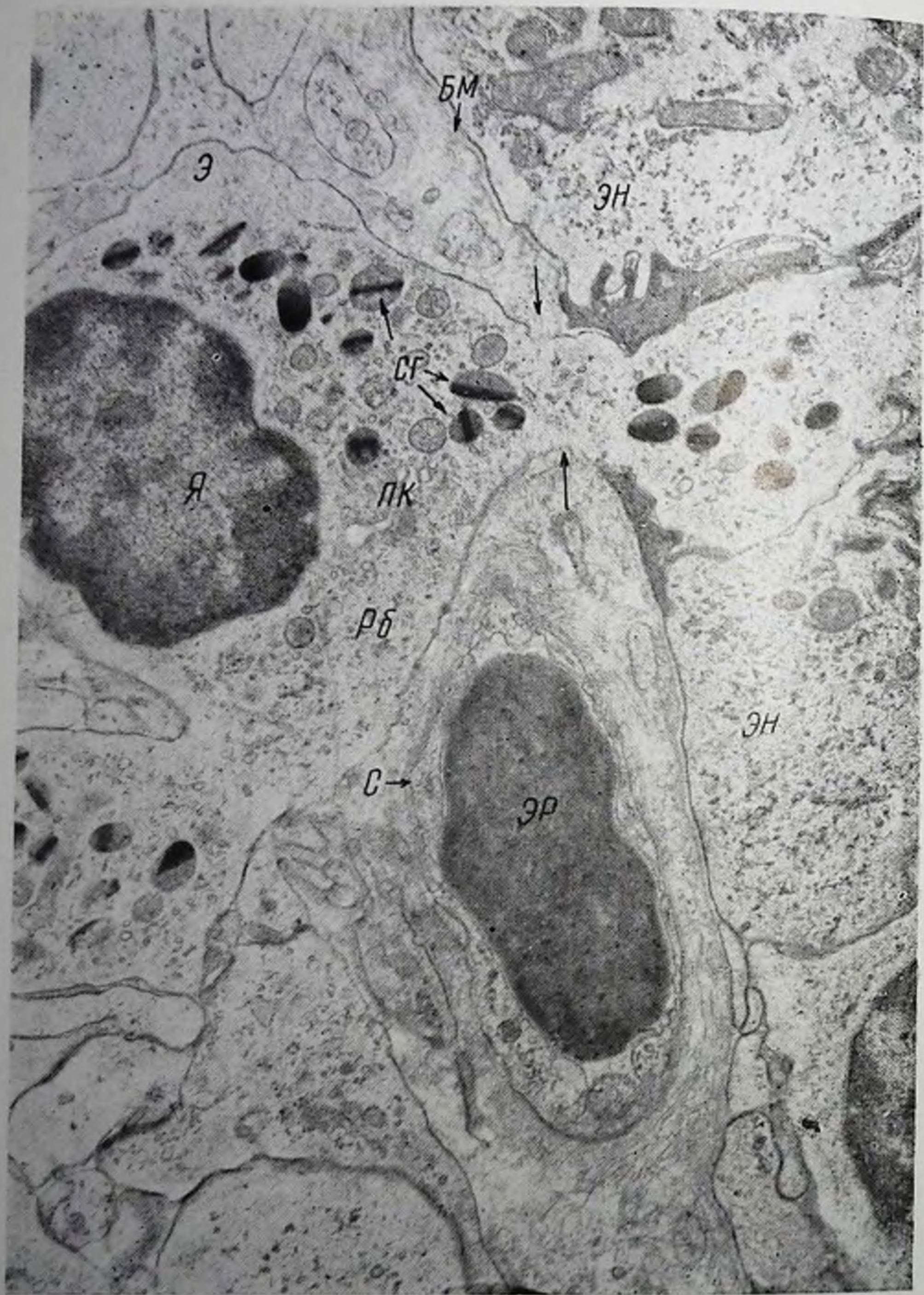


Рис. 46. Миграция эозинофильного лейкоцита из стромы в эпителиальный пласт тонкой кишки крысы. Ув. 12500.

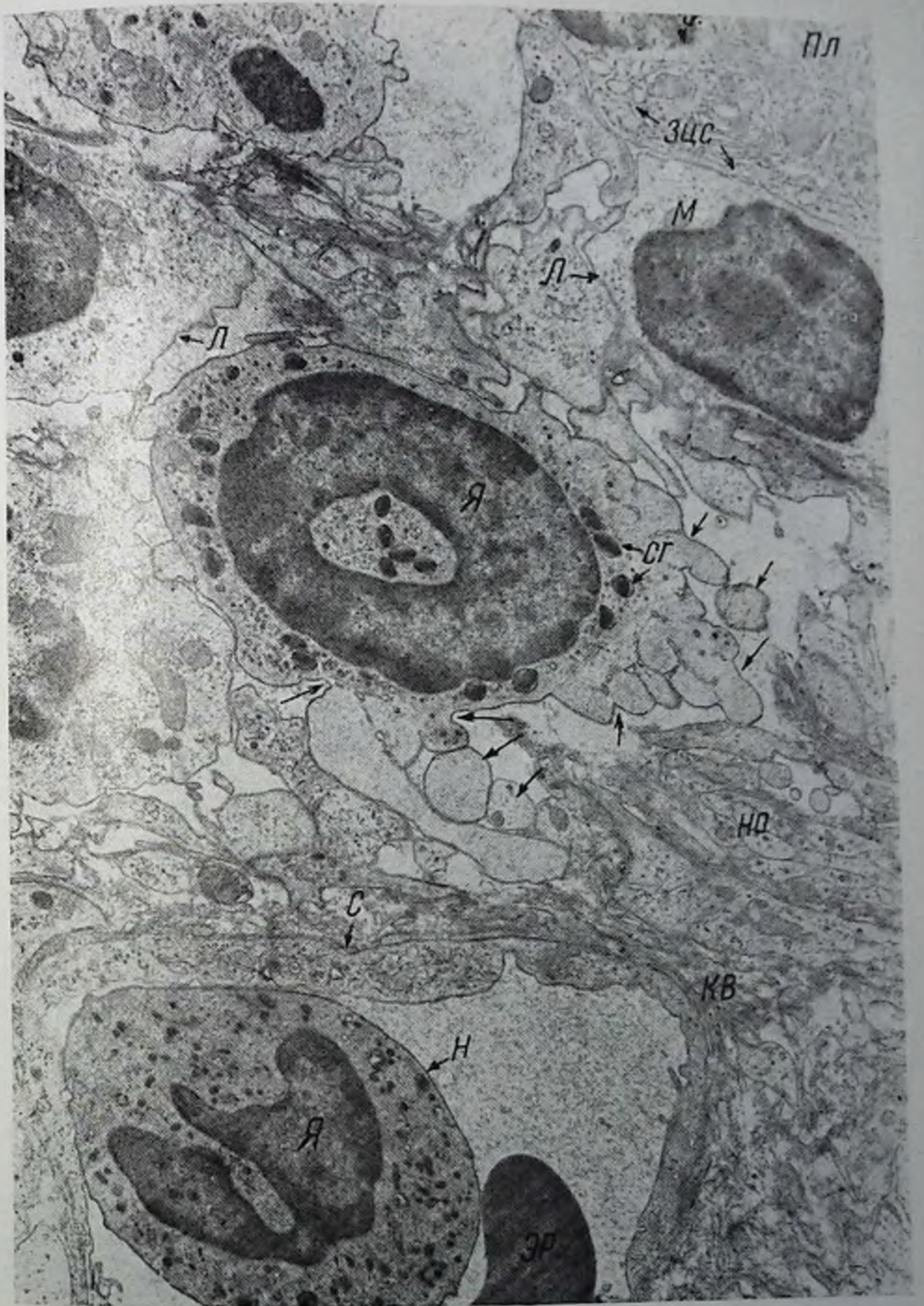


Рис. 47. Клазмацитоз (указан стрелками) эозинофильного лейкоцита в строме ворсинок тонкой кишки крысы. Ув. 12500.

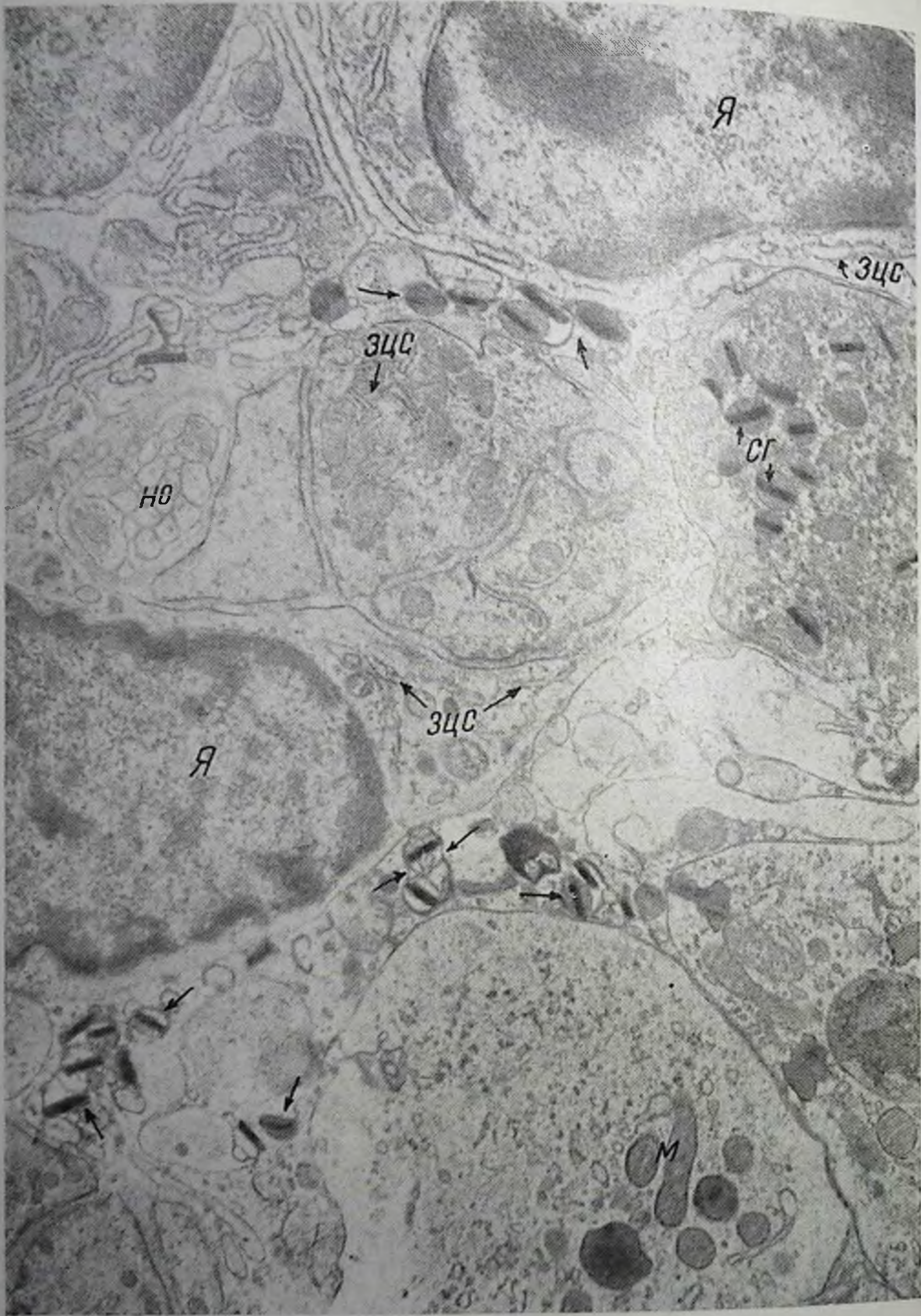


Рис. 48. Свободные эозинофильные гранулы в межклеточном пространстве стромы ворсинок тонкой кишки крысы. Ув. 12500.

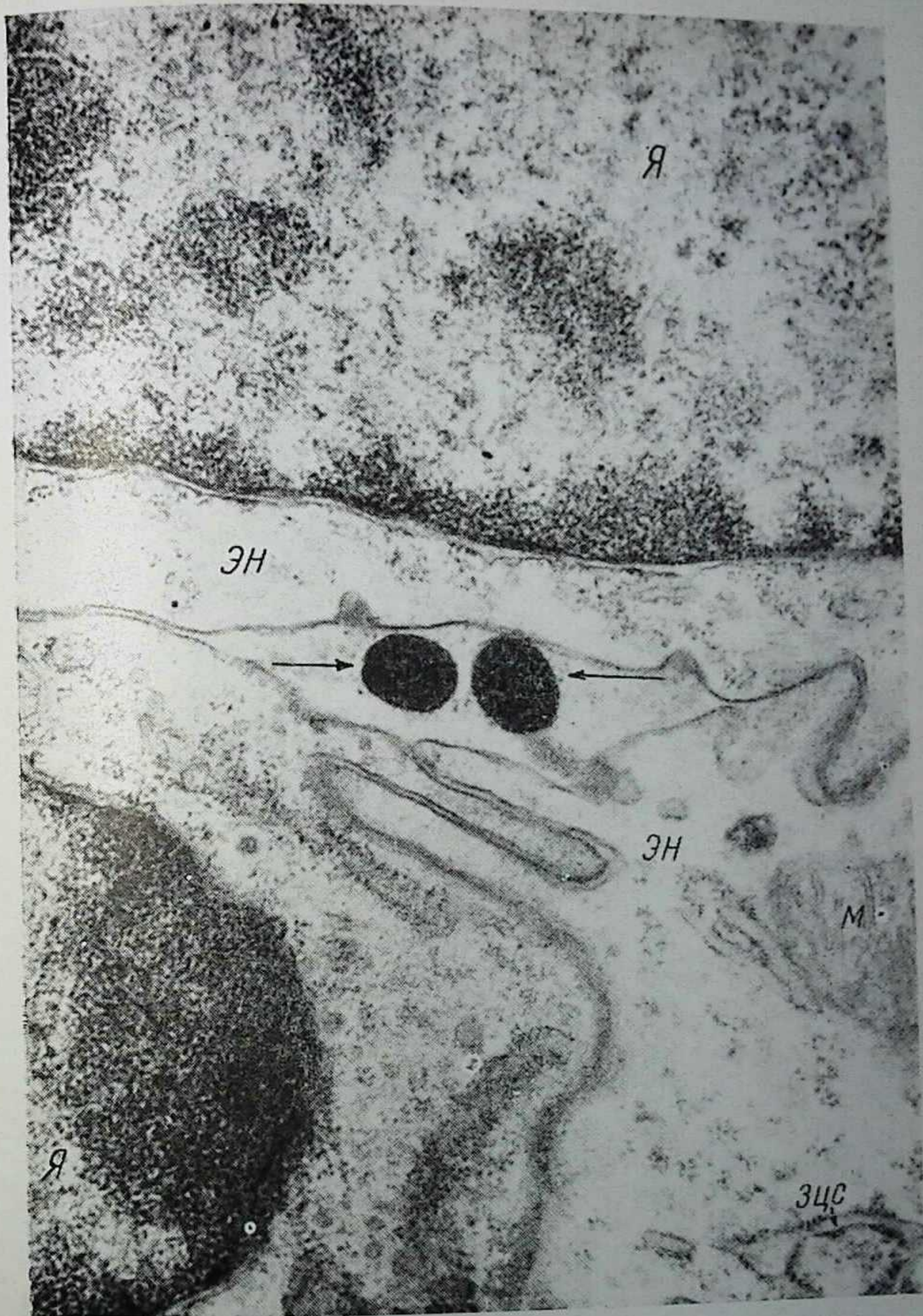


Рис. 49. Эозинофильные гранулы (указаны стрелками) в межклеточном пространстве эпителиального пласта ворсинок тонкой кишки крысы. Ув. 45000.

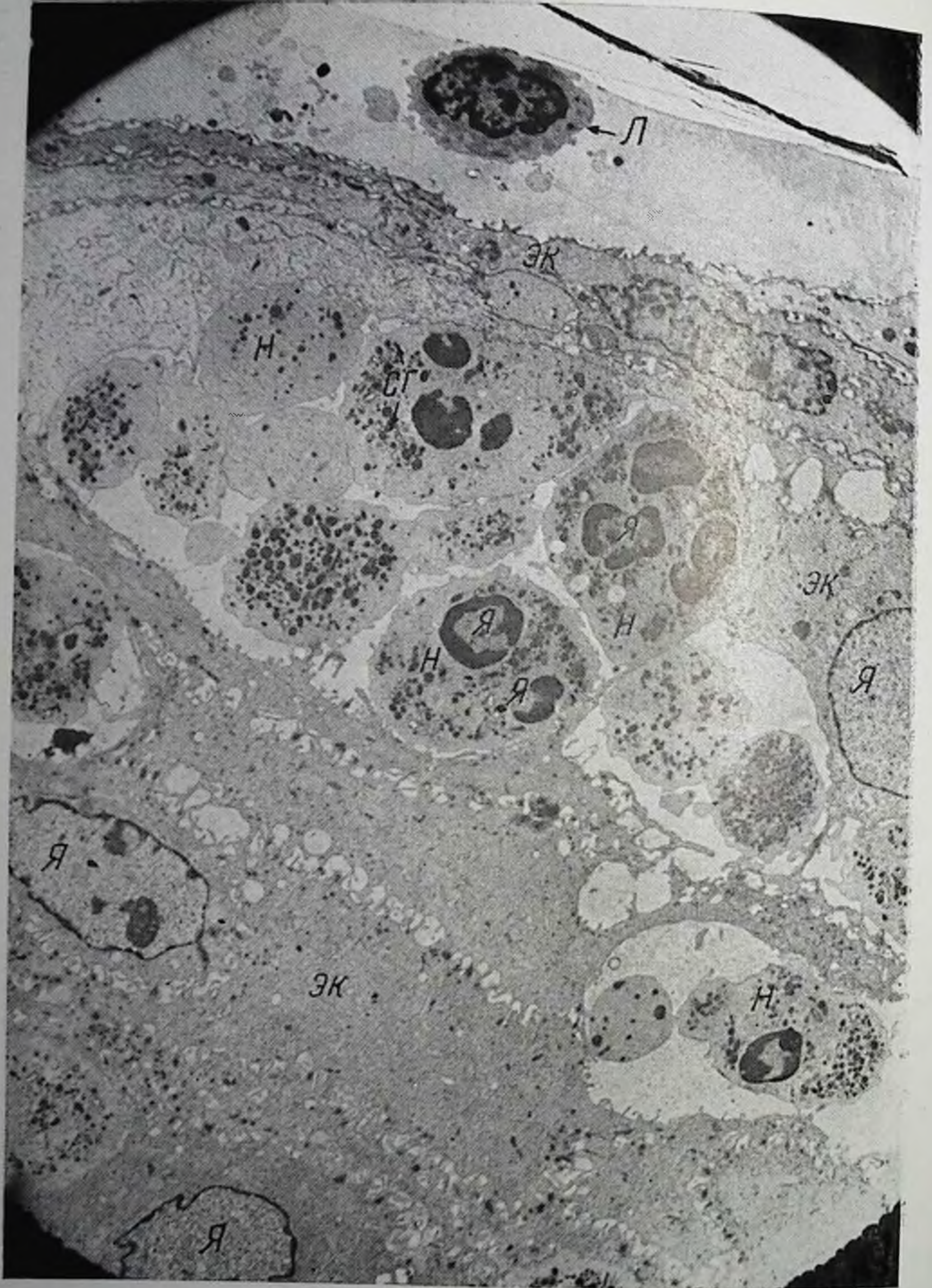


Рис. 50. Инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами эпителиального пласта небной миндалины человека при хроническом тонзиллите. Ув. 3500.



Рис. 51. Мигрирующий нейтрофильный лейкоцит в эпителиальном пласте небной миндалины человека при хроническом тонзиллите. Ув. 35000.





Рис. 52. Микроб в межэпителиальном пространстве и в цитоплазме эпителиальной клетки небной миндалины человека при хроническом тонзиллите. Ув. 75000.

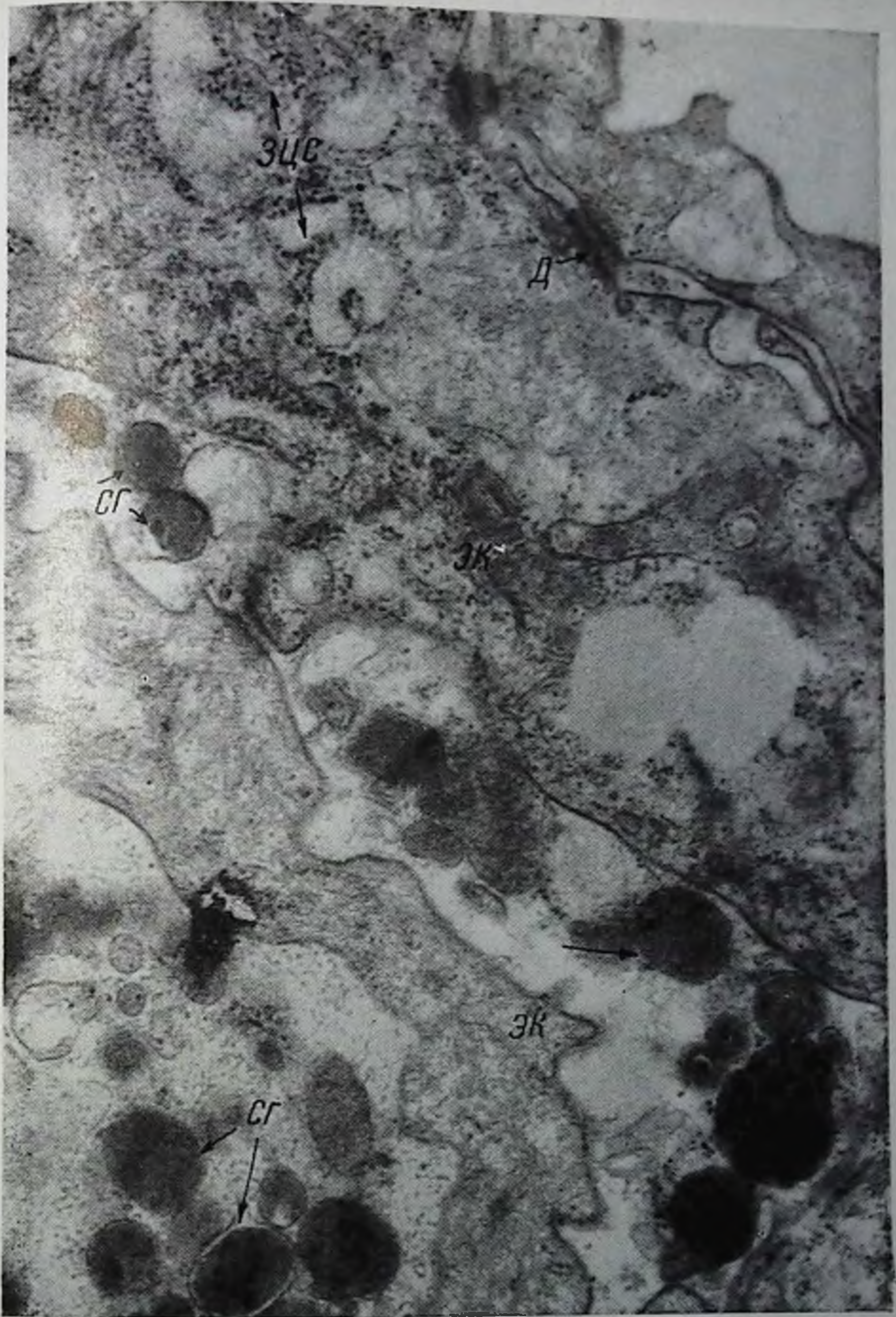


Рис. 53. Нейтрофильные гранулы в межклеточном пространстве эпителиального пласта небной миндалины человека. Ув. 35000.



Рис. 54. Нейтрофильные лейкоциты в просвете капилляра под базальной мембраной ворсинок тонкой кишки крысы при заражении сальмонеллами. Ув. 7500.

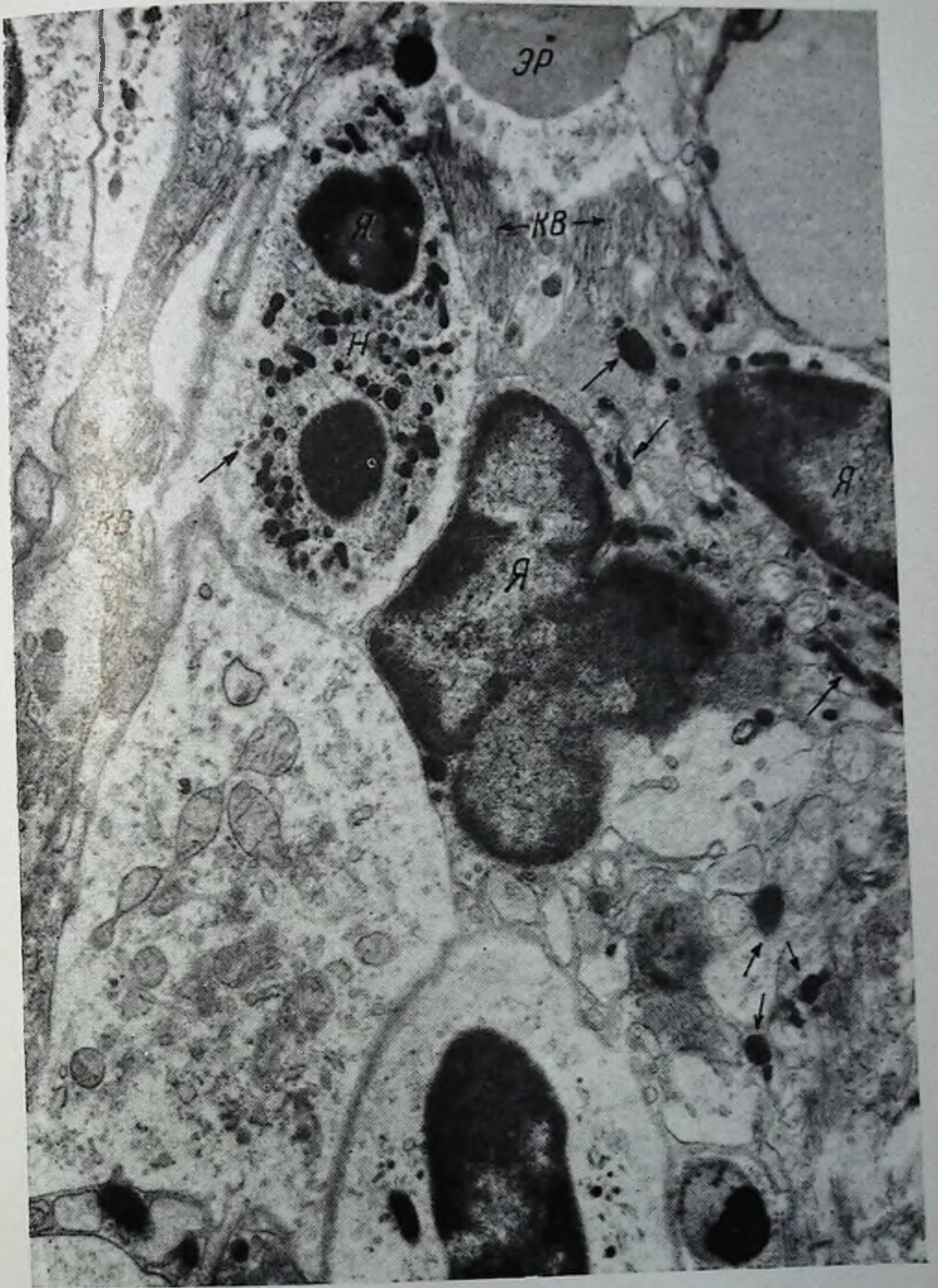


Рис. 55. Деструкция нейтрофильного лейкоцита и выход гранул в межклеточное пространство стромы ворсинок тонкой кишки крысы при сальмонеллезе. Ув. 12500.

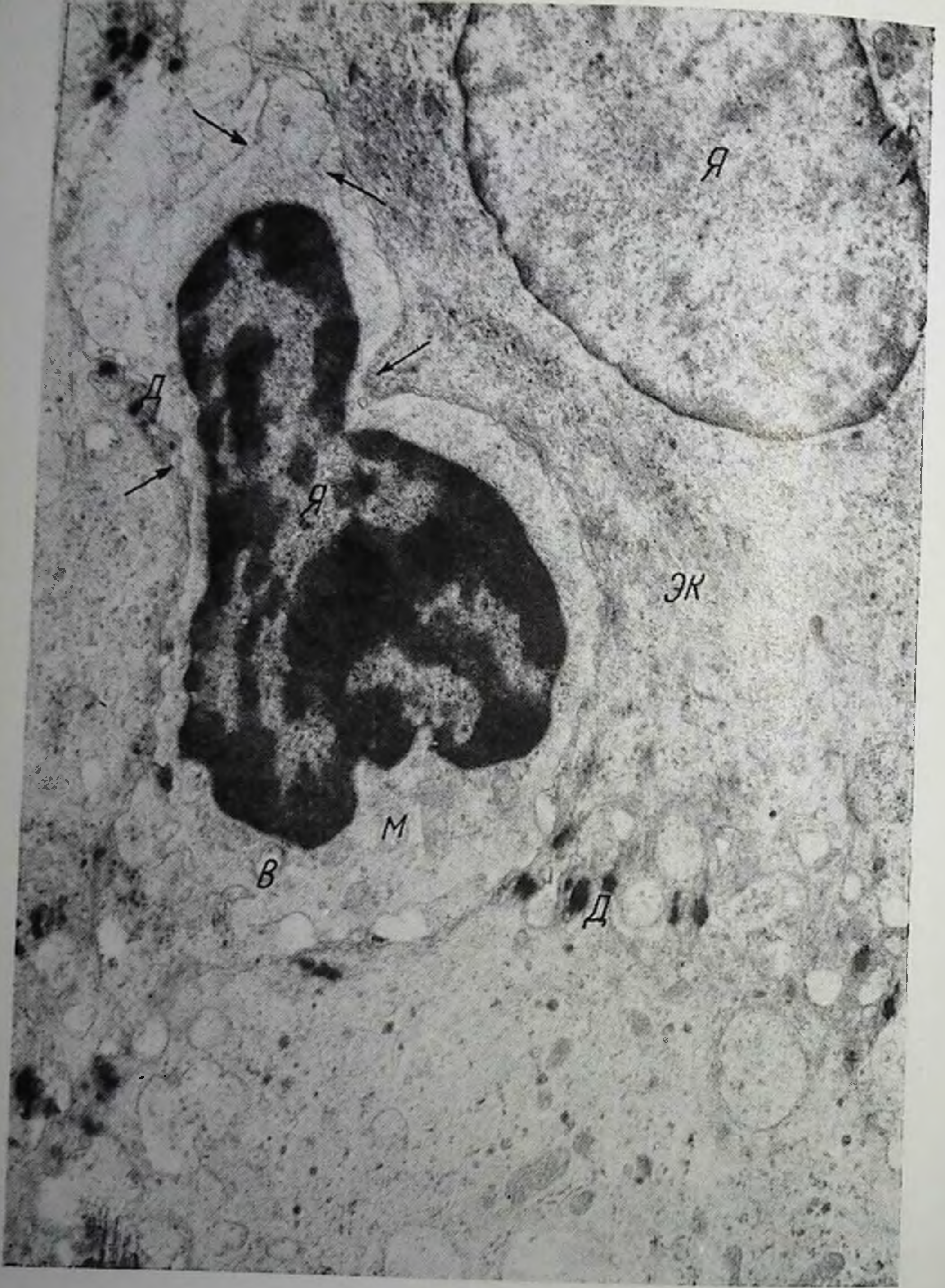


Рис. 56. Миграция лимфоцита в эпителиальном пласте небной миндалины человека при хроническом тонзиллите. Ув. 12500.



Рис. 57. Лимфоцит в эпителиальном пласте небной миндалины человека. Ув. 12500.



Рис. 58. Фагоцитоз и деструкция лимфоцита (указано стрелками) в цитоплазме макрофага небной миндалины человека. Ув. 12500.

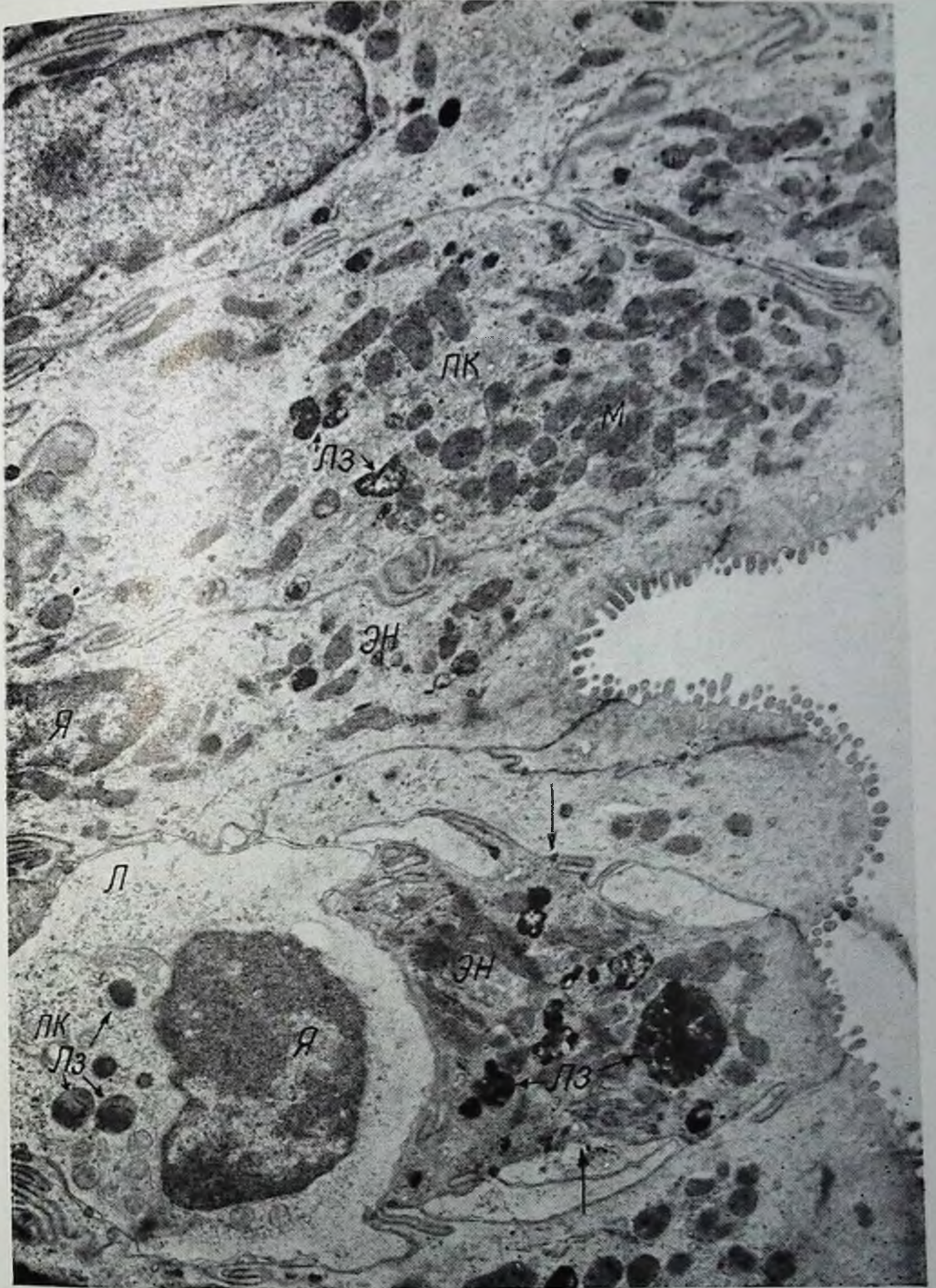


Рис. 59. Интраэпителиальный лимфоцит и деструктивно измененный энтероцит (указаны стрелками) толстой кишки крыс при шигеллезе. Ув. 12500.





Рис. 60. Интраэпителиальный лимфоцит крипт толстой кишки больного салмонеллезом. Ув. 35000.



Рис. 61. Интраэпителиальный лимфоцит тонкой кишки крысы при заражении салмонеллами. Ув. 12500.



Рис. 62. Взаимодействие интраэпителиальных лимфоцитов с просветом кишки у крыс-гнотобионтов через 18 суток после заражения холерой. Ув. 7500.

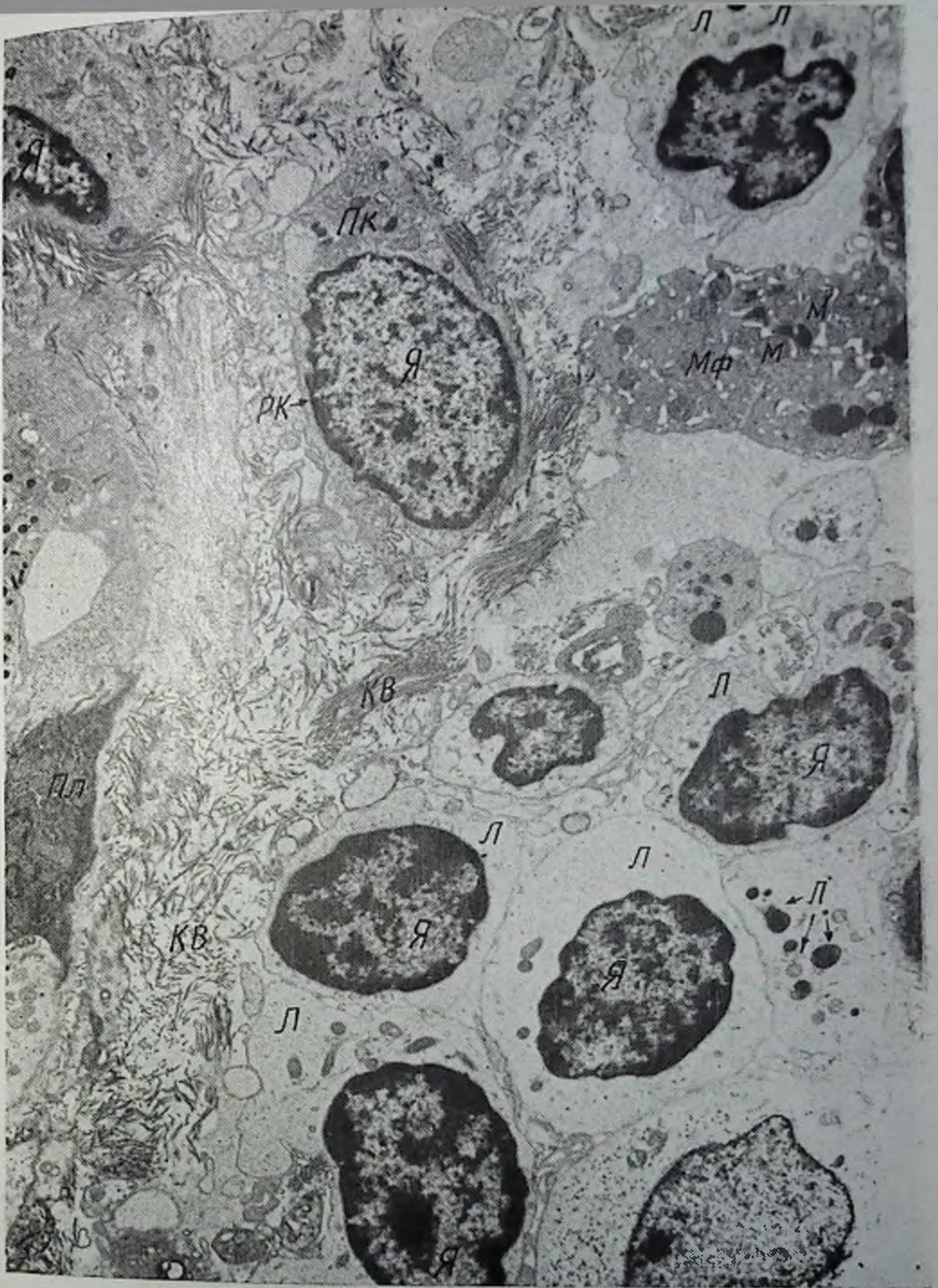


Рис. 63. Лимфоцитарный островок в строме крипт толстой кишки больного сальмонеллезом. Ув. 10000.

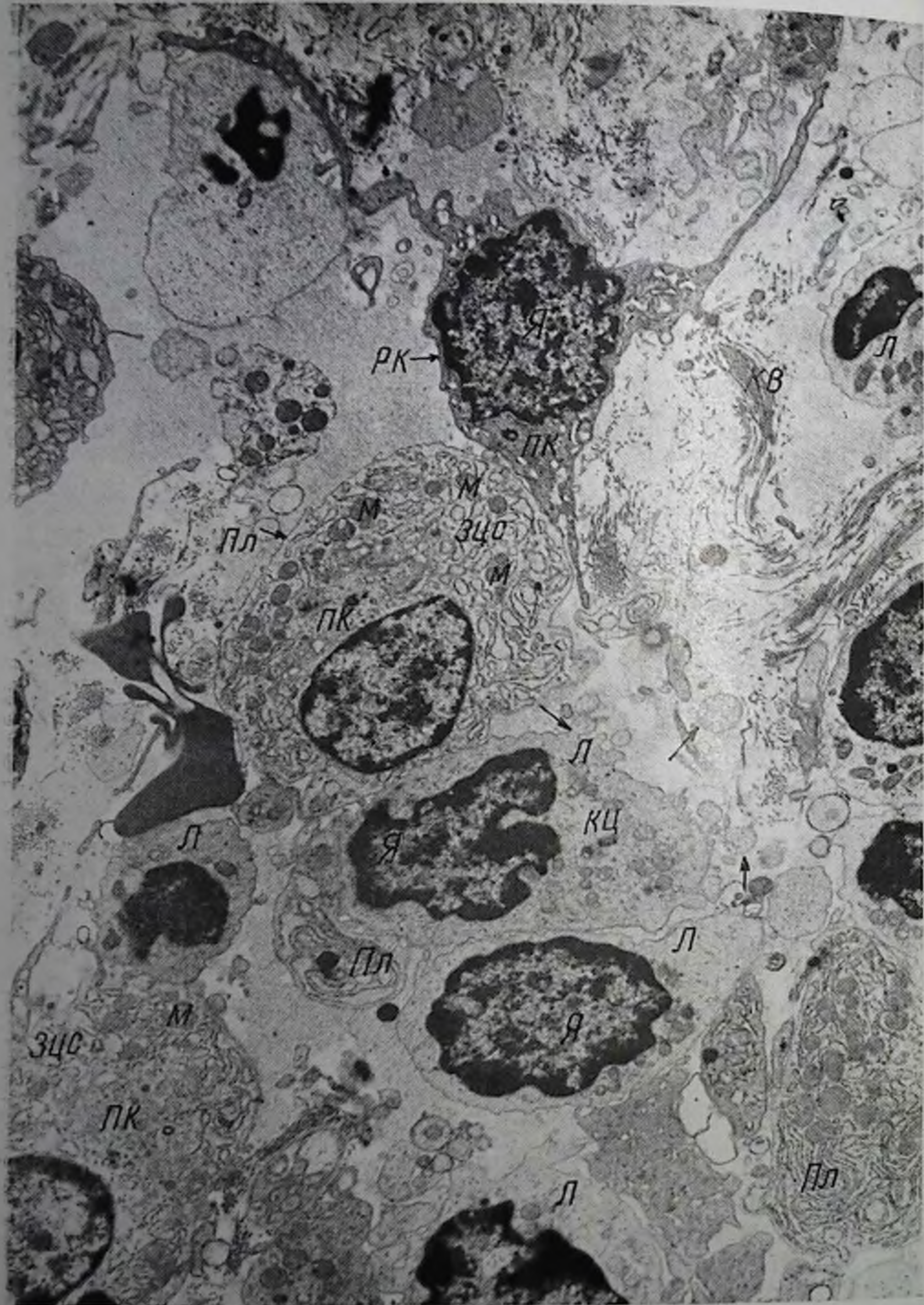


Рис. 64. Группа лимфоцитов и плазматических клеток в строме крипт толстой кишки больного сальмонеллезом. Ув. 10000.



